

Oral Glukoz Tolerans Testi Sırasında İnsülin ve C-Peptid Düzeylerinin Eş Zamanlı Karşılaştırılması ve İnsülin Direnci Göstergesi Olarak Homa İndeksi

Ayhan ACUN (*), Nüket EROĞLU (*), Can ÇİĞİRGAN (**), Gönül KAYA (*), Doruk SALANCI (*), Ali GÜÇTEKİN (***)

ÖZET

Bu çalışmamızda oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında serum glukozu ile eş zamanlı olarak alınan serum insülin ve C-peptid'inin; normal glukoz toleranslı, bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetli gruplardaki düzeylerini saptayarak aralarında anlamlı bir fark olup olmadığını bulmayı amaçladık. Ayrıca, bu üç grup arasında insülin direnci göstergesi olan homeostaz ölçüm indeksi (HOMA) yönünden de değerlendirdik.

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde OGTT uygulanan yaşları 20-81 arasında değişen 108'i kadın 57'si erkek olmak üzere toplam 165 kişi alınmıştır. Bu kişiler National Diabetes Data Group'un tanı kriterlerine göre normal glukoz toleranslı; bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetli grup olarak sınıflanmışlardır. Bu üç grup insülin, C-peptid ve HOMA indeksi yönünden karşılaştırılmıştır.

Bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetli grubun 30.' insülin düzeylerinin, normal glukoz toleranslı gruptan düşük bulunmuştur. Bu durum her iki grupta görülen ilk faz insülin salınımı yetersizliği lehine yorumlanabilir.

Bozulmuş glukoz toleranslı grubun 180.' ve 240.'; Tip II diabetli grubun 120.', 180.', 240.' ve 300.' insülin düzeyleri normal glukoz toleranslı gruptan yüksek bulunmuştur. Yine tip II diabetli grubun 180.' insülin düzeyi bozulmuş glukoz toleranslı gruptan yüksek bulunmuştur. Bu bulgular bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetlilerde görülen insülin direncini yenmek için Pankreas beta hücrelerinin ikinci faz insülin salınımını artırdıkları şeklinde yorumlanabilir.

HOMA indeksi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda ise gruplar arasında en belirgin fark 180.' da olup 120.' ve 240.' değerleri de istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Oral glukoz tolerans testi, insülin direnci, HOMA indeksi

SUMMARY

Comparison of Insulin and C-peptide Levels During Oral Glucose Tolerance Test and Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index as an Indicator in Type II Diabetic Patients

Simultaneous insulin and C-peptide levels obtained during oral glucose tolerance test (OGTT), are compared in three groups of patients: first, with normal glucose tolerance; second, with inappropriate glucose tolerance and third with type II Diabetes Mellitus (DM). Also these three groups were compared by and indicator of Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index (HOMA) to find out any significant difference.

165 patients (108 female, 57 male) between ages of 20 and 81, who undergo OGTT at Ankara Numune Hospital were included in the study. These patients were classified according to the criteria of the National Diabetes Data Group as one group with normal glucose tolerance, one with inappropriate glucose tolerance, and another with type II DM. These three groups were compared via insulin and C-peptide levels and HOMA indexes.

Insulin levels at 30.' of the groups with inappropriate glucose tolerance and type II DM were found to be lower than the group with normal glucose tolerance. These results can be explained by the first phase insulin secretion inefficiency in these two groups. Insulin levels at 180.' and 240.' in the group with inappropriate glucose tolerance and those at 120.', 180.', 240.' and 300.' in the group with type II DM were higher than the group with normal glucose tolerance. Also the insulin level at 180.' in the group with type II DM was found elevated when compared with the group with inappropriate glucose tolerance and type II DM is overcome by the increment of pancreatic insulin secretion in the second phase. The comparisons using the HOMA index has shown that the most remarkable difference between the groups was at 180.' levels. The values at 120.' and 240.' were also found to be significant.

Key words: Oral glucose tolerance test, insulin resistance, HOMA index

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinde tek bir polipeptid zinciri halinde ve proinsülin olarak sentezlenir. Proinsülin, 21 aminoasit AA'den oluşan A zinciri, 30 AA'den oluşan B zinciri ve bu iki zinciri birbirine bağlayan 31 AA'den oluşan C-peptid adı verilen 3 polipeptid zincirinden oluşur. Son yapılan çalışmalarda, proinsülin molekülünün prekürsörü olarak preproinsülin molekülü tanımlanmıştır. Preproinsülin oluşumu ve proinsüline dönüşümü endoplazmik retikulumda meydana gelir. Bundan sonra proinsülin molekülü golgi aygıtına sevk edilip granüller halinde paketlenir. Proinsülin molekülü golgi aygıtından geçtikten sonra, bünyesindeki A ve B zinciri ile C-peptidi birleştiren AA zincirler insülin granüllerindeki proteazlar ile çözünerek her bir proinsülin molekülünden; bir mol insülin ve bir mol C-Peptid meydana gelir. C-peptidin bilinen bir biyolojik aktivitesi yoktur (1-3). İnsülin ve C-peptidin beta hücresi salgı granülleri içinde ve portal dolaşımında eş molar konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, sistemik dolaşımında C-peptidin insüline oranla daha fazla miktarda oluşu, bu 2 peptidin hepatic klirenslerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (2-4).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir. İnsülin direnci tip II diabet ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir göstergesi sayılmaktadır (1,3). İnsülin direncine göre tip II diabet gelişimi 4 dönemde incelenebilir (6,7,10,11) :

1. Preklinik diabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem)
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandial hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl'yi geçince insülin salgısı azalmaya başlar. Fakat yine de insülin direnci devam eder. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan hiperglisemi, insülin salgı artışı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısını daha da azaltır (3,4-7). Tip II diabetli hastalarda insülin salgısının azalması yanında hedef dokuda insülinin etkisini potansiyalize eden insülinin salgı kinetiğinde de belirgin değişiklikler oluşur.

İnsülin direncinin ölçümünde kullanılan birçok metod vardır (12-14). Bunlardan homeostaz ölçüm indeksi (HOMA), kan glukoz ve insülin değerlerinin yardımıyla β hücre fonksiyonu ve periferik insülin direncini değerlendirebilen bir testtir. HOMA özellikle büyük hasta popülasyonlarında pratik araştırma olanağı sağlar. 12 saatlik mutlak açlık sonrası alınan kan örneklerinin glukoz, C-peptid ve insülin ortalamasında yapılan hesaplarla periferik insülin direnci ve β hücrelerini sekresyonu hakkında bilgi sağlanır. HECT periferik insülin direncinin saptanmasında altın standart kabul edilmesine karşın; uzmanlık, ekipman gerektirmesi ve invaziv olması nedeniyle rutinde kullanılan bir test değildir. Normal kişilerde ve diabetik hastalarda HOMA ile HECT arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (12,14-16).

Bu çalışmamızda, OGTT sırasında serum glukozu ile eş zamanlı olarak alınan serum insülin ve C-peptid'inin; normal glukoz toleranslı, bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetli gruplardaki düzeylerini saptayarak aralarında bir fark olup olmadığını, ayrıca bu 3 grup arasında insülin direnci göstergesi olan HOMA indeksi yönünden de bir fark olup olmadığını bulmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, Şubat-Ekim 1998 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniklerine başvuran veya servislerinde yatan, herhangi bir nedenle OGTT istemi yapılmış olan yaşları 20 ile 81 arasında değişen 108'i kadın 57'si erkek olmak üzere toplam 165 kişi dahil edildi. Hastaların test öncesinde ağır fiziksel egzersizlerden kaçınmaları ve test yapılmadan 3 gün öncesinden başlayarak testi olumsuz etkileyebilecek ilaçları kullanmamaları istendi. Ayrıca, bayan hastalar için adet döneminden 3 gün önce, adet sırasında ve adetten 3 gün sonraki zaman diliminde test uygulanmadı.

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00'de açlık kan şekeri, insülin ve C-peptid için kan örnekleri alındıktan sonra 75 g glukoz 300 ml su içinde eritilerek ağız yoluyla verildi. Bundan sonra 30., 60., 90., 120., 240.' ve 300.'larda olmak üzere toplam 8 kan örneği alındı. Eğer hasta verebiliyorsa bu kan örneklerinin alımından hemen sonra idrarları da glukozüriyi değerlendirebilmek amacıyla toplandı. Hastaların test süresince dolaşmalarına ve sigara içmelerine izin verilmedi. Kan örnekleri, pıhtılaşma işlemi tamamlandıktan sonra santrifüj edildi. İnsülin ve C-Peptid için bir kısım serum ayrılarak çalışma süresine kadar -20°C'de saklandı. Glukoz için çalışma aynı gün yapıldı.

İnsülin ve C-Peptid düzeyleri DPC (Diagnostic Products Corporation)'nin "çift antikorlu radyoimmünassay" kitleri ile ölçüldü. Glukoz düzeyleri ise Randox'un "glukoz oksidaz" yöntemine dayalı kitleri ile Olympus AU 800 otoanalizöründe

saptandı. OGTT değerlendirmesi NDDG (National Diabetes Data Group)'un 1979 yılında yayınladığı aşağıdaki kriterlere göre yapıldı :

1. Normal grup: Açlık kan şekeri 115 mg/dl'nin altında, 30.', 60.', 90.' kan şekeri 200 mg/dl'nin altında ve 120.' kan şekeri 140 mg/dl'nin altında ise normal grup olarak değerlendirildi.

2. IGT grubu: Açlık kan şekeri 115-140 mg/dl arasında, 30.', 60.', 90.' kan şekeri düzeylerinden en az biri 200 mg/dl'nin üzerinde ve 120.' kan şekeri 140-199 mg/dl arasında ise bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirildi.

3. Diabet grubu: Açlık kan şekeri 140 mg/dl'nin üzerinde, 30.', 60.', 90.' kan şekeri düzeylerinden en az biri 200 mg/dl'nin üzerinde ve 120.' kan şekeri düzeyi yine 200 mg/dl'nin üzerinde ise diabetik grup olarak değerlendirildi (6,12,13,14).

OGTT'nin NDDG'un kriterlerine göre değerlendirmesi sonucu hastalar 3 gruba ayrıldı. Bunlardan 77'si normal glukoz toleransı, 56'sı bozulmuş glukoz toleransı (IGT), 33'ü ise diabetik (DM) grup olarak değerlendirildi. Bu 3 grup kendi aralarında tüm zaman dilimleri için glukoz, insülin ve C-peptid parametreleri açısından karşılaştırıldı. Bu gruplar ayrıca 40 yaş altı -40 yaş ve üzeri hastalar ile benzer şekilde kadın ve erkek hastalar olmak üzere iki farklı alt gruba da ayrılarak yine bu üç parametre açısından karşılaştırıldı.

Tablo 1. Tüm gruplara ait glukoz, insülin ve C-peptid değerlerinin ortalaması ve standart sapmaları (glukoz mg/dl, insülin: U/ml, C-Peptid ng/ml).

Normal Grup (n=77)								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Glukoz ort.	90.74	153.62	143.18	115.74	96.31	70.59	79.88	89.07
Glukoz SS.	15.05	27.21	28.64	25.08	27.15	14.42	10.79	9.45
İnsülin ort.	15.82	73.74	87.45	82.47	52.66	15.68	11.23	11.71
İnsülin SS.	10.38	42.19	47.03	48.07	38.90	9.40	7.20	8.11
C-Peptid ort.	2.06	5.08	8.25	7.12	5.03	2.98	1.99	1.76
C-Peptid SS.	1.09	2.30	4.42	3.74	2.58	1.72	1.09	0.97
IGT Grup (n=56)								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Glukoz ort.	108.96	203.10	226.87	190.18	135.02	82.52	82.00	93.46
Glukoz SS.	15.43	30.61	44.03	52.11	37.87	14.45	15.86	13.56
İnsülin ort.	13.81	57.34	85.75	86.55	61.53	23.23	18.80	13.14
İnsülin SS.	7.01	32.55	47.09	49.17	42.88	15.17	12.82	7.68
C-Peptid ort.	2.37	5.61	7.78	7.84	6.68	3.79	2.64	2.43
C-Peptid SS.	1.42	2.80	3.80	3.97	4.04	2.43	1.26	1.35
DM Grup (n=32)								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Glukoz ort.	134.14	241.43	309.97	298.00	250.00	138.97	95.26	94.04
Glukoz SS.	28.73	53.57	65.72	71.48	58.31	46.70	29.43	22.01
İnsülin ort.	12.35	44.54	73.70	78.96	55.70	47.92	24.37	16.12
İnsülin SS.	6.66	30.12	56.09	55.29	32.13	42.21	18.93	11.31
C-Peptid ort.	2.10	3.12	5.76	6.22	6.08	4.24	3.21	2.42
C-Peptid SS.	0.86	0.97	2.53	2.55	2.35	1.99	1.29	0.96

İnsülin direncinin göstergesi olarak yararlanılan HOMA değerinin hesaplanmasında aşağıda belirtilen formül kullanıldı :

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glukoz düzeyi (mmol/L)} \times (\text{İnsülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}))}{22.5}$$

Gruplar birbiriyle Student-t testi, Mann-Whitney-U testi ve Wilcoxon Rank Sum W testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Normal grup ile IGT grubunun karşılaştırılması:

0.', 30.', 60.', 90.', 120.' ve 180.'daki IGT grubu glukoz düzeyleri normalden belirgin yüksek (tüm p değerleri p=0,0001), 240.' ve 300.' glukoz düzeyleri normalden farksızdı (p=0.709 ve p=0.076). IGT grubu ile normal grup arasında 0.', 30.', 60.', 90.', 120.'ve 300.'daki insülin düzeyleri açısından fark yokken, 30.'daki IGT grubu insülin düzeyleri normalden düşük (p=0.024), 180.', ve 240.'daki insülin düzeyleri ise nor-

Tablo 2. Tüm gruplara ait glukoz, insülin ve C-peptid değerlerinin 1 standart sapmaya göre alt ve üst sınırları.

Normal Grup (n=77)								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Glukoz ort.	75.69	126.41	114.53	90.66	69.16	56.17	69.09	79.62
Glukoz SS.	105.79	180.83	171.82	140.82	123.46	85.01	90.67	98.52
İnsülin ort.	5.44	31.55	40.41	34.40	13.76	6.28	4.02	3.60
İnsülin SS.	26.21	115.93	134.48	130.54	91.56	25.07	18.43	19.82
C-Peptid ort.	0.97	2.77	3.83	3.39	2.45	1.26	0.90	0.79
C-Peptid SS.	3.15	7.38	12.66	10.86	7.60	4.71	3.07	2.74
IGT Grup (n=56)								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Glukoz ort.	93.53	172.49	182.84	138.07	97.14	68.07	66.14	79.90
Glukoz SS.	124.39	233.71	270.90	242.29	172.89	96.97	97.86	107.02
İnsülin ort.	6.80	24.79	38.66	37.37	18.65	8.06	5.98	5.45
İnsülin SS.	20.83	89.89	132.83	135.72	104.41	38.41	31.62	20.82
C-Peptid ort.	0.94	2.80	3.98	3.87	2.64	1.36	1.38	1.09
C-Peptid SS.	3.79	8.41	11.58	11.81	10.72	6.23	3.90	3.78
DM Grup (n=32)								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Glukoz ort.	105.41	187.86	244.25	226.52	191.69	92.26	65.83	72.03
Glukoz SS.	162.87	295.00	375.69	369.48	308.31	185.67	124.69	116.04
İnsülin ort.	5.70	14.42	17.61	23.67	23.58	5.70	5.44	4.82
İnsülin SS.	19.01	74.66	129.79	134.24	87.83	90.13	43.30	27.43
C-Peptid ort.	1.25	2.15	3.23	3.67	3.72	2.24	1.92	1.46
C-Peptid SS.	2.96	4.09	8.28	8.77	8.43	6.23	4.51	3.37

Tablo 3. Her üç grubun HOMA indeksinin ortalama, standart sapma ve ± 1 standart sapmaya alt ve üst sınırları.

Normal Grup (n=77)								
	0*	30*	60*	90*	120*	180*	240*	300*
Ortalama	3.53	30.63	36.54	26.72	11.55	2.80	2.23	2.53
ss	2.51	20.85	24.64	18.64	8.54	1.96	1.50	1.76
IGT Grup (n=56)								
	0*	30*	60*	90*	120*	180*	240*	300*
Ortalama	4.06	31.54	56.69	46.26	21.68	5.16	3.90	3.07
ss	2.38	20.53	37.99	32.27	17.73	3.88	2.68	1.84
DM Grup (n=32)								
	0*	30*	60*	90*	120*	180*	240*	300*
Ortalama	4.77	25.59	52.67	67.84	37.95	17.54	5.46	5.62
ss	3.52	15.34	38.49	50.71	22.86	14.73	4.66	4.74
HOMA RANGE								
Normal Grup (n=77)								
	0*	30*	60*	90*	120*	180*	240*	300*
alt	1.02	9.78	11.89	8.08	3.01	0.84	0.73	0.77
üst	6.04	51.49	61.18	45.36	20.09	4.76	3.74	4.28
IGT Grup (n=56)								
	0*	30*	60*	90*	120*	180*	240*	300*
alt	1.68	11.00	18.70	13.99	3.95	1.28	1.22	1.22
üst	6.43	52.07	94.69	78.53	39.41	9.04	6.58	4.91
DM Grup (n=32)								
	0*	30*	60*	90*	120*	180*	240*	300*
alt	1.24	10.25	14.19	17.13	15.10	2.81	0.80	0.88
üst	8.29	40.93	91.16	118.55	60.81	32.28	10.13	10.36

malden yüksekti (p=0.03 ve p=0.007). IGT grubu C-Peptid düzeyleri 0., 30., 60., 90., 120., 180. ve 240.'da normalden farksız, 300.'da IGT grubu C-Peptid düzeyleri normalden yüksekti (p= 0.006).

Normal grup ile DM grubunun karşılaştırılması: DM grubunun 0., 60. ve 90.'daki insülin düzeyleri normalden farksızken, 30.'daki insülin düzeyi normalden düşük (p=0.017), 120., 180., 240. ve 300.'daki insülin düzeyleri normalden yüksekti (p= 0.031, p=0.008, p=0.007, p=0.003). DM grubunun 0., 90., 120., 180. ve 240.'daki C-Peptid düzeyleri normalden farksız, 30. ve 60.'daki C-Peptid düzeyleri normalden düşük (p=0.004, p=0.004) ve 300.'daki C-Peptid normalden yüksekti (p=0.007).

IGT grubu ile DM grubunun karşılaştırılması: DM grubunun 0., 30., 60., 90., 120., 180., 240. ve 300.'daki glukoz düzeyleri IGT grubundan yüksekti.

IGT grubunun 0., 30., 60., 90., 120., 240. ve 300.'lardaki insülin düzeyleri DM grubundan farksızken, IGT grubunun 180.'daki insülin düzeyi DM grubundan düşüktü (p=0.042). IGT grubunun 30. ve 60.' C-Peptid düzeyleri DM grubundan yüksekti (p=0.04, p=0.009).

TARTIŞMA

Oral Glukoz Tolerans Testi açlık kan şekeri düzeyi ile tanı konulamamış kişilerde glukoz toleransını değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Diabet tanısının yanısıra, bozulmuş glukoz toleransını göstermede de faydalıdır. Glukozla birlikte, eş zamanlı insülin ve C-peptid düzeylerinin incelenmesi ile pankreasın beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını belirlemeye yönelik çeşitli indeksler üzerinde çalışılmıştır. Hermans ve ark. normal, bozulmuş glukoz toleransı olan ve diabetik gruplarda 4 farklı insülin duyarlılık testi olan HOMA, CIGMA (*continious infusion of glucose with model assessment*), FSIVGTT (*frequently sampled intravenous glucose tolerans test*) ve ITT (*short insulin tolerance test*)'i karşılaştırmıştır. Normal ve tip II diabeti olan hastalarda HOMA ve CIGMA testlerinin insülin duyarlılığı açısından FSIVGTT kadar bilgi verici olduğu, buna karşın ITT'nin yetersiz kaldığı sonucuna varmışlardır (17).

Ezenwaka ve ark., HOMA indeksini kullanarak benzer açlık serum glukoz konsantrasyonu olan ve OGTT sonrasında 27'si normal glukoz toleransı, 34'ü ise tip II diabetli olarak ayrılan iki grubu karşılaştırmışlardır. Tip II diabetli grupta ortalama açlık serum insülin düzeyi ve 30.-150.' arası insülin düzeyini normal glukoz toleranslı gruptan belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. HOMA kullanılarak saptanan insülin duyarlılığı ise tip II diabetli grupta daha düşük bulunmuştur (18). Başka bir çalışmada, normal glukoz toleransı olanların 2 saatlik OGTT süresince bazal değer üzerindeki insülin alanı ve HOMA değeri IGT grubundan daha düşük bulunmuştur (19).

Tripathy ve ark., 5396 kişi üzerinde yaptıkları Botnia çalışmasında, insülin duyarlılığının normal glukoz toleranslı gruptan IGT'li ve tip II diabetli gruba doğru progressif bir azalma gösterdiğini bulmuşlardır (p<0.05) (20). Matsumoto ve ark., hem obes hem de nonobeslerde IGT grubunun erken faz insülin salınımını, normal glukoz toleranslı grubun erken faz insülin salınımından anlamlı olarak daha düşük bulmuştur (p<0.01). Bu çalış-

mada, OGTT boyunca ortalama insülin düzeyi ve HO MA değeri hem obes hem de nonobeslerde IGT grubuyla normal glukoz toleransı olan grup arasında fark bulamamışlardır. Yine aynı çalışmada, tip II diabetli grupta açlık glukoz düzeyi 100 mg/dl'yi aştığında erken faz insülin cevabının progressif bir düşme gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgu, glukoz intoleransı gelişiminde erken faz insülin sekresyonu yetersizliğinin başlangıç anormalliği olduğunu düşündürmektedir (21). 154 kişi ile yapılan bir çalışmada da, açlık serum insülin ve C-peptid düzeyleri IGT ve tip II diabetli grupta normal glukoz toleranslı gruptan daha yüksek bulunmuştur (22).

Haffner ve ark., 30.' insülin/glukoz oranını kullanarak değerlendirdikleri insülin sekresyonu azalmasının ve açlık serum insülini ile değerlendirdikleri artmış insülin direncinin IGT gelişiminde haberci bulgular olduğunu belirtmişlerdir (23). Bovenholm ve ark., 31 normal glukoz toleransı, 12 IGT, 14 tip II diabeti olan 57 İsveç'li erkek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bu hastaların OGTT'inde 0-30.' arasında bazal insülin değerinin üzerinde kalan insülin alanını hesaplamışlardır. Bu sonuçlara göre, erken insülin salınımına ait bu değerlerin tip II diabetli grupta, normal glukoz toleranslı ve IGT'li gruba ait değerlerden daha düşük olmaya eğilimli olduğu bulunmuştur (p=0.08). Total insülin cevabı ise, tip II diabetli grupta IGT grubundan daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, tip II diabetik grup açlık plazma insülin konsantrasyonu normal glukoz toleranslı gruptan daha yüksek bulunmuştur (p<0.05) (24).

Matsumoto ve ark.'nın obes ve nonobes Japonlarda yaptıkları çalışma sonucu, insülin direncini göstermek için $R = \text{insülin}/22.5 e^{-\ln \text{glukoz}}$ formülünü önermişlerdir. Buna karşılık Van Haeften, $R=(\text{insülin} \times \text{glukoz})/22.5$ formülünün Matsumoto'nun formülüyle aynı sonucu verdiğini belirtmiş ve hesaplamının daha kolay olması nedeniyle bu formülü kullanmayı önermiştir. Matsumoto da bunu desteklemiştir (25). Beta hücre fonksiyonunun 1. ve 2. faz insülin cevaplarının değerlendirilmesinde araştırmacılar tarafından önerilen başka formüller de bulunmaktadır(26).

Van Haeften ve ark., I. derece akrabalarında tip II diabetli olan grupla; I. derece akrabalarında tip II diabet öyküsü olmayan, normal glukoz toleranslı 2 gruba karşılaştırmışlardır. Bu iki grubun ilk faz insülin cevabı birbirinden farklı bulunmamış, ancak ikinci faz insülin salınımı birinci grupta daha düşük bulunmuştur. Bi-

rinci grupta 180.' daki değerlerin ortalaması 47.5 µU/ml iken, ikinci grupta 66.5 µU/ml olarak tespit edilmiştir (27). Tip II diabetli hastaların, diabeti olmayan akrabalarıyla yapılan bir çalışmada; insüline dirençli tip II diabetli hastaların I. derece akrabalarında, OGTT sırasındaki 30.' insülin cevabının insüline duyarlı tip II diabetli hastaların I. derece akrabalarından daha düşük olduğu bulunmuştur (5.3±0.4; 7.3±0.5) (p<0.01) (28).

Bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetli grubun 30.' insülin düzeylerinin, normal glukoz toleranslı gruptan düşük bulunması, her iki grupta görülen ilk faz insülin salınımı yetersizliği lehine yorumlanabilir. Bozulmuş glukoz toleranslı grubun 180.' ve 240.'; tip II diabetli grubun 120.', 180.', 240.' ve 300.' insülin düzeylerinin normal glukoz toleranslı gruptan yüksek bulunması, ine tip II diabetli grubun 180.' insülin düzeyinin bozulmuş glukoz toleranslı gruptan yüksek bulunması, bozulmuş glukoz toleranslı ve tip II diabetlilerde görülen insülin direncini yenmek için pankreas beta hücrelerinin ikinci faz insülin salınımını artırdıkları şeklinde yorumlanabilir. HOMA indeksi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda ise gruplar arasında en belirgin fark 180.' da olup, 120.' ve 240.' değerleri de istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Chirgwin JM, Brodoff BN, Bleicher SJ: Insulin and its biosynthesis: Diabetes Mellitus and Obesity. Williams Wilkins, Baltimore, 42-116, 1982.
2. Altuğ T, Sencer E: Şekerli Diabet " Endokrin ve Metabolik Hastalıklar " Semet Matbaası, İstanbul, 14-56, 1970.
3. Yenigün M: İnsülin ve insülinle tedavi metodları: Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 326-343, 1995.
4. Given B, Mako M, Tager H, Baldwin D, Markese J, Rubenstein A, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R: Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. Ne Engl J Med 302:129, 1980.
5. Basabej C, Lopez NL, Viktoria JK, Wolff FW: Insulin secretion studied in the perfused rat pancreas I: Effect of tolbutamide, leucine and arginine their interaction with diazoxide and relation to glucose. Diabetes 20:444-456, 1971.
6. Campbell IL, Hellquist LNB, Taylor KW: Insulin biosynthesis and its regulation. Clinical Science 620:449-455, 1982.
7. Yenigün M: Diabet gelişimi fizyopatolojisi: Kardiyovasküler diabet. Edt. Yenigün Matbaası, İstanbul, 117-129, 1997.
8. Faber O, Binder C: C-Peptide response to glukagon: A test for the residual beta-cell function in diabetes mellitus. Diabetes 26:605-616, 1977.
9. Polonsky KS, Lecture L: The beta cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. Diabetes 44:705-17, 1995.
10. Cerasi E: Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible?. Diabetologia 38:992-97, 1995.
11. 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 38:1217-1225, 1988.

12. **Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M:** Assessment of insulin sensitivity and insulin secretion from the oral glucose tolerance test in nonobese Japanese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 23(9):1439-1448, 2000.
13. **Matsuda M, DeFronzo RA:** Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 22(9):1462-1470, 1999.
14. **Cretti A, Lehtovirta M, Bonora E:** Assessment of β cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *European Journal of Clinical Investigation* 31:405-416, 2001.
15. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
16. **Bonora E, Kiechel S, Willeit J:** Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Burunneck Study. *Diabetes* 47:1643-1649, 1998.
17. **Hermans MP, Levy JC:** Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 42(6):678-687, 1999.
18. **Ezenwaka CE, Davis G, Offiah NV:** Insulin secretion in glucose-tolerant offspring of type II diabetes patients in Trinidad, West Indies. *South Med J* 94(2):223-228, 2001.
19. **Cynthia M, Ferrara PHD, Andrew P, Goldberg Md:** Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 24:245-249, 2001.
20. **Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isonaa B, Taskinen MR, Tuoni T, Groop LC:** Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 49(6):975-980, 2000.
21. **Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y:** Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 21(4):673-674, 1998.
22. **Osei K, Gaillard T, Schuster DP:** Pathogenetic mechanisms of impaired glucose tolerance and type II diabetes in African-Americans: The significance of insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness. *Diabetes Care* 20(3):396-404, 1997.
23. **Haffner SM, Miettinen H, Gaskill:** Decreased insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 39(10):1201-1207, 1996.
24. **Bavenholm PN, Pigon J, Ostenson CG and Efendic S:** Insulin Sensitivity of Suppression of Endogenous Glucose Production Is the Single Most Important Determinant of Glucose Tolerance. *Diabetes* 50:1449-1454, 2001.
25. **Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y:** Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 20:1562-1568, 1997.
26. **Ken CC, Chuang LM, Yoon C:** Comparison of Measured and Estimated Indices of Insulin Sensitivity and (Cell Function: Impact of Ethnicity on Insulin Sensitivity and (Cell Function in Glucose-Tolerant and Normotensive Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(4):1620-1625, 2001.
27. **Van Haefen TW, Dubbeldam S, Zonderland ML, Erkelens DW:** Insulin secretion in normal glucose-tolerant relatives of type II diabetic subjects. Assessments using hyperglycemic glucose clamps and oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 21(2):278-282, 1998.
28. **Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maeker E, Jacob S, Balletshofer B, Haring HU, Rett K:** Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type II diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107(2):140-147, 1999.