



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE
İNDEKSİ NORMAL BULUNAN BİREYLERDE
TOKLUK PLAZMA GLUKOZU VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zekeriya ÖZMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE
İNDEKSİ NORMAL BULUNAN BİREYLERDE
TOKLUK PLAZMA GLUKOZU VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zekeriya ÖZMEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seçil ARICA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GLUKOZ	2
2.2. İNSÜLİN	5
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ.....	7
2.4. İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET	10
2.5. İNSÜLİN DİRENCİ ve HİPERTANSİYON	11
2.6. İNSÜLİN DİRENCİ ve KARDİYO VASKÜLER SİSTEM.....	11
2.7. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	12
2.8. OGTT	17
2.9. İNSÜLİN CEVAPLI OGTT	17
2.10. OGTT UYGULANMASI	17
2.11. STANDART OGTT PROTOKOLÜ.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	57
EKLER	58

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi, beceri ve tecrübesinden yararlandığım, bizden hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, asistanı olarak çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocam, tez danışmanım ve Aile Hekimliği Klinik Şefimiz Doç. Dr. Seçil ARICA'ya,

Rotasyonlarım boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm klinik şefleri ve uzman meslektaşlarıma, beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum Okmeydanı Aile Hekimliği asistanı arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hastane personelimize, sekreterlerimize, hemşirelerimize, özellikle de olgu verilerinin kayda geçirilmesine yardım eden anlayışlı, düşünceli, fedakâr hemşiremiz Münevver ÇEBİ'ye,

Eğitimime maddi manevi destek olan ve çalışma hayatımda da her zaman yanımda olan, kalplerindeki sonsuz sevgiyi sınırsızca sürekli hissettiren anne ve babama, bizlere elinden gelen her türlü desteği veren, annem kadar çok sevdiğim, muhabbet deryası kayıinvalideme, tezimin hazırlanma sürecinin her aşamasında yardımcı olan, varlığından çok keyif aldığım, yanında huzur bulduğum, çok sevdiğim eşime ve özellikle tez hazırlığının son aşamasında iki ay anneannesinde baba hasreti çekerek kalan dünya tatlısı çocuklarım, beş yaşındaki kızım Nurdan'a ve sekiz aylık oğlum Burhanettin'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zekeriya ÖZMEN

KISALTMALAR

ADA	: “American Diabetes Association” Amerikan Diyabet Birliği
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CDC	: “Centers for Disease Control and Prevention” Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CIGMA	: “Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment” Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli
DM	: “Diabetes Mellitus” Şeker Hastalığı
FDA	: “Food and Drug Administration” Gıda ve İlaç İdaresi
FFA	: “Free Fatty Acid” Serbest Yağ Asidi
FSIVGTT	: “Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test” Sık Örneklenen İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
HECT	: “Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Test” Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
HOMA	: “Homeostasis Model Assessment” Homeostaz Model Deđerlendirmesi
HOMA-IR	: “Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance” Homeostaz Model Deđerlendirmesi-İnsülin Direnci
IDF	: “International Diabetes Federation” Uluslararası Diyabet Federasyonu
MODY	: “Maturity-Onset Diabetes of The Young” Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti
NCCLS	: “National Commite for Clinical Laboratory Standards” Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Kurulu
NNDG	: “National Diabetes Data Group” Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
QUICKY	: “Quantative Insulin Sensitivity Check Index” Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
WHO	: “World Health Organization” Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	22
Tablo 2: Olguların Hastalıklara İlişkin Dağılımları.....	23
Tablo 3: Glukoz Düzeylerindeki Değişimin OGTT Saatlerine Göre Değerlendirilmesi ...	25
Tablo 4: İnsülin Düzeylerindeki Değişimin OGTT Saatlerine Göre Değerlendirilmesi	27
Tablo 5: Olguların Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımı	29
Tablo 6: Olguların Özelliklerine Göre Grupların Post-Hoc Değerlendirmeleri	30
Tablo 7: OGTT Saatlerindeki Glukoz Düzeylerinin Gruplara Göre Değerlendirmeleri ...	32
Tablo 8: OGTT Saatlerindeki Glukoz Düzeylerinin Gruplara Göre Post-Hoc Değerlendirmeleri.....	33
Tablo 9: OGTT Saatlerindeki İnsülin Düzeylerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	39
Tablo 10: OGTT Saatlerindeki İnsülin Düzeylerinin Gruplara Göre Post-Hoc Değerlendirilmeleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Glukoz ve insülin ölçüm sonuçlarına göre postprandiyal hiperglisemi ve postprandiyal hiperinsülinemi dağılım grafiği	24
Şekil 2: Grupların oransal dağılım grafiği	24
Şekil 3: Tüm olguların ortalama glukoz düzeylerinin OGTT saatlerine göre değişim grafiği.....	26
Şekil 4: Tüm olguların ortalama insülin düzeylerinin OGTT saatlerine göre değişim grafiği.....	28
Şekil 5: Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği.....	35
Şekil 6: Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği.....	36
Şekil 7: Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği	37
Şekil 8: OGTT'si normal olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği.....	38
Şekil 9: Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği.....	42
Şekil 10: Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği.....	43
Şekil 11: Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği	44
Şekil 12: OGTT'si normal olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği.....	45

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) indeksi normal bulunan bireylerde tokluk plazma glukozu ve tokluk insülin düzeyleri araştırıldı. Bu bireylerde postprandiyal hiperglisemi ve postprandiyal hiperinsülinemi bulunabileceğini göstermek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

S.B.Ü. Okmeydanı SUAM laboratuvarında 2015-2017 yılları arasında 75 gr 3 saatlik insülin cevaplı Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmış hastaların kayıtlarına, hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. HOMA-IR indeksi normal olan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların sistemde kayıtlı olan verileri incelendi.

Çalışmada elde edilen bulgular Kruskal Wallis Test, Mann Whitney U Test Repeated Measures Test, Friedman Test, Pearson Ki-kare Test, Fisher Freeman Halton Test ile istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildi. Anlamlılık $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi. Çalışma tanımlayıcı, kesitsel, retrospektif bir çalışmadır.

BULGULAR

Çalışma 102 olgu ile yapılmıştır. Olguların çoğunluğu ($n=82$) kadındır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 44 olarak belirlenmiştir. Olguların %51'inde ($n=52$) postprandiyal hiperglisemi, %28,4'ünde ($n=29$) postprandiyal hiperinsülinemi tespit edilmiştir.

SONUÇ

İnsülin direnci varlığından şüphelenilen hastaların açlık glukoz ve açlık insülin düzeylerinin yanında tokluk glukoz ve tokluk insülin düzeylerine de bakılmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER

İnsülin cevaplı OGTT, hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci

ABSTRACT

INTRODUCTION and OBJECTIVE

In this study, the postprandial plasma glucose and postprandial insulin levels in patients with normal Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) index were investigated. It was aimed to show that postprandial hyperglycemia and postprandial hyperinsulinemia may be observed in these individuals.

MATERIALS and METHODS

The records of patients responding to insulin who had 75 g OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) for 3 hours between 2015-2017 in University of Health Sciences, Okmeydanı Training and Research Hospital Laboratory were obtained from the hospital automation system. A total of 102 patients with a normal Homa-IR index were included in the study. The patient data recorded in the system were examined. For statistical significance, the Kruskal-Wallis H test, Mann Whitney U test, Repeated Measures test, Friedman test, Pearson's chi-squared test, Fisher-Freeman-Halton Exact Test were used to assess the results obtained from the study. Significance was evaluated at $p < 0.05$ level. The study is a descriptive, cross-sectional, retrospective analysis.

RESULTS

The study was performed with a total of 102 subjects. The majority of cases ($n=82$) are female. The age of the subjects participating in the study ranged from 18 to 85 years and the mean age was determined to be 44 years. Postprandial hyperglycemia was detected in 51% of cases ($n=52$) and postprandial hyperinsulinaemia in 28,4% of cases ($n=29$).

CONCLUSION

Patients suspected of having insulin resistance should also be assessed for postprandial glucose and postprandial insulin levels besides their fasting glucose and fasting insulin levels.

KEYWORDS

Insulin response OGTT, hyperglycemia, hyperinsulinaemia, insulin resistance

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsülin direnci, insüline duyarlı olan yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokuların insüline verdiği cevabın azalmasıdır (1).

İnsülin direnci günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisi haline gelmiştir. Tüm dünyada insidansı ve prevalansı hızlı bir şekilde artan Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) patogeneğinde en önemli rolü oynayan insülin direnci, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, nonalkolik steatohepatit, metabolik sendrom gibi birçok hastalığa da zemin hazırlamaktadır. İnsülin direncinin erken dönemde teşhis edilmesi, tedavi maliyetlerini, hastalıklara bağlı komplikasyonları ve mortalite oranlarını ciddi oranda azaltacaktır. Bu sebeple insülin direncinin kolay ve doğru şekilde tespit edilebilmesi hem klinik hem de epidemiyolojik açıdan önemlidir.

Tanı ve tedavi kılavuzlarında, insülin direncinin teşhisine yönelik tanı kriterleri henüz oluşturulamamıştır. Ortak bir standardizasyonun bulunmaması insülin direnci kavramının klinik kullanımını sınırlamakta ve insülin direncinin teşhisini geciktirmektedir. Klinik uygulamalarda insülin direnci teşhisinde açlık insülini, açlık glukozu ve c-peptit değerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Hepatik ve periferik insülin duyarlılığı uyumlu olmayan hastalarda, açlık glukozu ve açlık insülinine bakılarak yapılan insülin direnci hesaplamaları, periferik insülin direncini göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden insülin direnci varlığından şüphelenilen hastaların tokluk insülin ve tokluk glukoz düzeylerine de bakılmalıdır. İnsülin direncini doğru olarak tespit edebilen pratik kullanıma uygun yeni bir test henüz geliştirilememiştir.

Çalışmamızda, HOMA-IR indeksi normal bulunan hastalarda ekzojen glukoz alımından sonra periferik insülin direncinin göstergesi olan hiperinsülinemi ve hiperglisemi varlığı araştırılmıştır.

Çalışmamızın amacı, yeni insülin direnci testi/testleri bulunmasına zemin hazırlamak, tanı ve tedavi kılavuzlarında, insülin direncinin teşhisine yönelik tanı kriterleri oluşturulmasına katkı sağlamak, tanı kriterleri içerisinde tokluk insülin ve tokluk glukoz düzeylerinin yer almasının gerekliliğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLUKOZ

Glukoz periferik kanda bulunan en önemli karbonhidrattır. Glukozun oksidasyonu vücutta başlıca hücresel enerji kaynağıdır.

Gıda alımı sonucunda elde edilen glukoz karaciğerde depolanması için glikojene veya adipoz dokuda depolanması için yağ asitlerine dönüştürülür.

Kandaki glukoz konsantrasyonu insülin ve insülin karşıtı hormonlar tarafından belirli sınırlar içerisinde tutulur.

Kan glukozu düzeyine glisemi adı verilir. Normal sınırlardaki glisemiye normoglisemi, normal sınırın altındaki glisemiye hipoglisemi, normal sınırın üstündeki glisemiye de hiperglisemi adı verilir.

Kan glukozunu arttıran ve azaltan olaylar karbonhidrat metabolizmasının temelini oluşturur.

Karbonhidrat metabolizması ve dolayısıyla kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi, insülin ve insüline karşıt etkili hormonlar olan glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, kortizol tiroksin ve somatostatin tarafından yönetilir (2).

İnsülin, anabolik bir hormondur, glukozun yağ ve kas hücrelerine alınımını uyarır, depolanmak üzere glikojen ya da yağa çevrilmesini sağlar, karaciğerde glukoz üretimini inhibe ederek protein sentezini uyarır ve protein yıkılımını inhibe eder.

İnsülin karşıtı hormonlar, kataboliktirler, glikojenin glukozla dönüşümünü (glukojenoliz) artırır, glukozun sentezini (glukoneojenez) uyarırlar, hepatik glukoz üretimini artırır.

Karaciğerin hormonal faktörlerden bağımsız, kandaki glukoz düzeyine göre glukoz üretebilme özelliği de (glukoz oto regülasyonu) mevcuttur (2).

Günümüzde birçok klinik laboratuvar da glukoz ölçümlerinde plazma veya serum kullanılmaktadır.

Bireysel glukoz monitorizasyonu için kullanılan cihazlarla glukoz tayini tam kan kullanılarak yapılmaktadır.

Tam kanla yapılan glukoz ölçümü plazma glukozundan %12-15 daha düşüktür.

Bireysel glukoz monitorizasyonu için kullanılan glukometrelerin plazma glukoz düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması henüz yaygınlaşmamıştır.

Klinik laboratuvarlarda kan glukozunu ölçmek için glukoz oksidaz, heksokinaz veya glukoz dehidrogenaz yöntemlerinden biri kullanılmaktadır, fotometrik veya oksidasyon-redüksiyon teknikleri gibi kolorimetrik yöntemler artık nadiren kullanılmaktadır.

Laboratuvarların çoğu, kan glukoz tayinini venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dl veya mmol/L olarak ölçmektedir.

Tanı tedavi kılavuzlarındaki tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır.

Bazı laboratuvarlar, referans yöntem olarak genel kabul görmüş, hata oranı çok daha düşük olduğu kabul edilen heksokinaz yöntemini kullanmayı tercih etmektedir.

Kullanılan yönteme ve çalışılan materyalin tam kan, serum, plazma olmasına göre referans değerleri değişiklik göstermektedir.

Bireysel glukoz monitorizasyonu sonuçlarını veya laboratuvarlardan gelen glisemi sonuçlarını, tanı tedavi kılavuzlarındaki tanı kriterlerine göre değerlendirmek isteyen klinisyenler referans değerlerindeki, değişiklikleri göz önünde bulundurmalı ve gerekli gördükleri durumlarda aşağıdaki formülleri kullanmalıdırlar (3).

$$\text{Plazma glukoz (mg/dl)} = 0.558 + [20.254 \times \text{tam kan glukoz (mg/dl)} / 18]$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dl)} = 0.102 + [19.295 \times \text{kapiller kan glukoz (mg/dl)} / 18]$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dl)} = -0.137 + [18.951 \times \text{serum glukoz (mg/dl)} / 18]$$

Tüm ölçümlerde heksokinaz yönteminin, glukoz dehidrogenaz yönteminden daha düşük değerler gösterdiği ve iki yöntem arasındaki farkın glukoz değerleriyle doğru orantılı olarak arttığı, glukoz oksidaz ve glukoz dehidrogenaz yöntemlerinin birbirine yakın sonuçlar verdiği ama aynı olmadığı bilinmelidir ve klinik değerlendirmede laboratuvarların verdiği referans aralıkları mutlaka dikkate alınmalıdır.

Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda 112 mg/dl olarak ölçülür.

Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi kapiller kanda 118 mg/dl olarak ölçülür.

Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi serumda 120 mg/dl olarak ölçülür.

Bireysel glukoz monitorizasyonu için kullanılan glukometreler ile ölçülen 140 mg/dl kapiller kan glukozu, venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle 150 mg/dl olarak ölçülürken, glukometre ile ölçülen 200 mg/dl kapiller kan glukozu, venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle 214 mg/dl olarak ölçülür.

Günümüzde bireysel glukoz monitorizasyonu için çok çeşitli glukometreler kullanılmaktadır.

Glukoz monitorizasyonu için kullanılan glukometreler, National Commite for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (Ulusal Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurulu)'na göre belirtilen referans yöntemden farklı bir metotla çalışmaktadır.

Glukoz ölçümlerinde referans yöntem olarak hegzokinaz enziminin kullanıldığı polarografik yöntem önerilmektedir.

Glukoz monitorizasyonu için kullanılan glukometrelerin, bu yöntemle çalışmalarını sağlamak mümkün olmamaktadır.

American Diabetes Association (ADA) (Amerikan Diabet Birliği) kriterlerine göre, yatan hasta kliniklerinde rutin glukoz takibinde kullanılan glukometrelerin referans laboratuvarın standart sonuçlarından %5'ten fazla sapma göstermemesine dikkat edilmelidir (4).

Food and Drug Administration (FDA) (Gıda ve İlaç İdaresi) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi)'nin gayretlerine rağmen glukoz ölçümü için evrensel anlamda standart olabilecek bir yöntem henüz bulunamamıştır.

Normal kan glukozu düzeyi,10-12 saatlik açlıktan sonra sağlıklı yetişkin kişilerde glikoz oksidaz yöntemiyle 70-110 mg/dl arasında kabul edilmektedir (normoglisemi).

Normal kan glukozu düzeyi,10-12 saatlik açlıktan sonra sağlıklı yetişkin kişilerde kolorimetrik metotlarla 80-120 mg/dl arasında kabul edilmektedir (normoglisemi).

Normal kan glukozu düzeyi,10-12 saatlik açlıktan sonra sağlıklı yetişkin kişilerde hegzokinaz yöntemiyle ise 70-105 mg/dl arasında kabul edilmektedir (normoglisemi).

Normal kan glukozu düzeyi,10-12 saatlik açlıktan sonra 60 yaşın üstündeki kişilerde normal sınırın üst değerleri 5-10 mg/dl daha yüksek kabul edilmektedir.

2.2. İNSÜLİN

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarında beta hücreleri tarafından üretilir, polipeptit yapısında 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur.

İnsülin molekülü, 21 amino asitli alfa zinciri ve 30 amino asitli beta zinciri olmak üzere iki polipeptit zincirden oluşur.

Hormonun biyosentezi, beta hücrelerinde tek zincirli preproinsülin formunda gerçekleşir ve preproinsülin bölünerek proinsülini oluşturur.

Spesifik proteazlar, proinsülini insüline ve c-peptide böler ve bunlar eş zamanlı olarak kan dolaşımına girer (5).

İnsülin, dokuların yakıtları kullanılmasını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir.

İnsülinin metabolik etkileri anaboliktir. İnsülin membran enzimlerini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilir.

Glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazomotor intestinal peptid, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlar, insülin sekresyonunu uyaran en önemli maddelerdir.

Hipertiroidi beta hücrelerinin glukozla olan sensitivitesini artırır. Paratiroid hormon, beta hücrelerini yüksek dozlarda inhibe ederken, düşük dozlarda uyarır. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler.

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, karaciğer, kas ve yağ dokusunda görülür.

İnsülin karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltmasını sağlar. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezlenme hızını artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre zarlarındaki glukoz taşıyıcılarını artırarak hücre içine glukoz alımını artırır.

İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek lipolizi engeller ve dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır.

İnsülin çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini artırarak protein sentezini uyarır.

İnsülin; karaciğer, kas ve yağ dokusu başta olmak üzere birçok dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. İnsülinin reseptörüne bağlanması çok geniş etkilere yol açar.

İnsülin membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde glukozun hücre içine girişi artar.

İnsülin membran reseptörüne bağlandıktan sonra oluşan enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir.

İnsülin membran reseptörüne bağlandıktan sonra oluşan enzimatik aktivite değişiklikleri ile yavaş yavaş enzimlerin miktarlarında da değişiklikler meydana gelir. Enzim miktarlarındaki değişiklikler için saatler veya günler gereklidir (6,7).

Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını arttırarak, yüzey reseptörlerinin sayısını azaltılır (down regülasyon) (6).

İnsülin karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar başta olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkıma uğrar.

İnsülin pankreastan salgılandıktan sonra yaklaşık %50'si karaciğerde yıkılır. Böbreklere gelen insülin glomerüllerden süzülür, proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar ve tubulus hücrelerinde yıkılır.

İnsülin ölçümleri serumda $\mu\text{IU/ml}$ olarak elektrokemilüminesans immün yöntemle yapılmaktadır.

Etnik gruplara göre farklılık göstermekle birlikte, 2,5- 25 $\mu\text{IU/ml}$ aralığındaki açlık insülin düzeyleri normal kabul edilmektedir. Tokluk insülin düzeyleri, bazalin 3-4 katına kadar çıkabilmektedir.

İnsülin direnci gelişmesi durumunda açlık insülin düzeyleri normalin 2-3 katına kadar, tokluk insülin düzeyleri de bazalin 8-10 katına kadar çıkabilmektedir.

Kanda c-peptit ölçümleri de yapılabilmektedir. C-peptit düzeyleri pankreas beta hücre fonksiyonlarını değerlendirmede ve eksojen-endojen insülin ayrımını yapmakta kullanılmaktadır.

2.3. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik cevap oluşturması sonucu glukoz kullanımının azalmasıdır.

Glukoz kullanımını arttırmak için pankreastaki beta hücreleri daha fazla insülin salgılamak zorunda kalır, normoglisemi sağlanırken, normalden 1.5-2 kat daha yüksek bir insülin seviyesi oluşur (1).

Beta hücrelerinde başlangıçta bir bozukluk yoktur, kan glukoz seviyeleri de normaldir, zamanla beta hücrelerinde fonksiyon kaybı başlar, insülin salgısı giderek azalır ve diyabet ortaya çıkar.

İnsülin direncinin etiopatogenizinde genetik ve edinsel faktörler rol oynamaktadır. İnsülin direncinin ortaya çıkmasında genetik faktörler önemli bir yer tutmakta ve sayıları her geçen gün artan değişik gen defektleri tespit edilmektedir (8).

Sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli, obezite, puberte, yaşlılık, hamilelik, uzun süreli yatak istirahati, sigara kullanımı, ilaçlar (Steroidler, beta blokerler, diüretikler, oral kontraseptifler) gibi edinsel faktörler de insülin direncine zemin hazırlamaktadır.

Ağır malnütrisyon, hiperürisemi, aşırı alkol kullanımı, dislipidemi, feokromasitoma, tirotoksikoz, hipotiroidi, cushing sendromu, akromegali, polikistik over sendromu, kronik karaciğer yetmezliği, kronik inflamasyon, travma gibi metabolizmayı etkileyen hastalıklar da insülin direnci gelişimini kolaylaştırmaktadır.

İnsülinin biyolojik cevap oluşturmadaki yetersizliği, pre-reseptör, reseptör, post-reseptör düzeylerdeki patolojilerden kaynaklanır.

Pre-resöptör düzeyindeki defektler insülin direnci oluşumunda daha az rol oynamaktadır.

Pre-resöptör düzeyindeki bozukluklar, beta hücre anormal salgı ürünlerinden, dolaşan insulin antagonistlerinden ya da iskelet kası kan akımı ve kapiller endotel hücre bozukluklarından kaynaklanır.

Reseptör düzeyindeki insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları rol oynamaktadır.

Yapılan araştırmalar, insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı post-reseptör düzeydeki defektlerin sağladığını göstermektedir (9).

İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transportundaki bozulmalar, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler post-reseptör düzeyindeki insülin direncinin sebeplerini oluşturmaktadır.

Yapılan araştırmalar hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile post-reseptör defektlerin düzelmeye başladığını göstermiştir (10).

Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelme post-reseptör defektlerin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını ve insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı en çok iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde olur.

İnsülin, kas ve yağ dokusunda glukozun alınmasını depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, glikoneogenez, glikojenolizisi inhibe eder ve glukoz üretiminin azalmasına yol açar.

Glukoz kullanımının %75-80'i iskelet kasında olur. İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yer de iskelet kasıdır (11).

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda, defekt tespit edilmesine rağmen insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt hala tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Araştırmalar insülin reseptör bağlanmasında herhangi bir major bozukluk olmadığını ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın bulunduğunu göstermektedir (12). Bulgular kastaki insülin direnci post reseptör düzeyde olduğunu ve sekonder olarak geliştiğini düşündürmektedir.

Yağ dokusundaki insülin direnci de post-reseptör düzeydedir ve sebebi tam olarak bilinmemektedir.

İnsülinin en önemli etkilerinden biri lipolizisi engellemesidir. İnsülin direncinde insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişir (13). Engellenemeyen lipoliz sonucunda serbest yağ asitleri salınımı artar.

Serbest yağ asitlerinin dolaşımda artması, glukoz kullanımını azaltır (14). Karaciğere gelen serbest yağ asitleri hem hepatik yağ asidi oksidasyonunu hem de glukoz üretimini uyarır.

Karaciğerde glikoneogenezin uyarılması, insülinin portal dolaşımdan ekstraksiyonunu azaltır.

Dolaşımda yüksek düzeylerde bulunan serbest yağ asitleri pankreasta beta hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltır (15).

Bütün bu olaylar zinciri hipergliseminin daha da artmasına neden olur. Bu durum lipotoksisite olarak adlandırılır.

Karaciğer seviyesindeki insülin direnci de post-reseptör düzeydedir ve sebebi tam olarak bilinmemektedir.

Glukokinaz promoter geninde saptanan değişikliklerin insülin direncine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (16).

Açlık durumunda insülin direncinin görüldüğü primer yer karaciğerdir. Açlık hiperglisemisi karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlıdır.

Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olmaktadır. Glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Karaciğer glukoz yapımındaki artış da laktat, alanin gliserol, yağ asitleri, hiperglukagonemi gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışının etkili olduğu düşünülmektedir.

Hiperglisemi normalde karaciğerdeki glukoz üretimini baskılar. Karaciğer hücrelerinde insüline karşı direnç geliştiği zaman glukoz üretimi devam etmekte ve açlık hiperglisemisi oluşmaktadır.

İnsülin direnci toplumda sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar, obez olmayan ve normal glukoz toleranslı bireylerde %25 oranında insülin direnci olduğunu göstermektedir (1).

İnsüline karşı duyarlılık sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (9). İnsülin direnci, dünyada her geçen gün artmakta ve daha çok sayıda insanı etkilemektedir.

İnsülin direncini azaltmak için beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, kilo verilmesi, düzenli egzersiz yapılması yanında gerekirse metformin ve glitazonlar kullanılmaktadır.

2.4. İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET

İnsülin direnci bulunan bireylerde normoglisemi, hiperinsülinemi oluşturularak sağlanır. İnsülin direnci tedavi edilmediği takdirde zamanla insülin ihtiyacını karşılamakta zorlanan beta hücrelerinde yetmezlik gelişir ve Tip 2 DM oluşur (17).

Normoglisemik hiperinsülinemik dönemde beta hücre fonksiyonları normaldir. Mevcut olan periferik insülin direnci normalden daha fazla insülin salgılanarak aşılır ve açlık, tokluk kan glukozu normal sınırlar içinde tutulur.

Normoglisemik hiperinsülinemik dönemde tokluk insülin düzeyleri sürekli olarak yüksektir, zamanla hepatik insülin direnci de gelişir ve açlık insülin düzeyleri de yükselmeye başlar.

Normoglisemik hiperinsülinemik dönem pankreas beta hücreleri sağlıklı çalıştığı ve araya hızlandırıcı faktörler girmediği sürece, 20-30 yıl kadar sürebilir (18, 19).

İnsülin direncini aşmaya çalışan beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olur.

İnsülin salgısındaki azalmasıyla glukoz toleransı bozulmaya başlar ve açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal hiperglisemi oluşur.

Hiperinsülinemi devam eder, ancak periferdeki insülin direncini aşabilecek düzeyde insülin salgılanamaz.

İnsülin direncini aşabilecek düzeyde insülin salgılanmakta zorlanılan bu dönemde sağlıklı bireylere göre, postprandiyal insülin düzeyleri yine yüksek olmakla birlikte birinci döneme göre azalmıştır.

Pankreastaki beta hücrelerinde oluşan fonksiyon kayıpları sonucu azalmaya başlayan insülin düzeyleri, insülin direncini belirginleştirir ve karaciğer üzerindeki yük artmaya başlar.

Karaciğer üzerindeki yükün arttığı bu dönemde hepatik insülin direnci belirginleşir, karaciğerde glukoz yapımı artmaya ve açlık hiperglisemisi görülmeye başlar.

Açlık hiperglisemisinin henüz 126 mg/dl'nin altında olduğu bu dönemde insülin salgısı azalmaya devam etmektedir.

İnsülin direncinin zirvede olduğu son dönemde giderek artan hiperglisemi insülin salgı artışı ile kompanse edilemediği gibi, glukoz toksisitesi beta hücrelerinden insülin salgılanmasını daha da azaltır.

Yağ dokusunda gelişen dirence bağlı insülinin iyice azalmış olan antilipolitik etkisi, insülin düzeylerinin de azalmasıyla lipolizin önünü iyice açar.

Dolaşımda giderek artan serbest yağ asitleri lipotoksisite oluşturur ve beta hücre fonksiyonları daha da bozulur.

Plazmada bol miktarda serbest yağ asidi bulunması karaciğerde glikoneogenezi uyarır ve karaciğer glukoz üretmeye başlar.

Karaciğerin glukoz üretmeye başlamasıyla açlık plazma glisemisi 126 mg/dl'yi geçer ve hastaya pre-diyabet tanısı konulur.

2.5. İNSÜLİN DİRENCİ ve HİPERTANSİYON

Kandaki yüksek insülin düzeyleri, büyüme faktörü gibi rol oynayıp arteriel duvardaki proliferasyonu stimüle ederek makrovasküler hastalığı başlatır.

Kandaki yüksek insülin düzeyleri, sodyumun renal tübüler reabsorbsiyonunu hızlandırır.

Kandaki yüksek insülin düzeyleri sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır. Bu mekanizmalar hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur.

2.6. İNSÜLİN DİRENCİ ve KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Kandaki yüksek insülin düzeyleri sağlıklı bireylerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak barorefleks sensitivitesini değiştirerek kardiyak otonomik kontrolü bozar ve kalp sağlığını olumsuz yönde etkiler (20).

2.7. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İnsülin direncini ölçmek amacıyla araştırmacılar tarafından birçok yöntem geliştirilmiştir.

2.7.1. Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Test (HECT)

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi

Periferik insülin direncini saptamak için 1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan HECT “altın standart” metot olarak kabul edilmektedir (21).

Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır.

On saatlik açlık sonrası teste başlanır. Normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2-3 saat sonra infüzyona son verilir.

Kan örneklerinin alınacağı ven, arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjiokat takılır. Diğer damardan hem insülin hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır.

Testin ilk 10 dakikasında 127.6 mU/m^2 'den başlayıp 1 dakikalık azalan periyodlar halinde 40 mU/ml/dk. dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır.

Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk. hızında başlatılır.

Testin 10. dakikasından sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır.

Hastadan 5 dakikalık periyodlarla, glukoz ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır.

Normal bireylerde glukoz kullanımı hızı $4,7-8,8 \text{ mg/kg/dk.}$ olarak bulunmuştur.

İnfüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesi olarak kabul edilir. İnsülin direnci olan kişiler daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler.

Bu yöntem beta hücre duyarlılığını göstermeyen, kompleks, zaman alıcı, pahalı, invaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığını gerektiren bir yöntemdir. Rutin klinik kullanıma uygun değildir. Kullanımı deneysel araştırmalarla sınırlıdır (21).

2.7.2. Hiperglisemik Klemp Testi

Hasta, HECT’de olduğu gibi teste hazırlanır. Kan glukoz düzeyini 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla, testin ilk 14 dakikasnda, 9,622 mg/m² dozunda hızlı glukoz infüzyona başlanır. Daha sonra 5 dakika aralarla alınan, arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glukoz değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları, yeniden belirlenir.

İnsülin direnci olan kişiler daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler.

Bu test de invaziv bir testtir ve pek yaygın değildir.

2.7.3. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985’de tanımlanmıştır. Hem insülin direnci hem de beta hücre fonksiyonunu gösterebilir. Diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir.

Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci hesaplanabilir.

İnsülin yerine c-peptit kullanılarak beta hücre fonksiyonlarının azalma yüzdesi tespit edilebilir.

Geniş popölasyonlara uygulanabilir. HECT ile güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (22).

HOMA-IR indeksi: [(Açlık İnsülin x Açlık Glukoz)] / K olarak hesaplanır.

Glukoz mg/dl olarak alınmışsa K: 405; glukoz mmol/L olarak alınmışsa K: 22.5 olmalıdır.

HOMA-IR indeksi açısından uygulamada bazı farklılıklar bulunmaktadır. Belirlenmiş bir sınır değeri bulunmamaktadır.

International Diabetes Federation (IDF) Uluslararası Diyabet Federasyonu 2.38 üzeri değerleri insülin direnci olarak kabul etmekte ve her toplum için kendi sınır değerini belirlemesini önermektedir (23).

HOMA-IR $\geq 2,5$ insülin direnci göstergesi olarak kabul edilmektedir (24).

Türk toplumunda HOMA-IR indeksinin 2.4-2.7’nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği tespit edilmiştir (25,26).

2.7.4. Quantative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKY)

Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi

Açlık insülin ve açlık glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanır. HECT ile korelasyon gösterir.

$$\text{QUICKY} = 1 / (\log (\text{insülin } (\mu\text{IU} / \text{ml})) + \log (\text{plazma glukozu}(\text{mg/dl}))).$$

Düşük değerler insülin direncini gösterir. Ancak açlık glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından daha çok hepatik insülin direncini göstermektedir.

Hepatik ve periferik insülin direncinin uyumlu olmadığı durumlarda HECT tekniğinden farklı sonuçlar verir.

Bu durum açlık insülin düzeyi düşük olan bazı bireylerde, beslenme sonrası insülin seviyesinde görülen osilasyonlarla açıklanmaktadır.

Açlık plazma serbest yağ asidi(FFA) düzeyinin dahil edildiği yöntemle daha tatmin edici sonuçlar verebileceği düşünülmektedir,

Bu yüzden $r\text{-QUICKI} = 1 / (\log (\text{insülin}) + \log (\text{glukoz}) + \log (\text{ffa}))$ formülü de yöntem olarak kullanılmaktadır.

2.7.5. Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)

(Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli)

Hastaya 5 mg/kg dk. dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55, ve 60. dakikalarında diğer koldan kan örnekleri alınır.

Alınan kan örneklerinden glukoz, insülin ve c-peptit düzeylerine bakılır.

Hem glukoz intoleransı hem insülin direnci hem de beta hücre fonksiyonlar hakkında bilgi veren bir testtir.

CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (27).

2.7.6. Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerans Test (FSIVGTT) (Sık Örneklenen İntravenöz Glukoz Tolerans Testi)

Test öncesi hastalara 3 gün süreyle en az 150 gr karbonhidrat içeren diyet uygulanır ve 10 saatlik gece açlığından sonra sabah 08.00'de teste başlanır.

Testin -15,-10,-5,-1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra, 25gr glukoz (%40 glukoz solüsyonundan 62,5ml) bolus olarak intra venöz yolla verilir. 2., 3., 4., 5., 7., 8., 10., 12., 14., 16., 19., 22., 24., 25., 27., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 120., 160. ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır.

Alınan kan örneklerinden glukoz, insülin ve c-peptit düzeyleri ölçülür.

Bergman ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı yardımıyla glukoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir.

Kullanışlı bir test değildir. Genellikle araştırmalarda erken faz insülin cevabının belirlenmesi için kullanılır.

2.7.7. İnsülin Tolerans Testi

İnsülinin intravenöz verilmesini izleyerek, lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır.

On iki saatlik açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin, intravenöz verildikten sonra, 0, 3, 6, 9, 12, ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden, glukoz yarılanma zamanı, Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (28).

İnsülin toleransı: 0,693/glukoz yarılanma zamanı (% dk-1) olarak hesaplanır.

2.7.8. Açlık İnsülin Düzeyleri

Etnik gruplara göre farklılık göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 25 µIU/ml ve üzerinde olan olgular, insülin direnci olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra 13 µIU/ml'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarı niteliği taşır.

2.7.9. İnsülin, Glukoz ve C-peptit Oranlarına Göre İnsülin Direnci

Bazı araştırmacılar, açlık insülin, c-peptit ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlamışlar ve aşağıdaki oranların insülin direnci varlığını göstermede periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan HECT ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlar (24).

İnsülin (pM) / Glukoz Oranı (pM) > 22

Glukoz (mg/dl) / İnsülin (μIU /ml) Oranı < 6

İnsülin (pM) / C-peptit (pM) Oranı > 0.1

Bu oranlara göre yapılan hesaplamalar, insülin direnci varlığını gösterir.

2.7.10. OGTT’de Birinci Saat İnsülin Düzeyi

OGTT’de, glukoz verilmesinden bir saat sonra insülin değerlerinin normal sınırların üzerinde olması insülin direncini gösterir.

İnsülin direnci varlığını saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Hepsinin ayrı avantaj ve dezavantajları vardır.

Klinik açıdan bakıldığında, bu yöntemler içinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu görülür.

Normal glukozu rağmen yüksek insülin düzeyi insülin direncinin en basit göstergesidir.

Sağlıklı olan bireylerle, insülin direnci olan hastaların açlık plazma glukoz ve insülin düzeyleri çoğulukla benzer bulunmaktadır.

İnsülin direnci ölçüm yöntemlerinde genel kabul görmüş bir standardizasyon henüz oluşturulamamıştır. Açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması insülin direncini tespit etmekte yeterli olmamaktadır.

İnsülin direncinin varlığını kesin doğrulukla tanımlayan, klinik kullanıma uygun, kabul edilmiş, pratik bir test henüz bulunamamıştır (29).

Yakın gelecekte “insulin growth factor binding protein-1”, “solubleCD36”, Creaktif protein, ferritin, adiponektin, TNF-α, resistin, kompleman C3, hemoglobin A1c, protein kinaz C, SHBG gibi göstergelerin de insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanıma girmesi beklenmektedir.

2.8. OGTT

2.8.1. Endikasyonları (30,31)

1. Diyabet ve gestasyonel glukoz intoleransının araştırılması amacı ile
2. Obezite ve ailede diyabet öyküsü bulunan bireyler
3. Ailesinde Maturity-Onset Diabetes of The Young (MODY) tipi diyabet (Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti) bulunan bireyler
4. İri bebek (doğum tartısı> 4 kg) doğuran kadınlar
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Operasyon, stres, travma, infarktüs, diabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra
7. Metabolik sendrom düşünülen vakalar
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler

2.9. İNSÜLİN CEVAPLI OGTT

Standart OGTT'den farklı OGTT'in tüm saatlerinde insülin düzeylerine de bakılmasıdır.

2.9.1. Endikasyonları

Standart OGTT endikasyonlarına ilave olarak

1. Standart OGTT sonuçları normal bulunmasına rağmen semptomlarının nedeni açıklanamayan hastalar
2. İnsülin direnci düşünülen bireyler
3. Addison hastalığı, cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi endokrinolojik hastalıkların tedavi takibi

2.10. OGTT UYGULANMASI

Hasta 8-14 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. 0. dakikada ilk kan örnekleri alınır. 300 ml suda eritilmiş 75 gr glukoz şurubu 5 dakika içinde hastaya içirilir. 30. dakika, 60. dakika, 120. dakika ve 180. dakikada kan örnekleri alınarak test bitirilir. Alınan kan örneklerinden glukoz düzeylerine bakılır.

2.11. STANDART OGTT PROTOKOLÜ (32,33,34)

1. Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) infeksiyon gibi OGTT' yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.
3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
4. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir.
5. Test sabah vakti ve en az 8 saat en fazla 14 saat açlık sonrası uygulanmalıdır.
6. Sadece ayaktan hastalara uygulanmalı, yatak istirahatinde olan hastalara uygulanmamalıdır.
7. Test süresince hasta oturur durumda olmalı, mobilize edilmemelidir Test süresince sigara içilmemeli, su dışında yiyecek içecek alınmamalı, dolaşılmamalı ve tam bir inaktivite sağlanmalıdır. (Fizik aktivite insülin salınımını uyarır)
8. Hastalara oral verilecek glukoz standart miktarı, yetişkinlerde 75 gr glukoz (maksimum insülin salınımının elde edildiği doz), çocuklarda 1,75 gr/kg glukoz (maksimum 75 gr), gebelerde 100 glukoz olarak ayarlanmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

S.B.Ü. Okmeydanı SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.08.2017 tarihli 705 sayılı kararı ve izni ile "Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance İndeksi Normal Bulunan Bireylerde Tokluk Plazma Glukozu ve İnsülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" isimli uzmanlık tezimi için bu çalışmaya başlandı.

S.B.Ü. Okmeydanı SUAM Biyokimya Laboratuvarında 2015-2017 yılları arasında 75 gr 3 saatlik insülin cevaplı OGTT yapılmış hastaların kayıtlarına hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı, hastaların verileri (yaş, cinsiyet, kilo yanı sıra hastanın kayıtlı diğer tıbbi verileri) incelendi.

S.B.Ü. Okmeydanı SUAM Biyokimya Laboratuvarında uygulanan, standard OGTT protokolüne göre: Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, tiroksin, difenilhidantoin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir; testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır; testten 24 saat öncesinde ve test gününde enfeksiyon, diğer akut hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivite, aşırı fizik aktivite bulunmamalıdır; akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir; hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, addison hastalığı, cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde test ertelenmelidir; test sabah vakti ve en az 8 saat en fazla 14 saat açlık sonrası uygulanmalıdır; test süresince hasta oturur durumda olmalı, mobilize edilmemelidir; test süresince sigara içilmemeli, su dışında yiyecek içecek alınmamalı, dolaşılmamalı ve tam bir inaktivite sağlanmalıdır.

S.B.Ü. Okmeydanı SUAM Biyokimya Laboratuvarından OGTT için randevu alan hastalara standart OGTT protokolü anlatılır ve yazılı olarak kendilerine verilir.

Randevu günü gelen hastaların OGTT protokolü şartlarına uygunluğu sorgulanır, OGTT protokolü şartlarına uygun olan hastalardan, sabah 8:00-9:00 saatleri arasında açlık venöz kanı alınarak OGTT' ye başlanılır, glukoz ve insülin için ayrı ayrı antikoagülsüz kuru tüpler kullanılır.

Açlık venöz kanı alınan hastalara 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek 5 dakika içerisinde içirilir.

Hastalar test sırasında sigara içmeden oturur durumda bekletilir. 75 gr glukoz içirilen hastalardan 30. dakika, 60. dakika, 120. dakika ve 180. dakikada venöz kan alınır, her seferinde glukoz ve insülin için ayrı ayrı antikoagülsiz kuru tüpler kullanılır.

Tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek hücre kısımlarından ayrılır ve aynı gün içerisinde çalışılır.

Glukoz ölçümleri, serumda mg/dl olarak enzimatik yöntemle Roche/Hitachi (Cobas-c 701) otoanalizöründe (Almanya) Hekzokinaz metoduyla Roche Diagnostics'e ait orijinal kitleri (katalog no: 11929526) ile çalışılmıştır. Bu yöntemle glukoz normal değerleri: 0. dk. glukoz: 70-105mg/dl, 30. dk. glukoz: 110-170 mg/dl, 60. dk. glukoz: 120-170 mg/dl, 120. dk. glukoz: 70-120 mg/dl, 180. dk. glukoz: 70-110 mg/dl olarak kabul edilmektedir (35).

İnsülin ölçümleri serumda μ IU/ml olarak elektrokemilüminesans immün yöntemle Roche E170 (Cobas-e 411) Elecsys modüler otoanalizöründe (Almanya) Roche Diagnostics'e ait orijinal insülin kitleri (katalog no:12017547) ile çalışılmıştır. Bu yöntemle insülin normal değerleri: 0. dk. insülin: 2,6-24,9 μ IU/ml, 30. dk. insülin: 20-112 μ IU/ml, 60. dk. insülin: 29-88 μ IU/ml, 120. dk. insülin: 22-79 μ IU/ml, 180. dk. insülin: 4-60 μ IU/mL olarak kabul edilmektedir (36).

S.B.Ü. SUAM Biyokimya Laboratuvarında 2015-2017 yılları arasında 75 gr 3 saatlik insülin cevaplı OGTT yapılmış hastaların kayıtları hastane otomasyon sisteminden dökümanite edildi.

Hastanenin otomasyon sisteminde kayıtlı gebelik bilgisi bulunan, HOMA-IR indeksi $\geq 2,5$ hesaplanan, OGTT sonuçlarında açlık glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl, OGTT 120. dakika glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olan, açlık insülin düzeyi $\geq 24,9$ μ IU/ml olan, 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastanenin otomasyon sisteminde kayıtlı gebelik bilgisi bulunmayan, HOMA-IR indeksi ($<2,5$) normal bulunan, açlık glukozu <126 mg/dl, OGTT 120. dakika glukozu <200 mg/dl olan, açlık insülin düzeyi $<24,9$ μ IU/ml olan, 18 yaş ve üzeri olan 102 hasta çalışmaya dahil edildi.

$$\text{BKİ (Beden Kitle İndeksi)} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık Glukozu (mg/dl)} \times \text{Açlık İnsülin (}\mu\text{IU/ml)}] / 405$$

formülü kullanılarak hesaplandı (37).

Hastalar 75 gr 3 saatlik insülin cevaplı OGTT verilerinden hareketle 4 gruba ayrıldı:

1. Grup: Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgular.
(30. dk., 60. dk., 120. dk., 180. dk. glukoz düzeyleri yüksek, insülin düzeyleri normal)
2. Grup: Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular.
(30. dk., 60. dk., 120. dk., 180. dk. insülin düzeyleri yüksek, glukoz düzeyleri normal)
3. Grup: Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular. (30. dk., 60. dk., 120. dk., 180. dk. glukoz ve insülin düzeyleri yüksek)
4. OGTT' si normal olan olgular.
(0. dk., 30. dk., 60. dk., 120. dk., 180. dk. glukoz ve insülin düzeyleri normal)

Oluşturulan bu 4 grup ve hastaların otomasyon sisteminde kayıtlı bilgileri (yaş, cinsiyet, kilo vb.) istatistiksel olarak incelendi. Çalışma retrospektif kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Repeated Measures Test (Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test kullanıldı.

Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare Test ve Fisher Freeman Halton Test kullanıldı.

Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 2015-2017 tarihleri arasında SABÜ Okmeydanı SUAM’da %80,4’ü (n=82) kadın, %19,6’sı (n=20) erkek toplam 102 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama 44,56±15,15 yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Yaş (yıl)		18 – 85 (44)	44,56±15,15
Boy (cm)		140 – 188 (161)	162,32±9,24
Kilo (kg)		40 – 106 (70)	71,95±14,54
Bel Çevresi (cm)		63 – 114 (89)	89,26±12,95
BKİ (kg/m ²)		16,49 – 39,06 (26,87)	27,30±5,07
		n	%
Yaş Grubu	18-45	54	52,9
	45-65	37	36,3
	≥ 65	11	10,8
BKİ	<30	71	69,6
	≥ 30	31	30,4
Cinsiyet	Kadın	82	80,4
	Erkek	20	19,6
Son Bir Yılda Kilo Alma	Evet	53	52,0
	Hayır	49	48,0
Sigara Kullanımı	Var	31	30,4
	Yok	71	69,6
Alkol Kullanımı	Var	5	4,9
	Yok	97	95,1

Çalışmaya katılan olguların boy uzunlukları 140 ile 188 cm arasında değişmekte olup, ortalama 162,32±9,24 cm olarak, kilo ölçümleri 40 ile 106 kg arasında değişmekte olup, ortalama 71,95±14,54 kg olarak, bel çevresi ölçümleri 63 ile 114 cm arasında değişmekte olup, ortalama 89,26±12,95 cm olarak ve BKİ ölçümleri 16,49 ile 39,06 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 27,30±5,07 kg/m² olarak saptanmıştır.

Olguların %52’si (n=53) son bir yılda kilo aldığını belirtirken, %48’i (n=49) kilo almadığını belirtmiştir.

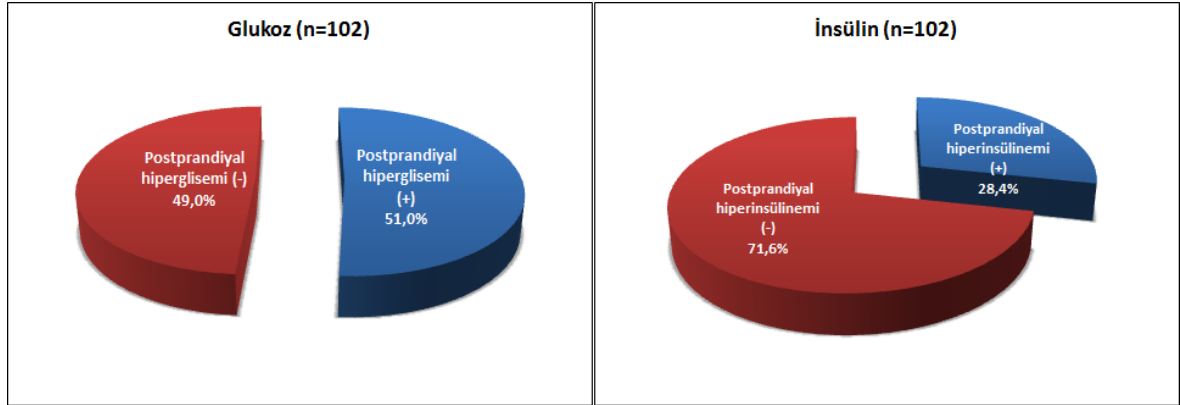
Olguların %30,4'ünün (n=31) sigara kullandığı, %4,9'unun (n=5) alkol kullandığı gözlenmiştir.

Tablo 2: Olguların Hastalıklara İlişkin Dağılımları

		n	%
Hipertansiyon		16	15,7
Kalp Hastalığı		9	8,8
Hiperlipidemi		27	26,5
Tiroid Hastalığı		15	14,7
Ek Hastalık		17	16,7
Glukoz	Postprandiylal hiperglisemi (+)	52	51,0
	Postprandiylal hiperglisemi (-)	50	49,0
İnsülin	Postprandiylal Hiperinsülinemi (+)	29	28,4
	Postprandiylal Hiperinsülinemi (-)	73	71,6
Grup	Sadece Postprandiylal Hiperglisemi	33	32,4
	Sadece Postprandiylal Hiperinsülinemi	10	9,8
	Postprandiylal Hiperglisemi ve Postprandiylal Hiperinsülinemi	19	18,6
	OGTT'si normal olgular	40	39,2

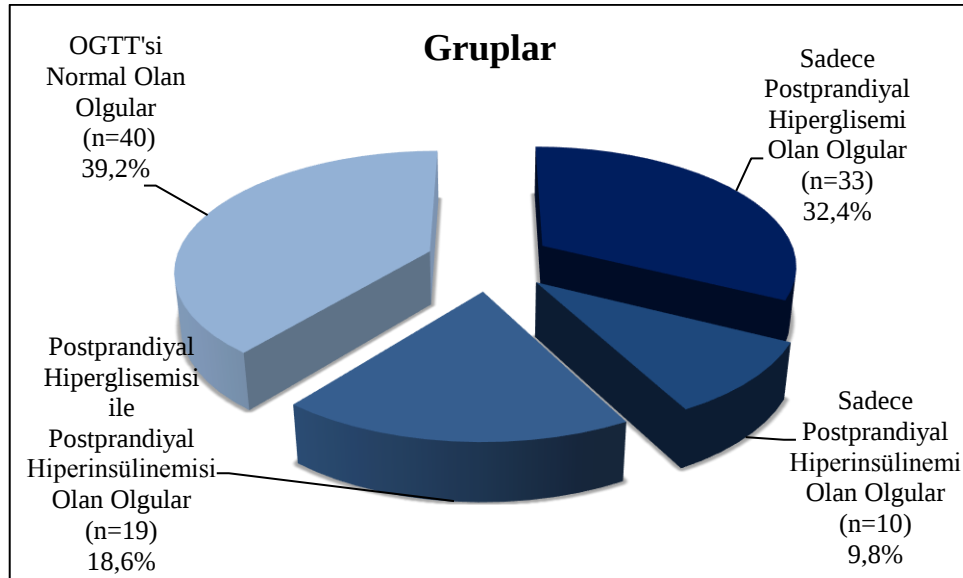
Olguların %15,7'sinde (n=16) hipertansiyon, %8,8'inde (n=9) kalp hastalığı, %26,5'inde (n=27) hiperlipidemi, %14,7'sinde (n=15) tiroid hastalığı ve %16,7'sinde (n=17) diğer ek hastalıklar olduğu gözlenmiştir.

Postprandiylal hiperglisemisi olan 52 (%51) olgu saptanırken; postprandiylal hiperinsülinemisi olan 29 (%28,4) olgu saptanmıştır.



Şekil 1: Glukoz ve insülin ölçüm sonuçlarına göre postprandiyal hiperglisemi ve postprandiyal hiperinsülinemi dağılım grafiği

Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan 33 (%32,4) olgu saptanırken, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan 10 (%9,8) olgu hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan 19 (%18,6) olgu ve OGTT'si normal olan 40 (%39,2) olgu olduğu saptanmıştır.



Şekil 2: Grupların oransal dağılım grafiği

Tablo 3: Glukoz (mg/dl) Düzeylerindeki Değişimin OGTT Saatlerine Göre Değerlendirilmesi

	Glukoz (mg/dl)		
	Min-Maks	Ort±Ss	Medyan
Geliş	72,30 – 124,70	91,09±10,69	89,80
30. dakika	73,80 – 227,30	150,53±31,74	152,30
60. dakika	57,70 – 263,70	145,74±48,26	136,85
120. dakika	37,50 – 197,30	107,94±35,31	102,95
180. dakika	28,90 – 151,70	72,28±20,63	69,15
Test Değeri		190,658	
^ap		0,001**	
	Fark	p	
Geliş – 30. dk.	59,44	0,001**	
Geliş – 60. dk.	54,65	0,001**	
Geliş – 120. dk.	16,85	0,001**	
Geliş – 180. dk.	-18,81	0,001**	
30. dk. – 60. dk.	-4,79	1,000	
30. dk. – 120. dk.	-42,59	0,001**	
30. dk. – 180. dk.	-78,24	0,001**	
60. dk. – 120. dk.	-37,80	0,001**	
60. dk. – 180. dk.	-73,46	0,001**	
120. dk. – 180. dk.	-35,66	0,001**	

^aRepeated Measures Test

**p<0,01

OGTT saatlerine göre olguların glukoz düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni test sonuçlarına göre:

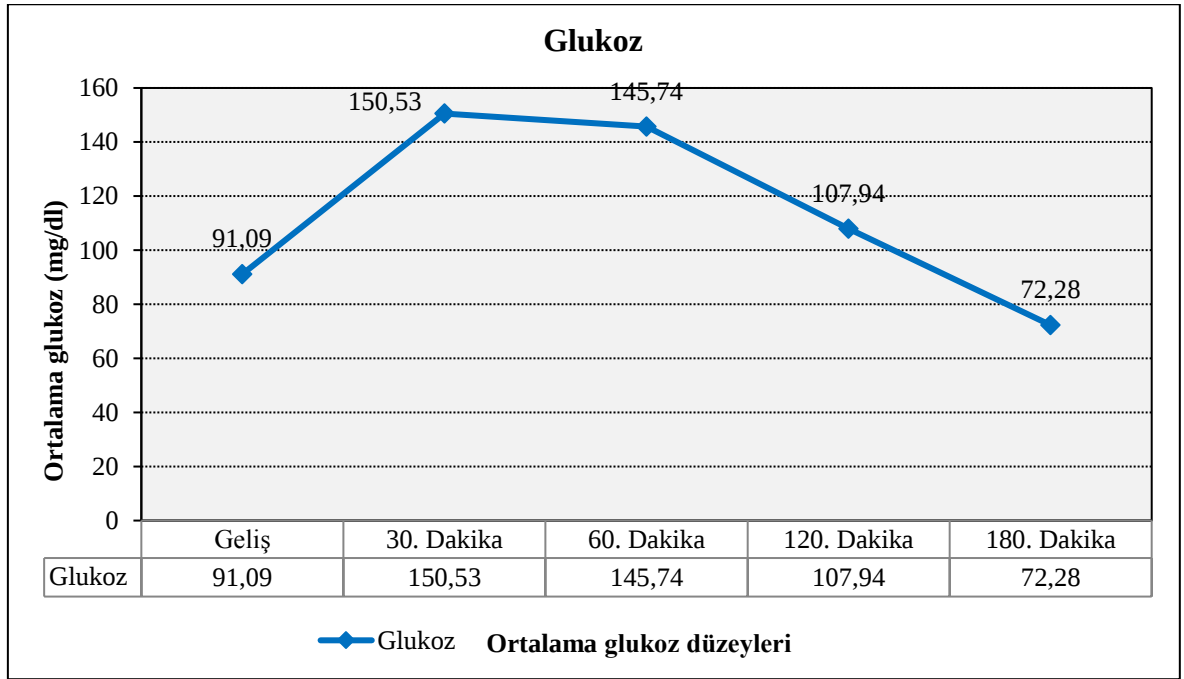
Olguların gelişteki glukoz değerine göre 30. dakika glukoz değerindeki ortalama 59,44 birimlik artış, 60. dakikadaki ortalama 54,65 birimlik artış, 120. dakikadaki ortalama 16,85 birimlik artış ve 180. dakikadaki ortalama 18,81 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,01).

Olguların 30. dakika glukoz değerine göre 60. dakika glukoz düzeyindeki ortalama 4,79 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p=1,000; p>0,05); 120. dakika glukoz düzeyindeki ortalama 42,59 birimlik düşüş ve 180. dakika glukoz düzeyindeki

ortalama 78,24 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların 60. dakika glukoz düzeyine göre 120. dakika glukoz düzeyindeki ortalama 37,80 birimlik düşüş ve 180. dakika glukoz düzeyindeki ortalama 73,46 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların 120. dakika glukoz düzeyine göre 180. dakika glukoz düzeyindeki ortalama 35,66 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 3: Tüm olguların ortalama glukoz düzeylerinin OGTT saatlerine göre değişim grafiği

Tablo 4: İnsülin Düzeylerindeki Değişimin OGTT Saatlerine Göre Değerlendirilmesi

	İnsülin (μ IU/ml)		
	Min-Maks	Ort $\pm$ Ss	Medyan
Geliş	2,35 – 13,35	7,88 $\pm$ 2,26	7,89
30. Dakika	13,74 – 168,80	61,19 $\pm$ 32,29	56,10
60. Dakika	7,58 – 278,00	67,33 $\pm$ 41,54	53,67
120. Dakika	4,89 – 158,30	45,88 $\pm$ 28,35	40,60
180. Dakika	2,14 – 66,06	14,56 $\pm$ 12,86	9,41
Test Değeri		292,294	
^bp		0,001**	
	Fark	p	
Geliş – 30. dk.	53,31	0,001**	
Geliş – 60. dk.	59,45	0,001**	
Geliş – 120. dk.	38,00	0,001**	
Geliş – 180. dk.	6,67	0,191	
30. dk. – 60. dk.	6,14	0,138	
30. dk. – 120. dk.	-15,31	0,132	
30. dk. – 180. dk.	-46,64	0,001**	
60. dk. – 120. dk.	-21,45	0,003**	
60. dk. – 180. dk.	-52,78	0,001**	
120. dk. – 180. dk.	-31,33	0,001**	

^bFriedman Test

OGTT saatlerine göre olguların insülin düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni test sonuçlarına göre:

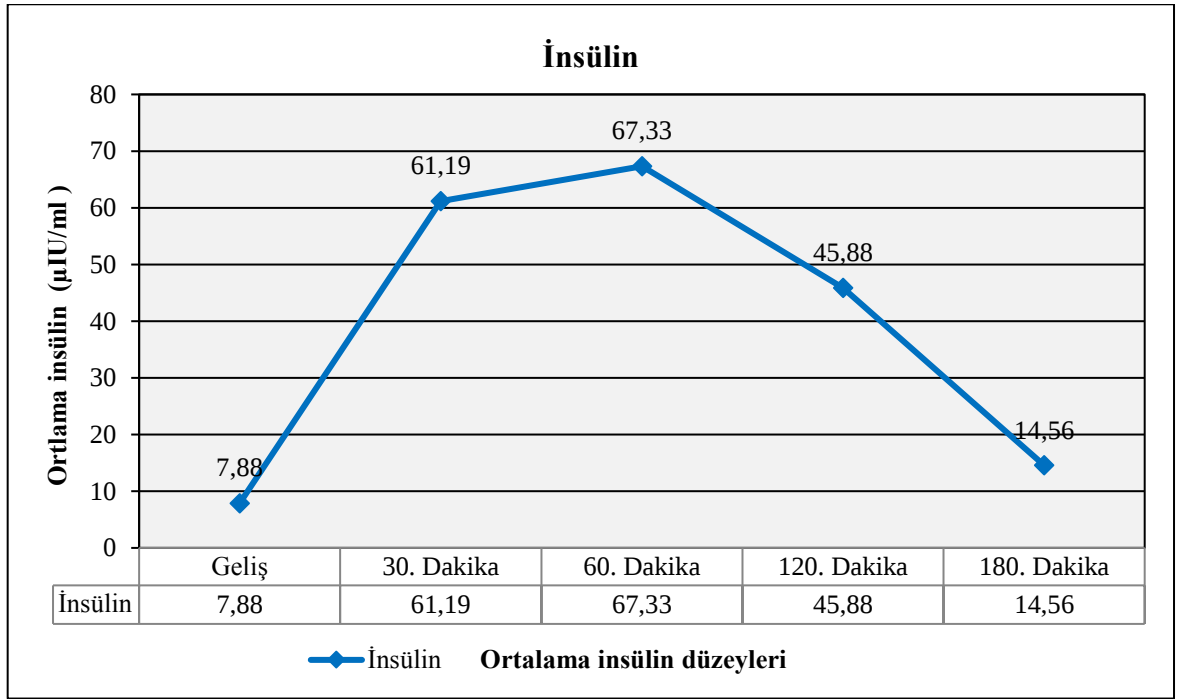
Olguların gelişteki insülin düzeyine göre 30. dakika insülin düzeyindeki ortalama 53,31 birimlik artış, 60. dakikadaki ortalama 59,45 birimlik artış ve 120. dakikadaki ortalama 38 birimlik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$); 180. dakikadaki ortalama 6,67 birimlik artış anlamlı bulunmamıştır ($p=0,191$; $p>0,05$).

Olguların 30. dakika insülin düzeyine göre 60. dakika insülin düzeyindeki ortalama 6,14 birimlik artış ve 120. dakika insülin düzeyindeki ortalama 15,31 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,138$; $p=0,132$; $p>0,05$); 180. dakika insülin

düzeyindeki ortalama 46,64 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların 60. dakika insülin düzeyine göre 120. dakika insülin düzeyindeki ortalama 21,45 birimlik düşüş ve 180. dakika insülin düzeyindeki ortalama 52,78 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların 120. dakika insülin düzeyine göre 180. dakika insülin düzeyindeki ortalama 31,33 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4: Tüm olguların ortalama insülin düzeylerinin OGTT saatlerine göre değişim grafiği

Tablo 5: Olguların Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımı

		Gruplar				Test Değeri
		Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgular (n=33)	Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular (n=10)	Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular (n=19)	OGTT'si normal olan olgular (n=40)	p
Cinsiyet	Kadın	27 (32,9)	8 (9,8)	15 (18,3)	32 (39,0)	χ^2 :0,271
	Erkek	6 (30,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	8 (40,0)	^c 1,000
Yaş	18-45	10 (18,5)	7 (13,0)	9 (16,7)	28 (51,9)	χ^2 :13,180
	45-65	17 (45,9)	3 (8,1)	8 (21,6)	9 (24,3)	^c 0,028*
	≥65	6 (54,5)	0 (0,0)	2 (18,2)	3 (27,3)	
BKİ sınıflaması	<30	18 (25,4)	6 (8,5)	12 (16,9)	35 (49,3)	χ^2 :10,402
	≥30	15 (48,4)	4 (12,9)	7 (22,6)	5 (16,1)	^c 0,015*
BKİ	Min-Maks (Medyan)	17,5-36,5 (28,4)	20,4-38,5 (27,6)	17,7-39,1 (27,6)	16,5-36,9 (24,6)	χ^2 :15,953
	Ort±Sd	28,81±4,80	28,58±5,82	28,70±4,85	25,06±4,52	^d 0,001**
Bel Çevresi	Min-Maks (Medyan)	66-113 (96)	67-104 (92,5)	66-114 (95)	63-106 (84)	χ^2 :13,457
	Ort±Sd	94,05±12,66	88,90±1,77	93,18±11,75	83,58±11,90	^d 0,004**
Hipertansiyon	Evet	7 (43,8)	1 (6,3)	4 (25,0)	4 (25,0)	χ^2 :2,410
	Hayır	26 (30,2)	9 (10,5)	15 (17,4)	36 (41,9)	^c 0,486
Kalp Hastalığı	Evet	4 (44,4)	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (33,3)	χ^2 :1,029
	Hayır	29 (31,2)	9 (9,7)	18 (19,4)	37 (39,8)	^c 0,848
Hiperlipidemi	Evet	10 (37,0)	1 (3,7)	9 (33,3)	7 (25,9)	χ^2 :7,560
	Hayır	23 (30,7)	9 (12,0)	10 (13,3)	33 (44,0)	^c 0,056
Tiroid Hastalığı	Evet	6 (40,0)	0 (0,0)	7 (46,7)	2 (13,3)	χ^2 :10,885
	Hayır	27 (31,0)	10 (11,5)	12 (13,8)	38 (43,7)	^c 0,008**
Başka Hastalık	Evet	4 (23,5)	2 (11,8)	3 (17,6)	8 (47,1)	χ^2 :1,096
	Hayır	29 (34,1)	8 (9,4)	16 (18,8)	32 (37,6)	^c 0,802
Kilo Alımı	Evet	16 (30,2)	7 (13,2)	12 (22,6)	18 (34,0)	χ^2 :3,194
	Hayır	17 (34,7)	3 (6,1)	7 (14,3)	22 (44,9)	^c 0,363
Açlığa Tahammülsüzlük	Evet	19 (31,1)	4 (6,6)	14 (23,0)	24 (39,3)	χ^2 :3,223
	Hayır	14 (34,1)	6 (14,6)	5 (12,2)	16 (39,0)	^c 0,358
Tatlı Yeme Krizi	Evet	8 (21,1)	2 (5,3)	8 (21,1)	20 (52,6)	χ^2 :6,635
	Hayır	25 (39,1)	8 (12,5)	11 (17,2)	20 (31,3)	^c 0,084
Yemekten Sonra Acıkma	Evet	15 (33,3)	2 (4,4)	9 (20,0)	19 (42,2)	χ^2 :2,650
	Hayır	18 (31,6)	8 (14,0)	10 (17,5)	21 (36,8)	^c 0,449
İdrara Gitme Sıklığında artış	Evet	24 (38,1)	4 (6,3)	13 (20,6)	22 (34,9)	χ^2 :4,817
	Hayır	9 (23,1)	6 (15,4)	6 (15,4)	18 (46,2)	^c 0,186
Su içme Sıklığında artış	Evet	17 (40,5)	2 (4,8)	7 (16,7)	16 (38,1)	χ^2 :3,478
	Hayır	16 (26,7)	8 (13,3)	12 (20,0)	24 (40,0)	^c 0,324
Yemek Sonrası Uykuya meyil	Evet	20 (30,8)	5 (7,7)	13 (20,0)	27 (41,5)	χ^2 :1,382
	Hayır	13 (35,1)	5 (13,5)	6 (16,2)	13 (35,1)	^c 0,710
Sigara Kullanma	Evet	8 (25,8)	3 (9,7)	8 (25,8)	12 (38,7)	χ^2 :1,826
	Hayır	25 (35,2)	7 (9,9)	11 (15,5)	28 (39,4)	^c 0,609
Alkol Kullanma	Evet	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	χ^2 :1,074
	Hayır	32 (33,0)	10 (10,3)	18 (18,6)	37 (38,1)	^c 0,910

^cFisher Freeman Halton Test

^dKruskal Wallis Test

^ePearson Chi-Square Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Tablo 6: Olguların Özelliklerine Göre Grupların Post-Hoc Değerlendirmeleri

Değişkenler		Gruplar	p
18-45 Yaş	45-65 Yaş	Postprandiyal Hiperglisemisi	0,005**
	≥65 Yaş	Postprandiyal Hiperglisemisi	0,020*
	45-65 Yaş	OGTT Normal	0,009**
BKI ≥30	BKI<30	Postprandiyal Hiperglisemisi	0,022*
		OGTT Normal	0,002**
OGTT Normal	Postprandiyal Hiperglisemisi	BKI	0,001**
	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	BKI	0,008**
OGTT Normal	Postprandiyal Hiperglisemisi	Bel Çevresi	0,004**
	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	Bel Çevresi	0,032*
Tiroit Hastalığı Var	Tiroit hastalığı yok	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,007**
		OGTT Normal	0,026*

*p<0,05

**p<0,01

Gruplara göre olguların cinsiyet, sigara ve alkol kullanım durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Yaş dağılımlarına göre grup dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,028; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; yaşları 18-45 arasında olan olgularda sadece postprandiyal hiperglisemisi gözlenme oranı, yaşları 45-65 yaş arasında ve 65 ve üzeri yaş olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,005; p=0,020; p<0,05). Yaşları 18-45 arasında olan olgularda OGTT normal görülmesi oranı, yaşları 45-65 yaş arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,009; p<0,01).

BKI sınıflamalarına göre grup dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,015; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; BKI sınıfı 30 ve üzerinde olan olgularda sadece postprandiyal hiperglisemisi gözlenme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken (p=0,022;

$p<0,05$); BKI sınıfı 30'un altında olan olgularda OGTT normal normal olması oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$).

Gruplara göre olguların BKI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla ilgili yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların BKI değeri, sadece postprandiyal hiperglisemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,008$; $p<0,01$).

Gruplara göre olguların bel çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla ilgili yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların bel çevresi değeri, sadece postprandiyal hiperglisemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,004$; $p=0,032$; $p<0,05$).

Gruplara göre olguların hipertansiyon, kalp hastalığı ve hiperlipidemi hastalığı dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tiroit hastalığı görülme durumuna göre grup dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi grubu olgularda tiroit görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ($p=0,007$; $p<0,01$); OGTT'si normal olan olgularda tiroit hastalığı görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$).

Gruplara göre olguların başka hastalık gösterme durumu, kilo alımı, açlığa tahammülsüzlük, yemekten sonra acıkma, idrara gitme sıklığında artış, su içme sıklığında artış ve yemekten sonra uykuya meyil dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 7: OGTT Saatlerindeki Glukoz (mg/dl) Düzeylerinin
Gruplara Göre Değerlendirmeleri

Glukoz (mg/dl)		Gruplar				^c <i>p</i>
		Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgular (n=33)	Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular (n=10)	Hem Postprandiyal hiperglisemisi hem de Postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular (n=19)	OGTT normal olan olgular (n=40)	
Geliş	<i>Min-Maks</i>	83,5-119,7	76,1-107,6	72,7-124,7	72,3-104,2	χ^2 :26,730
	<i>(Medyan)</i>	(97)	(82,4)	(93,1)	(85,7)	
	<i>Ort±Sd</i>	97,15±8,94	85,79±10,99	94,59±11,4	85,76±8,31	^d 0,001**
30. Dakika	<i>Min-Maks</i>	118,7-227,3	126,9-168	150,1-220,2	73,8-167,7	χ^2 :50,985
	<i>(Medyan)</i>	(167,1)	(158)	(176,5)	(126,2)	
	<i>Ort±Sd</i>	164,34±26,74	150,57±14,91	180,41±20,7	124,93±22,45	^d 0,001**
60. Dakika	<i>Min-Maks</i>	108-263,7	95-162,8	109,9-242,9	57,7-146,6	χ^2 :62,089
	<i>(Medyan)</i>	(172,5)	(138,4)	(207,8)	(103,6)	
	<i>Ort±Sd</i>	174,57±38,72	134,19±21,55	189,56±39,55	104,03±22,67	^d 0,001**
120. Dakika	<i>Min-Maks</i>	85,7-179,1	71,1-115,1	42,5-197,3	37,5-117,4	χ^2 :44,806
	<i>(Medyan)</i>	(124,3)	(90,2)	(140,9)	(86,4)	
	<i>Ort±Sd</i>	128,15±24,21	91,18±15,17	131,35±49,09	84,35±18,06	^d 0,001**
180. Dakika	<i>Min-Maks</i>	49,2-151,7	51,4-90,1	46,1-124,5	28,9-94,4	χ^2 :8,163
	<i>(Medyan)</i>	(72,6)	(64,3)	(70,6)	(64,9)	
	<i>Ort±Sd</i>	81,1±25,86	66,73±13,37	74,44±20,61	65,37±13,83	^d 0,043*
Test Değeri		F:92,388	χ^2 :31,840	F:58,200	F:95,831	
<i>p</i>		^a 0,001**	^b 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	

^aRepeated Measures Test

^bFriedman Test

^dKruskal Wallis Test

*****p*<0,01**

Tablo 8: OGTT Saatlerindeki Glukoz (mg/dl) Düzeylerinin
Gruplara Göre Post-Hoc Değerlendirmeleri

Değişkenler	Gruplar		<i>p</i>
Geliş Glukoz	Postprandiyal Hiperglisemisi	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,012*
		OGTT Normal	0,001**
	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	OGTT Normal	0,012*
30. dk	OGTT Normal	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
		Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,008**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
	Postprandiyal Hiperinsülinemi	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,004**
60. dk	OGTT Normal	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
		Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,004**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
	Postprandiyal Hiperinsülinemi	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,016*
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,008**
120. dk	OGTT Normal	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
	Postprandiyal Hiperinsülinemi	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
180. dk	OGTT Normal	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,036*

**p*<0,05

***p*<0,01

Gruplara göre geliş glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0,001; *p*<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların glukoz düzeyleri, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan ve OGTT'si normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0,012; *p*=0,001; *p*<0,05). Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de Postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların glukoz düzeyleri, OGTT'si normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0,012; *p*<0,05).

Gruplara göre 30. dakika glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların glukoz düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan sadece postprandiyal hiperinsülinemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,008$; $p=0,001$; $p<0,01$). Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların glukoz düzeyleri hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$).

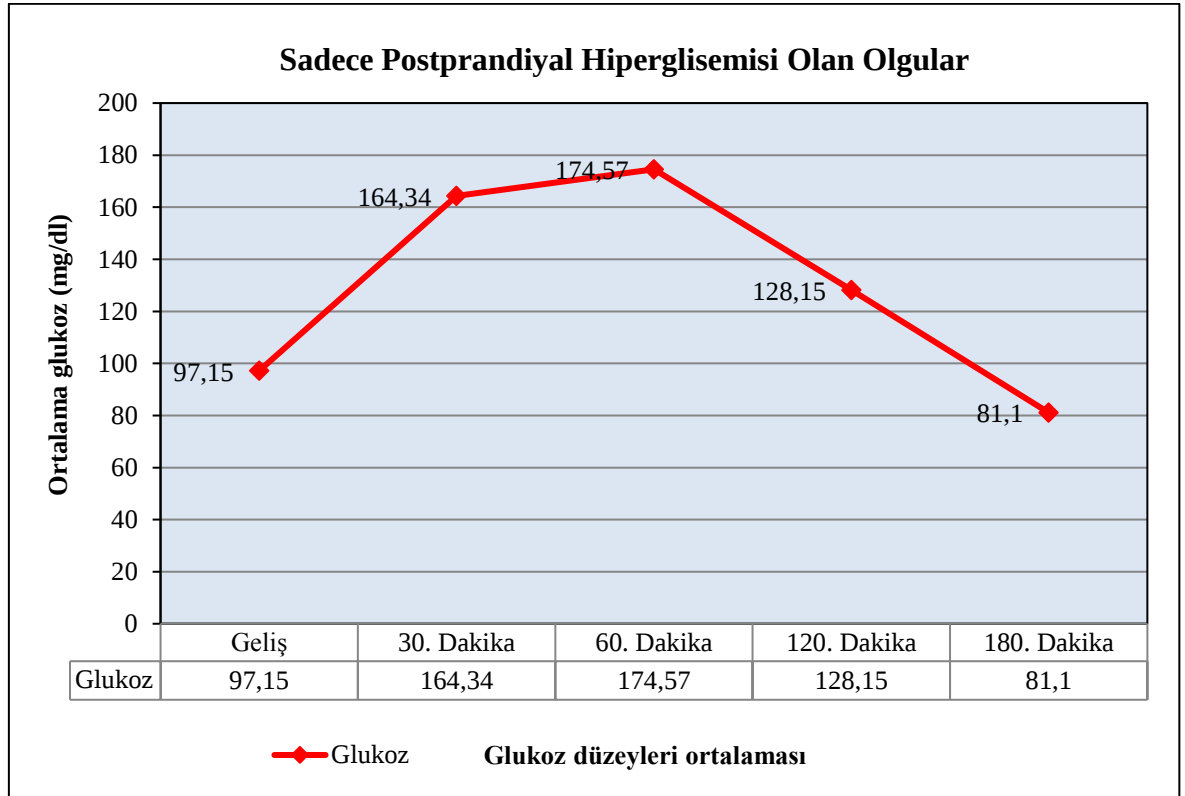
Gruplara göre 60. dakika glukoz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların glukoz düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,001$; $p<0,01$). Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların glukoz düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,016$; $p=0,008$; $p<0,05$).

Gruplara göre 120. dakika glukoz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların glukoz düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların glukoz düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre 180. dakika glukoz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,043$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların glukoz

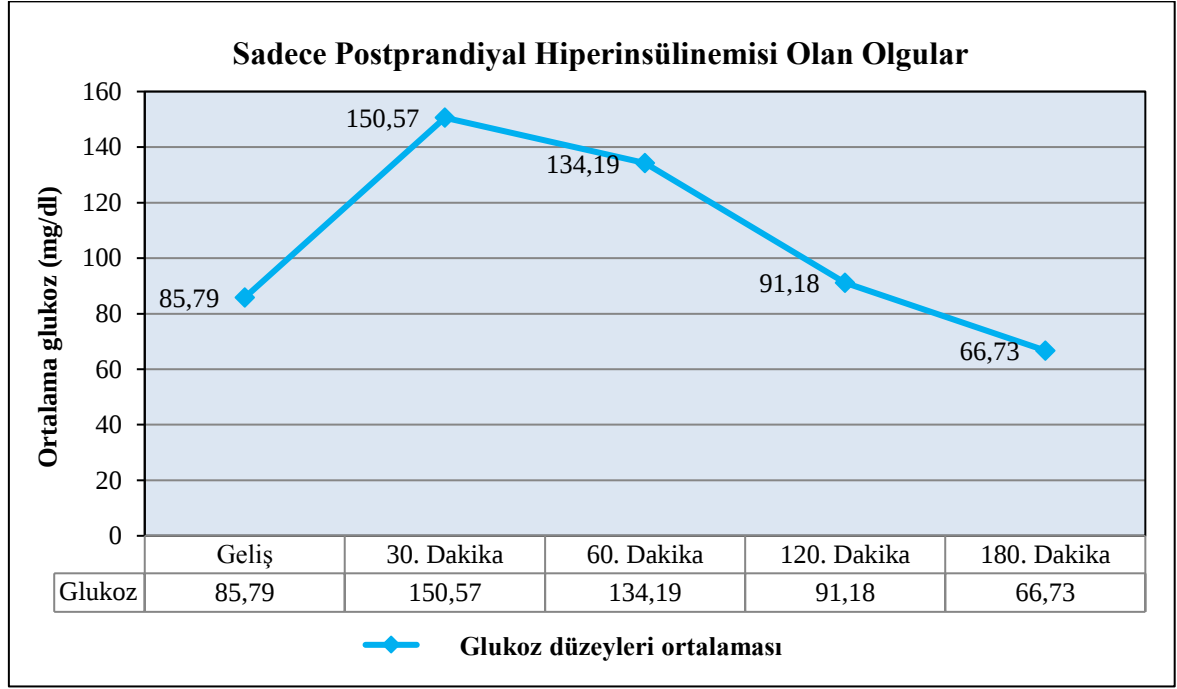
düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$).

Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgularda; OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



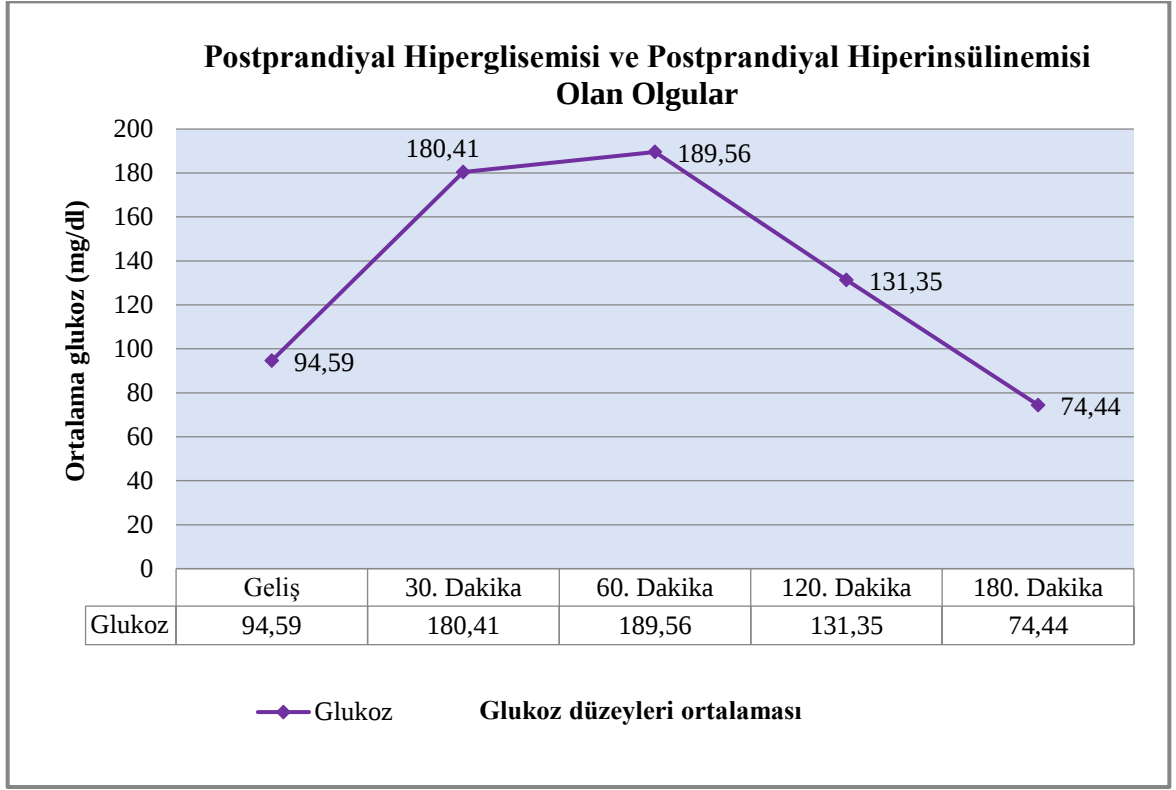
Şekil 5: Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği

Sadece postprandiyal hiperinsülinemi görülen olgularda; OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



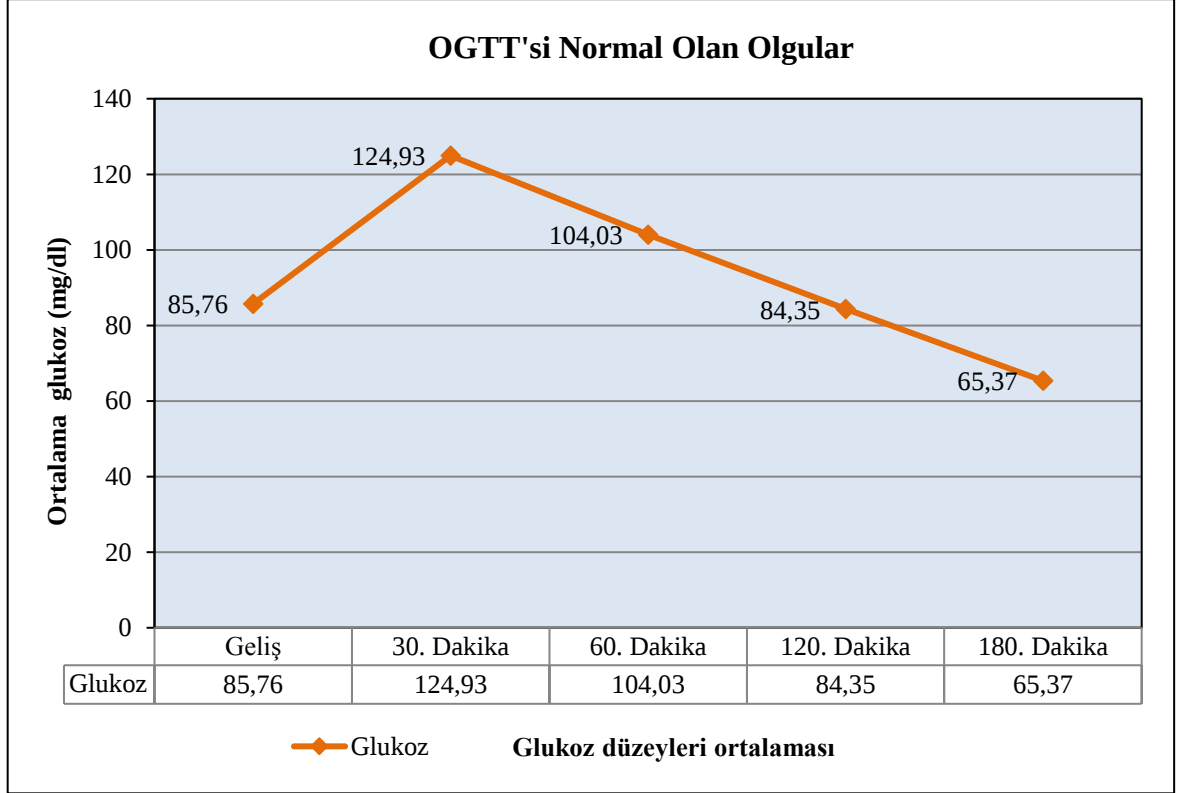
Şekil 6: Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği

Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgularda; zamanlara göre olguların glukoz düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 7: Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği

OGTT'si normal olan olgularda; OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 8: OGTT'si normal olan olguların OGTT saatlerine göre glukoz düzeylerinin değişim grafiği

Tablo 9: OGTT Saatlerindeki İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$) Düzeylerinin
Gruplara Göre Değerlendirilmesi

		Gruplar				^c <i>p</i>
		Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgular (n=33)	Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular (n=10)	Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgular (n=19)	OGTT'si normal olan olgular (n=40)	
Geliş	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3,9-11,3 (7,8)	8-11,9 (10,9)	4,7-13,4 (7,9)	2,4-11,5 (7)	χ^2 :16,554
	<i>Ort±Sd</i>	7,71±1,7	10,36±1,48	8,34±2,23	7,18±2,43	^d 0,001**
30. Dakika	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	18,4-78,1 (42,7)	65-159,5 (102,9)	24,8-168,8 (76,9)	13,7-107,1 (53,3)	χ^2 :31,370
	<i>Ort±Sd</i>	43,35±17,11	105,37±26,92	79,43±41,54	56,21±23,23	^d 0,001**
60. Dakika	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	24,8-86,8 (49,3)	41,2-157,6 (122,8)	45,3-278 (96,1)	7,6-85,5 (45,5)	χ^2 :47,391
	<i>Ort±Sd</i>	52,42±17,03	116,89±33,46	112,1±54,07	45,97±18,98	^d 0,001**
120. Dakika	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	6,9-75,9 (46,2)	18,7-102,3 (58,6)	11,2-158,3 (82,5)	4,9-58,9 (27,1)	χ^2 :32,434
	<i>Ort±Sd</i>	45,35±16,01	52,78±26,04	78,07±39,71	29,31±13,71	^d 0,001**
180. Dakika	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3,5-56,5 (11,3)	5,2-53,4 (13,4)	5,7-66,1 (18,5)	2,1-29,7 (5,9)	χ^2 :31,134
	<i>Ort±Sd</i>	17,21±13,3	16,89±14,7	23,15±15,23	7,7±5,89	^d 0,001**
Test Değeri		F:65,616	χ^2 :33,440	F:28,738	F:102,359	
<i>p</i>		^a 0,001**	^b 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	

^aRepeated Measures Test

^bFriedman Test

^dKruskal Wallis Test

*****p*<0,01**

Tablo 10: OGTT Saatlerindeki İnsülin ($\mu\text{IU}/\text{ml}$) Düzeylerinin
Gruplara Göre Post-Hoc Değerlendirilmeleri

Değişkenler	Gruplar		<i>p</i>
Geliş İnsülin	Postprandiyal Hiperinsülinemi	Postprandiyal Hiperglisemisi	0,001**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,036*
		OGTT Normal	0,001**
30. dk	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	Postprandiyal Hiperglisemisi	0,001**
		Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
60. dk	Postprandiyal Hiperglisemisi	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
	OGTT Normal	Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,001**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
		Postprandiyal Hiperglisemisi	0,001**
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
120. dk	OGTT Normal	Postprandiyal Hiperglisemisi	0,001**
		Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,028*
		Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
	Postprandiyal Hiperglisemisi	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,004**
		Postprandiyal Hiperglisemisi	0,001**
		Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,024*
180. dk	OGTT Normal	Hem postprandiyal hiperglisemi hem de postprandiyal hiperinsülinemi	0,001**
		Postprandiyal Hiperglisemisi	0,001**
		Postprandiyal Hiperinsülinemi	0,024*

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Gruplara göre geliş insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların insülin değeri, Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan ve OGTT'si normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,036$; $p=0,001$; $p<0,05$).

Gruplara göre 30. dakika insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların insülin değeri, Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan ve hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Aynı şekilde hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların insülin düzeyleri, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

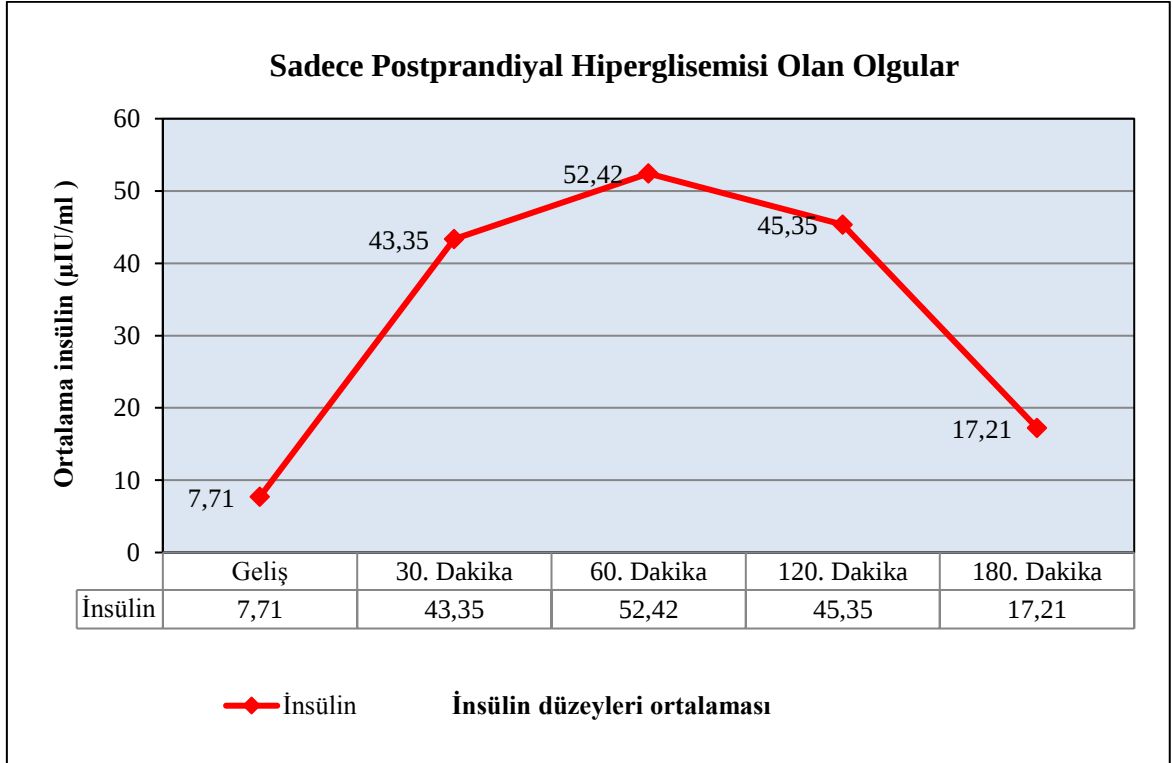
Gruplara göre 60. dakika insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların insülin değeri, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). OGTT'si normal olan olguların insülin değeri, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre 120. dakika insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların insülin düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan, sadece postprandiyal hiperinsülinemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,028$; $p=0,001$; $p<0,05$). Aynı şekilde hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların insülin düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$).

Gruplara göre 180. dakika insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test sonuçlarına göre; OGTT'si normal olan olguların insülin düzeyleri, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan hem postprandiyal hiperinsülinemisi ve

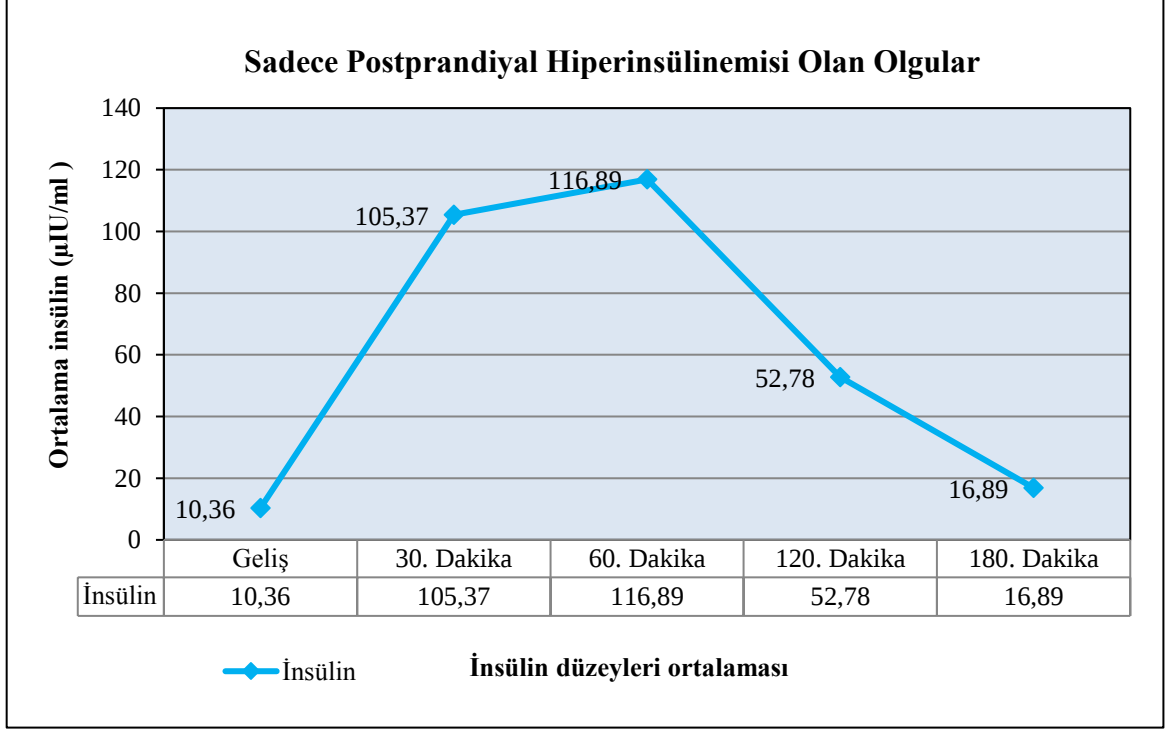
hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,024$; $p=0,001$; $p<0,05$).

Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olgularda; OGTT saatlerine göre insülin düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



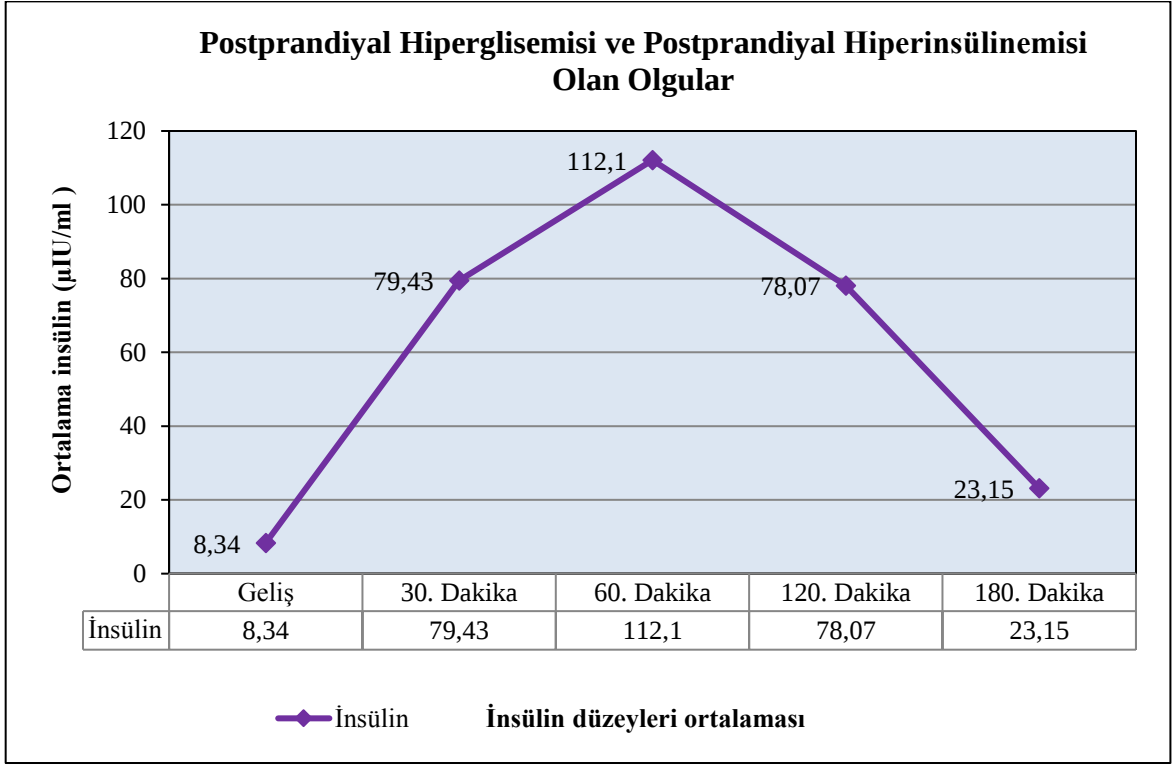
Şekil 9: Sadece postprandiyal hiperglisemisi olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği

Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgularda; OGTT saatlerine göre insülin düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



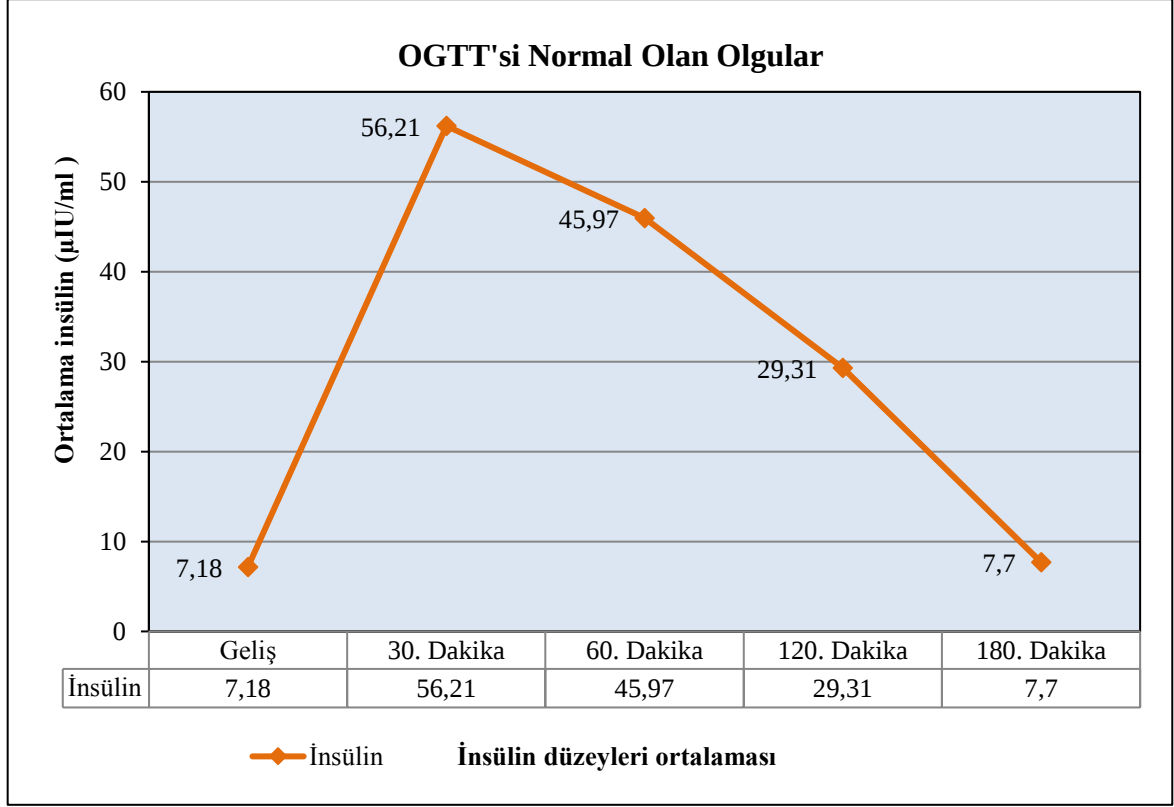
Şekil 10: Sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği

Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgularda; OGTT saatlerine göre insülin düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 11: Hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği

OGTT'si normal olan olgularda; zamanlara göre olguların insülin ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 12: OGTT'si normal olan olguların OGTT saatlerine göre insülin düzeylerinin değişim grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamız HOMA-IR indeksi normal bulunan 82'si (%80,4) kadın, 20'si (%19,6) erkek toplam 102 olgu ile yapılmış ve insülin cevaplı OGTT sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda olguların yaşları 18 ile 85 arasında olup yaş ortalaması 44 olarak belirlenmiştir. 102 olgunun 52'sinde (%51) postprandiyal hiperglisemi, 29'unda (%28,4) postprandiyal hiperinsülinemi tespit edilmiştir. 102 olguda, sadece postprandiyal hiperglisemisi olan 33 (%32,4), sadece postprandiyal hiperinsülinemisi olan 10 (9,8), hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan 19 (%18,6), OGTT'si normal olan 40 (%39,2) olgu bulunmaktadır.

Tüm olguların %51'inde postprandiyal hiperglisemi, %28,4'ünde postprandiyal hiperinsülinemi tespit edilmiştir. HOMA-IR indeksi normal bulunmuş dolayısıyla insülin direnci olmadığı düşünülen hastaların yarıdan fazlasında postprandiyal hiperglisemi, nerdeyse üçte birinde postprandiyal hiperinsülinemi bulunması, toplumumuzda insülin direnci sıklığının tahmin edilenden çok daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Hollenbeck C, Reaven GM. ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada, hiçbir yakınması olmayan ve açlık glukozu normal bulunan 100 sağlıklı bireyde oral glukoz yüklemesine karşı plazma glukoz ve insülin cevapları ölçülmüş ve postprandiyal hiperglisemisi olan olguların oranı % 25 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu oran %51 olarak bulunmuştur. Bulduğumuz bu yüksek oran, sağlıklı olduğu düşünülen popülasyonla değil, kendini hasta hissettiği için hastaneye başvurmuş ve OGTT istenmiş, hastalık bulunma riski yüksek bir popülasyonla yapılmış bir çalışma olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, ülkemizde son zamanlarda gıda üretiminde kullanılan un ve şekerin doğallığının bozulması ve gıda üretiminde koruyucu kimyasal katkı maddesi kullanımının artması sonucu karbonhidrat metabolizması bozukluklarının sıklığının artmış olabileceği de düşünülmelidir.

OGTT'si normal olan (OGTT'nin tüm saatlerinde normoglisemisi, normoinsülinemisi olan) olguların tüm olguların sadece %39,2'sini oluşturması dikkat çekicidir. Çalışmaya alınan tüm olguların HOMA-IR indeksi normal olmasına rağmen, %60,8'inin OGTT'sinde anormallik bulunması, sadece açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerine bakılarak yapılan insülin direnci ölçüm yöntemleriyle klinik karar verilmesinin, hatalara yol açabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda OGTT saatleri karşılaştırıldığı zaman, anormalliklerin en çok OGTT'nin 1. saatinde olduğu görülmektedir. Çalışmamız OGTT'nin 1. saatinin 2. saatinden daha üstün bilgi verdiğini göstermektedir ve literatürle uyumludur.

Bardini G. ve arkadaşlarının (38) yaptığı çalışmada, normal glukoz toleranslı ve pre-diabetli hastalarda artmış OGTT 1.saat plazma glukoz ve insülininin 2. saate göre inflamatuvar belirteçler, kan lipitleri ve insülin direnci ile daha anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Manco M. ve arkadaşlarının (39), herhangi bir yakınması olmayan 1205 gönüllü ile yaptıkları çalışmada, OGTT 1.saat plazma glukoz ve insülininin 2. saate göre insülin direncini göstermede daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamız OGTT'nin 1.saatinden 2. saatinden daha üstün bilgi verdiğini göstermiş ve literatür bilgileri de bunu destekliyor olsa da her birey için 1 saatlik OGTT'nin insülin duyarlılığını ve salgılanmasını 2 saatlik OGTT'den daha iyi yansıttığını doğrudan söylememiz doğru olmaz. Çünkü hem 1.saat hem de 2. saat OGTT mide boşalma süresinden etkilenir. Mide boşalım hızındaki bireysel fizyolojik farklılıklar nedeniyle, karbonhidrat metabolizma bozukluklarını değerlendirmede hem 1. saat hem de 2. saat OGTT sonuçlarına bakılması gerektiği kanaatindeyiz. 1 saatlik OGTT daha az külfetli ve büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar için daha uygun görünse de insülin direncinin taranmasında, teşhisinde ve epidemiyolojik araştırmalarda prediktif kullanımının değerlendirmesinde 1 saatlik OGTT'nin avantajlarını ve dezavantajlarını açıklayabilmek için 3 saatlik OGTT ile geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda olguların boy uzunlukları 140 ile 188 cm arasında değişmekte olup, ortalama $162,32 \pm 9,24$ cm olarak, kilo ölçümleri 40 ile 106 kg arasında değişmekte olup, ortalama $71,95 \pm 14,54$ kg olarak, bel çevresi ölçümleri 63 ile 114 cm arasında değişmekte olup, ortalama $89,26 \pm 12,95$ cm olarak ve BKİ ölçümleri 16,49 ile 39,06 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalama $27,30 \pm 5,07$ kg/m^2 olarak saptanmıştır. Olguların %52'si (n=53) son bir yılda kilo aldığını belirtirken, %48'i (n=49) kilo almadığını belirtmiştir. Olguların %30,4'ünün (n=31) sigara kullandığı, %4,9'unun (n=5) alkol kullandığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda gruplara göre olguların cinsiyet, sigara ve alkol kullanım durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda yaşları 18-45 arasında olan olgularda OGTT normal görülmesi oranı, yaşları 45-65 yaş arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). Bu durum karbonhidrat metabolizması bozukluklarının 45-65 yaş aralığında daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda OGTT'si normal olan olguların bel çevresi değeri, sadece postprandiyal hiperglisemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,004$; $p=0,032$; $p<0,05$). Literatürle uyumludur. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında kilo alımı ve özellikle intra abdominal yağlanmaya bağlı bel çevresi ölçümlerinde artış sık görülmektedir.

Siqueira ve arkadaşları (40) bel çevresi ile insülin direnci arasında korelasyon saptamıştır. İnsülin direnci olan hastaların %70,6'sının bel çevresi artmış iken, insülin direnci olmayanlarda bu oran %15,4'te kalmıştır.

Çalışmamızda OGTT'si normal olan olguların BKI değeri, sadece postprandiyal hiperglisemisi ve hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,008$; $p<0,01$). Literatürle uyumludur. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında ve özellikle insülin direncinde kilo alımı sık görülen bir semptomdur.

Yki-Jarvinen H. Ve arkadaşları (41) kilo alımıyla insülin direnci arasında sıkı bir ilişki olduğu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken, intra abdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde insülin direnci ve kilo alımı arasındaki bağlantı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.

Çalışmamızda gruplara göre olguların hipertansiyon, kalp hastalığı ve hiperlipidemi hastalığı dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Geniş vaka gruplu yapılan birçok çalışmada insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantı gösterilmiştir. İnsülin yüksekliği Tip 2 DM ve obeziteden bağımsız olarak kan basıncını artırıcı etki göstermektedir (42, 43).

Ferrannini ve arkadaşları (44), esansiyel hipertansiyonu olan, kilosunu normal, non-diyabetik bireylerde insülin duyarlılığını incelemişler ve %25'nde insülin direnci tespit etmişlerdir.

Natali A. Ve arkadaşlarının (45) yaptığı çalışmada insülin direncinin şiddeti ile kan basıncı yüksekliği arasında yakın ilişki gösterilmiştir. Esansiyel hipertansiyon oluşumuna neden olan insülin direncinden birinci derecede sorumlu olan dokunun kaslar olduğu, ön kol kateterizasyon tekniği kullanılarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda hipertansiyon hastalığı varlığı ile OGTT’de anormalliği olan ya da olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürle uyumlu değildir.

Kandaki yüksek insülin düzeyleri, büyüme faktörü gibi rol oynayıp arteriyel duvardaki proliferasyonu arttırarak, zamanla damar duvarında bulunan elastik liflerin fonksiyonlarının azalmasına neden olur. Dolaşımdaki insülin böbreklere gelince glomerüllerden süzülür, proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar ve tubulus hücrelerinde yıkılır. Kandaki yüksek insülin düzeyleri sodyumun renal tübüler reabsorbsiyonunu hızlandırır. İnsülinin sempatik sinir sistemini aktive edici özelliği de vardır. Bu mekanizmalarla hiperinsülinemi, hipertansiyon hastalığının oluşmasına zemin hazırlar. Hiperinsülineminin şiddeti ile kan basıncı yüksekliği arasında yakın ilişki bulunur. Çalışmamızda tüm olguların %28,4’ünde hiperinsülinemi, %15,7’sinde hipertansiyon hastalığı görülmüştür. Hiperinsülinemisi bulunan olguların sadece %17,2’sinde hipertansiyon hastalığı vardır. Bu durum olguların büyük çoğunluğunda hiperinsülineminin henüz damar duvarının bozulmasına neden olmadığını düşündürmektedir.

Festa A. Ve arkadaşları (46-48) çalışmalarında non diyabetiklerde de insülin direnci ve kalp hızı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Kalp hızı artışı kardiyovasküler hastalık için prediktif olup; Glostrup, Framingham, NHANES-I gibi geniş kapsamlı çalışmalarda da ortaya konmuştur.

Watkins LL.ve arkadaşlarının (20) çalışmalarında ise, artmış insülin düzeylerinin sağlıklı bireylerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak barorefleks duyarlılığını değiştirerek kardiyak otonomik kontrolü olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

Hedblad B. Ve arkadaşları (49) çalışmalarında, insülin direncinin koroner arter hastalığı ve buna bağlı ölümlerde prediktif değeri mevcut olduğunu göstermişlerdir.

Bonora E. ve arkadaşları (50) 888 kişiyle yaptıkları prospektif çalışmalarında, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HOMA-IR indeksi ile tespit edilen izole insülin direncinin 888 kişinin %10’unda mevcut olduğu; daha da önemlisi bu bireylerde karotis

ateroskleroz gelişimi ve ilerleyişinin insülin direnci olmayanlara kıyasla artmış oranda bulunduğu tespit etmişler ve HOMA-IR indeksi ile belirlenen insülin direnci değerindeki her bir birimlik artışın, kardiyovasküler hastalık riskindeki %5,4'lük artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda kalp hastalığı varlığı ile OGTT'de anormalliği olan ya da olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürle uyumlu değildir. Bu durumun çalışmamızda kalp hastalığı olan olgu sayısının çok az (n:9) olmasıyla ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hem postprandiyal hiperglisemisi hem de postprandiyal hiperinsülinemisi olan olgularda tiroit hastalığı görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ($p=0,007$; $p<0,01$); OGTT'si normal olan olgularda tiroit hastalığı görülmemesi oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$). Bu sonuç karbonhidrat metabolizması bozukluklarının tiroit bezinin çalışmasını olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Geniş vaka gruplu çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda HOMA-IR indeksi normal bulunan, dolayısıyla insülin direnci olmadığı düşünülen hastaların, %51'inde postprandiyal hiperglisemi, %28,4'ünde postprandiyal hiperinsülinemi tespit edilmesi, insülin direncinin doğru tespiti için tokluk plazma glukoz ve insülin düzeylerine de bakılmasının gerekliliğini çok açık bir şekilde göstermektedir.

Çalışmamız insülin direnci ölçüm yöntemlerinde sadece açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerine bakılarak yapılan hesaplamalarla klinik karar verilmesinin, hatalara yol açtığına işaret etmektedir.

Tanı ve tedavi kılavuzlarında, insülin direncinin teşhisine yönelik tanı kriterleri henüz oluşturulamamıştır. İnsülin direncinin doğru tespiti için yeni ölçüm yöntemlerine ihtiyaç vardır.

İnsülin direnci tanı kriterleri içerisinde tokluk insülin ve tokluk glukoz düzeylerinin mutlaka yer alması gerekmektedir. Pankreas beta hücre fonksiyonlarını daha sağlıklı değerlendirebilmek için c-peptit düzeyleri de bilinmelidir.

Çalışmamız OGTT 1.saat plazma glukoz ve insülin düzeylerinin, OGTT'nin diğer saatlerine göre, insülin direncini göstermede daha üstün bilgi verdiğini ortaya koymuştur.

Yapılan birçok çalışma bulgumuzu desteklemektedir. Fakat mide boşalım hızındaki bireysel fizyolojik farklılıklar nedeniyle, karbonhidrat metabolizma bozukluklarını değerlendirmede hem 1.saat hem de 2.saat OGTT sonuçlarına bakılması gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca diyabet tanı kriterlerinde 2.saat OGTT sonuçlarının belirleyici olması, 2.saat OGTT sonuçlarının bilinmesini gerekli kılmaktadır. 3.saat OGTT sonuçları hastaların büyük bir çoğunluğunda normal bulunmakta ve tanıya katkısı olmamaktadır.

75 gr 3 saatlik insülin cevaplı OGTT, uzun zaman alan ve yoğun iş gücü gerektiren bir test olduğu için maliyeti, zamanı ve iş gücünü azaltmak ve hasta uyumunu arttırmak için, insülin direnci tanısında, 75 gr 2 saatlik insülin cevaplı OGTT yapılabilir. Teste, pankreas beta hücre fonksiyonlarını daha iyi yorumlayabilmek için c-peptit düzeyleri de ilave edilebilir.

İnsülin direnci tanısında, insülin ve c-peptit cevaplı 2 saatlik OGTT yapılmasının, sadece açlık glukoz ve insülin düzeylerine bakılarak yapılan insülin direnci testlerinden çok daha doğru sonuçlar vereceği kesindir.

İnsülin ve c-peptit cevaplı 2 saatlik OGTT aşağıda anlatıldığı gibi yapılabilir.

OGTT protokolü şartlarına uygun olan hastalardan, sabah saatlerinde açlık venöz kanı alınarak OGTT' ye başlanıp, alınan kan örneğinden glukoz, insülin ve c-peptit düzeylerine bakılabilir. Açlık venöz kanı alınan hastaya, 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek 5 dakika içerisinde içirildikten, 30 dakika, 60 dakika ve 120 dakika sonra tekrar venöz kan alınıp, alınan kan örneklerinden glukoz, insülin ve c-peptit düzeylerine tekrar bakılabilir.

İnsülin ve c-peptit cevaplı 2 saatlik OGTT, insülin direnci ve diyabeti göstermenin yanında pankreas beta hücre fonksiyonları hakkında da bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Gelecekte, geniş vaka gruplu çalışmalar yapılmalı, insülin ve c-peptit cevaplı 2 saatlik OGTT ile HECT karşılaştırılmalıdır.

Çalışmamızda karbonhidrat metabolizması bozukluklarının sıklığının artmış olduğu görülmektedir. Bu artışta sağlıksız beslenmenin ve hareketsiz yaşamın etkisi büyüktür.

İnsülin direncinin en etkili tedavisi sağlıklı beslenme ve düzenli egzersizdir. Sağlıklı yaşam konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve bilinçlendirilmelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İnsülin direnci ölçüm yöntemlerinde sadece açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerine bakılarak yapılan hesaplamalarla klinik karar verilmesi, hatalara yol açmaktadır. İnsülin direncinin doğru tespiti için tokluk plazma glukoz ve insülin düzeylerine de bakılmalıdır.

Tanı ve tedavi kılavuzlarında, insülin direncinin teşhisine yönelik tanı kriterleri henüz oluşturulamamıştır.

İnsülin direncinin doğru tespiti için yeni ölçüm yöntemlerine ihtiyaç vardır. Çalışmamız tanı kriterleri içerisinde tokluk insülin ve tokluk glukoz düzeylerinin yer almasının gerekliliğini ortaya koymaktır.

İnsülin direnci tanısında, açlık ve tokluk glukoz ve insülin düzeylerinin yanında, pankreas beta hücre fonksiyonlarını da değerlendirebilmek için c-peptit düzeylerine de bakılması uygun olur.

İnsülin direnci tanısında, insülin ve c-peptit cevaplı iki saatlik OGTT yapılabilir.

Gelecekte, geniş vaka gruplu çalışmalar yapılmalı, insülin ve c-peptit cevaplı iki saatlik OGTT ile HECT karşılaştırılmalıdır.

Çalışmamızda karbonhidrat metabolizması bozukluklarının sıklığının artmış olduğu görülmektedir. Sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam biçimi bu sıklığın en önemli sebebidir.

Ülkemizde son zamanlarda gıda üretiminde kullanılan un ve şekerin doğallığı bozulmuş ve gıda üretiminde koruyucu kimyasal katkı maddesi kullanımı artmıştır.

Sağlıklı beslenme konusunda alınabilecek bireysel tedbirler yetersiz kalmaktadır. Sağlıklı gıda ve sağlıklı beslenme konusunda toplum bilinçlendirilmeli ve toplum sağlığı yasalarla koruma altına alınmalıdır.

İnsülin direnci, dünyada her geçen gün artmakta ve daha çok sayıda insanı etkilemektedir.

Önemli bir morbitide ve mortalite nedeni olan, kardiyovasküler hastalıkların ve diyabetin oluşmasına zemin hazırlayan insülin direncinin altta yatan mekanizmaları ve yeni tanı-tedavi yöntemleri keşfedilmeyi beklemektedir.

Toplumda sık görülen birçok hastalığın bilinmeyen yönlerinin aydınlatılmasında, bireylere kendi aile, toplum ve kültürleri bağlamında hizmet sunan, her bireye kişisel, sürekli ve kapsamlı bakım sağlayan Aile Hekimlerinin gayretleri belirleyici rol oynayacaktır.

Toplumda yaşam biçimi değişiklikleri oluşturabilmek, daha sağlıklı, daha bilinçli bir toplum var edebilmek için Aile Hekimliği polikliniklerinde özel çalışma başlatılmalı, ülkemizde yaşayan tüm ailelerle yüz yüze görüşülerek anket, sağlık taraması, bilgilendirme yapılmalı, farkındalık oluşturulmalı ve bu çalışmalar periyodik hale getirilmelidir.

Aile Sağlığı Merkezleri, birçok birimden oluşan sağlıklı yaşam merkezleri haline dönüştürülmeli, Aile Sağlığı Merkezi'ne bağlı bireylerin hepsinin sağlıkla ilgili tüm ihtiyaçları öncelikle bu merkezlerde karşılanmalı, tüm ailelere düzenli eğitim verilmeli, periyodik sağlık muayenesi ve taraması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*,1987;64: 1169–73.
2. Carl AB, Edward RA. Tietz klinik kimyada temel ilkeler. Beşinci baskıdan çeviri. Aslan D, çeviri editörü. Palme Yayıncılık, Ankara, 2005:427-461
3. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Diabet Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2017;16-17
4. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996; 19 (suppl.1): 6266
5. Lang DA, Matthews DR, Peto J. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: 1023-1027.
6. Pamela C. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Ed: Champe and Richard A, Harvey J.B. Lippincott company, PA, 1994; 269–277.
7. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 865–70.
8. Chiu KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus; *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221: 614-618.
9. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32: 52–9.
10. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398–406.
11. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1378
12. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987; 27(suppl 2): 1893–1902.
13. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 216–220.
14. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H. John Wiley & Sons Ltd. Chichester 1997; 31: 635–89.
15. Zhou YP, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994; 93: 870–876.
16. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with NIDDM. *J Clin Invest* 1986; 77: 1525–1532.
17. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Behnet PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 90: 229–235.
18. Aronoff SL, Bennett PH, Gorde P: Unexplained hyperinsulinemia in normals and prediabetic Pima Indians compared with normal Caucasians. An example of racial differences in insulin secretion. *Diabetes* 1997; 26: 827–836.

19. Siddle K. Molecular Biology to Pathology. Ed: Ashcroft FM, Ashcroft SJH. Orlando. Oxford University Press 1992; 6: 191–234.
20. Watkins LL, Surwit RS, Grossman P, Sherwood A. Is there a glycemic threshold for impaired autonomic control Diabetes Care 2000 June; 23(6): 826–830.
21. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol. 237:214-223,1979.
22. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004;27(6):1487-95.
23. IDF Press Conference: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2006 [cited 2017 Feb 3]. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDFmetasyndrome-definition.pdf>
24. 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. 28:401-419,1985.
25. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2003; 7(2): 23-6.
26. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, 2007
27. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: A Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol1979; 237(3): E 2214–2233.
28. Hosker JP, Matthews DR, Rudensky AS et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. Diabetologia 1985; 28: 401–411.
29. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. Diabetes Care.21(2):310-314,1998.
30. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. Diabetes 1999; 28:1039-57.
31. The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20 (suppl 1):1183-97.
32. Aydın C, İmek H, Oral Glukoz Tolerans Testi. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği, 27 Şubat 2017, http://www.tyih.gov.tr/makale_biyokimya_subat.html
33. World Health Organization. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus, World Health Organization, 2006.
34. Altuntaş Y.: Diabetes Mellitusun Tanımı, Tanısı ve Sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M., Altuntaş Y. (ed). Nobel, S:51–67, 2001.).
35. Tietz NW. Clinical Guide To Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 2006;444-451

36. Tietz NW. Clinical Guide To Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995;366-367
37. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. JournalClinic Medicine, metabolik sendrom özel sayısı. İstanbul, 2005;12-8.
38. Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, Rotella CM. Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels. Diabetes Care. Floransa, 2010;33: 411-3.
39. Manco M, Panunzi S, Macfarlane DP, Golay A, Melander O, Konrad T, et al. One-hour plasma glucose identifies insulin resistance and beta-cell dysfunction in individuals with normal glucose tolerance: cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study. Diabetes Care.2010; 33 (9):2090–7. 33 (9): 2090-7.
40. Siqueira ACG, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho HM, Freitas LAR, Barreto D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005;17:837-841
41. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Diabetologia 1995; 38: 1378
42. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? Diabetologia 1995; 38: 992–97.
43. Lillioja S, Mott DM, Howard BV. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. N Engl J Med. 1988; 318: 1217–25.
44. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R: Insulin resistance in essential hypertension. NEngl J Med 1987; 317: 350–357.
45. Natali A, Sontoro D, Palombo C: Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. Hypertension 2001; 6: 170–178.
46. Festa A, Hales CN, Haffner SM. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in non diabetic subjects. Diabetes Care 2000; 23: 624–62.
47. Kannel WB, Kannel C, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489–1494.
48. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES-1 epidemiologic follow up study. Am Heart J 1991; 121: 172–177.
49. Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G: Insulin resistance in non diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. Diabet Med
50. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Marinin F. Homeostasis model assessment insulin resistance predicts cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2000; 49: A21.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Zekeriya ÖZMEN
Doğum tarihi ve yeri : 1975, Elmalı/ANTALYA
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Yaptı
İletişim adresi : zekeriyaozmen@yahoo.com
Yabancı dili : İngilizce

Eğitim

2014-2018 SABÜ OKMEYDANI SUAM Aile Hekimliği Kliniği (İSTANBUL)
2000-2005 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (Fatih/İSTANBUL)
1999-2000 İstanbul Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği (Avcılar/İSTANBUL)
1993-1998 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (Fatih/İSTANBUL)
1987-1993 Elmalı İmam Hatip Lisesi (Elmalı/ANTALYA)
1982-1987 Girne İlkokulu (Elmalı/ANTALYA)

Mesleki Deneyim

2005-2006 Askerlik: 5. Komando Taburu (Lice/DİYARBAKIR)
2006-2008 Bağgöze Köyü Sağlık Ocağı (Eruh/SİİRT)
2008-2009 Altıntepsi Sağlık Ocağı (Bayrampaşa/İSTANBUL)
2009-2011 Özel Mevlâna Tıp Merkezi (Güngören/İSTANBUL)
2011-2012 Özel Çengelköy Safa Hastanesi (Beykoz/İSTANBUL)
2012-2013 Belde Tıp Merkezi (Gaziosmanpaşa/İSTANBUL)
2013-2014 İşyeri Hekimliği (İSTANBUL)

EKLER

Ek-1

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48670771 -514,10
Konu : Etik Kurul

Doç. Dr. Seçil ARICA
Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Sorumlusu

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Homa-IR (Homeostatic Model Assesment İnsülin Rezistans) İndeksi normal bulunan bireylerde tokluk plazma glikozu ve insülin düzeylerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi' isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.08.2017 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 705 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Ek:1 adet karar evrakı

Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tel: 0212 314 55 88
Darülaceze Cad. No: 25 Şişli / İSTANBUL

Ayrıntılı Bilgi için: Kezban Tokgöz
Etik kurul birimi