

T1495

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**OBEZ VE NONOBEZ SAĞLIKLI BİREYLERDE İNSÜLİN REZİSTANSININ  
HESAPLANMASINDA KULLANILAN İNDEKSLERİN KIYASLANMASI**

“

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHTAP ÇAKIR**

**2003 - ANTALYA**

**( Tezinden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir)**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Tez çalışmalarım sırasında bana her anlamda destek olan tez sorumlusu hocam Sayın Prof. Dr. Ümit Karayalçın'a, hocalarım Sayın Doç. Dr. Mustafa Kemal Balcı ve Sayın Yar. Doç. Dr. Hasan Altunbaş'a, Merkez laboratuvarı sorumlusu hocam Sayın Prof. Dr. Meral Gültekin'e, poliklinik hemşireleri Sayın Ayşe Yüncü ve Döndü Babür'e, Merkez laboratuvarında tez serumlarının çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar personeline, beni bugünlere getiren ve her zaman destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimle.

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	3
3. HASTALAR VE METOD	10
4. SONUÇLAR	12
5. TARTIŞMA	28
6. ÖZET VE SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	38

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, modern teknolojinin beraberinde getirdiği sedanter hayat tarzı ve yüksek kalorili gıda alımıyla beraber sıklığı tüm dünyada giderek artan bir hastalıktır. Bir zamanlar pasif olduğu sanılan adipoz dokunun, özellikle visceral kompartmanda birikiminin insülin rezistansı (İR) ile ilişkisinin ortaya konmasından sonra, obezite ile ilgili çalışmalar adipoz doku metabolizması üzerine yoğunlaşmıştır. İnsülin rezistansı tip 2 diabetes mellitusun (DM) önemli bir komponenti ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 DM'un etiyopatogenezinin aydınlatılması, prospektif ve epidemiyolojik çalışmaların yapılabilmesi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için, İR'nin ölçülmesi gerekliliği doğmuştur.

Normal glukoz homeostazisi için pankreas beta hücrelerinin glukoz zamanında ve yeterli insülin cevabı gereklidir. Bunun yanında, salgılanan bu insülinin karaciğer, kas ve periferel dokulardaki biyolojik etkisi de normal olmalıdır. Bu bağlamda İR, belli konsantrasyonda plazma insülinine karşı azalmış ve gecikmiş glukoz "uptake" ve metabolizması olarak tanımlanabilir. Plazma glukoz ve insülin konsantrasyonu arasında bir "feedback" döngü vardır; ancak her iki değişken sabit değildir ve aralarındaki ilişki lineer değildir. Plazma glukozunun yükselmesi ve buna cevaben insülin salgısının artması, insülin etkisine sekonder hücelere glukoz girişi ve kan glukoz düzeyinin düşmesi saniyeler içinde gelişen olaylardır. İnsülin rezistansı, devamlı değişen bu iki parametre arasındaki dinamik ilişkinin, belirli matematiksel formüller ile hesaplanması ile rakamsal bir değer olarak ifade edilebilir ve bu değerler altın standart yöntem olan öglisemik klemp ile kabul edilebilir korelasyon göstermektedir. Bu göstergede, üç temel hedef belirlenmiştir; 1. Açlık ve oral glukoz ile stimülasyon sonrası elde edilen plazma glukoz ve insülin düzeylerini içeren

formüllerle obez ve normal bireylerde İR'nın belirlenmesi 2. İnsülin rezistansı ölçüm yöntemi olarak, bu formüllerin tekrarlanabilir olup olmadığının araştırılması 3 Açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerini ilişkilendiren indekslerle, oral glukoz stimülasyonu sonrası elde edilen plazma insülin ve glukoz değerlerini ilişkilendiren indekslerin arasında bir korelasyon olup olmadığına bakılması.

## 2.GENEL BİLGİLER

Tip 2 DM pankreas beta hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonuna eşlik eden periferik insülin rezistansı ile karakterizedir. Sağlıklı kişilere göre tip 2 DM'lu kişilerde insülin konsantrasyonları daha yüksek olabilir. İnsülin rezistansına hipertansiyon, obezite ve dislipidemi sıklıkla eşlik etmektedir. Ancak bu parametrelerin varlığında İR mutlaka olmayabilir veya tam tersi bu özelliklerin hiçbirine sahip olmayan kişilerde İR görülebilir.

Bazı yazarlar tarafından İR yerine "insülin sensitivitesi" terimi de tercih edilmektedir. Çünkü insüline karşı rezistans dendiğinde insüline karşı normal cevabın ne olduğunun da tanımlaması gereği doğmaktadır. Bu noktada "normal insülin sensitivitesi" tanımlaması "normal insülin rezistansı" tanımlamasına kıyasla daha anlamlı bulunabilir.

İnsülin rezistansı deyimini ilk olarak, 1920'li yıllarda, glisemi kontrolü için yüksek doz insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastaları tanımlamakla kullanılmaya başlanmıştır. O dönemde İR mekanizmaları ve İR'nın tedavisi hakkında hiçbir fikir yokken, 1930'lu yıllarda Himsworth DM'lu hastalarda, yemek sonrası glisemi düzeyi ve tedavi amaçlı verilen insülin cevabını inceleyerek, insülin duyarlı ve insülin rezistan iki grup hastanın varlığından bahsetmiştir (1). Ancak İR kavramının, plazma insülin düzeylerinin ölçümüne dayanarak tanımlanması, 1968 yılında Yalow ve Berson tarafından olmuştur (2) Plazma insülin seviyelerinin ölçülmesi ile, obez ve

tip 2 DM'lu hastalarda, artmış insülin düzeyleri olduğu görülmüştür. Sonrasında ise, İR'nın hücrel ve moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve İR ölçümü, deneysel ve klinik araştırma bazında, üzerinde çok çalışma yapılan bir konu haline gelmiştir. İnsülin rezistansı fizyolojik olarak gebelik ve pubertede görülebildiği gibi, primer bir fenomen olarak veya bazı hastalıklara sekonder (akromegali, Cushing sendromu gibi) olarak gelişebilir.

İnsülin rezistansını tanımlarken hangi dokulardaki rezistanstan bahsedilmektedir? İnsülinin biyolojik etkileri her doku için farklı olarak değerlendirilebilir. Farklı dokularda insülin etkisine farklı düzeyde sensitivite olabilir ve bunlar arasında çok iyi bir korelasyon görülmeyebilir. İnsülinin periferde glukoz "uptake"i, KC'den glukoz çıkışının baskılanması veya yağ dokusunda hormon sensitif lipaz üzerine etkileri farklı olabilir. Çalışmamızda insülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri temel alınmıştır.

İnsülin rezistansının izole olarak ölçümü mümkün değildir. Bu nedenle, ölçüm yöntemini tanımlarken hangi koşullar altında gerçekleştiğini gözönünde bulundurmak ve buna göre sonucu yorumlamak uygun olur. İnsülin rezistansının bazal ve stimüle koşullarda olmak üzere farklı yöntemlerle ölçümü mümkündür. Ölçüm yöntemleri aslında temel olarak aynı amacı gütmesine rağmen, glukoz-insülin homeostazisinde temel aldıkları varsayımların farklılığı ile birbirlerinden ayrılmıştır. İnsülin rezistansı ölçümünde, 1979 yılında DeFronzo ve ark. tarafından tanımlanan, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (3). DeFronzo bu ölçüm yönteminde, büyük oranda karaciğer, az oranda böbrek yoluyla sağlanan endojen glukoz üretimini intravenöz insülin infüzyonu ile inhibe etmektedir. Bunun için önce yüksek doz sonra idame doz intravenöz insülin verilerek, yaklaşık 100  $\mu$ IU / mL civarında sabit tutulan bir

plazma insülin düzeyi sağlanmaktadır. Önceden hesaplanan sabit doz intravenöz insülin infüzyonu ve değişen hızlarda intravenöz glukoz infüzyonu ile kişi öglisemik tutulmaya çalışılır. Yüzyirmi dakika boyunca 5 dakika ara ile yapılan ölçümlerde glukozun metabolize olma hızı ve insüline doku duyarlılığındaki değişikliklerin zamana göre dağılımı hesaplanmaktadır. Glukoz infüzyon hızı plato çizmeye başladığında, İR'nın derecesi istenen kan glukoz konsantrasyonunu sabit tutmak için gereken glukoz miktarı ile ters orantılıdır. Aynı makalede önerilen hiperglisemik klemp tekniğinde ise, değişen hızlarda verilen intravenöz glukoz infüzyonu ile sabit yüksek düzeylerde tutulan glukoz düzeyleri sayesinde (böylece beta hücresine kontrollü glukoz uyarısı verilmiş olur), beta hücre cevabı, erken ve geç insülin sekresyonu ve metabolize olan toplam glukoz miktarı hesaplanabilmektedir. Klempin sonlarına doğru alınan plazma örneklerinden insülin ölçümü yapılır. Hipergliseminin idamesi için gereken glukoz infüzyonunun testin son 20-30 dakikasındaki ortalama insülin konsantrasyonuna bölünmesi ile de insülin sensitivitesi ölçülür. Böylece hiperglisemik klemp tekniği, tek bir testle hem beta hücre fonksiyonunu hem insülin sensitivitesini ölçmeyi mümkün kılar. Ancak klinik pratikte hiperglisemik ve öglisemik klemp teknikleri invazif, zor ve zaman alıcıdır. Bu dezavantajlar da, testlerin klinik ve araştırma alanında genel kullanımını zorlaştırmaktadır. DeFronzo'nun önerdiği bu yöntemden sonra, İR'nı değerlendirmek için, çok sofistike yöntemler kadar, açlık plazma glukoz ve insülin düzeyi ile ilişkili indeksler ve oral glukoz tolerans testine plazma glukoz ve insülin cevabını içeren formüller gibi daha basit metodları öneren çalışmalar yayınlanmıştır. Amaç, büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanılacak düzeyde pratik ama güvenilirlik açısından kompleks testlerden geri kalmayan ölçümler yapabilmektir. Açlık plazma glukoz ve insülin değerlerini temel alan formüllerden,

Matthews ve ark. tarafından 1985 yılında önerilen “homeostasis model assessment” (HOMA) indeksi (4) üzerinde en çok çalışma yapılan ve hiperinsülinemik klemp ile korelasyonu pek çok kez bakılan indekslerden biridir (5). Açlık plazma glukoz ve insülin konsantrasyonları biliniyorsa, bu matematiksel formülle hem insülin sensitivitesi hem beta hücre fonksiyonu hesaplanabilmektedir. İnsülin sekresyonu pulsatil olduğundan, beş dakika ara ile alınan üç örneğin (0., 5. ve 10.dk) ortalamasının alınması önerilmektedir. Bazı büyük epidemiyolojik çalışmalarda tek plazma glukoz ve insülin ölçümünün kullanıldığı da olmuştur (6,7). Örnekleme yapmak çok kolay olduğundan, HOMA yöntemi bireylerde zaman içinde İR'nin değişimini görmek açısından da kullanıma uygun bir yöntemdir. HOMA yöntemi ile elde edilen İR değerleri öglisemik klemp ile de iyi korelasyon göstermektedir

Ancak HOMA yöntemi ile ölçülen insülin rezistansı ve klemp ile elde edilen sonuçlar arasındaki korelasyon, lineer değil, hiperboliktir (8). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından, açlık ölçümlerinden elde edilen değerlerle glukoz klemp sonuçları arasındaki korelasyonu artırmak için, “linearizasyon sağlayıcı transformasyon”lar yapılabileceği öne sürülmüş, bu amaçla logaritmik ve resiprokal transformasyonlar önerilmiştir (8). Bu şekilde önerilen indeksler, kantitatif insülin duyarlılık indeksi (“QUICKI”)(9) ve Raynaud indeksidir (10). Açlık glukoz ve insülin değerlerinden elde edilen basit indekslerin bazı durumlarda geçerliliğinin azalacağı bilinmektedir. Örneğin, açlık insülini ve açlık glukoz / insülin oranı, hiperglisemik kişilerde İR ölçümünde geçerli olamamaktadır (11). Açlık glukozu diabetik bir kişide yüksek olacağından, açlık glukoz / insülin oranı insülin rezistansı olan ancak henüz hiperglisemi gelişmemiş bir kişiden daha yüksek yani normal bireye daha yakın çıkacaktır. Ayrıca, özellikle obez bireylerde ve bu bireylerden abdominal yağ dokusu fazla olanlarda görülen insülin klirensi varyasyonları, plazma



insülin değerleri ve insülin sekresyonu arasındaki ilişkiyi değiştirebilir (12). İnsülin rezistansını değerlendirmede, öglisemik klemp testi ile korelasyonu çok iyi olan güvenilir testlerden biri de, Bergman ve Cobelli tarafından tanımlanan sık örnekleme intravenöz glukoz tolerans testidir (13). Minimal model de denen bu test, insüline cevap olarak glukozun kaybolma hızına dayandığından kişide yeterli endojen insülin sekresyonunun olması gereklidir. Yaklaşık 3 saatlik bir zaman diliminde alınan 25 kan örneği glukoz ve insülin ölçülerek, bir bilgisayar programı ile analiz edilmektedir. Bundan başka, “continous infusion of glucose with model assessment” - CIGMA (14) ve kısa insülin tolerans testi (15) de önerilen ölçüm yöntemleri arasındadır. Altın standart yöntemle iyi korelasyon gösteren bu yöntemlerin de dezavantajı invazif ve zaman alıcı olmalarıdır.

Bunun yanında, fizyolojik olarak yemeği taklit edeceği düşünülerek, basit bir stimülasyon testi olan oral glukoz tolerans testinden (OGTT) elde edilen indeksler de türetilmiştir. Bunlar arasında ISI-composite indeksi (16), Drivsholm indeksi (17), Belfiore indeksi (18), Si2h indeksi (19), Cederholm indeksi (20) gibi farklı matematiksel formüller bulunmaktadır. OGTT'den elde edilen değerleri kullanan bu formüllerin ortak özelliği bazı varsayımlara dayanıyor olmalarıdır. Bunlar; post-absorbif durumda glukoz “uptake”inin sadece insüline bağımlı dokularda olduğu, endojen glukoz üretiminin hepatik glukoz üretimine eşit olduğu ve hepatik insülin sensitivitesinin periferal insülin sensitivitesine eşit olduğu varsayımlarıdır (16). Ayrıca intravenöz glukoz infüzyonu ile oral yoldan glukoz verilmesi aynı değildir. Oral yoldan glukoz verilmesi intravenöz yöntemle göre, insülin sekresyonunda ve periferal glukoz harcanmasında belirgin modifikasyonlar yapmaktadır.

Önceleri İR'nın güvenilir ölçümünde plazma insülin düzeylerinin ölçümünün güvenilirliği de bir problemken, “poliklonal assay”lerin yerine

proinsülin ile çapraz reaksiyon vermeyen spesifik "assay"lerin kullanımı ile bu problem ortadan kalkmıştır. Bu durumda geriye sadece kullanılan ölçüm yöntemlerin gerçeği ne derece yansıttığı, yani altın standart yöntem olan hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile ne derece korelasyon gösterdiği ve tekrarlanabilir olup olmadıkları sorusu kalmaktadır. Şimdiye kadar bu soruya cevap arayan çalışmalar yapılmıştır (5, 8, 21, 22, 23, 24, 25, 26). İki testin kıyaslanabilmesi için mutlaka bireyler arası varyasyon, birey-içi varyasyon ve testler arası korelasyon bakılması gereklidir. Bu çalışmaların çoğunda araştırılan indeksler altın standart yöntemle veya minimal modelle kıyaslanmıştır. Testler İR açısından geniş bir aralığı temsil etmek üzere, normal glukoz toleransından tip 2 DM'a giden spektrumdaki hastalara mükerrer sayıda yapılmıştır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş, kimi çalışma tarafından bazı indeksler tekrarlanabilir bulunurken, kimi çalışmalarda belli hasta gruplarında (örn. sağlıklı) belli indekslerin tekrarlanabilirliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır (22). Sonuç olarak, hangi indekslerin normal glukoz toleransından, glukoz intoleransı ve diabete giden spektrumda obez veya normal vücut kitle indeksine sahip olan hastalarda güvenilir ve tekrarlanabilir olduğu sorusunun cevabı net değildir.

İnsülin rezistansı ölçümünde kullanılan indekslerde diğer bir sorun ise, fizyolojik açıdan düşünüldüğünde, açlık ve stimülasyon sonrası plazma glukoz ve insülin değerlerini kullanarak yapılan İR hesaplarının farklı sonuçlar verme ihtimalinin olmasıdır. Çünkü açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerini karaciğerdeki glukoneogenesis ve pankreastan salınan bazal insülin miktarı oluştururken, stimülasyon sonrası oluşan düzeyleri etkileyebilecek pek çok parametre vardır. Glukozun emilim farklılıkları başta olmak üzere, salınan gastrointestinal hormonlar, nöral stimülasyon, pankreasın stimülasyona cevabı ve

insülin rezervi, periferik dokularca insülinin kullanımı gibi çeşitli değişkenler stimülasyon sonrası plazma glukoz ve insülin düzeylerini tayin eder. Böylece insülin düzeyi sadece glukoz bağımlı bir parametre olmaktan uzaklaşır. Benzer şekilde glukoz düzeyleri de tamamen insüline bağlı olmayan bir şekilde, gastrik boşalma ve absorpsiyonla da bağlantılı olarak değişir. Bu nedenle, açlık ve tokluk parametrelerinin birbiri yerine tercih edilmesi çok uygun olmayabilir. Açlık ve tokluk indeksleri plazma glukoz ve insülin ilişkisinin farklı ama birbiriyle ilişkili yönlerini ele alan kavramlardır demek de yanlış olmaz. Bu nedenle, ideal bir indeks ararken, kıyaslamaları altın standart yönteme ek olarak, açlık parametrelerini kullanan indeksler veya stimülasyon sonrası parametreleri kullanan indeksler arasında yapmak daha makul olabilir.

Obezite ile indüklenen İR'nı, hem total adipöz doku miktarı hem de dağılımı etkiler. Viseral ve derin subkutan adipöz dokular İR ile yakın ilişkilidir. Obezite ile ilişkili İR'nın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, yağ dokusunun patogeneizde merkezi bir yerde olduğunu gösteren bulgular vardır. Yakın zamana kadar adipositlerin enerji homeostazisinde pasif bir rol oynadığı ve obezitenin kronik pozitif enerji dengesinin bir sonucu olduğu düşünülürdü. Ancak, leptinin de keşfiyle, adipoz dokunun enerji dengesinde önemli endokrin fonksiyona sahip bir organ olduğu anlaşılmıştır. Leptine ek olarak, adipoz dokudan salınan ve glukoz homeostazisini direk veya indirek yolla etkileyen pek çok sitokin ve protein (adiponektin, rezistin, TNF-alfa, adipsin, plazminojen-aktivatör-inhibitör, açılasyon stimüle eden protein, IL-6, agouti protein, transforming growth faktör- $\beta$ , angiotensinogen, adipophilin) de bulunmuştur (27). Plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyleri, açlıkta ve postprandial dönemde, obez ve İR sendromu olan kişilerde, normal kontrollerden daha yüksek bulunmaktadır. Prospektif çalışmalar yüksek

plazma SYA düzeylerinin tip 2 DM açısından bağımsız prediktör olduğunu gösterdiğinden, adipöz dokudan SYA salınımının düzeyi önemlidir. Sadece yağ dokusunda değil, karaciğer ve kas dokusunda da, bozulmuş yağ depolanması ve mobilizasyonu, İR'nın patogenezinde suçlanan faktörlerdir (28).

### 3. HASTALAR VE METOD

Bu çalışma, Haziran 2001 - Haziran 2002 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 21 obez kadın hastada ve 14 sağlıklı kadında yapılmıştır. Obez grubun yaş ortalaması  $29.9 \pm 7.6$  yıl, sağlıklı grubun ise  $27.3 \pm 6.8$  yıl idi. Obez grubun ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $37.7 \pm 6.3$   $\text{kg/m}^2$ , normal grubun  $21.5 \pm 1.0$   $\text{kg/m}^2$  idi. Obez kadınlar, obezite nedeniyle polikliniğe başvuran ve daha önce bu nedenle herhangi bir ilaç kullanmamış olan hastalardan seçildi, normal kilodaki kadınlar ise hastane personeli ve öğrencilerden seçildi.

Tüm kadınlar en az üç aydır diyet yapmıyordu. Açlık kan şekeri  $\geq 110$  mg / dl, birinci derece yakınında DM öyküsü, pulmoner, hepatik, kardiyak, renal hastalığı veya bilinen kronik hastalığı, hipertansiyonu, hiperlipidemisi, menstruasyon düzensizliği, sekonder obezitesi, glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olan kişiler çalışmaya alınmadı. Ayrıca OGTT sonrası 2. saat kan şekeri  $140$  mg/ dl üzerinde saptanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda açlık plazma total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, TG, C-peptid, ürik asit düzeyleri bakıldı. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçüldü. Kilo ölçümü sırasında hastaların üzerinde hafif kıyafetler vardı ve ayakkabıları çıkartıldı. VKİ, kilo (kg) / boyun karesi ( $\text{m}^2$ ) olarak hesaplandı. Bel çevresi alt kosta kenarı ile iliak çıkıntı arası hattın ortasından ölçüldü. Kalça çevresi büyük trokanterlerin üzerinden geçen en geniş çaptan ölçüldü. Bu ölçümlerden bel

/ kalça oranı hesaplandı. Hipertansiyon tanısı için, klinikte yapılan 3 ölçümün yanı sıra hastalardan haftalık kan basıncı çizelgesi istendi. Vücut yağ oranı ve vücut yağ ağırlığı bioempedansmetre ile ölçüldü (Omron, BF302, Portable body fat monitor, Omron Health Care Europe B: V., Hofddorp, Germany). Tüm hastalara, 10-12 saatlik açlık sonrası, sabah saat 8:30'da kan örnekleri alınmaya başlandı. Test öncesi antekübital vene polietilen kateter yerleştirildi. Açlık testleri için 0., 5. ve 10. dk da ve -30 dk, -15. dk, 0. dk da kan örneği alındı. 75 gram glukozun 250 ml. su içinde eritilip, içirilmesi sonrası 30., 60., 90., ve 120 dk da kan örnekleri alındı. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra topluca çalışılmak üzere -70°C'de saklandı. Tekrarlanabilirlik bakılması için aynı testler 1 hafta sonra tekrar yapıldı. Bu dönemde hastalara herhangi bir diyet uygulanmadı.

Tüm örneklerde plazma glukoz ve insülin düzeyi ölçüldü. Plazma glukozu, glukoz oksidaz yöntemi ile (Roche Moduler, Hitachi, Japan) ölçüldü. Plazma insülin ölçümü kemilüminesan assay ile (Immulite 2000, DPC, USA) ölçüldü.

Hesaplamalarda açlık plazma ve insülin düzeylerinin kullanıldığı formüller; HOMA indeksi: (Açlık glukoz x açlık insülin) / 22.5 (4), QUICKI indeksi: 1 / [log (I) + log (G)] (9); log HOMA; Sib:  $10^8 / (\text{insülin} \times \text{glukoz} \times \text{VD})$ , VD: 150 ml / kg. vücut ağırlığı (19); Raynaud indeksi: 40 / İnsülin (10); logİnsülin ve açlık Belfiore indeksi:  $2 / [(\text{İnsülin} \times \text{glukoz}) + 1]$  (18) idi. Açlık Belfiore indeksinin hesaplanmasında, orjinalinde önerildiği şekilde, yapılan ölçümler sonucu elde edilen değerlerin "ortalama normal değer"e bölünmesi ile elde edilen rakamlar, insülin ve glukoz değerleri yerine kondu. Ortalama normal değer, normal grubun açlık plazma insülin ve glukoz değerlerinin ortalamasının alınması ile bulundu.

Oral glukoz stimülasyonu sonrası ölçülen plazma glukoz ve insülin düzeylerini kullanan formüller; ISI-composite indeksi:  $10000 / \sqrt{(\text{açlık glukoz} \times \text{açlık$

insülin)x(ortalama OGTT glukoz x ortalama OGTT insülin konsantrasyonu)] (16); Drivsholm indeksi: AUC glukoz / AUC insülin (17); Si2h indeksi:  $10^8 / (2. \text{ saat insülin} \times 2. \text{ saat glukoz} \times \text{VD})$  (19); Cederholm indeksi:  $[(75,000 + (\text{Glukoz}_0 - \text{Glukoz}_{120}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times \text{vücut ağırlığı}] / [120 \times \log(\text{İnsort}) \times (\text{Glukort})]$  (20) ve Belfiore indeksi:  $2 / [(AUC \text{ İnsülin} \times AUC \text{ glukoz}) + 1]$  (18) idi. Belfiore indeksi hesaplanırken, AUC insülin ve AUC glukoz değerleri olarak, yazarın önerdiği şekilde, hesaplanan AUC insülin ve AUC glukoz değerleri “ortalama normal AUC değerleri”ne bölünerek elde edilen rakamlar kullanıldı. Ortalama normal AUC değerleri, normal grubun AUC glukoz ve AUC insülin değerlerinin ortalaması alınarak bulundu. İnsülinin ilk 30 dakikada yaptığı piki tanımlayan insülinojenik indeks hesaplanmasında,  $(\text{delta ins}_0 - \text{ins}_{30} / \text{delta glu}_0 - \text{glu}_{30})$  formülü kullanılmıştır.

İstatistiksel analizde; obez ve normal grubun temel özelliklerinin kıyaslanmasında, iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (independent samples t-test) kullanıldı. Obez ve normal grupta 1 hafta arayla yapılan aynı testin kıyaslanmasında, iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi kullanıldı (paired samples t-test). Değişkenler arası ilişkiler korelasyon katsayısı ile bakıldı. Eğri altında kalan alan hesabında “trapezoidal kural” kullanıldı (29).

#### 4. SONUÇLAR

Çalışma grubu 21 obez, 14 sağlıklı nonobez kontrol üzere toplam 35 bireyden oluşmaktaydı. Temel özellikler açısından değerlendirildiğinde, yaş, total kolesterol, LDL kolesterol ve açlık plazma kortizolü açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Ancak kilo, VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), plazma HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, C-peptid, ürik asit, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi açısından aralarında anlamlı fark olduğu ve daha düşük olan HDL kolesterol hariç, hepsinin

obez grupta daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 1). Burada dikkat çekilmesi gereken bir nokta, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), plazma VLDL kolesterol, trigliserid, C-peptid, açlık kan şekerinin normal sınırlarda olmasına rağmen obez grupta anlamlı olarak yüksek saptanmasıdır. Yine HDL kolesterol de normal sınırlarda olmasına rağmen, obez grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

**TABLO 1-** Obez (n=21) ve nonobez kontrol grubun (n=14) temel özellikleri. \*NS: p>0.05.

ÖZELLİKLER	GRUP	ORTALAMA	SD	p
Yaş	obez	29,9	7,7	NS*
	normal	27,4	6,8	
Ağırlık (kg)	obez	93,7	13,9	<0.05
	normal	55,6	4,3	
Vücut kitle indeksi (kg / m <sup>2</sup> )	Obez	37,7	6,3	<0.05
	normal	21,5	1,0	
BEL Çevresi (cm)	obez	98,5	10,4	<0.05
	normal	67,9	3,1	
Bel / Kalça oranı	obez	,79	,03	<0.05
	normal	,72	,04	
Vücut yağ oranı (%)	obez	41,1	3,9	<0.05
	normal	22,9	3,7	
Vücut yağ ağırlığı (kg)	obez	38,5	9,1	<0.05
	normal	12,7	2,2	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	obez	120,7	12,5	<0.05
	normal	99,3	11,4	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	obez	79,3	8,4	<0.05
	normal	67,1	8,3	
Total kolesterol (mg/dl)	obez	176,5	14,6	NS
	normal	168,1	24,6	
HDL kolesterol (mg/dl)	obez	45,5	7,3	<0.05
	normal	60,9	8,4	
LDL kolesterol (mg/dl)	obez	109,3	13,7	NS
	normal	96,0	23,6	
VLDL kolesterol (mg/dl)	obez	21,6	8,9	<0.05
	normal	11,6	3,8	
Trigliserid (mg/dl)	obez	107,5	43,4	<0.05
	normal	58,0	20,1	
C-peptid (ng/ml)	obez	4,2	1,4	<0.05
	normal	2,4	1,6	
Ürik asit (mg/dl)	obez	4,7	,8	<0.05
	normal	3,4	,7	

Açlık glukoz(mg/dl)	obez	86,2	9,7	<0.05
	normal	78,2	7,2	
Açlık insülin (µIU/ml)	obez	14,6	7,3	<0.05
	normal	3,2	1,4	

Obez ve sağlıklı nonobez kontrol grubun İR ölçüm indekslerinin sonuçları ve p değerleri tablo 2'de görülmektedir. Bu kıyaslamada, obez hastaların 1 testleri ve sağlıklı nonobez kontrol grubun 1 testleri ile, obez hastaların 2 testleri ve sağlıklı nonobez kontrol grubun 2. testleri kıyaslanmıştır. Kıyaslama sonrasında iki grubun hem birinci testleri hem ikinci testleri arasında tüm testlerde anlamlı fark olduğu görülmüştür. İnsülin rezistansı, tüm testlerde, obez grupta sağlıklı nonobez kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür.

**TABLO 2-** İki grup arasında tüm İR indeks sonuçlarının kıyaslanması. \*NS: p>0.05

İNDEKS "	GRUP	ORTALAMA	SD	p
HOMA1	obez	3,0	1,6	<0.05
	normal	0,6	0,3	
QUICKI1	obez	0,3	0,02	<0.05
	normal	0,4	0,03	
LOGHOMA1	obez	0,4	0,2	<0.05
	normal	-0,2	0,2	
RAYNAUD1	obez	3,5	1,6	<0.05
	normal	14,4	5,4	
AÇLIK BELFIORE1	obez	0,4	0,2	<0.05
	normal	1,0	0,2	
LOGINSULIN1	obez	1,1	0,2	<0.05
	normal	,47	0,2	
SIB1	obez	1,5	0,9	<0.05
	normal	6,5	3,9	
HOMA2	obez	3,1	1,7	<0.05
	normal	0,69	0,5	
QUICKI2	obez	0,3	0,02	<0.05
	normal	0,42	0,04	
LOGHOMA2	obez	0,42	0,25	<0.05
	normal	-0,21	0,22	
RAYNAUD2	obez	3,55	1,66	<0.05
	normal	13,5	5,1	
AÇLIK BELFIORE2	obez	0,4	0,2	<0.05
	normal	0,9	0,4	
LOGINSULIN2	obez	1,1	0,2	<0.05
	normal	0,5	0,2	



<b>SİB2</b>	<b>obez</b>	1,7	0,9	<0,05
	<b>normal</b>	6,1	2,2	
<b>ISI-COMPOSITE 1</b>	<b>obez</b>	4,7	2,5	<0,05
	<b>normal</b>	16,1	5,9	
<b>DRIVSHOLM1</b>	<b>obez</b>	2,7	1,4	<0,05
	<b>normal</b>	4,4	1,8	
<b>BELFIORE1</b>	<b>obez</b>	0,59	0,25	<0,05
	<b>normal</b>	1,03	0,2	
<b>CEDERHOLM1</b>	<b>obez</b>	52,9	12,7	<0,05
	<b>normal</b>	90,2	25,2	
<b>ISI-COMPOSITE 2</b>	<b>obez</b>	5,1	2,6	<0,05
	<b>normal</b>	16,9	5,4	
<b>DRIVSHOLM2</b>	<b>obez</b>	2,8	0,9	<0,05
	<b>normal</b>	4,7	1,6	
<b>BELFIORE2</b>	<b>obez</b>	0,66	0,25	<0,05
	<b>normal</b>	1,03	0,2	
<b>CEDERHOLM2</b>	<b>obez</b>	56,7	14,2	<0,05
	<b>normal</b>	84,3	13,7	

Bundan sonra, çalışmanın ikinci amacı olarak, testlerin tekrarlanabilirliğine bakılmıştır (tablo 3A ve 3B). Buna göre tüm testler içinde sadece obez grupta OGTT-Belfiore indeksi tekrarlanabilir bulunmamış ve 1. ve 2. hafta test sonuçları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.04$ ).

**TABLO 3A-** Obez grupta ( $n=21$ ) indekslerin tekrarlanabilirliği. \*NS:  $p>0.05$ .

TEST	ORTALAMA	SD	p
HOMA1	3,0	1,6	NS*
HOMA2	3,1	1,7	
QUICKI1	0,3	0,02	NS
QUICKI2	0,3	0,02	
LOGHOMA1	0,4	0,2	NS
LOGHOMA2	0,4	,3	
RAYNAUD1	3,5	1,6	NS
RAYNAUD2	3,5	1,7	
AÇLIK BELFIORE1	0,4	0,2	NS
AÇLIK BELFIORE2	0,4	0,2	
LOGİNSÜLİN1	1,1	0,2	NS
LOGİNSÜLİN2	1,1	0,2	
SIB1	1,5	0,9	NS
SIB2	1,7	0,9	
ISI-COMPOSITE 1	4,7	2,5	NS
ISI-COMPOSITE 2	5,1	2,6	
DRIVSHOLM1	2,7	1,4	NS
DRIVSHOLM2	2,8	0,9	

BELFİORE1	0,59	0,3	0,04
BELFİORE 2	0,66	0,3	
CEDERHOLM1	52,9	12,7	NS
CEDERHOLM2	56,7	14,2	

**TABLO 3B-** Nonobez sağlıklı kontrollerde (n=14) indekslerin tekrarlanabilirliği.  
\*NS:p>0.05.

İNDEKS	ORTALAMA	SD	p
HOMA1	0,6	0,3	NS*
HOMA2	0,69	0,5	
QUICKI1	0,4	0,03	NS
QUICKI2	0,42	0,04	
LOGHOMA1	-0,2	0,2	NS
LOGHOMA2	-0,2	0,22	
RAYNAUD1	14,4	5,4	NS
RAYNAUD2	13,5	5,1	
AÇLIK BELFİORE1	1,0	0,2	NS
AÇLIK BELFİORE2	0,9	0,4	
LOGİNSÜLİN1	0,47	0,2	NS
LOGİNSÜLİN2	0,5	0,2	
SIB1 "	6,5	3,9	NS
SIB2	6,1	2,2	
ISI-COMPOSITE 1	16,1	5,9	NS
ISI-COMPOSITE 2	16,9	5,4	
DRIVSHOLM1	4,4	1,8	NS
DRIVSHOLM2	4,7	1,6	
BELFİORE1	1,03	0,2	NS
BELFİORE2	1,03	0,2	
CEDERHOLM1	90,2	25,2	NS
CEDERHOLM2	84,3	13,7	

Çalışmanın üçüncü amacı olarak, açlık ve OGTT'den elde edilen İR sonuçları arasındaki korelasyona bakılmıştır. Obez grupta (tablo 4) 1.testlerde; tüm açlık indeksleri birbiri ile anlamlı korele bulunmuştur. OGTT indekslerinden ISI-composite indeksi; Drivsholm, Belfiore, Cederholm ile anlamlı korele bulunmuştur. Yine Drivsholm indeksi; Belfiore ve Cederholm ile anlamlı korele bulunmuştur. Belfiore indeksi Cederholm indeksi ile anlamlı korele bulunmuştur. Açlık ve OGTT indeksleri kıyaslandığında; HOMA indeksi, Log HOMA, Log İnsülin ISI-composite, Drivsholm, Belfiore, Cederholm indeksi ile anlamlı negatif korele; QUICKI indeksi,

Raynaud indeksi, açlık Belfiore indeksi ve Sib indeksi ise ISI-composite, Drivsholm, Belfiore, Cederholm indeksi ile anlamlı pozitif korele bulunmuştur.

Obezlerde 2 testlerde (tablo 5); açlık-açlık indeksleri arası korelasyonlar ve OGTT sonrası indekslerin kendi içinde kıyaslamada 1. testlerden farklı korelasyon bulunmamıştır. Açlık ve OGTT indeksleri birbiriyle kıyaslandığında ise, korelasyonların aynı 1. testlerdeki gibi olduğu görülmüştür.

Sağlıklı nonobez kontrollerde yapılan 1. testlerin kendi içinde kıyaslanmasında; Sib hariç tüm açlık indeksleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (tablo 6). Sib indeksi hiçbir açlık indeksi ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. OGTT indekslerinin kendi içinde kıyaslanmasında; ISI-composite indeksi, Drivsholm, Belfiore, Cederholm ile anlamlı korele bulunmuştur. Drivsholm indeksi; Belfiore ile anlamlı korele bulunmuştur Belfiore indeksi Cederholm ile anlamlı korele bulunmuştur Bu ilişkiler obez grubunkilerden farklıdır. Açlık ve OGTT indeksleri arasındaki korelasyona bakıldığında; sadece Sib indeksi ile ISI-composite indeksi, Drivsholm indeksi, Belfiore indeksi ve Cederholm indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Sağlıklı nonobez kontrol grubu bireylerinin 2. testleri kıyaslandığında (tablo 7); tüm açlık indeksleri Sib indeksi de dahil olmak üzere, 1. testlerde olduğu gibi birbiri ile anlamlı korele bulunmuştur. OGTT indekslerine bakıldığında, 1. testlerin kendi içindeki kıyaslaması ile büyük ölçüde benzerlik gösterdiği görülmüştür 1. testlerin kendi içindeki kıyaslaması aynı bulunmuştur. Açlık ve OGTT indeksleri kıyaslandığında ise; 1. testlerden çok farklı olarak bazı anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. HOMA indeksi, Log HOMA, Log İnsülin; ISI-composite, Drivsholm, Belfiore indeksi ile anlamlı negatif korele bulunmuştur. QUICKI indeksi, açlık

Belfiore indeksi, Raynaud indeksi (Belfiore hariç) ve Sib indeksi; ISI-composite, Drivsholm, Belfiore indeksi ile anlamlı pozitif korele bulunmuştur.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**TABLO 4- OBEZ GRUP BIRINCI TESTLERİN BİRBİRİ İLE KORELASYONLARI.**

	HOMA	QUICKI	LOGHOMA	RAYNAUD	BELFIORE (AÇ)	LOG İNSÜLİN	SIB	ISI-composite	DRIVSHOLM	BELFIORE	CEDERHOLM
HOMA	1	-0.94*	0.96*	-0.88*	-0.91*	0.96*	-0.59**	-0.74*	-0.5***	-0.58**	-0.56**
QUICKI		1	-0.99*	0.98*	0.99*	-0.98*	0.64**	0.79*	0.56**	0.61**	0.53***
LOGHOMA			1	-0.96*	-0.99*	0.98*	-0.64**	-0.79*	-0.56**	-0.61**	-0.55***
RAYNAUD				1	0.99*	-0.98*	0.65**	0.8*	0.59**	0.61**	0.52***
BELFIORE (AÇ)					1	-0.97*	0.64**	0.8*	0.57**	0.61**	0.52***
LOGİNSÜLİN						1	-0.66**	-0.81*	-0.59**	-0.63**	0.57**
SIB							1	0.9*	0.9*	0.97*	0.85*
ISI-composite								1	0.83*	0.9*	0.78*
DRIVSHOLM									1	0.86*	0.6**
BELFIORE										1	0.9*
CEDERHOLM											1

\* p=0.000, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05, +p>0.05

TABLO 5- OBEZ GRUP IKINCI TESTLERİN BİRBİRİ İLE KORELASYONLARI.

	HOMA	QUICKI	LOGHOMA	RAYNAUD	BELFIORE (AÇ)	LOG INSÜLİN	SIB	ISI-composite	DRIVSHOLM	BELFIORE	CEDERHOLM
HOMA	1	-0.95*	0.97*	-0.89*	-0.93*	0.96*	-0.71*	-0.71*	-0.49***	-0.67**	-0.59**
QUICKI		1	-0.99*	0.98*	0.99*	-0.99*	0.71*	0.82*	0.66**	0.66**	0.52***
LOGHOMA			1	-0.99*	-0.99*	0.99*	-0.72*	-0.83*	-0.66**	-0.66**	-0.55***
RAYNAUD				1	0.99*	-0.98*	0.69*	0.82*	0.67**	0.64**	0.50***
BELFIORE (AÇ)					1	-0.98*	0.70*	0.83*	0.66**	0.64**	0.51***
LOGINSÜLİN						1	-0.73*	-0.83*	-0.69**	-0.68**	0.56**
SIB							1	0.92*	0.85*	0.98*	0.90*
ISI-composite								1	0.85*	0.89*	0.78*
DRIVSHOLM									1	0.89*	0.64**
BELFIORE										1	0.89*
CEDERHOLM											1

\* p=0.000, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05, +p>0.05

**TABLO 6- NONOBEZ SAĞLIKLI GRUPTA BİRİNCİ TESTLERİN BİRBİRİ İLE KORELASYONLARI.**

	HOMA	QUICKI	LOGHOMA	RAYNAUD	BELFIORE (AÇ)	LOG İNSÜLİN	SİB	ISI-composite	DRIVSHOLM	BELFIORE	CEDERHOLM
HOMA	1	-0.96*	0.97*	-0.90*	-0.98*	0.96*	-0.08+	-0.30+	-0.39+	-0.06+	0.14+
QUICKI		1	-0.99*	0.97*	0.99*	-0.98*	0.04½	0.33+	0.34+	0.06+	-0.14+
LOGHOMA			1	-0.99*	-1*	0.98*	-0.05+	-0.32+	-0.36+	-0.06+	0.14+
RAYNAUD				1	0.96*	-0.99*	-0.04+	0.23+	0.28+	-0.02+	-0.22+
BELFIORE (AÇ)					1	-0.98*	-0.05+	0.32+	0.36+	0.06+	-0.15+
LOGİNSÜLİN						1	0.01+	-0.23+	-0.32+	0.01+	0.21+
SİB							1	0.91*	0.75**	0.91*	0.84*
ISI-composite								1	0.76**	0.88*	0.75**
DRIVSHOLM									1	0.62**	0.91*
BELFIORE										1	0.89*
CEDERHOLM											1

\* p=0.000, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05, +p>0.05

**TABLO 7-NONOBEZ SAĞLIKLI GRUPTA İKİNCİ TESTLERİN BİRBİRİ İLE KORELASYONLARI.**

	HOMA	QUICKI	LOGHOMA	RAYNAUD	BELFIORE (AÇ)	LOG İNSÜLİN	SIB	ISI-composite	DRIVSHOLM	BELFIORE	CEDERHOLM
HOMA	1	-0.91*	0.95*	-0.83*	-0.54***	0.94*	-0.57***	-0.71**	-0.72**	-0.58***	-0.29+
QUICKI		1	-0.99*	0.97*	0.65***	-0.98*	0.62**	0.76**	0.84*	0.6***	0.3+
LOGHOMA			1	-0.95*	-0.63***	0.99*	-0.61**	-0.76**	-0.82*	-0.6***	-0.32+
RAYNAUD				1	0.72**	-0.97*	0.55***	0.69**	0.85*	0.53+	0.23+
BELFIORE (AÇ)					1	-0.69**	0.65***	0.66***	0.83*	0.65***	0.43+
LOGİNSÜLİN						1	-0.57***	-0.72**	-0.82*	-0.56***	-0.24+
SIB							1	0.96*	0.82*	0.98*	0.86*
ISI-composite								1	0.85*	0.95*	0.79**
DRIVSHOLM									1	0.77**	0.49+
BELFIORE										1	0.9*
CEDERHOLM											1

\* p=0.000, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05, †p>0.05



Obez grubun 1. OGTT'sinin, 0, 30, 60, 90, 120 dk.larının plazma glukoz ve insülin düzeyi ortalamaları, sağlıklı nonobez kontrol grubun 1 OGTT'sinin 0., 30., 60, 90, 120 dk.larının plazma glukoz ve insülin düzeyi ortalamaları ile kıyaslandığında, tüm ortalamalar obez grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Obez grubun 2 OGTT'sinin, 0., 30., 60., 90., 120.dk.larının plazma glukoz ve insülin düzeyi ortalamaları, sağlıklı nonobez kontrol grubun 2. OGTT'sinin 0., 30., 60., 90, 120 dk.larının plazma glukoz ve insülin düzeyi ortalamaları ile kıyaslandığında ise, 30. ve 60. dk. plazma glukoz düzeyi ortalamaları hariç, yine tüm plazma glukoz ve insülin düzeyi ortalamaları obez grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tablo 8).

Obez grubun 1. ve 2. OGTT'lerinin, 0, 30, 60, 90, 120.dk.ları plazma glukoz ve insülin düzeyi ortalamaları birbiri ile kıyaslandığında, sadece 60. dk. glukoz ve 90. dk. insülin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (tablo 9).

Sağlıklı nonobez kontrol grubunun, 1. ve 2. OGTT'lerinin 0., 30., 60., 90., 120.dk.ları plazma glukoz ve insülin ortalamaları birbiri ile kıyaslandığında, hiçbir dakikanın ortalaması için anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 10). Bu bulgular bir grafiğe döküldüğünde, obez bireylerin plazma glukoz ve insülin değerleri tüm dakikalarda nonobez sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksektir ve onlardan farklı olarak, 30. dk.da değil, 60. dk.da pik seviyeye ulaşmaktadır (Şekil 1 ve 2).

**TABLO 8-** Obez (n=21) ve nonobez sağlıklı grup (n=14) arasında 0 , 30., 60., 90 , 120. dakika plazma glukoz ve insülin değerlerinin ortalamalarının bir hafta arayla yapılan testlerde kıyaslanması. \*NS: p>0,05

Test/Parametre/dk	GRUP	ORTALAMA	SD	p
1.glukoz 0.dk	obez	84,6	8,1	<0.05
	normal	78,0	8,6	
1.glukoz 30.dk	obez	141,5	29,9	<0.05
	normal	122,6	31,4	
1.glukoz60.dk	obez	147,2	36,7	<0.05
	normal	104,7	35,5	
1.glukoz 90.dk	obez	123,6	23,0	<0.05
	normal	93,1	24,7	
1.glukoz 120.dk	obez	115,2	14,6	<0.05
	normal	90,6	18,5	
1.insülin 0.dk	obez	12,9	6,1	<0.05
	normal	2,8	,9	
1.insülin 30.dk	obez	61,3	30,3	<0.05
	normal	35,7	16,9	
1.insülin 60.dk	obez	80,6	41,7	<0.05
	normal	30,9	13,8	
1.insülin 90.dk	obez	64,2	48,3	<0.05
	normal	23,8	12,4	
1.insülin 120.dk	obez	48,6	28,8	<0.05
	normal	22,1	12,9	
2.glukoz 0.dk	obez	86,7	9,4	<0.05
	normal	78,1	9,7	
2.glukoz 30.dk	obez	135,8	32,5	NS*
	normal	123,6	27,9	
2.glukoz 60.dk	obez	131,8	38,4	NS
	normal	109,4	31,5	
2.glukoz 90.dk	obez	120,5	25,8	<0.05
	normal	96,3	18,1	
2.glukoz 120.dk	obez	114,8	19,7	<0.05
	normal	96,9	11,5	
2.insülin 0.dk	obez	12,9	6,4	<0.05
	normal	2,6	1,4	
2.insülin 30.dk	obez	65,6	42,1	<0.05
	normal	34,6	28,6	
2.insülin 60.dk	obez	68,7	62,1	<0.05
	normal	32,1	13,7	
2.insülin 90.dk	obez	52,1	34,2	<0.05
	normal	23,6	15,5	
2.insülin 120.dk	obez	47,1	26,1	<0.05
	normal	20,7	10,9	

**TABLO 9-** Obez grupta (n=21) 1 hafta arayla yapılan 1. ve 2 testler arasında 0., 30., 60., 90., 120. dk. plazma glukoz ve insülin değerlerinin ortalamalarının kıyaslanması

\*NS:p>0.05

	<b>ORTALAMA</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>OBEZ 1.GLUKOZ 0.DK</b>	84,6	8,1	NS*
<b>OBEZ 2.GLUKOZ 0.DK</b>	86,7	9,4	
<b>OBEZ 1.GLUKOZ 30.DK</b>	141,5	29,9	NS
<b>OBEZ 2.GLUKOZ 30.DK</b>	135,8	32,5	
<b>OBEZ 1.GLUKOZ 60.DK</b>	147,2	36,7	<0.05
<b>OBEZ 2.GLUKOZ 60.DK</b>	131,8	38,4	
<b>OBEZ 1.GLUKOZ 90.DK</b>	123,6	23,0	NS
<b>OBEZ 2.GLUKOZ 90.DK</b>	120,5	25,8	
<b>OBEZ 1.GLUKOZ 120.DK</b>	115,2	14,6	NS
<b>OBEZ 2.GLUKOZ 120.DK</b>	114,8	19,7	
<b>OBEZ 1.İNSÜLİN 0.DK</b>	12,9	6,1	NS
<b>OBEZ 2.İNSÜLİN 0.DK</b>	12,9	6,4	
<b>OBEZ 1.İNSÜLİN 30.DK</b>	61,3	30,3	NS
<b>OBEZ 2.İNSÜLİN 30.DK</b>	65,6	42,1	
<b>OBEZ 1.İNSÜLİN 60.DK</b>	80,6	41,7	NS
<b>OBEZ 2.İNSÜLİN 60.DK</b>	68,7	62,1	
<b>OBEZ 1.İNSÜLİN 90.DK</b>	64,2	48,3	<0.05
<b>OBEZ 2.İNSÜLİN 90.DK</b>	52,1	34,2	
<b>OBEZ 1.İNSÜLİN 120.DK</b>	48,6	28,8	NS
<b>OBEZ 2.İNSÜLİN 120.DK</b>	47,1	26,1	

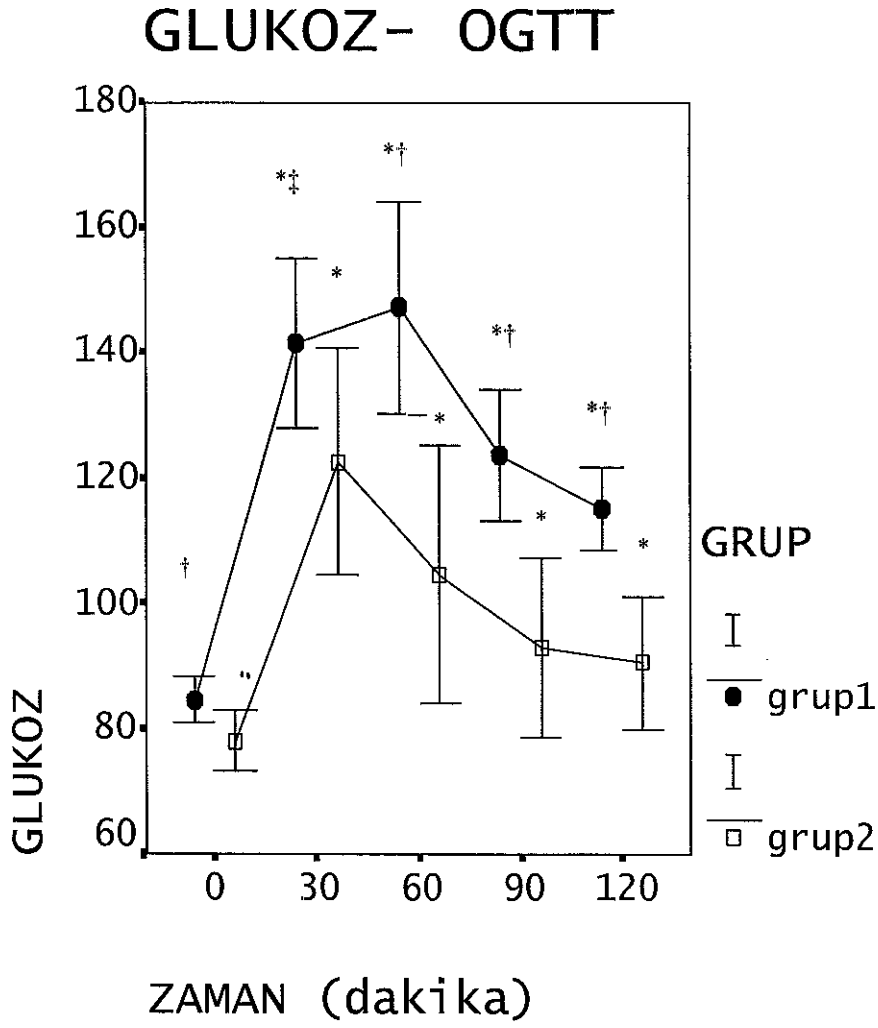
**TABLO 10-** Nonobez sağlıklı kontrol grupta (n=14) 1 hafta arayla yapılan 1. ve 2.

testlerde 0, 30, 60, 90, 120.dk plazma glukoz ve insülin değerlerinin ortalamalarının

kıyaslanması.\*NS:p>0.05

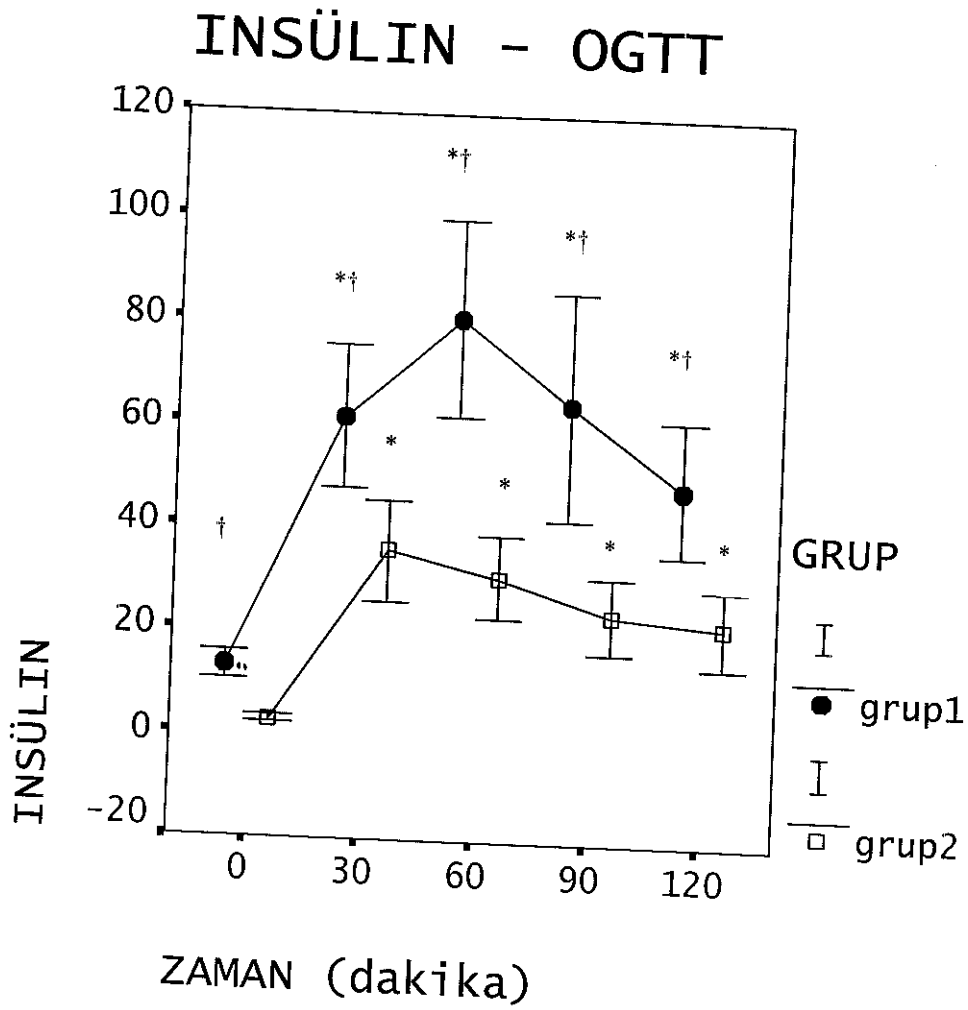
	ORTALAMA	SD	p
NORMAL 1.GLUKOZ 0.DK	78,0	8,6	NS*
NORMAL 2.GLUKOZ 0.DK	78,1	9,7	
NORMAL 1.GLUKOZ 30.DK	122,6	31,4	NS
NORMAL 2.GLUKOZ 30.DK	123,6	27,9	
NORMAL 1.GLUKOZ 60.DK	104,7	35,5	NS
NORMAL 2.GLUKOZ 60.DK	109,4	31,5	
NORMAL 1.GLUKOZ 90.DK	93,1	24,7	NS
NORMAL 2.GLUKOZ 90.DK	96,3	18,1	
NORMAL 1.GLUKOZ 120.DK	90,6	18,5	NS
NORMAL 2.GLUKOZ 120.DK	96,9	11,5	
NORMAL 1.İNSÜLİN 0.DK	2,8	0,9	NS
NORMAL 2.İNSÜLİN 0.DK	2,6	1,4	
NORMAL 1.İNSÜLİN 30.DK	35,7	16,9	NS
NORMAL 2.İNSÜLİN 30.DK	34,6	28,6	
NORMAL 1.İNSÜLİN 60.DK	30,9	13,8	NS
NORMAL 2.İNSÜLİN 60.DK	32,1	13,7	
NORMAL 1.İNSÜLİN 90.DK	23,8	12,4	NS
NORMAL 2.İNSÜLİN 90.DK	23,6	15,5	
NORMAL 1.İNSÜLİN 120.DK	22,1	12,9	NS
NORMAL 2.İNSÜLİN 120.DK	20,7	10,9	

ŞEKİL 1- Obez ve nonobez grupta OGTT'ye glukoz cevabı.



Grup 1: obez, grup 2: nonobez bireyler. Bazale göre \* $p < 0.05$ , \*\* $p > 0.05$ , nonobez gruba göre † $p < 0.05$ , ‡ $p > 0.05$ .

ŞEKİL 2- Obez ve nonobez grupta OGTT'ye insülin cevabı



Grup 1: obez, grup 2: nonobez bireyler. Bazale göre \* $p < 0.05$ , \*\* $p > 0.05$ , nonobez gruba göre † $p < 0.05$ , ‡ $p > 0.05$

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, obez ve sağlıklı nonobez, normal glukoz toleransı (NGT) olan bireylerde açlık ve OGTT stimülasyonu sonrası elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerini kullanan çeşitli indekslerle İR hesaplanmış ve 2 grubun sonuçları kıyaslanmıştır. Buna göre, iki grup arasında, tüm indekslerde İR obez grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunun yanında açlık değerlerinden elde edilen indeks sonuçları ile stimülasyon sonrası elde edilen değerleri kullanan indeks sonuçlarının tekrarlanabilir olup olmadıklarına bakılmıştır. OGTT-Belfiore indeksi hariç tüm indeksler, her iki grupta tekrarlanabilir bulunmuştur. OGTT-Belfiore indeksi ise, sadece sağlıklı nonobez grupta tekrarlanabilir bulunmuştur. Son olarak, hipotezimizin aksine, tüm indeksler için geçerli olmamakla beraber, pek çok açlık indeksi ile OGTT-sonrası indeks arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Hastalarımızın İR ölçümleri ve bu yöntemlerle ilgili elde ettiğimiz sonuçlarını yorumlamada da katkısı olacağından, öncelikle antropometrik ölçümleri ile ilgili elde ettiğimiz bulgularına kısaca değinmekte fayda vardır. Yapılan pek çok çalışma, abdominal veya diğer bir deyişle santral tip obezitenin periferal tip obeziteye kıyasla artmış diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner, serebral ve periferal ateroskleroz ve mortalite ile ilişkisini göstermiştir (30). Viseral yağ dokusunun klinik pratikte ölçümü için önerilen iki yöntem, bel / kalça oranı ve bel çevresidir. Bel / kalça oranı kompüterize tomografi ve manyetik rezonans ile ölçülen abdominal viseral adipoz doku miktarı ile orta derecede korelasyon gösteren bir parametredir (30). Kadınlar için 0.85 erkekler için 0.95'in üzeri değerler riskli kabul edilmektedir. Vücut kitle indeksine kıyasla, erkeklerde diyabet, kadınlarda ise hem diyabet hem koroner arter hastalığı riskini tayin etmede daha güçlü olduğu da gösterilmiştir (30). Ancak Pouliot ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, belli bir

bel / kalça oranına tekabül eden total vücut yağı ve abdominal viseral yağ dokusu miktarında geniş bir yelpazenin varlığı gösterilmiştir (31). Yine bu çalışmada ve Sjöström ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada (30), bel çevresi ölçümü ve abdominal sagittal çap ölçümünün viseral obeziteyi değerlendirmede daha güçlü parametreler olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızdaki obez bireylerin bel / kalça oranı  $0.79 \pm 0.03$  olup, kadınlar için riskli kabul edilen  $0.85$  değerinin çok az altındadır. Ancak bel çevresi değerleri ortalaması  $98.5 \pm 10.4$  cm.dir. Kadınlarda bel çevresi ölçümünde riskli değer  $88$  cm nin üzeridir. Çalışmamızdaki obez bireylerde bel çevresi ölçümü  $88-108$  cm. arasında değişmektedir ki, bu da hepsinin bel-kalça oranı açısından olmasa da, bel çevresi ölçümü açısından riskli tarafta olduğu anlamına gelir. Bir bakıma bu hastalar spektrumun yine de çok riskli olmayan kısmında toplanmışlardır ve bu durum, çalışmamızdaki obez bireylerin insülin rezistan olmalarına rağmen, metabolik parametrelerinin normal sınırlarda kalmış olmasını açıklayabilir. Görüntüleme yöntemleri ile ölçüm yapmamış olmamıza rağmen, bu bireylerin viseral yağ dokusu miktarı açısından çok riskli grupta olmamaları daha muhtemeldir.

Obez bireylerin, genel olarak sağlıklı nonobez kontrollerden daha insülin rezistan olması beklenebilir ve çalışmamızda da tüm indeksler bu bilgiyi doğrular şekilde sonuçlanmıştır. Ancak bu noktada şunu da unutmamak gerekir. İnsülin rezistansının normal bireylerdeki dağılımı ile tip 2 DM'lilerdeki dağılımı kıyaslandığında, iki grubun İR düzeyi açısından kesiştiği küçümsenmeyecek bir aralık vardır. Nitekim UKPDS çalışmasında, 290 normal bireyin 4694 yeni tanı tip 2 DM'li ile insülin konsantrasyonları karşılaştırıldığında iki küme arasında önemli bir kesişme alanı olduğu görülmüştür (32).



Bunun dışında, obez ve sağlıklı nonobez bireylerin OGTT stimülasyonu sonrası elde edilen ortalama plazma glukoz ve insülin değerleri bir grafiğe döküldüğünde, iki grup arasında farklı bir nokta göze çarpmaktadır (şekil 1 ve 2). Obez bireylerin plazma glukoz ve insülin değerleri tüm dakikalarda nonobez sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksektir ve onlardan farklı olarak, 30. dk da değil, 60. dk da pik seviyeye ulaşmaktadır. Chiu ve ark. tarafından yapılan ve insülin sensitivitesi ve beta-hücre sekresyonunun OGTT sırasındaki plazma insülin konsantrasyonlarına yaptığı katkı oranını araştıran bir çalışma bu konuda oldukça aydınlatıcıdır (33). Bu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi, sadece normotansif ve NGT olan bireyler vardır ancak vücut kitle indeksleri normal-morbid obez arası bir spektrumda değişmektedir. Çalışmanın sonuçlarına göre, insülin sensitivitesi sadece açlık, 60., 90., 120. dk. plazma insülin düzeylerinin tayinine anlamlı katkıda bulunurken, 30. dk. plazma insülin düzeyini pankreasın birinci faz insülin cevabı tayin etmektedir. Yine bu çalışmada, 30. dakika plazma insülin değerleri üzerine pankreasın ikincil insülin cevabının da hiç etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Bir diğer sonuç ise, insülin sensitivitesinin açlık ve 30. dakika plazma glukoz konsantrasyonlarının tayininde etkisiz olduğu, 60., 90 ve 120 dakikalar için ise bağımsız etkili olduğudur. Yine plazma glukoz konsantrasyonları üzerine 1 faz insülin sekresyonu 30., 60. ve 90. dakika için bağımsız etkili bulunmuştur. Özetle, 30. dakika plazma glukoz ve insülin değerlerini pankreasın birinci faz insülin sekresyonu tayin etmektedir. Bu sonuçları çalışmamız açısından değerlendirdiğimizde, obez grubumuzda pankreasın birinci insülin cevabının künt olduğu yorumu yapılabilir. Ancak çalışmamızda grafik olarak iki grubun insülin pikleri farklı noktalarda görülmesine rağmen, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bunun sebebi çalışma hasta sayımızın az olması olabilir. Eğer

anlamli fark bulunsa idi, bu sonuç, glukoz intoleransi gelişmeden önce daha NGT safhasındayken bile, obezlerde beta hücre defekti olduğuna işaret edebilirdi. Nitekim, obezitenin beta hücre defektine sebep olup olmadığı konusu tartişmalıdır. Obeziteye sekonder beta hücre disfonksiyonunun patofizyolojisini araştıran az sayıda çalışmada, obezitede insülin sekresyon paterninin bozulduğunu destekleyen sonuçlar da bildirilmiştir. Bu çalışmalarda ne sürülen hipoteze göre, özellikle viseral yağ dokusu fazla olan obezlerde, dolaşan SYA oranı yüksektir ve yüksek miktarda SYA'nin beta hücre fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olduğunu doğrulayan çalışmalar vardır (34,35). Viseral yağ dokusu fazla olan kişilerde, portal SYA düzeyi de fazla olduğundan, hepatik glukoz üretimi artmakta, hepatik insülin yıkımı da azalmaktadır. Lee ve ark. tarafından obez ratlarda yapılan bir çalışmada, ratların pankreas adacık hücrelerinde yağ birikmesi saptanmış ve obezite ile ilişkili tip 2 DM'de beta hücresinde lipotoksisite kavramı ele alınmıştır (34). Haffner ve ark.nın Meksika kökenli Amerikalılarda yaptığı 7 yıllık takipli bir çalışmada, azalmış insülin sekresyonu ve artmış IR'nın bağımsız ancak ilişkili riskler olduğu grlmştir (36). Çalışmada, insülin sekresyonunu değerlendirmek için, insülinin ilk 30 dakikada yaptığı piki tanımlayan inslinojenik indeks ( $\Delta \text{ins0-ins30} / \Delta \text{glu0-glu30}$ ) kullanılmıştır. Bu indeks, insülin sekresyonunun bir ölçüsü kabul edilmektedir. Çalışmada, NGT olan obezlerde inslinojenik indeks diabet gelişimi için prediktif bulunmuştur. Bizim alışmamızda da, ilk 30 dakika için inslinojenik indeks iki grup arasında benzer bulunmuştur. Macor ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, NGT olan obez ve sağlıklı bireyler sık rneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi ile kıyaslandığında, birinci faz insülin sekresyonu iki grupta benzer bulunmuş, ikinci faz insülin sekresyonu ise obez NGT grupta anlamli olarak daha belirgin olmuştur (37). Bunun yanında obez ve nonobez NGT olan bireyleri içeren

birkaç çalışmada, plazma glukozu ve plazma glukozuna insülin cevabı çalışmamızda olduğu gibi saptanmış (38,39), başka bir çalışmada ise farklı olarak nonobez kontrol grubunda da insülin piki 60. dk da saptanmış (40), bir çalışmada da hem insülin hem glukoz piki 60.dakikada saptanmıştır (41). Bu nedenle, obez ve nonobezlerde pik zamanı açısından kesin bir yargıya varmak zordur.

Glukoz ve insülin pikini tayin eden bir neden de gastrik boşalma zamanıdır. Gastrik boşalma zamanı kan glukoz homeostazisini tayin etmede önemli bir faktör olduğundan, glukoz toleransının belirleyicilerinden olduğunu öne süren yazarlar vardır (41). OGTT'nin ilk 30 dakikası glukozun sistemik dolaşıma karışma hızına daha çok bağlıdır, ancak OGTT'nin son dönemleri daha çok insülin sekresyonu ve etkisine bağlıdır. Bu nedenle, gastrik boşalmanın glukoz toleransının önemli bir determinantı olduğunu söylemek çok uygun olmayabilir. Gastrik boşalma yüksek kalorili sıvı içeceklerde oldukça yavaştır. Horowitz ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, sağlıklı bireylerde gastrik boşalma zamanı ile 75 gram glukoz yükleme sonrası kan şekerinin yükselmesi arasında direkt ilişki olduğunu göstermektedir (42). Bu çalışmaya göre, pik plazma glukozu ilk 5 dakikada boşalan miktar ile ilişkilidir ve 0. ve 30.dakikalar altında kalan kan glukoz alanı 30 dakikada boşalan miktar ile ilişkilidir. Bunun yanında, 120 dakikadaki plazma glukozu gastrik boşalma ve 30.dakikadaki plazma insülini ile ters ilişkilidir. Ayrıca plazma gastrik inhibitör polipeptidde 5.dakikadaki artış, gastrik boşalma ile direkt ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, sağlıklı bireylerde gastrik boşalma hızı 75 gram glukoz yükleme sonrası pik plazma glukozundaki varyansın %34'ünden sorumlu bulunmuştur. Bunun yanında, bilindiği gibi kan glukoz konsantrasyonu gastrik boşalmayı etkileyebilir. Hem sağlıklı bireylerde hem diabetik kişilerde patolojik hiperglisemi gastrik boşalmayı yavaşlatmaktadır. Ancak çalışmamızda diabetik ve glukoz intoleransı olan bireyler

bulunmadığından bu etki söz konusu değildir. Ancak tek başına obezite de gastrik boşalma üzerine etkili olup oral glukoz verilmesi sonrası pik zamanını etkileyebilir. Obez kişilerde gastrik boşalma zamanının, normal (43), gecikmiş(44) veya hızlanmış (45) bulunduğu çalışmalar vardır. Corvilain ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, obez ve sağlıklı bireylerde gastrik boşalmanın oral glukoz toleransı üzerine etkisi araştırılmış ve iki grup arasında gastrik boşalma zamanı açısından bir fark bulunmamıştır (41) Verdich ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, obez ve normal erkeklerde 3 saatlik gastrik boşalma hızı benzer bulunmuş, ve ortalama 19 kg düzeyinde major bir kilo kaybı sonrasında da değişmemiştir Buna karşın çalışma başlangıcında yüksek olan ilk 30 dakikadaki boşalma hızı obezlerde yüksek bulunmuş ve kilo kaybı ile normalize olmuştur (46).

Çalışmamızda elde edilen bir diğer bulgu da, açlık ve OGTT sonrası ölçümlerle elde edilen indekslerden, obez grupta OGTT-Belfiore indeksinin tekrarlanabilir bulunmaması hariç, tüm indekslerin tekrarlanabilir olduğunun saptanmasıdır. Bu çok yeni bir bulgu değildir. Daha önce de bu indekslerin tekrarlanabilirliğinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (4,8,24,25,26). Çalışmamız bu noktada önceki çalışmalardan şu yönleri ile ayrılmaktadır. Birincisi, daha önce yapılan çalışmalarda, bütün indeksler toplu olarak kıyaslanmamış, tek veya iki indeksin tekrarlanabilirliğine bakılmıştır. İkincisi, daha önce yapılan çalışmaların çoğunda indeksler altın standart yöntemle kıyaslanarak değerlendirilirken, çalışmamızda öglisemik klemp testi veya bu testle yüksek korelasyon gösteren sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi kullanılmamıştır (16,5,8,22,24) Ancak muhtemelen serum örneklerinin -70 derecede saklanarak, aynı günde çalışılmış olması nedeniyle, test sonuçlarının güvenilirliği artmış ve tekrarlanabilir olmaları konusunda olumlu bir sonuç elde edilmiştir. Bir diğer farklılık ise, tekrarlanabilirlik

çalışmalarında, testlerin tekrarlanabilir olduklarının farklı İR düzeyinden bireylerde gösterilmesi alınan sonucu güçlendirecektir. Çalışmamızda farklı İR gruplarını temsil etmek üzere sadece obez ve sağlıklı bireyler bulunmaktadır. Glukoz intoleransı ve DM'u olan bireylerin de bulunmasının, çalışma sonuçlarını daha da güçlendireceği muhakkaktır.

Üzerinde tartışılması gereken diğer bir nokta ise, çalışmamızdaki açlık indeksleri ile OGTT sonrası elde edilen indekslerin birbiri ile kıyaslanmasından çıkan sonuçlardır. Açlık (bazal) ve OGTT sonrası indeksler birbiri ile sinonim değildir. Stimülasyon ile elde edilen İR sonuçlarının, bazal plazma glukoz ve insülin değerlerinden elde edilen sonuçlardan daha düşük olması beklenebilir. Çünkü hiperglisemi glukoz aracılı glukoz "uptake"ini artırır (47) ve beta hücre stimülasyonu yapar. Ancak çalışmamızda, açlık ve OGTT sonrası elde edilen indeksler arasında obez grupta hem 1. hem de 2. testlerde, normal grupta ise sadece 2. testlerde açlık ve OGTT sonrası indeksler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Normal grubun 1. ve 2. testlerinin tekrarlanabilir olmasına rağmen, 1. testlerin açlık ve OGTT sonrası indeksleri arasında anlamlı korelasyon bulunmaması muhtemelen, sağlıklı nonobez kontrollerin sayısının (n=14) az olması nedeniyle elde edilen indeks sonuçları arasındaki küçük rakamsal farklılıkların bile istatistiksel fark doğurmasıdır. Açlık ve OGTT sonrası indekslerin hem tekrarlanabilir bulunması hem de en azından obez grupta aralarında korelasyon saptanması, bu indekslerin güvenilir olduğunu düşündürebilir. Ancak çalışmamıza katılan deneklerin arasında diabetik veya glukoz intoleransı olan kişilerin bulunmaması nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varmak zordur. Literatürde, açlık ve OGTT sonrası elde edilen indeksleri sadece normal VKİ olan bireylerde kıyaslayan bir çalışma vardır ve bu çalışmada korelasyon bulunmamıştır (22). Bizim çalışmamızda da korelasyonun normal VKİ olanlarda

kararlılık göstermemesi nedeniyle, belki de İR olan durumlarda bu indekslerin daha iyi korelasyon gösterebileceğini söylemek yanlış olmaz. Açlık ve OGTT-sonrası indeksler arası ilişkinin geniş bir glukoz tolerans aralığındaki hastaları içeren gruplarda değerlendirilmesi muhtemelen daha sağlıklı sonuç verecektir. Bu indekslerin türetilmesinin en önemli nedenlerinden biri de, İR'nı hesaplamak değil, tip 2 DM'un prediksyonundaki güçlerini araştırmaktır (48,49,50,51,52). Bu çalışmalar içerisinde, Hanley ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, büyük hasta popülasyonu içeren ve pek çok indeksi geniş bir prospektif data üzerinde tip 2 DM prediktivitesi açısından kıyaslayan en son çalışmadır (48). Çalışmada, "San Antonio Heart Study", "The Mexico City Diabetes Study" ve "The İnsulin Resistance Atherosclerosis Study" çalışmalarının sonuçları birleştirilerek, açlık insülin, HOMA indeksi, açlık insülin / glukoz oranı, Raynaud indeksi, QUICKI indeksi, McAuley indeksi, FIRI indeksi, Bennett's indeksi, ISI indeksi (10000 / açlık ins. x açlık glu.), Belfiore açlık indeksi, Stumvoll indeksi, ISI<sub>0,120</sub>, SİM indeksi, 2. saat ISI indeksi (10000 / 2 saat ins. x 2 saat glu.), OGTT sonrası Belfiore indeksi ve 2.saat insülin / 2.saat glukoz oranından elde edilen İR sonuçlarının, sık örnekleme intravenöz glukoz testinden ("FSIGT") elde edilen İR sonuçları ile korelasyonuna ve tüm indekslerin tip 2 DM prediktivitesi konusundaki güçlerine bakılmıştır. İndeksler içerisinde "FSIGT" ile en güçlü korelasyon gösteren indeks SİM indeksi, en zayıf indeks ise 2.saat insülin / 2.saat glukoz oranı olmuştur. ISI<sub>0,120</sub> ise, insülin sensitivitesi ölçümünde "FSIGT" ile orta derecede korelasyon göstermesine rağmen, tip 2 DM prediktivitesi en yüksek indeks olarak bulunmuştur. Bu da İR'nın tip 2 DM gelişiminde tek faktör olmaması, ve ISI<sub>0,120</sub>'nin muhtemelen prediktivitede önemli başka faktörleri de kapsıyor olması olarak açıklanmıştır.

## 5. ÖZET VE SONUÇ

Bu çalışma, 21 obez ( $VKI=37.7\pm 6.3 \text{ kg/m}^2$ ) ve 14 sağlıklı nonobez ( $21.5\pm 1.0 \text{ kg/m}^2$ ) premenapozal kadında yapılmıştır. Bireyler normal glukoz toleransı (NGT) olan, bilinen kronik hastalığı ve menstruasyon düzensizliği olmayan kişilerden seçilmiştir. Tüm hastalarda 2 hafta üstüste ölçülen açlık ve OGTT stimülasyonu sonrası elde edilen plazma glukoz ve insülin değerleri kullanılarak çeşitli indekslerle (HOMA indeksi, QUICKI indeksi, log HOMA, Sib, Raynaud indeksi, log insülin, açlık Belfiore indeksi, ISI-composite indeksi, Drivsholm indeksi, Si2h indeksi, Cederholm indeksi, OGTT-Belfiore indeksi) İR hesaplanmıştır. Buna göre, iki grup arasında, tüm indekslerde İR obez grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunun yanında açlık değerlerinden elde edilen indeks sonuçları ile stimülasyon sonrası elde edilen değerleri kullanan indeks sonuçlarının tekrarlanabilir olup olmadıklarına bakıldığında, OGTT-Belfiore indeksi hariç tüm indeksler her iki grupta tekrarlanabilir bulunmuştur. OGTT-Belfiore indeksi ise, sadece sağlıklı nonobez grupta tekrarlanabilir bulunmuştur. Son olarak, hipotezimizin aksine, tüm indeksler için geçerli olmamakla beraber, pek çok açlık indeksi ile OGTT-sonrası indeks arasında da obez grupta her iki hafta yapılan testlerde, nonobez grupta sadece ikinci hafta testlerinde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak, aslında, glukoz-insülin ilişkisi kompleks metabolik bir temele ve düzenleyici faktörlere dayanan bir sistemdir. Bu sistemi tanımlamak için, ne kadar çok faktör dahil edilirse edilsin, fizyolojisini gözardı edilemeyecek derecede basitleştirdiğimiz bir gerçektir. Sistem bir bütün olarak vücuttaki tüm hormonal değişimlere karşı hassas bir dengeye oturmuştur ve yapılan hesaplamalar bir bakıma sistemi farklı açılarından değerlendiren ancak bir bütün olarak yorumlamaya yine de uzak kalan matematiksel formüllerdir. Yine de, büyük ölçekli prospektif ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanımının kaçınılmaz olması ve tip 2 DM için

prediktivite konusunda bilgi verebilmeleri nedeniyle, İR'nın hesaplanmasında bu indekslerin kullanımı devam edecektir. Çalışmamız seçilen hasta popülasyonu nedeniyle, açlık ve OGTT sonrası ölçümleri içeren bu indekslerin sadece glukoz toleransı henüz bozulmamış insülin rezistan bireylerde güvenle kullanılabilceği mesajını vermektedir. İnsülin rezistan olmayan bireyler için tekrarlanabilirlik söz konusu iken, açlık ve OGTT sonrası indeksler arasında kararlı bir korelasyon görülmemesi, İR olmayan bireylerde birbirleri yerine kullanımları konusunda soru işareti oluşturmaktadır. Glukoz intoleransı ve DM'u olan bireyleri kapsamadığından, yani teorik olarak insülin sekresyon defekti olmayan bireyleri içeren bir çalışma olduğundan, bu popülasyon için de testler açısından bir yorumda bulunmak doğru olmayacaktır. Testlerin tekrarlanabilirliği ve altın standart yöntemle korelasyonları da çeşitli çalışmalarda daha önce gösterilmiş ve aşağı yukarı benzer sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle hangi testlerin İR ölçümünde daha güvenilir ve doğru sonuç verdiğini tartışmaktan öte, hangi koşullarda yapılan, hangi hasta grubunu içeren ve neyin amaçlandığı çalışmalarda açlık, hangilerinde OGTT sonrası indekslerin kullanımının daha uygun olacağını belirlemek daha pratik bir yaklaşım olabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Flier JS, Mantzoros C. Syndromes of insulin resistance and mutant insulin. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds): Endocrinology, 4<sup>th</sup> edition, New York, WB Saunders Company, 2002, syf 799-809.
2. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960;39:1157-1175.
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 Sep;237(3):E214-23.
4. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
5. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni I, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000 Jan;23(1):57-63.
6. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997 Jul;20(7):1087-92.
7. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996 Oct;19(10):1138-41.

8. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5457-64
9. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann 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 Jul;85(7):2402-10
10. Raynaud E, Perez-Martin A, Brun JF, Benhaddad AA, Mercier J. Revised concept for the estimation of insulin sensitivity from a single sample. *Diab Care* 1999;22:1003.
11. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Oct;86(10):4615-7.
12. Peiris AN, Muller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH. Splanchnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986;78:1648-1657.
13. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989 Dec;38(12):1512-27.
14. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia* 1985 Jul;28(7):401-11
15. Hirst S, Phillips DI, Vines SK, Clark PM, Hales CN. Reproducibility of the short insulin tolerance test. *DiabetMed* 1993;10(9):839-42.
16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999 Sep;22(9):1462-70.

17. Drivsholm I, Hansen I, Urhammer SA et al. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 1999;42 (Suppl 1): A185.
18. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels *Mol Genet Metab* 1998;63(2):134-41.
19. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 May;23(5):512-7.
20. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990 Oct;10(2):167-75.
21. 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 Dec;43(12):1507-11.
22. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Cagnacci P, Volpe A. Insulin sensitivity in women: a comparison among values derived from intravenous glucose tolerance tests with different sampling frequency, oral glucose tolerance test or fasting. *Eur J Endocrinol* 2001;145(3):281-7.
23. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Dec;85(12):4426-33.
24. Ganda OP, Day JL, Soeldner JS, Cannon JJ, Gleason RE. Reproducibility and comparative analysis of repeated intravenous and oral glucose tolerance tests. *Diabetes* 1978;27(7):715-25.

- 25 Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1779-86.
26. Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand Clin Lab Invest* 2000;60(1):27-36.
27. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002 Jan-Feb;13(1):18-23.
28. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29.
29. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990 Jan 27;300(6719):230-5.
30. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000 Dec;21(6):697-738.
- 31 Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994 Mar 1;73(7):460-8.
32. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study XI. Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med* 1994;11:534-544.
33. Chiu KC, Martinez DS, Yoon C, Chuang LM. Relative contribution of insulin sensitivity and beta-cell function to plasma glucose and insulin concentrations during the oral glucose tolerance test. *Metabolism* 2002 Jan;51(1):115-20.

34. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 8;91(23):10878-82.
35. Zraika S, Dunlop M, Proietto J, Andrikopoulos S. Effects of free fatty acids on insulin secretion in obesity. *Obes Rev* 2002 May;3(2):103-12.
36. Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Sep;26 Suppl 2:S39-45
37. Macor C, Ruggeri A, Mazzonetto P, Federspil G, Cobelli C, Vettor R. Visceral adipose tissue impairs insulin secretion and insulin sensitivity but not energy expenditure in obesity. *Metabolism* 1997;46(2):123-9.
38. Corica F, Corsonello A, Ientile R, De Gregorio T, Malara A, Artemisia A, Buemi M. Leptin and norepinephrine plasma concentrations during glucose loading in normotensive and hypertensive obese women. *Am J Hypertens* 2001 Jul;14(7 Pt 1):619-26.
39. Corica F, Allegra A, Ientile R, Buemi M, Corsonello A, Bonanzinga S, Macaione S, Ceruso D. Changes in plasma erythrocyte and platelet magnesium levels in normotensive and hypertensive obese subjects during oral glucose tolerance test. *Am J Hypertens* 1999;12:128-136.
40. Bougoulia M, Tzotzas I, Efthymiou H, Koliakos G, Konstantinidis I, Triantos A, Krassas GE. Leptin concentrations during oral glucose tolerance test (OGTT) in obese and normal weight women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 Jun;23(6):625-8.
41. Corvilain B, Abramowicz M, Fery F, Schoutens A, Verlinden M, Balasse E, Horowitz M. Effect of short-term starvation on gastric emptying in humans: relationship to oral glucose tolerance. *Am J Physiol* 1995 Oct;269(4 Pt 1):G512-7.

42. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia* 1993 Sep;36(9):857-62.
43. Hutson WR, Wald A. Obesity and weight reduction do not influence gastric emptying and antral motility. *Am J Gastroenterol* 1993 Sep;88(9):1405-9.
44. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol* 1989 Jun;24(5):593-8.
45. Wright RA, Krinsky S, Fleeman C, Trujillo J, Teague E. Gastric emptying and obesity. *Gastroenterology* 1983 Apr;84(4):747-51.
46. Verdich C, Madsen JL, Toubro S, Buemann B, Holst JJ, Astrup A. Effect of obesity and major weight reduction on gastric emptying. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 Jul;24(7):899-905.
47. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19(7):527-34.
48. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Stern MP, Haffner SM. Prediction of Type 2 Diabetes Using Simple Measures of Insulin Resistance: Combined Results From the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2003 Feb;52(2):463-469.
49. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24(3):460-4.
50. Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ, Saad MF, Laws A, Kades WW, Sands RE, Cefalu W. Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from

frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Am J Epidemiol 1995 Oct 1;142(7):724-32.

51 Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. AmJEpidemiol200015;151(2):190-8.

52. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. DiabetMed1994;11(3):286-92.

..