



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

OBEZ KİŞİLERDE İNSÜLİN DİRENCİ VE DİĞER PARAMETRELERİN  
MİXED MEAL TESTİ İLE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Uzm.Dr. Hadi SELİMOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA 2007



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

OBEZ KİŞİLERDE İNSÜLİN DİRENCİ VE DİĞER PARAMETRELERİN  
MİXED MEAL TESTİ İLE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Uzm.Dr. Hadi SELİMOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU

BURSA 2007

**Çok sevgili canım oğlum, biricik Ali Kemal'ime**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	14
Bulgular .....	20
Tartışma ve Sonuç .....	27
Kaynaklar .....	30
Teşekkür .....	36
Özgeçmiş .....	37

## ÖZET

Normalde insülin hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamakta, periferik dokularda glukozun ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç gelişir ve gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınmayan glukoz (periferik insülin direnci) ile kanda hiperglisemi gelişir.

İnsülin direnci ölçümü için çeşitli matematiksel formüller vardır. Bunlardan bir tanesi de Masafumi Matsuda ve Ralph A. DeFronzo tarafından bulunmuş olan ve OGTT'den elde edilen verilerle bütün vücut insülin sensitivitesini ölçen (hepatik ve periferik insülin direncini birlikte) Matsuda insülin sensitivity index (Matsuda ISI) formülüdür. Ancak bu da diğer birçokları gibi sadece glukozu insülin cevabı üzerine dayanmaktadır.

Glukoz homeostazisinde insülinin yanında başka hormonların da yer aldığı kompleks bir mekanizmanın varlığı bilinmektedir. OGTT sonrası pankreastan insülin salgılanması, fizyolojik insülin salgılanmasını tam yansıtmayabilir. Bu çalışmamızda obez kişilerde OGTT ve *mixed meal* testi (MMT, Karışık yemek testi) sonrası serum insülin düzeyindeki değişiklikler ve bunun hepatik ve tüm vücut insülin direnci ile ilişkisi araştırılması amaçlandı. Çalışmayı OGTT yapıma endikasyonu konmuş, QUICKI metodu ile elde edilen sonuca göre 0.350 altında değere sahip olan, yaşları 25--55 arasındaki ve VKİ>30 olan 31 kadın hasta tamamlamıştır. Bütün hastalar önce 3 gün süreyle  $\geq 150$ gr karbonhidrat içeren gıda ile beslendi ve 4. günün sabah saat 9'unda 75gr glukoz (300 kcal.) ile OGTT, ertesi gün (5. gün) diyetisyenimiz tarafından düzenlenen 300 kcal içeren mixed meal (%60 karbonhidrat, %20 yağ, %20 protein) testi uygulandı. Bu elde edilen veriler ile HOMA testi, Matsuda'nın *Composite Whole Body Insülin Sensitivity Index* (CWBISI) formülü ve *eğri altındaki alan* (area under curve-AUC) testleri uygulandı.

Matsuda'nın CWBISI metodu daha önce sadece OGTT'den elde edilen veriler için kullanılmıştır. Biz bunun insülin direnci olan obezlerde MMT ile de etkin bir şekilde kullanılabileceğini ve HOMA ve QUICKI gibi insülin direnci hesaplanmasında kabul edilmiş yöntemlere paralellik gösterdiğini ayrıca mixed meal testinin OGTT'den daha fizyolojik olduğunu, glukoz homeostazisinde pankreas fonksiyonlarını daha iyi yansıttığını ortaya koymuş olduk.

**Anahtar Kelimeler:** İnsilün Direnci, Karışık Yemek Testi, Glukoz Tolerans Testi, Obezite

## **SUMMARY**

### **EVALUATION OF THE EFFECTS OF INSULIN RESISTANCE AND OTHER PARAMETERS ON MIXED MEAL TEST AND ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN OBESE INDIVIDUALS**

Insulin suppresses glucose production by inhibiting hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis, leading to deposition of glucose in the form of glycogen or oxidation to produce energy. During insulin resistance, hyperglycemia occurs by augmentation of hepatic glucose output (hepatic insulin resistance) and, by glucose which is also not taken into muscles and adipose tissues (peripheral insulin resistance).

One of the several arithmetical formulas for assessment of insulin resistance is the "Matsuda Insulin Sensitivity Index" created by Masafumi Matsuda and Ralph A. DeFronzo, which calculates whole body insulin sensitivity from data during oral glucose tolerance testing (OGTT). It also depends on insulin response to glucose as the others do.

It is known that there is a complex mechanism in which many hormones take part other than insulin in glucose homeostasis. Eventually, insulin secretion during OGTT may not reflect physiological pattern regarding previous sentence.

In our study, changes in insulin levels and its relationship with hepatic and whole body insulin resistance during OGTT and Mixed Meal Tests in obese women, were aimed to estimate. Thirtyone women, ages between 25—55, whose QUICKI < 0.350 and BMI > 30 and have the indication of OGTT to be done were randomized for the study. All patients were put on a diet containing 150gr /day carbohydrate for 3 days and then OGTT with 75gr glucose, were performed at 9 am on the 4<sup>th</sup> day. On the 5<sup>th</sup> day a mixed meal (carbohydrate 60%, protein 20%, fat 20%), arranged by our dietary

specialist, were given to the patients. Data from these tests were applied to HOMA, Matsuda's CWBISI and area under the curve (AUC) tests.

Previously Matsuda's CWBISI method was only applied to OGTT. We showed that this test is also applicable to MMT and is parallel to HOMA and QUICKI in calculating insulin resistance and also more physiologic than OGTT in assessing pancreatic functions in glucose homeostasis.

**Keywords:** Insulin Resistance, Mixed Meal Test, Oral Glucose Tolerance Test, Obesity



## GİRİŞ

Obezite vücuttaki yağ miktarının normalden fazla mutlak veya nispi oranda artışıdır (1). Vücutta fazla miktarda yağ olması genelde kilo artışı ile sonuçlanır. Vücut ağırlığının veya yağ miktarının anormal olarak değerlendirilmesi yapılan populasyon çalışmaları ile saptanmış olup tamamen istatistiksel verilere dayanmaktadır. Çalışmalarda sınıflama kriterlerinde vücut ağırlığının (kg olarak) boyun (m olarak) karesine bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) baz alınmakta (1) ve Garrow kriterlerine (Tablo 1) göre  $VKİ \geq 30$  olanlar obez olarak kabul edilmektedir (2, 3). Ancak ağır sporla ilgilenen sporcularda artan kas dokusu nedeniyle VKİ'inde görülen artma obezite olarak yorumlanmamalıdır (4).

Vücut yağ oranına göre obezite belirleme kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1. Garrow kriterleri (2,3)

	Vücut Kitle İndeksi
Zayıf	< 25
Normal	$25 \leq < 29.9$
Obez	$30 > < 40$
Aşırı obez	$\geq 40$

Tablo 2. Vücut yağ oranı ve obesite (4)

	Yağ miktarı %	
	Erkek	Kadın
Normal	12-20	20-30
Sınır	21-25	31-33
Obez	> 25	>33

Obezite ile tip 2 diyabetin arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir ve erişkinlerde yapılan çalışmalar uzun süredir dikkatleri bir tür tip 2 diyabet öncülü kabul edilebilecek metabolik sendrom veya insülin direnci sendromu üzerine çekmektedir (5, 6 ,7). Günümüzde kullanıldığı içerikle metabolik sendrom ilk kez Reaven tarafından 1988'de erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukları, kan basıncı yüksekliği,

tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır (5, 6). Bu sendromun tanı kriterleri ABD National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenmiştir (5, 8, 9).

Abdominal obezite Tip 2 diyabet bakımından güçlü bir risk oluşturmaktadır (10, 11). Visseral yağ dokusu depoları abdomende mezenterik ve büyük, küçük omental depolardan ve iç organları çevreleyen yağ dokularından oluşmaktadır. Vücut yağlarının geri kalan bölümünü de esas itibariyle subkutan yağ dokusu ve ayrıca karaciğer ve kaslardaki trigliseridler oluşturur. Visseral yağ dokusu depoları erkeklerde total yağın %10--20'sini, kadınlarda da %5--10'unu oluşturmaktadır (12). Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'den fazla olması tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (1). Erkeklerde bel çevresinin 94 cm, kadınlarda ise 80 cm ve daha üzeri ise kritik düzey olarak kabul edilmektedir (4).

Tablo 3. NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom ölçütleri (5).

	NCEP*	WHO**
Kan basıncı		
Hipertansiyon (diyastolik $\geq$ 85 mmHg)		
Sistolik $\geq$ 130 mmHg	X	X
Santral Obezite		
Obezite (BMI $\geq$ 30)	X	
Bel çevresi $\geq$ 102 cm (E), 88 cm (K)	X	X
Dislipidemi		
HDL $\leq$ 40 mg/dL (E), 50 mg/dL (K)	X	
Trigliserid $\geq$ 150 mg/dL	X	X
İnsulin ile ilgili parametre		
Açlık glukozu $\geq$ 110 mg/dL veya		
Bilinen diyabet	X	X
Hiperinsulinemi	X	

NCEP: National Cholesterol Education Program, E: erkek, K: kadın

\*NCEP'e göre metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir.

\*\*WHO'ya göre metabolik sendrom tanısı için bozulmuş açlık glukozu, bilinen diyabetli veya hiperinsulinizme ek olarak diğer üç parametreden ikisi gereklidir.

Tablo 4. NCEP (Adult Treatment Panel [ATP] III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı (5).

	erkek	kadın
Abdominal obezite (bel çevresi)	>102 cm	> 88 cm
Trigliserid	150 mg/dl	150 mg/dl
HDL	< 40 mg/dl	< 50 mg/dl
açlık serum glukozu	110 mg/dl	110 mg/dl
Kan basıncı	130/85 mmHg	130/85 mmHg

Metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir.

Son 30-40 yılda Tip 2 diyabet epidemiyolojisinde hastalığın sıklığının artması ve vakaların yeni endüstrileşen ülkelerde yoğunlaşmasının yanında bir diğer önemli değişim Tip 2 diyabetin başlangıç yaşının aşağıya inmesidir (10, 13). Bundan 40 yıl önce yeni tanı diyabet vakalarının çoğunluğu 65 yaş üstünde iken son yıllarda özellikle yüksek riskli guruplarda 35 yaş ve üstünde diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Diyabet başlangıç yaşındaki bu değişim büyük ölçüde obezitenin global bir sorun olmasına ve özellikle dezavantajlı toplumsal guruplarda ve hızla batı tip tüketim kalıplarına geçiş yapan ülkelerde erken yaştaki obezite sıklığındaki dramatik artışa bağlı görünmektedir (10, 14). Gelecek 25 yılda dünyada diyabetli nüfusun 150 milyondan 300 milyona çıkarak ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (15).

Tip 2 diyabet fizyopatolojisi ve temel mekanizma normoglisemik dönemden itibaren var olan insülin direnci ve hiperinsülinizmdir. Hipergliseminin görülmesi ile birlikte insülin direnci artmakta (glukotoksisite) ve daha sonra beta hücre yetersizliği tabloya eklenmektedir. Tip 2 diyabet epidemiyolojisi ile obezite epidemiyolojisi arasındaki paralellik adipoz dokudaki artmanın yarattığı insülin direncinin patogenezdeki önemini göstermektedir (11). İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelmekte ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinde sebeplerden biri olarak yer almaktadır (16, 17).

## İnsülin Direnci

Normalde insülin hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamakta, periferik dokularda glukozun ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç gelişir ve gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci), gerekse kas ve yağ dokusu içine alınmayan glukoz (periferik insülin direnci) ile kanda hiperglisemi gelişir (18). Hiperglisemi nedeniyle beta hücrelerinden sürekli olarak insülin salgılanarak bu durum kompanse edilmeye çalışılmakta, sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1–2 kat artış oluşmaktadır (19). Fakat beta hücreleri de fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca insülin salınımı eksikliği ve bunun sonucunda diyabet gelişir. Bundan da anlaşılacağı gibi insülin direnci ile başlayan preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) dönemi, insülin sekresyonunun azalması ile diyabetle sonuçlanır (18).

Erişkinlerdeki çalışmalar metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin insülin direnci olduğunu ve insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir (5, 6, 7).

Esas olarak insülinin fizyolojik salınımı plazma glukoz düzeyi tarafından regüle edilmektedir. İnsülin direnci oluştuğunda, normal miktardaki insülin normal plazma glukoz düzeyini sağlayamaz ve bu durumu kompanse etmek için de plazma glukoz düzeyi normale getirilinceye kadar insülin salgılanması artar. Bu şekilde insülin direncinde, glukoz homeostazisini devam ettirebilmek için açlık ve tokluk insülin düzeylerinde yükseklik (hiperinsülinemi) oluşur (12).

Çeşitli çalışmalardan çıkan ortak kanı normal populasyonun %25'inde, bozulmuş glukoz toleransı olanların %60-75'inde ve tip2 diyabetlilerin %85'inde insülin direnci olduğudur (12).

## 1. İskelet kasında İnsülin direnci

Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabetlilerde insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki azalmanın en çok iskelet kasında olduğu gösterilmiştir (6, 20). İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında azalma tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülebilmektedir (19).

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda bozukluk tanımlanmasına rağmen, insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal bozukluk hala tam olarak açıklanamamıştır. İnsülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukoz oksidasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. İnsüline bağlı glukoz alımı ve glukoz fosforilasyonu ile hekzokinaz II ekspresyonunun uyarılması azalmış olup bu durumun genelde glukoz toksisitesine bağlı olduğu düşünülmekte ise de biyokimyasal bozukluk tam olarak ortaya konamamıştır. İnsülin reseptör bağlanması önemli bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalmanın az olması, reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermekte ve olayın postreseptör düzeyde olduğunu düşündürmektedir (21).

## 2. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

İnsülinin en önemli etkilerinden biri, lipolizi baskılayarak yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Obezlerde lipolizin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu ve artan esterleşmemiş yağ asitleri (*Non Esterified Fatty Acids*: NEFA) düzeylerinin de tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (22, 23). Yağ dokusunda hormon sensitif lipaz (HSL), trigliseridden esterleşmemiş yağ asidi ve gliserol oluşumunu sağlamakta ve bu olay normalde insülin tarafından inhibe edilmektedir. Yağ dokusundaki lipolizin insülin etkisinde olması bu şekilde açıklanmaktadır. Tip 2 diyabette ve obezitede ise bu etkiye karşı direnç gelişmekte, HSL aktivitesinde artış olmakta ve NEFA salınması artmaktadır (22, 24, 25). Yükselen NEFA düzeyleri diyabetlilerde glikoneogenez yolu ile hipergliseminin daha da artmasına yol açmakta ve yüksek plazma NEFA düzeyleri insülin ile uyarılmış glukoz alımını

azaltmaktadır. Artmış NEFA düzeyleri ayrıca hem hepatik NEFA oksidasyonunu hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak ta bilinen bu glukoz-yağ asidi siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında portal dolaşımdaki insülin düzeyi azalmaktadır. NEFA düzeylerinin kronik yüksekliği pankreas beta hücresinin insülin salgılamasını olumsuz etkilemektedir (26).

### **3. Karaciğerde İnsülin Direnci**

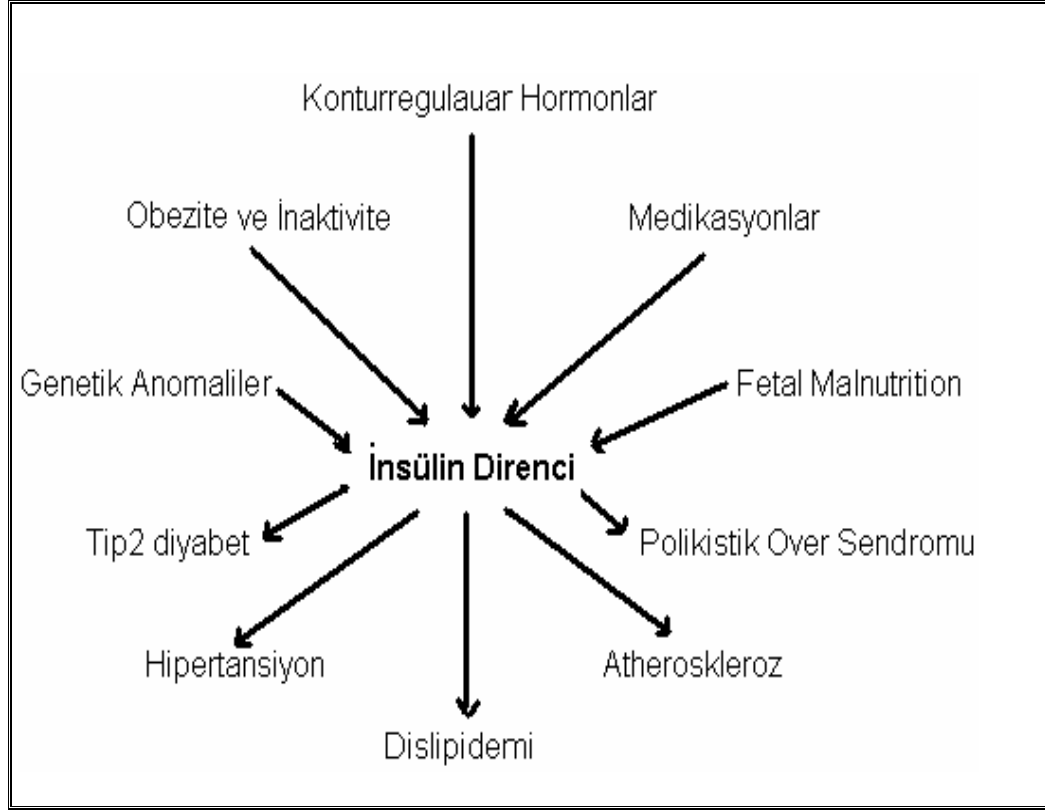
Hepatik insülin direncinin postreseptör mekanizmalar ile geliştiği, en önemli katkısı da NEFA artışının yaptığı bilinmektedir. Genel olarak, tip 2 diyabette hepatik insülin direncinin neden olduğu açlık hiperglisemisinden sorumlu mekanizmanın hepatik glukoz yapımındaki artış olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenoliz veya glikoneogenez yoluyla olmaktadır. Hepatik glikoneogenezdeki artışın hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneogenik hormon ve prekürsörlerin artması ile gerçekleştiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, hepatik glukoz çıkışının diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma konsantrasyonlarının doğrudan arttığı ileri sürülmüştür (21, 27).

#### **İnsülin direncinin etiyolojisi:**

Bir çok farklı nedenlerle insülin direnci oluşabilir (12).

- a. İnsülin etki mekanizmasındaki bir veya daha çok proteinleri içeren genetik bozukluk,
- b. Glukokortikoid, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu gibi kontrregulatuvar hormon sekresyonunda artış,
- c. Çeşitli mekanizmalarla insülin direnci oluşturabilen farmasötik ajanların kullanılması,
- d. Obezite ve azalmış fiziksel aktivite,
- e. Fetal malnutrisyon.

Tablo 5. İnsülin direncinin ana nedenleri ve bazı sonuçları.



(HE Lebovitz, 12)

### İnsülin Direnci Ölçümü

İnsülin direnci ölçümü için çeşitli metodlar vardır. Bu matematiksel formüllerin başlıcaları açlık veya tokluk serum glukoz ve insülin değerlerini ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki değerleri kullanarak insülin direncini hesaplamaktadırlar (2). Açlık serum glukoz düzeyi hepatik glukoneogez ve bazal pankreatik insülin salınımı sonucu sağlanır. Buna karşılık oral glukoz stimülasyonu sırasında glukoz absorpsiyonundaki farklılıklar, gastro intestinal hormonlar, nöral uyarımlar ve pankreatik beta hücre cevabı gibi çeşitli faktörler serum glukoz seviyesini etkiler (2). Bunların içinde altın standart öglisemik hiperinsülinemik pompa denen ve plazma glukoz seviyesinin intravenöz glukoz infüzyonu ile sabit tutulduğu ve glukoz utilizasyonu üzerine sürekli insülin infüzyonunun etkisini ölçen tekniktir. Ancak bu hem zor hem de çok vakit almaktadır. (12, 28).

Bergman'ın Minimal Model denen ve intravenöz bolus glukoz verilip iki saat süreyle glukoz ve insülin ölçüp bilgisayar sistemiyle verilerin yorumlanması yöntemi daha kolaydır. Ancak klinik pratikte kolaylığından dolayı sıklıkla kullanılan yöntem homeostasis model assessment (HOMA) denen (12) ve hepatik insülin direncini gösteren yöntemdir (29). HOMA'ya göre insülin rezistansı (HOMA-IR) serum insülin ( $\mu\text{U/ml}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mmol/L}$ )/22.5 matematiksel formülü ile hesaplanır. Yüksek HOMA-IR değerleri düşük insülin hassasiyetini (insülin direnci) gösterir (30). Normal insanlarda HOMA-IR ortalama değeri 2.1 ile 2.7 arasındadır (12). Arie Katz ve arkadaşlarının buldukları Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) ise açlık kan örneği ile insülin direncini ölçebilen en kolay yöntemdir. Açlık insülin ve glukozun logaritma ile ifade edilen değerlerinin toplamının 1 sabit sayısına bölünmesi ile sonuca ulaşılır. Buna göre ortalama değerler non-obez, obez ve diabetikler için sırasıyla 0.382, 0.331 ve 0.304'dür (28).

Bunların dışında OGTT'den elde edilen verilerle Masafumi Matsuda ve Ralph A. DeFronzo tarafından bulunmuş olan bütün vücut insülin sensitivitesini ölçen başka bir formül vardır. Matsuda insülin sensitivity index (Matsuda ISI) OGTT sırasında ölçülen açlık insülin ve glukoz değerleri ile test sırasında elde edilen ortalama glukoz ve insülin değerlerinin çarpımlarının kare kökünün 10000 sabit sayısına bölünmesi ile elde edilir, hepatik ve periferik insülin direncini birlikte gösterir (29, 31).

### **Oral Glukoz Tolerans Testi**

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) basit ve yaygın kullanılan bir testtir. 75 gram glukozun 300ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içilmesi sonrasında 2 saat boyunca 30-60 dakikalık aralıklarla alınan kanda, dolaşımdaki glukoz ve insülin düzeylerinin saptanması ile karbonhidrat toleransının ve glukoz yüklenmesinden sonra kanda glukozun azalma hızının hesaplanması için kullanılır. Test esas olarak normal, azalmış ve diyabetik glukoz toleransını sınıflandırmak için dizayn edilmiştir (32, 43). Ancak tabii ki oral glukozu



insülin cevabı enterik hormonlardan, gıdaların alımı sırasında oluşan nöral cevaplardan (32, 34), gastrointestinal motilite ve gastrik boşalmadan,ki aynı kişi ve kişiler arasında farklılık gösterebilir, etkilenir (32).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre 3 gün süreyle en az günlük 150gr karbonhidrat içeren bir diyet ile beslendikten sonra yapılan testte elde edilen sonuçlar tablo 6'ya göre değerlendirilir (35).

Tablo 6. ADA ve WHO'ya göre OGTT tanı kriterleri.

	2. Saat Plazma Glukoz düzeyi (75 gr. glukoz sonrası)
Normal glukoz toleransı	<140 mg/dl (7.8mmol/L)
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/L)
Diabetes mellitus	≥200 mg/dl (11.1 mmol/L)

Ruth S. Weinstock (35)

### **Mixed Meal Testi**

İnsulin sekresyonu pankreas  $\beta$ -hücrelerindeki glukoz sensörleri ile kontrol edilmektedir, fakat buradan başka anatomik yerleşimleri olan ve  $\beta$ -hücrelerine hormonal ve sinirsel sinyaller gönderen hücreler de vardır. Başta glukoz olmak üzere alınan gıdaların absorpsiyonundan sonra GIP ve GLP-1 gibi inkretin hormonların salgılandığı barsak endokrin hücreleri de vardır (36, 37, 38). Bu hormonlar tüm vücut glukoz dengesinde (whole-body glukoz homeostasis) farklı rol oynarlar, bunların bilinen en önemli etkileri glukoz ile stimule olmuş insülin sekresyonunu potansiyalize etmektir (36, 39, 40). Ayrıca lösin, izolösin, alanin ve arjinin gibi aminoasitler de fizyolojik miktarlarda bile insülin sekresyonunu stimule ederler (41, 42). Bu nedenle OGTT gibi saf glukoz kullanılan testlerin yanında çeşitli amino asitleri de içeren, karışık gıdalardan (mixed meal) oluşan testlere gerek duyulmuştur. Bu test halen tam olarak standartilize edilememiştir (35). Değişik çalışmalarda farklı içerik ve kalorige kullanılmıştır. Roy T. Ve arkadaşları 650 kcal. (%60 karbonhidrat, %20 protein, %20 yağ) içeren sütlü sıvı kullanmışlardır (43). IR. Jones ve arkadaşları ise %60 karbonhidrat içeren

500kcal. diyet vermişler ve içerdiği karbonhidratın OGTT'dekine eşdeğer olmasını amaçlamışlar (44). Saverio Marena ise yemekteki glukozun 50gr. olmasını gözeterek (45) 590 kcal. (%44 karbonhidrat, %41 lipid, %15 protein) diyet vermişler. Başka bir çalışmada ise toplam kalori miktarı 10kcal/kg olarak hesaplanmıştır (46).

## **İnkretinler**

Yaklaşık 100 sene kadar önce sekretinin bulunmasıyla birlikte pankreasın endokrin salgılarını regüle eden gastrointestinal faktörlerin araştırılmasına başlanmıştır (47). Bunlar barsaktan salgılanan peptid yapıda hormonlardır ve oral glukoz alımını takiben intravenöz glukozu göre 3 - 4 kat daha fazla insülin sekresyonuna yol açarlar (48). Bu etkiye inkretin etki denir ve glukoz etkisiyle oluşan insülin cevabının %50-70'inden sorumludur (49, 50). Sensoryal sinyallerin oluşturduğu insülin sekresyonunun sefalik fazı ve üst intestinal mukozadaki glukoz sensitif nöronlar ile beyine ulaştırılan uyarılardan oluşan nöral refleksler bu hormonların salınımında etkili olurlar, ancak bu etkiler inkretin etki için vazgeçilmez değildir. Endokrin pankreas salgıları, sinirsel uyarılar ve karışık gıdaların alımından sonra salgılanan hormonların meydana getirdiği enteroinsüler eksenin önemli bir bölümünü inkretin hormonlar oluşturur (48). Oral glukozu cevap olarak salgılanan inkretin hormonların başlıcaları Glukoz-dependent Insulotropik Polipeptid (GIP) ve Glukagon-like peptide-1 (GLP-1) dir (48, 51, 52, 53) sırasıyla 42 ve 30 aminoasidden oluşurlar (48, 54, 55), birlikte oral glukoz alımını takiben insülin sekresyonunun yarısını sağlarlar (49, 51, 56). Sekretin de güçlü olarak insülin salınımını arttırmasına karşın intraduodenal veya oral glukoz ile salınımı etkilenmez. Sekretin salınımında ağızdan alınan karışık gıdaların (mixed meal) rolü söz konusudur, bu nedenle inkretin hormon olarak sayılmamaktadır (48). Ondokuzuncu yüzyılın sonunda Pavlov tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda pankreasın egzokrin salgısının dual mekanizma ile olduğu , bir tanesinin merkezi sinir sisteminden vagal afferent yolla gelen uyarılarla, diğerinin ise mideden duodenuma boşalan asidik materyalin mukoza ile teması sonrası olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları

sekretinin pankreastan sıvı ve bikarbonat sekresyonuna neden olan, ayrıca gastrik asit salgısını ve mide motilitesini inhibe eden bir hormon olduğu gösterilmiştir (57). Ayrıca sekretin gastrointestinal hormonlar içinde insülin sekresyonunu en fazla uyaran maddedir. Veriler hazır sentez edilmiş salgılanmaya hazır insülinin sekretin etkisiyle çok hızlı bir şekilde salgılandığını göstermektedir. Pik insülin cevabı ilk 5 , sıklıkla ilk 2-3 dakika içinde oluşur (58). Sekretin insülinojenik bir stimulus olmadan direkt olarak insülin sekresyonuna neden olduğu gibi insülinojenik stimulus öncesi uygulandığında insülin cevabını artırır (59). Sekretinin insülinin başka pankreatik polipeptid üzerine stimulan etkisi ve glukagon üzerine de inhibitör etkisi vardır (60). Sekretin içeren hücreler esas olarak üst ince barsak bölümünde (duodenum ve jejunum) ve ayrıca kalp, akciğerler, böbrekler, ileum, kolon, mide ve beyin gibi çeşitli organlarda bulunurlar. Sekretin esas olarak duodenal lumene boşalan gastrik asit etkisiyle salgılanmakta (57) ve duodenal asidifikasyon ile sekretinin salgılanması da sekretin releasing peptid (SRP) tarafından sağlanmaktadır. SRP salınımı ve aktivitesi vagal afferent yolla nöral olarak sağlanır (61). Ayrıca yağ, protein, safra asidi ve bitkisel maddelerin duodenuma geçmesiyle de sekretin salgılanır.

GİP ilk kez 1973 yılında gastrik asit sekresyonunu inhibe eden hormon olarak bulunmuş, hemen sonra da insülinotropik özellikleri olduğu gösterilmiştir. GİP reseptörleri pankreas adacık hücrelerinde, barsakta, yağ dokusunda, kalpte, hipofizde, adrenal kortekste ve beyinin değişik bölgelerinde bulunur. GİP ise en fazla duodenumda bulunan K-hücreleri denen spesifik endokrin hücrelerden salgılanır (48, 62, 63), ancak GİP salgılayan hücreler bütün ince barsaklarda bulunur ve absorbe edilebilen karbonhidratlar ile yağlar sekresyonunu stimule ederler. Bu nedenle gıda alımından sonra plazmadaki konsantrasyonu 10 -20 kat kadar artar (48).

Pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde bulunan reseptörleri ile GİP'in ilişkiye girmesi sonucu cAMP düzeyi artarak intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve insülin içeren granüllerin ekzositozu gerçekleşir (48).

GLP-1 ise sadece pankreas  $\alpha$ -hücrelerinden değil, büyük olasılıkla intestinal mukozadaki hücrelerin çoğunluğunu oluşturan ve ince barsağın distalinde bulunan L hücrelerinden salgılanır (48). Öncelikle proglukagon olarak sentezlenip daha sonra GLP-1, GLP-2 ve glisentin'e parçalanır. Son zamanlarda iştahı azaltan etkinin glisentin'e bağlı olduğu saptanmıştır. GLP-1 sekresyonu esas olarak barsak lümenindeki gıdaların etkisi ile olmakla birlikte ayrıca çeşitli nöral ve endokrin mekanizmalarla da ilişkilidir ve oral glukozu yanıt olarak oluşan insülin sekresyonunun en önemli miktarından sorumludur (48). Gıdaların alınmasından sonra intestinal mukozadan GLP-1 salgılanması glukoz bağımlıdır ve glukoz olmayan ortamda hipoglisemi riski oluşturmaz (48, 64). Ek olarak glukozun insülinotropik etkisini potansiyalize eder (48). GLP-1 insülin sentezindeki bütün basamakları stimüle ettiği gibi  $\beta$ -hücreleri üzerine trofik etkisi de vardır, hem hücrelerin proliferasyonuna yol açar hem de pankreatik kanal epitelindeki progenitör hücrelerden yeni  $\beta$ -hücrelerinin differansiyasyonuna da neden olur. Ayrıca son zamanlarda  $\beta$ -hücrelerinin apoptozunu da önlediği ve somatostatin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (48).

GİP ve GLP-1 yukarıda söz edilen bütün özellikleri ortaklaşa göstermekle birlikte non-  $\beta$ -cell etkilerinde farklılık vardır. GLP-1 glukagon sekresyonunu etkili bir şekilde inhibe ederken GİP zayıf bir stimulan etki gösterir (48). Pancreas  $\alpha$  hücrelerinin GLP-1 tarafından inhibisyonu, glukagon sentezini inhibe ederek, glukoneogenezi ve glukojenolizi engellemekte sonuçta da hepatik glukoz üretimi baskılanmaktadır (54). Tüm bu etkiler sonucunda gıdaların absorpsiyonu yavaşlamakta, post prandiyal glukoz pikleri önlenmekte ve erken faz insülin sekresyonuna olan ihtiyaç belirgin olarak azalmaktadır (65).

GLP-1'in diyabetiklerde ve diyabeti olmayanlarda gastrointestinal sekresyon ve motilite üzerine inhibitör etki gösterdiği ve gıdaların midede kalış süresini uzatarak gastrik boşalmayı geciktirdiği gösterilmiştir (64). Ayrıca gastrik asit sekresyonu da inhibe olup gıdaların enzimatik yıkılımı ve absorpsiyonu gecikir (66).

Her iki hormon da additif etki ile yemek alımını takiben kısa sürede (5-10 dakika) etkilerini gösterirler. Yemek sonrasında dolaşımdaki GİP'in GLP-1'e göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan GLP-1'in GİP'den çok daha fazla potent olduğu bildirilmiştir. Daha önce yapılan çok sayıda araştırmada GİP'in açlık glukoz düzeylerinde insülin sekresyonunu stimüle etme kapasitesinin olmadığı, 8mmol/l'den düşük glukoz konsantrasyonlarında ancak minimal bir etkisinin olabileceği belirtilmektedir (48).

Tip 2 diyabetik hastalarda GİP düzeyi normal veya hafif artmış olarak saptanabilir, ancak GİP'in insülin salgılatma etkisi yetersizdir (56, 63) ve insülinotropik etkisi hemen tamamen kaybolmuştur (48). Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde ve obezlerde GLP-1 düzeyinin düşük olduğu ve tip 2 diyabetiklerde bunun daha da azaldığı kanıtlanmıştır (18, 56, 67).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı obezite polikliniğine Mart ve Temmuz 2006 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve aşağıdaki kriterlere uyan olgular arasından seçilenler ile yapıldı.

### 2.1- Tıbbi Araştırmanın Amacı

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) fizyolojik şartlar altında gerçekleştirilen bir test değildir. Bu nedenle OGTT sonrası pankreastan insülin salgılanması, fizyolojik insülin salgılanmasını tam yansıtmayabilir. Bu çalışmamızda obez kişilerde OGTT ve *mixed meal* testi (MMT) sonrası serum insülin düzeyindeki değişiklikler ve bunun hepatik ve tüm vücut insülin direnci ile ilişkisi araştırılması amaçlandı.

### 2.2- Tıbbi Araştırmanın Bilimsel Dayanağı Geçerliliği

Normal bireylerde pankreastan insülin salgılanmasında, oral yolla alınan glukoz dışında, gıdalarla alınan birçok aminoasit ve gastrointestinal sistemden salgılanan glukoz dependent insülinotropik polipeptit (GİP), Glukagon Like Peptid-1 (GLP-1) gibi "inkretin" diye adlandırılan endojen hormonların ve sekretin'in de katkısı vardır. Yapılan çalışmalar GİP seviyelerinin OGTT ve *mixed meal* testinde farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (44), Mixed meal testi sonrası serum insülin düzeyinin OGTT sonrası insülin sekresyonuna göre daha erken pik yaptığı (63) ve OGTT sonrası plazma glukoz seviyesinin mixed meal testi sonrasına göre de daha fazla olduğu (45), İnsulin rezistansı oluşturulmuş farelerde mixed meal ile OGTT'ye göre daha fazla insülin salgılandığı gösterilmiştir (64). OGTT sırasında hipoglisemi olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (63). Literatürde diyabeti olmayan ancak insülin rezistansı olan fazla kilolu ve obez

olgularda yapılan ve OGTT ile mixed meal testini karşılaştıran ve OGTT'nin geçerliliğini sorgulayan herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Ancak mixed meal ile OGTT'ye göre daha erken ve daha fazla insülin salgılanmasına karşın, hipoglisemi riskinin daha az olması nedeniyle insan fizyolojisine daha iyi uyduğu, fizyolojiye uymayan OGTT sonucu elde edilen verilerin gerçeği ne derece yansıttığı tartışılmalıdır.

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri**

Çalışma dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Diyabeti olduğu bilinenler
2. Hamile olan veya hamilelik şüphesi olanlar,
3. Bilinen kardiyovasküler ve renal hastalığı olanlar,
4. Karaciğer fonksiyon testleri normalin 3 katı veya fazla olanlar,
5. İnsulin direnci yapan ilaç kullananlar,

### **Çalışma protokolü, Yöntemler ve Uygulanan İşlemler:**

Çalışmaya OGTT yapılma endikasyonu konmuş, QUICKI metodu ile elde edilen sonuca göre 0.350 altında değere sahip olan, yaşları 25-55 arasındaki ve VKİ>30 olan olgular alınmıştır Tüm olguların çalışma öncesi yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Boy ve ağırlık ölçümleri yapılarak  $\text{kg/boy}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ) formülüyle vücut kitle indeksleri hesaplandı, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı ve bel/kalça oranı hesaplanıp kaydedildi, vücut yağ oranı ölçüldü. Tüm olguların ayrıntılı fizik muayeneleri, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Daha sonra bütün olgular önce 3 gün süreyle  $\geq 150\text{gr}$  karbonhidrat içeren gıda ile beslendi ve 4. günün sabahı saat 9'da 75gr glukoz (300 kcal.) ile OGTT, ertesi gün (5. gün) diyetisyenimiz tarafından düzenlenen 300 kcal içeren mixed meal (%60 karbonhidrat, %20 yağ, %20 protein) testi uygulandı (Tablo

7, 8, 9). Çalışmada 4. günün sabahında kan şekeri ve insülin bakılması amacıyla -30, -15, 0, 15, 30, 60, 90 ve 120 inci dakikalarda toplam 8 kere kan alındı. 5. gün ise 0, 15, 30, 60, 90 ve 120 inci dakikalarda olmak üzere toplam 6 kez kan alındı. İki günde toplam 14 örnekleme yapıldı.

Çalışmaya, kriterlere uygun, 38 kadın olgu alındı. Kan alımı sırasında kanı hemoliz olan veya mixed meal testi için ertesi gün gelmeyen, toplam 7 olgu değerlendirmeye alınmadı.

Çalışma öncesi tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (14 Mart 2006 Sayı: B.30.2.ULU.0.01.00.01.02.020/2596).

Tablo 7. Çalışmada Kullanılan MMT İçeriği

Besin	Miktar	Enerji	Karbonhidrat
Light süt (%0 yağlı)	175 g	61,1 kcal	8,8 g
Light beyaz peynir	30 g	52,7 kcal	1,4 g
Bal	5 g	15,3 kcal	3,8 g
Şeker	3 g	12,2 kcal	3,0 g
Beyaz ekmek	50 g	127,9 kcal	26,5 g
Siyah zeytin (4 adet)	8 g	28,3 kcal	0,4 g

Öğün analizi: Enerji 297,4 kcal (100 %), Karbonhidratlar 43,7 g (100 %)

Tablo 8. MMT Analizi

İçerikteki maddeler	Enerji	Su	Protein	Yağ	Karbonhidrat
Analiz edilmiş miktarlar	297.4 kcal	198.3 gr	14.7 gr (%20)	6.8gr (%20)	43.7gr (%60)



Tablo 9. MMT Kapsamlı Analizi

Maddeler	Miktarı
sellüloz	0.2 gr.
lif	2.0 gr.
Suda çözünenler	0.7 gr.
Suda çözünmeyenler	1.3 gr.
vitaminler	
A	33.5 µg
E	0.4 mg.
K	7.5 µg
B1	0.1 mg.
B2	0.6 mg.
Niasin	5.5 mg.
Pantotenik asit	4.2mg.
B6	0.2 mg.
Folik asit	51.3 µg
Biotin	6.4 µg
C	2.2 mg.
mineraller	4.4 gr.
Kalsiyum	404.8 mg.
Kalsiyum dışı	3.9 gr.
monosakkaritler	3.6 gr.
Fruktoz	1.9 gr.
glukoz	1.7 gr.
disakkaritler	13.3 gr.
Sakaroz	3.6 gr.
laktoz	9.7 gr.
oligosakkaritler	0.2 gr.
polisakkaritler	26.6 gr.
nişasta	26.6 gr.

Maddeler	Miktarı
Esansiyel amino asitler	6.4 gr.
İzolösin	0.8 gr.
Lösin	1.4 gr.
Lizin	1.0 gr.
Metionin	0.4 gr.
Fenilalanin	0.8 gr.
Treonin	0.6 gr.
Valin	0.9 gr.
Triptofan	0.2 gr.
histidin	0.3 gr.
Esansiyel olmayan a.a.	8.3 gr.
Alanin	0.3 gr.
Arjinin	0.5 gr.
Aspartik asit	0.8 gr.
Glutamik asit	3.7 gr.
Glisin	0.3 gr.
Prolin	1.4 gr.
Tirozin	0.5 gr.
Sistein	0.2 gr.
serin	0.6 gr.
Ürik asit	30.9 mg.
Purin N	10.2 mg.
yağlar	6.8 gr.
Doymuş yağ asitleri	2.4 gr.
Tekli doymamış yağ asitleri	3.2 gr.
Çokludoymamışyağ asitleri	0.8 gr
gliserol	0.4 gr.
Sofra tuzu	2.0 gr.

## Laboratuvar yöntemleri

Çalışmaya alınması düşünülen olgular önce BMI'leri saptanıp uygun olanlar laboratuvar taramasından geçirildiler. Quantitative İnsulin Sensitivity Check İndex (QUICKI) hesaplaması ile  $< 0.35$  olanlar çalışmaya alındı. Bel çevresi anterior krsta ilaka'lardan, kalça çevresi ise pubik çıkıntının hemen üzerinden geçen ve yere paralel olarak vücuda sarılan mezure ile, tüm vücut yağ oranı ise tanita ile ölçüldü.

Tüm olgudan 12 saat açlık ve test boyunca alınan kan örnekleri santrifüje edilerek, elde edilen serumlar  $-80C^0$  de çalışma gününe kadar saklandı. İnsülin direnci, Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistance (HOMA-IR) index  $[ \text{Açlık glukoz (mmol/l)} \times \text{Açlık insülin (U/ml)} ] / 22,5$  formülüne göre hesaplandı (30).

Alınan venöz kan örneklerinden kan glisemisi, otoanalizör (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. İllinois, ABD), ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

İnsülin düzeyleri ölçümleri Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvar'ında chemiluminescence enzyme immunoassay yöntemle (Immulate 2000) çalışıldı.

Bunların dışında Masafumi Matsuda ve Ralph A. DeFronzo tarafından bulunmuş olan bütün vücut insülin sensitivitesini ölçen ve Matsuda insülin sensitivity index (Matsuda ISI - Composite Whole-Body İnsülin Sensitivity Index-CWBISI) adı verilen ve OGTT sırasında ölçülen açlık insülin ( $\mu\text{U/ml}$ ) ve glukoz (mg/dl) değerleri ile test sırasında elde edilen ortalama glukoz ve insülin değerlerinin çarpımlarının kare kökünün 10000 sabit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bütün vücut insülin direnci hem Matsuda'nın yaptığı gibi OGTT verileri ile (29) hem de şimdiye kadar hiç uygulanmamış olan MMT verilerinin adı geçen formüle uygulanması yoluyla hesaplandı.

Matsuda ISI:

10000

$\sqrt{(\text{APG} \times \text{API}) \times \text{ort. OGTT glukoz konsantrasyonu} \times \text{ort. OGTT insülin konsantrasyonu}}$

### **İstatistiksel yöntemler**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 13,0 (Inc. Chicago) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları ile değerlendirildi ve eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. AUC hesaplamaları için yamuk (trapezoid) kuralı uygulandı. Tüm testlerde anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 38 kadın olgu seçildi. OGTT ve mixed meal testleri (MMT) için hastaneye davetimize gelen 31 olgu değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye alınan 31 olgunun ilk muayene verileri tablo 10 da görülmektedir.

Tablo 10. Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümleri ve başlangıç değerleri.

	Kilo (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Bel (cm)	Kalça (cm)	B/K	Yağ or. (%)	QUICKI AKŞ (mg/dl)	QUICKI ins. (μIU/ml)	QUICKI
Sayı	31	31	31	31	31	31	31	31	31
Ortalama	92.1355	36.8619	111.7742	115.5806	0.9679	42.7742	100.5806	16.2981	0.3133
Std deviasyon	11.00792	3.94819	9.22572	6.73065	0.07020	4.10252	10.07232	5.37760	0.01051

BMI:vücut kitle indeksi, B/K:bel kalça oranı,

İlk günlük değerlendirmeden sonra iki gün üst üste yapılan OGTT ve MMT sonuçları tablo 11, 12, şekil 1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo 11. Çalışmaya alınan olguların OGTT ve MMT değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

	Ortalama ± Standart deviasyon
OGTT ort. Glukoz (mg/dl)	170.9935 ± 20.53365
MMT ort. Glukoz (mg/dl)	148.9677 ± 20.88879
OGTT ort. İnsülin (μIU/ml)	73.1866 ± 36.97671
MMT ort. İnsülin (μIU/ml)	54.3918 ± 16.23100
AUC-OGTT glukoz total	20687.31 ± 2560.26702
AUC-MMT glukoz total	18078.48 ± 2635.57224
AUC-OGTT insülin. total	9106.3387 ± 4821.52710
AUC-MMT insülin total	6693.7242 ± 1927.33068
Matsuda-OGTT	6.9632 ± 3.35298
Matsuda-MMT	11.3242 ± 6.61012
HOMA	3.7129 ± 0.88159

AUC: Area under the curve. İnsülin AUC (μIU.dak/ml), glukoz AUC (mg.dak/dl).

Tablo 12. Çalışmaya alınan olguların OGTT ile MMT değerlerinin istatistikî karşılaştırılması (t testi)

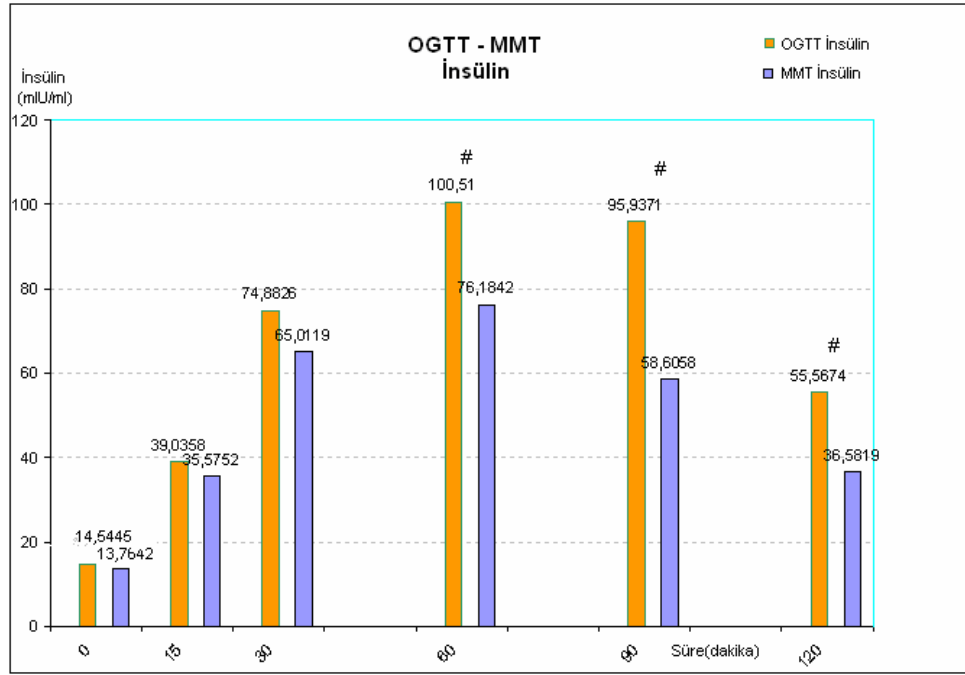
	Ortalama ± Standart deviasyon	p
OGTT 0 dak. Glukoz	103.8065 ± 8.80310	AD
MMT 0. dak. Glukoz	100.4839 ± 12.87341	
OGTT 15 dak. Glukoz	144.5806 ± 21.01868	.001
MMT 15. dak. Glukoz	127.4516 ± 18.86238	
OGTT 30 dak. Glukoz	186.4839 ± 30.17601	.002
MMT 30. dak. Glukoz	166.6129 ± 25.68356	
OGTT 60 dak. Glukoz	202.7674 ± 28.35300	.011
MMT 60. dak. Glukoz	179.5161 ± 50.30763	
OGTT 90 dak. Glukoz	180.7419 ± 38.53826	.000
MMT 90. dak. Glukoz	147.3871 ± 28.27210	
OGTT 120 dak. Glukoz	140.4839 ± 30.11630	.000
MMT 120. dak. Glukoz	123.8710 ± 25.14457	
OGTT 0 dak. İnsülin	14.5445 ± 3.63450	AD
MMT 0. dak. İnsülin	13.7642 ± 3.08709	
OGTT 15 dak. İnsülin	39.0358 ± 17.34580	AD
MMT 15. dak. İnsülin	35.5752 ± 21.65617	
OGTT 30 dak. İnsülin	74.8826 ± 40.80469	AD
MMT 30. dak. İnsülin	65.0119 ± 26.84754	
OGTT 60 dak. İnsülin	100.5100 ± 45.47528	.007
MMT 60. dak. İnsülin	76.1842 ± 24.53367	
OGTT 90 dak. İnsülin	95.9371 ± 97.73468	.015
MMT 90. dak. İnsülin	58.6058 ± 26.36676	
OGTT 120 dak. İnsülin	55.5674 ± 41.01643	.006
MMT 120. dak. İnsülin	36.5819 ± 16.38507	

AD: Anlamli değil

Bu elde edilen veriler ile HOMA testi, Matsuda'nın whole body insülin sensitivity index formülü ve area under curve (AUC) testleri uygulandı. Sonuçta boy, kilo, B/K oranı, yağ oranı ile yukarıda belirtilen testler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken QUICKI, HOMA, Matsuda WBISI ve MMT verilerinin Matsuda'nın formülüne uygulanması ile elde edilen sonuçlar arasında anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir (Tablo 13).

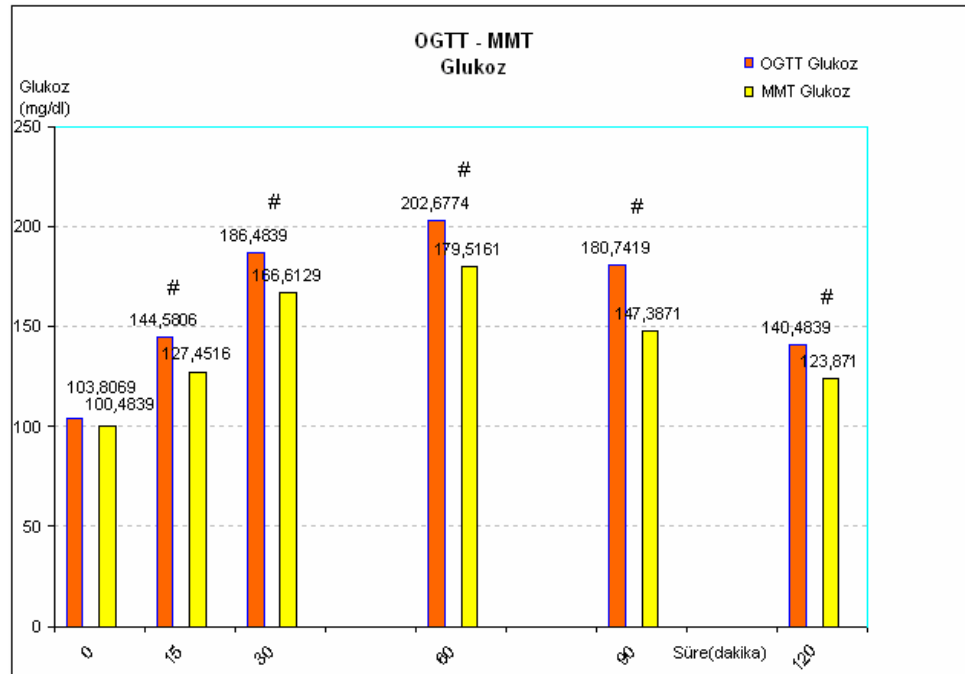
Tablo 13. HOMA, QUICKI ve CWBISI ile hesaplanan değerlerin MatsudaMMT ile eşleştirilmiş örnekler korelasyonu.

	korelasyon	p
HOMA -- MatsudaMMT	-0.433	0.015
QUICKI -- MatsudaMMT	0.374	0.038
MatsudaOGTT -- MatsudaMMT	0.464	0.009



İnsülin değerlerinde 15 ve 30. dakikalarda OGTT ve MMT arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. #:  $p < 0.05$ .

Şekil 1. Test süresi içindeki zaman dilimlerinde OGTT ve MMT insülin değerlerinin karşılaştırılması



#:  $p < 0.05$

Şekil 2. Test süresi içindeki zaman dilimlerinde OGTT ve MMT glukoz değerlerinin karşılaştırılması

OGTT'deki glukoz ve insülin ortalama değerleri ile MMT'deki glukoz ve insülin ortalama değerleri arasında anlamlı korelasyon ve fark saptanmakla birlikte (Tablo 14-a ve b) dakikalar tek tek ele alındığında insülin için 15 ve 30 uncu dakikalarda aradaki farkın anlamlı olmadığı görölmektedir (şekil 1 ve tablo 12).

Tablo 14-a. OGTT ve MMT'lerinin ortalama glukoz ve insülin değerlerinin eşleştirilmiş örnekler korelasyonu

	Ortalama	korelasyon	p
OGTT ort. Glukoz	170.9935 ± 20.53365	.604	.000
MMT ort. Glukoz	148.9677 ± 20.88879		
OGTT ort. İnsulin	73.1860 ± 36.97671	.527	.002
MMT ort. İnsülin	54.3918 ± 16.23100		

Tablo 14-b. OGTT ve MMT'lerinin ortalama glukoz ve insülin değerlerinin eşleştirilmiş örnekler t testi

	Ortalama	p
OGTT ort. Glukoz	170.9935 ± 20.53365	0.000
MMT ort. Glukoz	148.9677 ± 20.88879	
OGTT ort. İnsulin	73.1860 ± 36.97671	0.002
MMT ort. İnsülin	54.3918 ± 16.23100	

Mixed meal testi ile OGTT arasında AUC ölçümlerinde toplamda AUC-glukozlar ve AUC-insülinler arasında anlamlı bir fark olmasıyla birlikte anlamlı bir korelasyon da saptandı (tablo 15, 16). Ancak AUC sonuçları ayrı ayrı incelendiğinde 0-15 ile 15-30 AUC-insülin değerlerinde OGTT ve MMT arasında anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 17).



Tablo 15. OGTT ve MMT'lerindeki glukoz ve insülin AUC değerlerinin eşleştirilmiş örnekler korelasyonları.

AUC	Korelasyon	p
OGTT glukoz total MMT glukoz total	0.569	.001
OGTT insülin total MMT insülin total	0.528	.002

Tablo 16. OGTT ve MMT'lerindeki glukoz ve insülin AUC değerlerinin eşleştirilmiş örnekler t testi

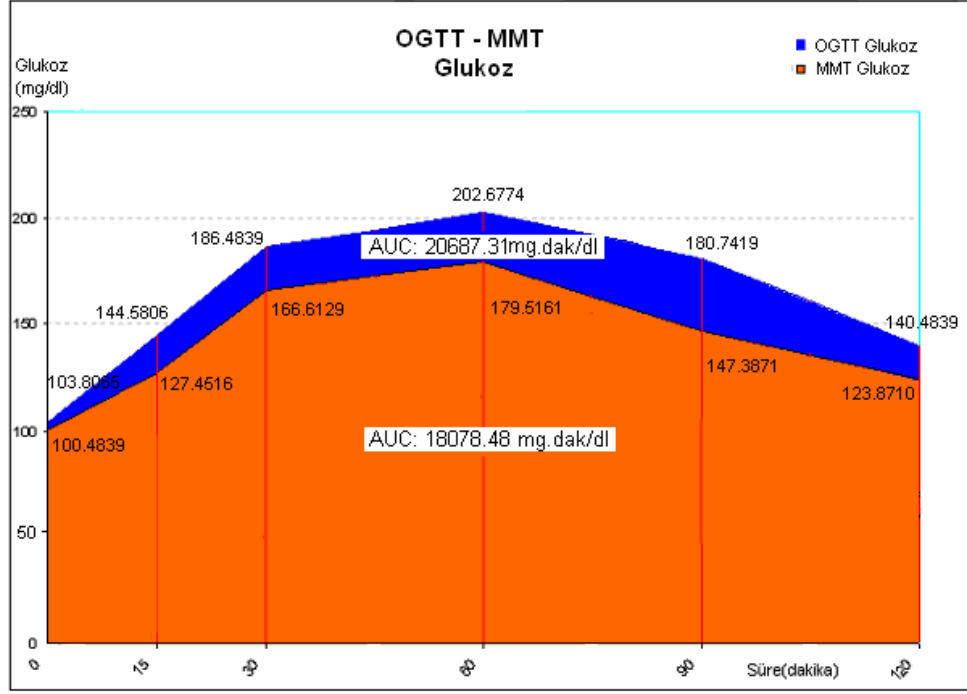
AUC	ortalama	p
OGTT glukoz total	20687.31 ± 2560.26702	.000
MMT glukoz total	18078.48 ± 2635.57224	
OGTT insülin total	9106.3387 ± 4821.52710	.003
MMT insülin total	6693.7242 ± 1927.33968	

Tablo 17. OGTT ve MMT'lerinin 15, 30, 60, 90, ve 120. dakikalardaki glukoz ve insülin AUC değerlerinin eşleştirilmiş örnekler t testi

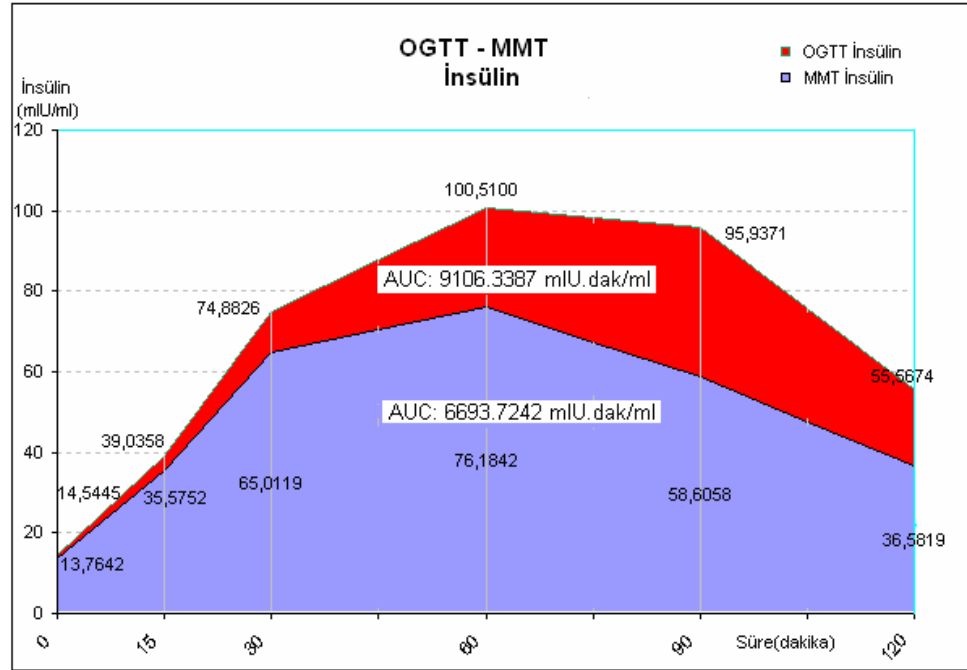
AUC	Ortalama	p
OGTT İnsülin 00-15dak	401.8129 ± 142.10490	AD
MMT İnsülin 00-15dak	370.0161 ± 171.00919	
OGTT İnsülin 15-30dak	854.3516 ± 410.42625	AD
MMT İnsülin 15-30dak	759.2097 ± 318.62750	
OGTT İnsülin 30-60dak	2630.8613 ± 1031.88446	.006
MMT İnsülin 30-60dak	2126.4097 ± 621.53487	
OGTT İnsülin 60-90dak	2946.6903 ± 2020.38128	.007
MMT İnsülin 60-90dak	2022.4742 ± 653.57201	
OGTT İnsülin 90-120dak	2281.2290 ± 1994.62180	.004
MMT İnsülin 90-120dak	1356.9032 ± 618.12164	

AD: anlamlı değil

Toplamda OGTT sırasında MMT'ne göre eğri altında kalan alanlar (AUC) yönünden insülin ve glukoz artışı MMT den anlamlı olarak fazladır (şekil 3 ve 4).



Şekil 3. OGTT ve MMT süreleri boyunca elde edilen verilerle trapezoid kuralına göre hesaplanan glukoz değerlerinin AUC sonuçları (mg.dak/dl). AUC-OGTTglukoz—AUC-MMTglukoz  $p < 0.000$



Şekil 4. OGTT ve MMT süreleri boyunca elde edilen verilerle trapezoid kuralına göre hesaplanan insülin değerlerinin AUC sonuçları (µIU.dak/ml). AUC-OGTT insülin---AUC-MMT insülin  $p < 0.003$

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Glukoz homeostazisinde insülinin yanında başka hormonların da yer aldığı kompleks bir mekanizmanın varlığı bilinmektedir. Ancak diabetes mellitus tanısı koyarken bütün bu bilgilerimiz göz ardı edilerek sadece oral alınan glukozu insülin cevabının yeterli olup olmadığı üzerinden sonuca varılmaya çalışılmaktadır.

Tip 1 diabetiklerde insülin vermeden sadece GLP-1 infüzyonu ile kan glisemisinde normalleşme sağlanabildiğine göre (68,69) ya da remisyon döneminde  $\beta$  –hücre fonksiyonlarında kabul edilebilir bir düzelme ve parenteral glukozu çok az veya hiçbir insülin yanıtı olmazken yemek sonrası insülin yanıtında belirgin iyileşme olması inkretin'lerin bu olaydaki rolü dolayısıyla da glukoz homeostazisinde glukozu yanıtın dışında diğer faktörlerin de birlikte değerlendirilmesi gereği açıkça ortaya çıkmaktadır (68).

GLP-1 ve GİP gibi reglatuvar mekanizmalar ile birlikte direkt veya indirekt yollarla karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini gösterirler (68, 70). GLP-1'in pankreasta bulunan sinirsel elemanlar ile interaksiyona girdiği (68, 71), tip 1 diabetiklerdeki otoimmün proçesin sadece  $\beta$ -hücrelerini değil adacıklardaki sinirsel dokuyu da etkilediği gösterilmiştir (68, 72). GLP-1, glukoz homeostazisinin sağlanmasında, post-prandiyal kan şekeri artımlarında glukagon ve pankreatik polipeptid (PP) üzerindeki inhibisyon etkisi ve mide içeriğinin ince barsaklara geçişindeki geciktirme özelliği sayesinde etkili olmaktadır. Ayrıca bu peptidlerin kas dokusundaki glukoliz üzerine de etkileri olduğu ve insülin ile stimüle olan muskuler glukolizisi arttırdığı gösterilmiştir (68).

Obez ve QUICKI metodu ile insülin direnci saptanmış 31 kadında, OGTT ve MMT ile elde edilen verilerin tüm vücut insülin direncini gösteren Matsuda'nın CWBISI formülüne ve trapezoid kuralına göre hesaplanan AUC

testine uygulanması ile yaptığımız çalışmada, HOMA, AUC ve Matsuda CWBISI hesaplandı. Ayrıca MMT verileri de Matsuda'nın formülüne uygulandı ve elde edilen sonuçlar arasında anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi (Tablo 13). AUC ölçümlerinde mixed meal testi ile OGTT karşılaştırıldığında toplamda AUC-glukozlar ve AUC-insülinler arasında anlamlı bir fark olmasıyla birlikte anlamlı bir korelasyon da saptandı (tablo 15, 16 ve şekil 3, 4). Bu sonuç mixed meal test verilerinin Matsuda'nın formülüne uygulanmış şekli ile, OGTT-Matsuda'nın birbirlerinin yerine kullanılabilineceğini göstermektedir.

Ayrıca OGTT ve MMT sırasında 0, 15, 30, 60, 90, 120 inci dakikalardaki ölçümlerde elde edilen insülin ve glukoz değerleri tek tek değerlendirmeye alınmış, birbirleriyle karşılaştırılmış ve tablo 12 ve şekil 1 ve 2'deki sonuçlar elde edilmiştir. Tablo ve şekilde görüldüğü gibi MMT ile OGTT arasında 15 ve 30. dakikalarda iki test arasında glukoz artışları yönünden anlamlı fark olmasına karşın insülin artışında anlamlı bir fark yoktur. Aynı sonucu AUC insülin değerlerinin tek tek incelenmesi ile de elde ettik (tablo 17). Glukoz artışı arasındaki fark her iki testde kullanılan karbonhidratların miktar ve cinsleri göz önüne alındığında zaten beklenebilecek bir sonuçtur (300 kcal. ye karşılık 180 kcal.). Diğer çalışmalarda mixed meal testinin içeriğinde kullanılan karbonhidrat miktarları, her ne kadar bir konsensus olmasa da, bizim kullandığımızdan fazladır (43, 44, 45, 46). Ancak her iki testte kullanılan kalorileri farklı tutup karbonhidratları eşitleseydik bu iki testi eşit şartlarda karşılaştırmamış olurduk. Bu durumda mixed meal testinde 300 kcal. karbonhidrat dışında fazladan insülin sekresyonuna neden olabilecek gıdaları da kullanmış olacaktık ve doğal olarak çalışmanın daha başında amacımızdan sapmış olacaktık. Testler sırasında kullanılan glukoz miktarları arasındaki bu kadar farka karşılık OGTT'deki insülin artışının MMT'den daha anlamlı olamamasının nedenleri ancak MMT içeriğinde bulunan ve tablo 9 da görülebilen, insülin salgılanmasını stimüle eden lösün ve insülin sekresyonunu potansiyalize eden arjinin gibi glukoz dışı maddelerin de varolmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca 300ml su içinde eritilmiş glukozun mideden ince barsaklara geçişi normal bir yemeğin geçişinden çok daha kısa sürdüğünden,

ya da diğerk bir deyişle karışık yemeğın midede daha fazla süre kalması insülin sekresyonu üzerine olumlu etkiyor olabilir ayrıca sekretin, GİP ve GLP-1 gibi inkretin etkiye sahip hormonların etkisinin potansiyalize olduğu da düşünölebilir. İnsulin üzerindeki inkretin etkinin insülin sekresyonunun ilk fazı üzerinde olduğu göz önüne alındığında bu sonuç doğaldır. Tip 2 diyabetiklerde önceleri ilk fazın bozulduğu da düşünöldüğünde ilk faz insülin salınımının değerkendirilebilmesinin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu değerkendirmeyi de ancak karışık bir yemek sonrası uygulanan testle yapabiliriz. Normal yaşamımızda hiçbir zaman sadece glukozla beslenmediğimiz için glukoz homeostazisinin değerkendirilmesinde sadece glukozun kullanılması tartışılmalıdır.

Dolayısıyla bu tür olgularda glukoz ile yapılan OGTT'nin, inkretinler, sekretin, aminoasitler, ve yağların etkilerini de içeren MMT'den daha fizyolojik olarak β-hücrelerinin fonksiyonlarını uyardığı bir gerçektir (64).

Matsuda'nın CWBISI metodu daha önce sadece OGTT'den elde edilen veriler için kullanılmıştır. Biz bunun insülin direnci olan obezlerde MMT ile de etkin bir şekilde kullanılabileceğini ve HOMA ve QUICKI gibi insülin direnci hesaplanmasında kabul edilmiş yöntemlere paralellik gösterdiğini ayrıca mixed meal testinin OGTT'den daha fizyolojik olduğunu, glukoz homeostazisinde pankreas fonksiyonlarını daha iyi yansıttığını ortaya koymuş olduk.

## KAYNAKLAR

1. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology, Sixth Edition. A Lange medical book/Mc Graw-Hill, 2001. Page; 75.
2. Cakir M, Sari R, Tosun O, Saka O, Karayalcin U. Reproducibility of Fasting and OGTT-derived Insulin Resistance Indices in Normoglycemic Women. Canadian Journal of Diabetes 2006;30 (1):46-51.
3. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. Int J Obes. 1991;15:295-302.
4. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, textbook. İstanbul Medikal Yayıncılık. 1. baskı, 2006. Sayfa; 533.
5. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 257-265
6. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
7. Garber AJ. The metabolic syndrome. Med Clin North. Am 2004; 88: 837-846.
8. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-553.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
10. Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite ve İnsülin Rezistansı. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, (2003) (Suppl. 2) : 23-26
11. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association Consensus Statement. Diabetes Care 23 (3): 11-19, 2000.
12. Lebovitz HE. Clinician's Manual on Insulin Resistance. Science Press, London, UK. 2002. p; 1-15.

13. Zimmet P. The global scope of diabetes and obesity-an epidemic in progress: paradise lost. 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 1-10 June 2000.
14. Samaras K, Campbell V. Increasing incidence of type 2 diabetes in the third millennium. *Diabetes Care* 2000; 23: 441-443.
15. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
16. Chaour M, Therouks P, Gilfix BM. True fasting serum insulin resistance syndrome and coronary heart disease. *Coronary Artery Dis.* 1997; 8: 683–688.
17. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr. Opin Lipidol.* 1996; 7: 217–226.
18. İmamoglu S, *Diabetes Mellitus 2006*, textbook. Deomed Medical Yayıncılık, İstanbul. 1. baskı, 2006. Sayfa;107-112-152.
19. Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları. Kitap: Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. İstanbul 2001; 839–852.
20. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia* 1995; 38: 378–388.
21. Yki-Jarvinen H, Williams G. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, Eds. *Textbook of diabetes*. Blackwell science ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21–24.
22. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC. et al. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 79–84.
23. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40: A245.
24. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 391–395.
25. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Cur. Opin. Lipidol* 1994; 5: 216–220.
26. Zhou Y-P, 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

27. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenberg Gr, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation human adipocytes from control, obese and type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 1996; 39; 250–258.
28. Katz A, Nanbi SS, Mather K, Baron AD; Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000, Vol. 85, No. 7, p:2402-2410.
29. Matsuda, M, DeFronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, Volume 22, Number 9, September 1999.
30. E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche, G. Formentini, F. Calcaterra, S. Lombardi, F. Marini, M. Poli, L. Zenari, A. Raffaelli, S. Perbellini, M. B. Zenere, F. Saggiani, R. C. Bonadonna and M. Muggeo. Predictors of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus. 2002 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 19, 535–542.
31. Cervenakova Z, Ksinantova L, Koska J. Effect of body composition on indices of insulin sensitivity and beta-cell function in healthy men. *Endocrine Regulations*, vol. 36, 73-77, 2002.
32. M. Stumvoll, A. Fritsche and H. Haring. The OGTT as test for beta cell function? *European Journal of Clinical Investigation* (2001) 31, 380-1.
33. World Health Organization Expert Committee. Second Report on Diabetes Mellitus. Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; 1980, pp. 646-1.
34. Fritsche A, Stefan N, Hardt E, Schützenauer S, Stumvoll MH. A novel hyperglycemic clamp for characterization of islet function in humans: assessment of three different secretagogues, maximal insulin response and reproducibility. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 411-8.
35. Weinstock RS, Zygmunt SV. Pancreatic Islet Function Tests. Evaluation of glucose tolerance: screening for diabetes mellitus and diagnosing diabetes mellitus. *Endotext. Com. Chapter 5 - December 20, 2004*
36. Preitner F, Ibberson M, Franklin I, Binnert C, Pende M, Gjinojci A, Tanya Hansotia, Daniel J. Drucker, Claes Wollheim, Rémy Burcelin, and Bernard Thorens, Gluco-incretins control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors *J. Clin. Invest.* 113:635–645, 2004
37. Ebert R, Creutzfeldt W. 1987. Gastrointestinal peptides and insulin secretion. *Diabetes Metab. Rev.* 3:1–16.



38. Creutzfeldt W, Nauck M. 1992. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* 8:149–177.
39. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. 1987. Insulinotropin: glucagonlike peptide 1 (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 79:616–619.
40. Weir GC, Mojsov S, Hendrick GK, Habener JF. 1989. Glucagonlike peptide 1 (7-37) actions on endocrine pancreas. *Diabetes.* 38:338–342.
41. Newsholme P, Brennan L, Rubi B, Maechler P. New Insights Into Aminoacid Metabolism, B-cell Function and Diabetes. *Clinical Science* 2005, (108), p; 185-194.
42. Bolea S, Pertusa JA, Martin F, Sanchez-Andres JV, Soria B. Regulation of pancreatic B-cell electrical activity and insulin release by physiological amino acid concentrations. *Pflügers Arch.* 1997 (433), 699-704.
43. Taylor R, Magnusson I, Rothman DL, Cline GW, Caumo A, Cobelli C, Shulman GI. Direct Assessment of Liver Glycogen Storage by <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Regulation of Glucose Homeostasis after a Mixed Meal in Normal Subjects. *J. Clin. Invest.* Volume 97, January 1996, 126–132
44. Jones IR, Ovens DR, Luzio S, Williams S, Hayes TM. The Glucose Dependent Insulinotropic Polipeptide Response to Oral Glucose and Mixed Meals is increased in Patients in Type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia*, 1989 Sep; 32 (9): 668-677.
45. Marena S, Montegrosso G, De Michieli F, Pisu E, Pagano G. Comparison of the metabolic effects of mixed meal and standard oral glucose tolerance test on glucose, insulin and C-peptide response in healthy, impaired glucose tolerance, mild and severe non-insulin-dependent diabetic subjects. *Acta Diabetol.* 1992;29 (1):29-33.
46. Man CD, Caumo A, Basu R, Rizza R, Toffolo G, Cobelli C. Validation of the Oral Glucose Minimal Model Insulin Sensivity Index. *Diabetes*, vol. 52, suppl. 1. June 2003.
47. Creutzfeldt W. The Entero-insular Axis in Type 2 Diabetes—Incretins as Therapeutic agents. *Exp Clin. Endocrinol Diabetes*, 2001; 109 suppl 2; 5288-303.
48. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E: 199-E206, 2004.

49. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-498.
50. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus *Diabetologia* (2004) 47:357–366
51. Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF, Gallwitz B, Schmidt WE, Meier JJ. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regulatory Peptides* 122 (2004) 209–217.
52. Nauck MA, Bartels E, Ørskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insülinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1- (7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:912–7.
53. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 [7 – 36]: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987;2: 1300– 4.
54. Drucker DJ, Estall JL : New Insights Into the Role of Incretins in the Treatment of Diabetes , Medscape, European Association for the Study of Diabetes 41st Annual Meeting. New and Emerging Therapies.
55. Efendic S, Portwood N. Overview of incretin hormones. *Horm Metab Res.* 2004;36:742-746.
56. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Johnson O, Seckl J. Impaired Incretin Response After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men. *Diabetes Care*, Volume 24, Number 9, September 2001; 1640-45
57. Chey WY, Chang Ta-M. Secretin, 100 years later *J Gastroenterol* 2003; 38:1025–1035
58. Lerner RL, Porte JR D. Uniphasic Insulin Responses to Secretin Stimulation in Man. *The Journal of Clinical Investigation* Volume 49 1970.2276-2280.
59. RL Lerner. The augmentation effects of secretin on the insulin responses to known stimuli: specificity for glucose. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol 45, 1-9, 1977.
60. Koizumi F , Ohkawa A , Kawamura T, Ishimori A , Sasaki I, Kameyama J. Effects of endogenous and exogenous secretin on plazma pancreatic polypeptide concentrations in dogs. *Diabetologia* vol 29, N:4, April1986. Pages:238-243.

61. Chey WY, Chang T-M. Neural Control of the Release and Action of Secretin. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2003, 54, Suppl 4, 105-112.
62. Drucker DJ. Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis. *Molecular Endocrinology* 17 (2):161–171.
63. Bloomgarden ZT. Gut-Derived Incretin Hormones and New Therapeutic Approaches. *Diabetes Care*, 27 (10)October, 2004,p:2554-2559.
64. Deacon CF. Therapeutic Strategies Based on Glucagon-Like Peptide 1. *Diabetes*, 53, September 2004, p:2181-2189.
65. Horowitz M, Nauck MA. To be or not to be—an incretin or enterogastrone? *Gut* 2006;55:148–150.
66. Keifer TJ, Habener JF. The Glucagon-Like peptides. *Endoc Rev.* 1999 Dec; 20 (6): 876-913.
67. Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 18: 430–441, 2002.
68. Dupre J. Glycaemic effects of incretins in Type 1 diabetes mellitus A concise review, with emphasis on studies in humans *Regulatory Peptides* 128 (2005) 149– 157.
69. Creutzfeldt WOC, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in Type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19 (6):580– 6.
70. Dupre J. Influences of the gut on the endocrine pancreas: an overview of established and potential physiological mechanisms in the endocrine pancreas. In: Samols E, editor. New York, USA7 Raven Press, 1991. p. 253–281. *Diabetes* 2004;40:673– 9.
71. Ahren B. Sensory nerves contribute to insulin secretion by glucagonlike peptide-1 in mice. *Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R269– R272.
72. Winer S, Tsui H, Lau A, Song A, Li X, Cheung RK, et al. Autoimmune islet destruction in spontaneous type 1 diabetes is not  $\beta$ -cell exclusive. *Nat Med* 2003;9 (2):198 – 205.

## TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yandal Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkılarından dolayı; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Şazi İmamoğlu şahsında tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne, her türlü sıkıntımızda yanımızda bulduğumuz, bizlere hekimliğin sadece hasta bakmak olmadığını öğreten mütevazî insanlar; Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU'na, çok sevdiğim ve saydığım sayın Prof. Dr. Ercan TUNCEL'e, sayın Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK'e ve tez çalışmam sırasında çok yardımlarını gördüğüm sayın Doç. Dr. Canan ERSOY'a, her ne kadar şu an hastanemizde çalışmıyor olsa da gerek tezim ile ilgili gerekse dostluğu yönünden bana çok şey öğreten değerli arkadaşım-kardeşim sayın Uzm.Dr. Cevdet DURAN ve ayrıca Uzm. Dr. Metin GÜÇLÜ ve Uzm. Dr. Sinem KIYICI'ya, tezimin laboratuvar çalışması bölümünde yardımları ve anlayışından dolayı sayın Doç. Dr. Yeşim İÇÖZ'e ve tüm biokimya ve farmakoloji laboratuvarı çalışanlarına, katkılarından dolayı Roche ilaç firmasından Murat AYGİN'a, Sanofi-Aventis ilaç firmasından Kutay KUT'a, Eli Lilly ilaç firmasından Aydın GÜNEŞ'e ve Sanovel ilaç firmasından İbrahim PEHLEVAN'a tesekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca benden hiçbir desteği esirgemeyen burada bulunduğum sürece katlandıkları sıkıntıları bana yansıtmayan başta değerli eşim ve oğullarım Alphan, Ali Kemal ve İsmail'ime sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1956 yılında Akhisar'da doğdum. İlk öğrenimi Akhisar'da tamamladıktan sonra orta ve liseyi toplam 7 yıl olarak o zamanki adı İzmir Maarif Koleji olan Bornova Anadolu lisesinde okudum. 1975 yılında buradan mezun olduktan sonra aynı yıl Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesine girdim. 1981 yılında burayı bitirip Dokuz Eylül Tıp fakültesinde İç Hastalıkları ihtisasına başladım. 1985 yılı sonunda ihtisas sonrası askerliğim sırasında İstanbul Deniz Hastanesi'nde iç hastalıkları uzmanı olarak çalıştım. Daha sonra iç hastalıkları uzmanı olarak mecburi hizmetimi yapıp en son olarak Bandırma Devlet Hastanesinde çalıştım. Temmuz 2004'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Yandal Uzmanlık Eğitimi'ne başladım ve halen de devam etmekteyim.