

Tip-2 Diyabetik Hastalarda Obezite, İnsülin Direnci ve İnflamasyon

Obesity, Insulin Resistance and Inflammation in Type-2 Diabetic Patients

Mfusun Özdemirkıran*
Serdal Baysal*

Giray Bozkaya**
Sibel Bilgili**

Ercüment Cengiz*
Baysal Karaca**

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, İzmir
*Dahiliye Kliniği, **Biyokimya Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada diyabetik hastalarda obezitenin insülin direnci ve inflamasyondaki rolü araştırılmıştır.

Yöntem: Tip 2 diyabetes mellituslu 21'i erkek, 29'u kadın yaş ortalaması 57.1±8.9 yıl olan toplam 50 olgu, vücut kitle indekslerine göre obez (n=25) ve non obez (n=25) olmak üzere iki grupta incelendi. 15 erkek, 18 kadın yaş ortalaması 38.8±10.2 yıl olan toplam 33 nonobez genç sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan kan örneklerinden rutin biyokimyasal testler, insülin, ferritin ve CRP düzeyleri otomatik analizörlerde çalışıldı. Hasta grupları ile kontrol grubu insülin CRP ve ferritin değerleri yönünden karşılaştırıldı. İnsülin direnci hesaplanmasında Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney-U test, Tukey's test, çoklu karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis ve One-Way Annona testleri kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında insülin, CRP ve HOMA-IR yönünden istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Ferritin değerleri gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yaratmadı ($p>0.05$). Hipertansiyon görülme oranı obez diyabetik olgularda belirgin olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Tip-2 diyabetik olgularda obezitenin inflamasyon belirteçlerini arttırdığı ve obez diyabetiklerde hipertansiyon görülme oranının yüksek olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, obezite, insülin direnci, inflamasyon

SUMMARY

Aim: The role of obesity on insulin resistance and inflammation in Type 2 diabetic patients was investigated.

Method: A total number of 50 Type-2 diabetes mellitus patients (mean age 57.1±8.9 yrs) consisting of 21 male and 29 female were studied in two groups according to their body mass indexes. Thirtythree non obese healthy subjects (mean age 38.8±10.2 yrs) consisting of 15 male and 18 female were included in the study as the control group. Routine biochemical tests, insulin, ferritin and CRP levels were determined in automatic analyzers. Homeostasis Model Assessment (HOMA) method was used to calculate the insulin resistance. Mann Whitney-U test and Tukey's test, Kruskal Wallis and One-Way Annona test were used for statistical evaluations.

Results: Insulin, CRP and HOMA-IR showed a significant difference between the groups ($p<0.05$) whereas, no difference was shown in ferritin levels between the groups ($p>0.05$). It was also determined that rate of hypertension was higher in obese diabetic patients.

Conclusion: *It was shown that, HOMA-IR, insulin and CRP levels were tending to elevate when the components of metabolic syndrome were increased.*

Key Words: *Type-2 diabetes mellitus, obesity, insülin resistance, inflammation*

Başvuru tarihi: 07.04.2004

SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(3):177-182

Tip-2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) ve obezite kardiyovasküler hastalıklar için iyi tanımlanmış bağımsız risk faktörleridir. Obez ve diyabetiklerde hipertansiyon, dislipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) dikkati çekecek kadar sık görülmektedir. Son yıllarda, insülin direnci ve hiperinsülineminin bu sık görülen metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların karakteristik özellikleri olduğunu gösteren veriler elde edilmiş ve bunların aynı kişide bulunmalarının şans eseri olmadığı insülin direnci sendromunun bileşenleri olduğu belirtilmiştir (1-3). İleri yaşlarda insülin direnci sendromu bileşenlerinin görülme sıklığı ve eşlik eden koroner kalp hastalığına bağlı mortalite ve morbitide riski artmaktadır (4-6). İnsülin direncinin sonucu olarak ortaya çıkan hiperinsülinemi arterleri etkileyerek aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. İnsülinin aterojenik bir hormon olduğu birçok invitro ve invivo çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan en önemlisi STOUT çalışmasıdır (7,8).

Pek çok bireyde obezite, insülin direnci ve kompansatuar hiperinsülineminin nedeni aşırı kalori alımıdır. Ancak bazı bireylerde termogenez ve ara metabolizmalarda kalıtsal bozukluğa ikincildir. Obezite, insülin direnci yaratan bir durumdur. Glukoz toleransı normal olan obez bireylerde, esas olarak glikojen sentez yolunu etkileyen insülin direnci karakteristiktir (9).

Kronik subklinik inflamasyonun ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi araştırılmış, sistemik inflamasyon işareti olan yüksek C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin ateroskleroz gelişimi için tek başına bağımsız bir risk faktörü olduğu ve mortalite ve morbiditeye etkisi gösterilmiştir (10-12).

Yine son zamanlarda akut faz reaktanı ve vücut demir depolarının önemli göstergesi olan ferritinin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmış,

ferritinin diyabetik hastaların metabolik kontrolünde etkisi olduğu gösterilmiştir (13,14).

Bu çalışmada metabolik sendromun iki ayrı bileşeni olan Tip 2 DM ve obezite birlikteliğinin insülin direnci ve inflamasyon göstergesi olarak CRP, ferritin düzeylerine olan etkisi araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma SSK İzmir Eğitim Hastanesi Dahiliye Servis ve Polikliniği'ne başvuran, yaş ortalamaları 57.1 ± 8.9 yıl olan, uygun özelliklere sahip (Tip 2 DM tanısı almış ancak insülin tedavisi altında olmayan, oral antidiyabetik veya diyetle regüle, diyabetik nefropati ya da başka bir nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan, karaciğer fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon ya da inflamasyonu, semptomatik koroner arter hastalığı ve öyküsü olmayan, herhangi bir sebeple antiinflamatuvar ilaç ya da demir preparatı kullanımı olmayan) ve çalışmayı kabul eden 21'i erkek, 29'u kadın toplam 50 olgu ile ilaç kullanım öyküsü olmayan yaş ortalaması 38.8 ± 10.2 yıl olan nonobez 33 genç sağlıklı olgu üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların boy ve kiloları ölçüldü ve standart formül ile vücut kitle indeksleri $[VKI = \text{Kilo} / \text{Boy}^2 \text{ (kg/m}^2)]$ hesap edildi. Tip 2 DM'lu olguların yarısı (25 olgu) obez ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$) ve diğer yarısı ise nonobez ($VKI < 30 \text{ kg/m}^2$) olgularıdır.

Çalışmaya alınan tüm olguların arteriyel kan basıncı uygun bir ortamda civalı sfingomanometre ile ölçüm öncesinde en az 10 dakika dinlendirilerek kol kalp seviyesinde olacak şekilde ve oturur pozisyonda farklı zamanlarda 3 kez ölçüldü. Kan basıncı sistolik ≥ 140 , diastolik $\geq 90 \text{ mmHg}$ olması hipertansiyon olarak kabul edildi.

Tüm olgulara 12 derivasyonlu EKG çekimi yapıldı ve koroner arter hastalığı bulguları

saptanmayan olgular çalışmaya alındı. Tüm olguların en az 8 saatlik açlık sonrası açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, insülin, ferritin, CRP için alınan kan örnekleri santrifüje edilerek serumlarına ayrıldı. Rutin biyokimyasal testler Olympus AU 5200 otoanalizör cihazında yapıldı. CRP, ferritin ve insülin düzeyleri ölçümü için ayrılan serum örnekleri -80 derecede saklandı. CRP düzeyleri immünotürbidimetrik yöntem ile Technicon RA-XT otoanalizöründe, ferritin ve insülin düzeyleri, kemiluminesan yöntemle Immulite One cihazında aynı firmanın hazır kitleri kullanılarak çalışıldı. İnsülin direnci için HOMA yöntemi kullanıldı (15). $HOMA\ IR = [Açlık\ insülini\ (mU/mL) \times AKŞ\ (mmol/L) / 22.5]$ formülüne göre hesaplandı.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde çoklu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis H ve One-Way Anova, ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U Test ve Tukey's Testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Obez ve nonobez diyabetes mellituslu ve kontrol grubundaki olguların genel özellikleri Tablo 1'de, HOMA-IR ile insülin, CRP ve ferritin arasındaki korelasyon analizi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Obez, non-obez diyabetik ve kontrol grubundaki olguların genel özellikleri.

	Grup-1 DM+Obezite	Grup-2 Non Obez DM	Grup-3 Kontrol
Yaş (Yıl)*	57.00±9.66	56.96±8.21	38.85±10.22
Cinsiyet (E) n (%)	10 (40)	11 (44)	15 (45.5)
VKİ (kg/m ²)*	35.12±3.96	24.88±2.09	22.70±2.25
Biyokimyasal Veriler*			
Glukoz (mg/dL)	154.60±60.47	181.64±57.86	76.61±7.34
İnsülin (mU/mL)	11.94±7.05	8.69±4.42	7.89±5.61
HOMA-IR	4.12±1.95	3.83±2.42	1.49±1.04
CRP	0.89±0.52	0.66±0.65	0.15±0.12
Ferritin	74.63±51.59	84.18±66.3	59.92±30.18
Hipertansiyon n (%)	18 (72)	10 (40)	0 (0)

* Ortalama ± SD.

Tablo 2. HOMA-IR ile insülin, CRP ve ferritin arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

	HOMA-IR	
İnsülin	r=0.81	p<0.05
CRP	r=0.436	p<0.05
Ferritin	r=0.165	p>0.065

Çalışmaya alınan 3 grup arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda, gruplar arasında insülin, HOMA-IR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p < 0.05$), bu farkın kontrol grubu ile diyabetik obezler arasında daha belirgin olduğu görülmüştür ($p = 0.00$).

Obez diyabetikler, nonobez diyabetikler ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda ferritin düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Ancak olgular bireysel olarak değerlendirildiğinde diyabetik olgularda ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Pearson Korelasyon analizi sonucu HOMA-IR ile insülin ve CRP arasındaki korelasyon sırası ile $r = 0.810$ ve $r = 0.436$ bulunmuştur ($p < 0.05$). HOMA-IR ile ferritin arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. ($r = 0.165$) ($p > 0.05$).

Gruplar hipertansiyon varlığı bakımından anlamlı farklılık göstermiştir. Non obez diyabetik bireylerin oluşturduğu grupta hipertansiyon görülme oranı %40 ($n = 10$) iken, bu oran obez diyabetik vakaların oluşturduğu grupta %72 ($n = 18$)'dir.

TARTIŞMA

Visseral yağ birikimi ve bunun neden olduğu insülin rezistansı ilk kez 1960'larda P. Randle ve ark. (16) tarafından gösterildikten sonra çeşitli araştırmacılar bu durumun ateroskleroz ile ilişkisini göstermişlerdir.

Diğer önemli bir ilişki CRP ve obezite arasında bulunmuştur. Obezlerde fibrinolitik aktivitedeki azalmanın ve subklinik aterosklerozun bir işareti olduğu bildirilmiştir. Obezlerde yağ dokusunun endojen fibrinolizi inhibe etmesi ve koagülan-fibrinolitik aktivite dengesini koagülasyon lehine değiştirmesi artmış CRP'nin nedeni olabilir (17). Yapılan çalışmalarda orta yaşlı, yüksek riskli erkeklerde CRP bağımsız bir ASKH işareti olarak bulunmuştur. CRP'nin etkisinin standart risk faktörlerinden bağımsız oluşu, aterosklerotik sürece düşük dereceli kronik inflamasyonun katkı yaptığını düşündürmüştür (18). Doku incinmesi, enfeksiyonu ve iltihaplanmasını cevaben akut faz proteinlerinden CRP'nin düzeyi belirgin olarak artar. Uzun dönemli prospektif çalışmalarda CRP dışında ferritin, fibrinogen gibi bazı akut faz proteinlerinin artan koroner kalp hastalığı riskleri ile ilişkilendirildikleri görülmüştür.

Hak ve ark. (19) tarafından yapılan bir çalışmada insülin rezistans sendromunun inflamasyonun bir göstergesi olan CRP düzeyleri ile pozitif bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir.

Pannaculi ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada da CRP düzeyleri ile VKI, yaş, açlık glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA-IR arasında daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular CRP seviyelerindeki yüksekliğinin, dolayısıyla ılımlı kronik inflamasyonun metabolik sendromun bir komponenti ve bu sendromun aterosklerotik profilinin bir mediatörü olabileceğini düşündürmektedir. Kronik inflamasyonun metabolik sendromun bir komponenti olabileceği düşüncesi araştırmacıları, inflamasyonun diğer göstergeleri ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada diyabetik obez, diyabetik non-obez ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP düzeylerinin belirgin olarak farklılık gösterdiği saptandı. İnsülin direnci ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlendi. İnsülin direncinin en yüksek olduğu diyabetik obez bireylerde CRP düzeyi en yüksek seviyelerde iken non obez diyabetiklerde ve kontrol grubunda ise belirgin olarak azalmakta olduğu gözlemlendi.

Diyabetik obez vakaların oluşturduğu grupta HOMA-IR, insülin ve CRP düzeylerinin belirgin olarak yüksek saptanması hem obezitenin hem de diyabetin bu parametrelere ayrı ayrı katkıda bulunduğunu gösterir.

Serum ferritin konsantrasyonu sağlıklı kişilerde vücut demir depolarının iyi bir göstergesidir. Bununla birlikte aşırı demir birikimi organik hasarı indükleyebilir ve bu da diyabete neden olabilir. Örneğin transfüzyon tedavisi alan talasemili hastaların yaklaşık %50'si anormal glukoz toleransına sahiptir ve herediter hemokromatozisli hastaların %65 kadarında DM gelişir. Ancak daha küçük miktarlardaki demir birikimleri de vücudun glukoz ve insülin homeostazını değiştirebilir. Bu hipotez, Tip 1 DM'li hastalarda artmış serum ferritin düzeylerinin kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu ve kötü kontrol edilen Tip 2 DM'li hastaların bir kısmında demir bağlayıcı ajanlar ile yapılan tedavilerin diyabet kontrolünde düzelme sağladığı gözlemlerine dayanır (21). Serum ferritin kardiyovasküler bir risk faktörü olarak ileri sürüldüğü Salonen ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada ferritin, kan glukozu, serum trigliserid düzeyi, serum apolipoprotein B konsantrasyonları ile pozitif, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif bir korelasyon göstermiştir. Yine aynı grup tarafından yapılan ve 1013 kişiyi kapsayan bir başka çalışmada ferritin kan glukoz seviyesinin ikinci en güçlü belirleyicisi (VKI'den sonra) ve serum insülin seviyesinin üçüncü en güçlü belirleyicisi (VKI ve yaştan sonra) olduğu saptanmıştır.

Ascherrio ve ark. (22) yaptığı bir başka epidemiyolojik çalışma da yüksek oranda hem demiri alan kişilerde artmış ferritin düzeyleri ile koroner kalp hastalığı riskinde artış saptanmıştır. Yine bu çalışmaya göre yaş ve cinsiyet ile meydana gelen depolanmış demir değişiklikleri, koroner kalp hastalığı insidansındaki değişiklikler ile oldukça benzerdir ve menapoz sonrasında artış ile birlikte dir.

Demir depolarının diyabetik hastaların metabolik kontrolünde etkisi olduğunu gösteren bazı çalışmalarda, protein glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin üretimi nedeni ile diyabetiklerde oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir (23). Bu reaksiyon demir gibi bağlantı metalleri ile katalize edilir. Daha da ötesi, ekstrasellüler ferritin oksidatif zarara neden olan demirin kaynağı olabilir çünkü ferritin glikasyona uğramaya başlayınca serbest metal iyonlarını salar.

Bütün bu çalışmaların yanında, diyabet gelişimi ve vücut demir içeriği arasındaki ilişki ile ilgili bazı karşıt görüşler de bulunmaktadır.

Dinneen ve ark. (24) yapmış oldukları bir çalışmada, Tip 2 diyabetli 15 hastadan aldıkları otopsi örnekleri ile benzer yaş grubundan 17 kontrol vakasının, hepatik demir depoları karşılaştırılmış, ancak iki grup arasında belirgin anlamlı bir fark gösterilememiştir. Sonuç olarak Tip 2 diyabet ile artmış demir depoları arasında ki ilişkinin tipik olmadığı belirtilmiştir. Cutler ve ark. (21) yapmış olduğu çalışmada kötü kontrollü diyabetiklerde deferoxamine ile glukoz ile hemoglobinin düzeylerinde azalma olduğunu rapor etmiş ancak Redmon ve ark. (25) bu gözlemi doğrulayamamışlardır. Sık transfüzyon yapılan talasemi majör hastalarında ve idiopatik hemakromatozisli bireylerde ortaya çıkan aşikar diyabet, pankreas adacık hücrelerindeki demir birikiminin beta hücrelerine karşı gelişen toksik etkisine bağlıdır. Bununla birlikte sık transfüzyon yapılan talasemi hastalarında oral glukoz insülin yanıtının azalmaktan ziyade arttığı gözlenmiştir. Bütün bu çalışmalar insülin rezistansının glukoz metabolizmasında farklı bölgelerde değişiklikler gerektirdiğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada obez diyabetikler, non obez diyabetikler ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada insülin direnci ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak olgular bireysel olarak değerlendirildiğinde diyabetik olgularda göreceli olarak daha yüksek ferritin düzeylerinin olduğu gözlemlendi. Bu durumu değerlendirirken Türkiye'de demir eksikliğinin çok yaygın olduğunu da göz önünde bulundurmak gerektiği düşüncesindeyiz.

Yapılan bir çok çalışma insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Manicardi ve ark. (26) hipertansiyonu olan ve olmayan obez bireylerde sistemik kan basıncı, oral glukoz tolerans testi ve plazma insülin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, glukoz toleransını obez normotansif bireylerde normal, obez hipertansif bireylerde hafif bozulmuş olarak bulmuşlardır. Obez hipertansif bireylerde oral glukoz verilmesine plazma insülin yanıtı obez normotansif bireylere oranla üç kat artış göstermiş, bu durum obez hipertansif bireylerde insülin direncinin daha ciddi boyutlarda olduğunu yansıtmıştır.

Ferannini ve ark. (27) insülin klemp tekniğini kullanarak esansiyel hipertansiyonlu, normal kilolu diyabetik olmayan bireylerde insülin duyarlılığının niceliğini saptamışlardır. İnsülinin aracılık ettiği tüm vücut glukoz kullanımı esansiyel hipertansiyonlu bireylerde yaklaşık olarak %30-40 azalmış, insülin direncinin şiddeti kan basıncı yüksekliği ile yakından ilişkili bulunmuştur.

Biz de yaptığımız çalışmada metabolik sendromun iki bileşeni olan Tip 2 DM ve obezitenin birlikteliğinin hem insülin direnci hem de hipertansiyon ile pozitif yönde bir birlikteliği olduğunu gözledik. Non obez Tip 2 diyabetik bireylerin oluşturduğu grupta hipertansiyon görülme oranı %40 (n=10) iken, bu oran obez ve Tip 2 diyabetik bireylerin oluşturduğu grupta %72 (n=18) saptandı. Bu farklılık kontrol grubunda hipertansiyon varlığının diğer gruplara göre daha düşük, DM+Obezite grubunda ise hipertansiyon varlığının diğer gruplara göre daha yüksek saptanmasından kaynaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stout RW. İnsülin as a mitogenic factor. Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991;90:625-55.
2. Ross R. The pathology of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
3. Felber JP, Golay A, Jequier E, Curchod B, Temler E, De Fronzo RA. The metabolic consequences of long term human obesity. *Int J Obes* 1988; 12: 377-89.
4. DePronzo RA, Ferrannini E. İnsülin resistance multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
5. Reaven GM. Banting lecture. Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
6. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia. The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-422.
7. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 1971;128:201-14.
8. Gordon T, Castelli WP, Hartland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease for women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1977;87:393-97.
9. Reaven GM, Laws A. İnsülin resistance, compensatory hyperinsulinaemia and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994;37:948-52.
10. Fuster V, Badiman L, Badiman JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 242-250, 310-318.
11. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-Reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
12. Draznin B. Cytosolic Calcium and Insulin Resistance. *Am J of Kidney Disease* 1993; 21(6 suppl 3):32-38.
13. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11.
14. Tuomainen T-P, Nyssönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT. Body iron stores are associated with serum insülin and blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 1997; 20:426-28.
15. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:419-21.
16. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-89.
17. Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y, Miyazaki Y, Kashimura J, Fukuda M. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:249-58.
18. Park SH, Lee WY, Lee YS, Rhee EJ, Kim SW. The relative effects of obesity and insulin resistance on cardiovascular risk factors in nondiabetic and normotensive men. *Korean J Int Med* 2004;19:75-80.
19. Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, Breteler MM, Witteman JC. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in non-diabetic elderly: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4398-405.
20. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1416-20.
21. Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. *Diabetes* 1989;38:1207-10.
22. Ascherio A, Willet WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Dietary iron intake and risk of coronary heart disease among men. *Circulation* 1994;89:969-74.
23. Lyons TJ: Oxidized low-density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Diabet Med* 1991;8:411-19.
24. Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, O'Brien PC, Ballard DJ, Rizza RA. Liver iron stores in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1994;69:13-5.
25. Redmon JB, Pyzdrowski KL, Robertson RP. No effect of deferoxamine therapy on glucose homeostasis and insulin secretion in individuals with NIDDM and elevated serum ferritin. *Diabetes* 1993;42:544-9.
26. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferranni E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:1302-4.
27. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987;317:350-7.

Yazışma adresi:

Dr. Füsün ÖZDEMİRKIRAN
Bahar Mahallesi, 2923 Sokak, Palmiye sitesi, B: 5
Blok, D: 17, Bozyaka, İzmir
E-mail: fgediz@hotmail.com
Tel : 0 232 250 50 50 / 5642
GSM: 0 533 445 40 61
