

# İnsülin Rezistansını Değerlendirmede OGTT ve Öglisemik Klemp Testinin Spesifikliğinin Karşılaştırılması<sup>¶</sup>

## COMPARISON OF THE SPECIFITY OF OGTT AND EUGLYCEMIC CLAMP TEST IN EVALUATION OF INSULIN RESISTANCE

Mustafa CESUR\*, Şenay ARIKAN\*, Erman ÇAKAL\*, Aylin CESUR\*\*, Ayla GÖKMEN\*, Selma KARAAHMETOĞLU\*, Osman MÜFTÜOĞLU\*\*\*

\* Uzm.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

\*\* Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi CASS Bölümü,

\*\*\* Prof.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA

### Özet

**Amaç:** OGTT'de kan glukoz ve plazma insülin değerlerinin eğri altındaki alanlarından insülin rezistansını belirlemenin spesifikliğini, öglisemik klemp testi ile karşılaştırmak

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma hirsutizmli 30, nonhirsutizmli 16 olguda yapıldı. Hirsutelerin 15'i fazla kilolu (OH overweight hirsut), 15'i normal kilolu (NH normoweight hirsut), nonhirsutlerin 8'i fazla kilolu (ONK overweight nonhirsut), 8'i normal kiloluydu (NNK normoweight nonhirsut). 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08:00'de her olguya 75 g glukoz içirildi ve 30., 60., 90., 120., ve 180. dakikalarda kan glukozu ve plazma insülin değerleri ölçüldü. Ayrıca öglisemik klemp testi uygulanıp M (glukoz/insülin) oranı tespit edildi.

**Bulgular:** Gruplarda plazma insülin düzeylerinin OGTT değerleri için eğri altındaki alanın karşılaştırılması sonucunda, OH ile NH arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ), OH ile ONK ve NNK arasında ise OH lehinde anlamlı yükseklik bulunmuştur ( $p<0.01$ ), ( $p<0.001$ ). NH ile ONK arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), NH toplamı NNK'den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). ONK ile NNK arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Gruplarda M (g/U) değerleri karşılaştırıldığında OH ile NH arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ), OH ile ONK ve NNK arasında ise OH lehinde anlamlı yükseklik bulunmuştur ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ). NH ile ONK ve NNK arasında da yine NH lehinde anlamlı yükseklik bulunmuştur ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ). ONK ve NNK karşılaştırılmasında da ONK lehinde anlamlı yükseklik mevcuttur ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** İnsülin rezistansını belirlemede OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinden eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarının tespit edilip insülin rezistansını belirlemenin yanıltıcı sonuçlar verebileceğini, daha sensitif OGTT yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** OGTT, Öglisemik klemp testi, İnsülin rezistansı, Obezite

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:396-401

**Geliş Tarihi:** 18.01.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Mustafa CESUR  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA

<sup>¶</sup>Kasım 1999 Antalya, Birinci İç Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur.

### Summary

**Objectives:** To compare the specifity of determination of insulin resistance by the area under curves of blood glucose and plasma insulin levels during OGTT to euglycemic clamp test

**Material and Methods:** The study included 30 cases with hirsutism and 16 nonhirsute cases. 15 of the hirsutism group was overweight (OH overweight hirsute) and 15 was normoweight (NH normoweight hirsute), 8 of the nonhirsute group was overweight (ONK overweight nonhirsute) and 8 had normal weight (NNK normoweight nonhirsute). At 8 o'clock a.m., after 12 hours fasting, 75 g glucose was drunk by every case and blood glucose and plasma insulin levels were measured at the 30, 60, 90, 120, 180 minutes. Euglycemic clamp test was also performed in all cases.

**Results:** In the groups as a result of comparison of the area under the curve for OGTT values of plasma insulin levels, no significant difference was found between OH and NH ( $p>0.05$ ), and the sum of OH were significantly higher than the sum of ONK and the sum of NNK ( $p<0.01$ ), ( $p<0.001$ ). When there was no significant difference between NH and ONK ( $p>0.05$ ), the sum of NH was significantly higher than the sum of NNK ( $p<0.01$ ). No significant difference was found between ONK and NNK ( $p>0.05$ ). In the groups when M (g/U) values were compared no significant difference was found between OH and NH ( $p>0.05$ ), the M value of OH was significantly higher than the M values of ONK and NNK ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ). The M value of NH was also higher than the M values of ONK and NNK ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ). When compared ONK to NNK, the M value of ONK was significantly higher than the other ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** We suggest that to determine insulin resistance by the area under curves of blood glucose and plasma insulin levels during OGTT can give misleading results, more sensitive OGTT methods must be preferred.

**Key Words:** OGTT, Euglycemic Clamp Test, Insulin resistance, Obesity

T Klin J Med Sci 2001, 21:396-401

Hormon rezistansı, normal veya yüksek hormon kon-santrasyonunun, yeterli biyolojik etki oluşturmadığı bir durumdur. İnsülin rezistansı, hormon rezistansının en iyi örneklerinden birisi olup klinik olarak belirli miktarda verilen insüline kişinin azalmış cevabı olarak tanımlanır (1).

Farklı bulguların varlığı, yaygın spektrumuyla karakterize, bir grup hastalık ve klinik durumun etiyojisinde rol oynayan metabolik bir durumdur (2). Reaven tarafından Sendrom X diye tanımlanmıştır. Metabolik Sendrom da denilen bu metabolik bozuklukta vücutta insülinin aracılık ettiği glukoz kullanımına rezistans gelişmiştir ve glukoz tolerans bozukluğu veya tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarının etiyojisi ve seyrinde önemli bir rol oynar (3,4). De Fronzo ise "İnsülin Rezistansı Sendromu" tanımını kullanmıştır; komponentlerini ise insülin rezistansı, hiperinsülinemi, santral obezite (artmış belkalça oranı), glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, dislipidemi olarak belirlemiştir (5). Son dekada bu sendromun başka klinik durumlarla birlikteliği de gösterilmiştir, bunların içinde en çok ilgi çeken hiperandrojenizm ve insülin rezistansı birlikteliğidir. Hirsutizm, kadınlarda alışılmamış yerlerde kılınma artışıyla karakterize bir durumdur. Özellikle Akdeniz Bölgesi kadınlarında sık rastlanır. Bir Akdeniz ülkesi olan ülkemizde de hekimlerin karşısına önemli bir sorun olarak çıkmaktadır (6). Hirsutizm, hiperandrojenizm ve insülin rezistansının birlikteliği iyi tanımlanmıştır (7,8).

Sonuçta insülin rezistansı toplumun büyük bir kesimini kapsayacak şekilde, hem yaşamın sürekliliği, hem de kalitesi açısından çok büyük bir etkiye sahiptir. Bundan dolayı, bu durumun erken tespiti prognostik, preventatif ve terapötik anlam taşımaktadır (9). İnsülin rezistansını değerlendirmede çeşitli yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerden ikisi, oral glukoz yüklemesi sonucu plazma insülin ve glukoz yanıtı -oral glukoz tolerans testi- (OGTT) (10-12) ve hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir. İlk defa 1930'ların sonlarında Himsworth, oral glukoz tolerans testini kullanarak insülin duyarlılığı hakkında bilgiler vermiş, daha sonra 1979'da De Fronzo öglisemik klemp testini tanımlamıştır (13). Bunların dışında insülin rezistansını değerlendirmede kullanılan başka yöntemler de mevcuttur (14,15). Bunlardan bazıları ; Bazal insülin düzeyi (16), insülin, glukoz, C-peptid oranları (17,18), intravenöz glukoz tolerans testi (19) sık örneklemeli (frequently sampled) intravenöz glukoz tolerans testinin (FSIVGTT) minimal model (MINMOD) analizi (20,21), insülin tolerans testi (ITT) (9,22) insülin supresyon testi (IST) (23), homeostasis model assessment (HOMA) (24,25), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA) (19,26).

Bu testlerden OGTT, uygulaması nispeten kolay ve maliyeti ucuz olduğu için, günlük uygulamada daha rahatça kullanılabilir. Ancak daha önce pek çok çalışmada kullanılmasına rağmen insülin rezistansını belirlemede etkinliği ve spesifikliği konusunda hala şüpheler mevcuttur. OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinden eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarının tespit edilip insülin rezistansını belirlemek eskiden beri kullanılan ve günümüzde de pek çok çalışmada yararlanılan bir yöntemdir (27), fakat her zaman doyurucu sonuç vermemektedir (10). Son dönemde OGTT ile insülin rezistan-

sını daha etkin ve daha doğru tespit etmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Matsuda ve De Fronzo'nun geliştirdikleri formül ile belirledikleri tüm vücut insülin sensitivite indeksi OGTT'yi daha sensitif hale getirmiştir (10). Volpicelli ve arkadaşlarının geliştirdiği bilgisayar kontrollü OGTT ile de, OGTT sırasında insülin rezistansı tespitini olumsuz etkileyebilen dış etkenlerden uzaklaşmaya çalışılmış ve test daha spesifik hale gelmiştir (12).

Biz bu çalışmamızda günümüzde de sık kullanılması nedeniyle, OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinden eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarının tespit edilip insülin rezistansının belirlenmesiyle, hiperinsülinemik öglisemik klemp testiyle insülin rezistansını belirlemenin spesifikliğini değerlendirdik ve bu amaçla hirsutizmi mevcut kadınlarda insülin rezistansını araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, endokrinoloji ve metabolizma kliniğine müracaat eden hirsutizmi 30 olgu ile yaş ve kilo olarak ortalamaları uygun 16 nonhirsut kadında yapıldı. Hirsutizmi olguların 15'i fazla kilolu (overweight) (OH), 15'i normal kilolu (normoweight) (NH) idi. Nonhirsut grup, 8 fazla kilolu (overweight) (ONK), 8 normal kilolu (normoweight) (NNK) kadından oluşuyordu.

Herhangi bir sistemik hastalık öyküsü tanımlamayan, gebe olmayan ve periodik olarak ilaç kullanmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Ferriman-Gallwey skorlamasına göre 8 ve üstünde hirsutizmi olan kadınlar hasta grubunu oluşturdu (28). Obezite tanısı koymak için Vücut Kitle İndeksi (BMI) göz önüne alındı. BMI > 24.9 kg/m<sup>2</sup> ve <30 kg/m<sup>2</sup> olanlar fazla kilolu kabul edildi (29).

12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08:00'de her olguda bazal (0. dakika) ve 75 g glukoz içirildikten sonra 30., 60., 90., 120., ve 180. dakikalarda kan glukozu ve plazma insülin değerleri ölçüldü. Tüm gruplarda her olgunun kan glukozu ve plazma insülin değerlerinin 0., 30., 60., 90., 120. ve 180. dakika ölçüm sonuçları toplamı ile glukoz ve insülin için eğri altındaki alanlar (EAA) tespit edildi ve buradan insülin rezistansı değerlendirildi (30-32). Ayrıca bir başka gün insülin rezistansını değerlendirmek için aynı olgulara öglisemik klemp testi uygulandı. 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08:00'de çalışmaya katılanlardan bazal kan glukoz değerini ölçmek için kan alındı. Daha sonra (0.0024xkgx60) U oranında olacak şekilde insülin infüzyonu yapıldı. Aynı koldan, 5 dakika sonra %20'lik dekstrozd'dan, dakikada 2 ml. olacak şekilde verildi ve kan glukozuna göre değişen oranda dekstroz infüzyonu ile mutlak öglisemi sağlandı. 20 dakikalık periyodlarla kan glukozuna bakıldı ve 120 dakika sonunda teste son verildi. 120 dakika boyunca kullanılan glukoz miktarının, verilen sabit insülin miktarına oranıyla (M= Glukoz / İnsülin) doku düzeyinde insülin rezistansı tespit edildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında OGTT sırasındaki bazal ve toplam kan glukozu ve plazma insülin düzeyleri değerlendirilmiştir; Tüm grupların bazal kan glukozu ölçümleri ele alındığında, alınan ortalamalar sırasıyla OH (79.7±7.8) mg/dl, NH (79.9±9.9) mg/dl, ONK (80.4±13.4) mg/dl, NNK (80.5±8.4) mg/dl olup, bütün gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Her biri için  $p>0.05$ 'dir.

Tüm grupların bazal plazma insülin ölçümleri ele alındığında, alınan ortalamalar sırasıyla OH (14.0±7.9) mIU/L, NH (14.9±6.2) mIU/L, ONK (16.5±10.4) mIU/L, NNK (9.6±5.2) mIU/L olup, ilk üç grup arasında anlamlı fark bulunamazken (her biri için  $p>0.05$ ), NNK ile üç grup arasında anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ).

Tüm grupların kan glukozu için 0., 30., 60., 90., 120. ve 180. dakika ölçümleri kullanılarak bulunan Eğri Altındaki Alanlarının (EAA) gruplara göre karşılaştırılması sonucunda, OH (18597±1713) ile NH (17705±1735) arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak diğer yandan OH ile ONK (17236±1018) ve NNK (16702±1753) arasındaki fark anlamlıdır. Her ikisi içinde ( $p<0.05$ )'dir. NH ile ONK ve NNK'nin, ONK ve NNK'nin karşılaştırılmasında ise anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Tüm gruplarda plazma insülin düzeylerinin OGTT değerleri için EAA'nın karşılaştırılması sonucunda, OH (14667±6626) ile NH (11977±5550) arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak OH, ONK (8466±1966) ve NNK (6352±2038) ile karşılaştırıldığında fark oldukça anlamlı bulunmuştur. Her iki grup için fark sırasıyla ( $p<0.01$ ) ve ( $p<0.001$ )'dir. NH ile ONK ve NNK arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, NH ile ONK arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), NH ile NNK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0.01$ ). ONK ile NNK değerlendirildiğinde ise ( $p>0.05$ ) olup anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında öglisemik klempte 120 dakikalık öglisemik şartlarda kullanılan glukoz miktarı (g) ve verilen sabit eksojen insülin miktarı (U) tespit edilmiştir. Bulunan değerlerden M (g/U) değerleri hesaplanmıştır. Tüm gruplarda kullanılan eksojen glukoz miktarı ortalamaları sırasıyla OH (24.8±8.7), NH (22.5±8.7), ONK (43.9±12.1), NNK (46.5±7.1) şeklindedir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında OH ile NH arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), OH ile ONK ve NNK arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ve her iki grup için de ( $p<0.001$ )'dir. NH ile ONK ve NNK'nin karşılaştırılmasında da fark anlamlıdır ve her iki grup için ( $p<0.001$ )'dir. ONK ve NNK'nin karşılaştırılmasında ise  $p>0.05$  olup anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm gruplarda verilen sabit insülin miktarı (U) ortalamaları sırasıyla OH (18.7±2.6), NH (15.4±1.7), ONK (17.0±1.1), NNK (13.8±1.3) şeklindedir.

Öglisemik klempte testinde, hasta ve kontrol gruplarında M (glukoz/insülin) değeri ortalamaları hirsut kadınlarda (1.49±0.58), nonhirsut kadınlarda (2.98±0.65) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki M değeri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ). Tüm gruplarda M değeri ortalamaları sırasıyla OH (1.38±0.56), NH (1.52±0.807), ONK(2.58±0.64), NNK (3.38±0.36) olarak bulunmuştur. Grupları ele aldığımızda OH ile NH arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). OH ile ONK ve NNK arasında ise fark anlamlıdır ve her iki grup için ( $p<0.001$ )'dir. NH ile ONK ve NNK karşılaştırıldığında da anlamlı fark görülmüştür ve yine her iki grup için ( $p<0.001$ )'dir. ONK ve NNK karşılaştırılmasında da anlamlı fark elde edilmiştir ( $p<0.05$ ).

## Tartışma

OGTT ve öglisemik klempte testi, insülin rezistansını değerlendirmede sık kullanılan yöntemlerdir. İlk defa 1930'ların sonlarında Himsworth, oral glukoz tolerans testi kullanarak insülin duyarlılığı hakkında bilgiler vermiş, daha sonra 1979'da De Fronzo öglisemik klempte testini tanımlamıştır.

Bazal insülin düzeyi bazı çalışmalarda insülin rezistansı tanısını koymak için bir gösterge olarak kullanılmaktadır (33,34). Günümüzde bazal insülin düzeyinin insülin rezistansı için kesin tanı göstergesi olmadığı düşünülse de (35) özellikle polikistik over sendromu gibi belirgin insülin rezistansı bulunan durumlarda normale göre çoğunlukla yüksek bulunur (32,36). Bizim çalışmamızda her ne kadar bazal insülin değerleri normal sınırlarda bulunsada, normal kilolu hirsut olmayan (NNK) bireylerin bazal insülin değerleri, hem her iki hirsut gruba göre (overweight hirsute-OH, normoweight hirsute-NH), hem de hirsut olmayan fazla kilolu (ONK) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu relatif hiperinsülineminin nedenini grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; OH grup için insülin rezistansı ve obezitenin birlikte etkisine, NH grupta insülin rezistansına, ONK grupta da obezitenin doğrudan etkisine bağladık. Çalışmamızda da görüldüğü gibi bazal insülin değeri için açlık kan glukozu gibi spesifik bir cut-off değeri bulunmadığı için, bazal insülin değeri her zaman insülin rezistansını yansıtmamaktadır.

OGTT, esas olarak karbonhidrat toleransını sınıflandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir testtir (37). Bununla beraber, test sırasındaki plazma glukoz ve insülin cevabı, pankreas  $\beta$ -hücrelerinin insülin salgılayıcı gücünü ve dokuların insüline sensitivitesini yansıttığı için (38) OGTT  $\beta$ -hücre fonksiyonunu ve insülin rezistansını değerlendirmek amacıyla sık olarak kullanılır (10,11,39).

OGTT insülin duyarlılığının araştırılmasında en basit yöntemlerden birisidir. Ancak, çeşitli faktörlerden etkilenebileceği için bazen yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (19); Pankreas  $\beta$ -hücrelerinin insülin salgılamasının ana düzenleyicisi glukoz olmasına rağmen, bu etkinin oluşmasında pekçok nöral ve hormonal stimulus katkıda bu-

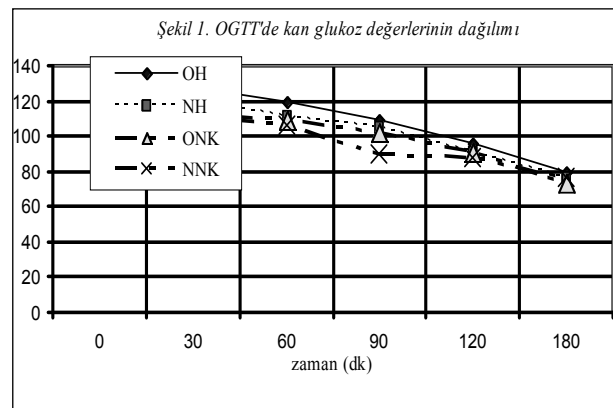
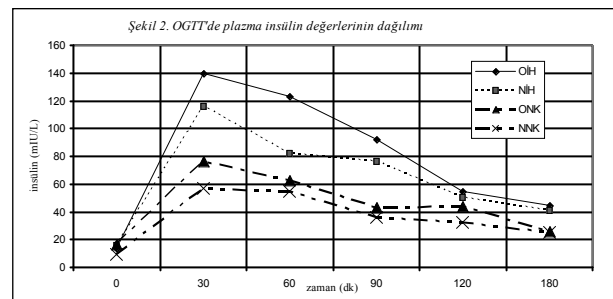
**Tablo 1.** Çalışmaya katılanlarda OGTT'de kan glukozu ve plazma insülin düzeyleri için EAA'nın karşılaştırılması

		OH		NH		ONK		NNK	
		glukoz	insülin	glukoz	insülin	glukoz	insülin	glukoz	insülin
NH	glukoz	p>0.05	-	-	-	p>0.05	-	p>0.05	-
	insülin	-	p>0.05	-	-	-	p>0.05	-	p<0.01
ONK	glukoz	p<0.05	-	p>0.05	-	-	-	p>0.05	-
	insülin	-	p<0.01	-	p>0.05	-	-	-	p>0.05
NNK	glukoz	p<0.05	-	p>0.05	-	p>0.05	-	-	-
	insülin	-	p<0.001	-	p<0.01	-	p>0.05	-	-

lunur. Özellikle besinlerin absorpsiyonu sonrası, intestinal endokrin hücrelerin salgıladığı hormonlar glukozun indüklediği insülin salınımını stimüle eder. Gluko-inkretinler veya insülinotropik hormonlar denilen ve en önemlileri GIP (gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz-dependent insülinotropik polipeptid) ve GLP-1 (glukagon-like polipeptid-1) olan bu protein yapıları hormonlar postprandial glukoz homeostazının majör regülatörleridir. Oral glukoz, i.v. glukozdan daha büyük insülin cevabına neden olur ve bu cevabın oluşmasında özellikle GIP önemli rol oynar (40,41). OGTT'de insülin ve glukoz konsantrasyonları inkretinlerden ve bağırsağın motilitesini ve absorpsiyon hızını düzenleyen gastrointestinal faktörlerden etkilenir. Ayrıca yaşa bağlı olarak insülin fraksiyonel katabolik hızı azalabilir (19,42). Normal kişilerde, OGTT sırasında insülineminin artışı, primer olarak insülinin lipolizi inhibe etmesi ve hepatic glukoz kullanımının stimülasyonuna bağlı olarak serbest yağ asitleri (FFA) düzeylerinde azalmayla birlikte. İnsülin rezistansı bulunan kişilerde FFA'deki azalma insülin rezistansının derecesine bağlı olarak zayıflamıştır. Glisemik eğri test sırasında normal sınırlarda kalırken, FFA düzeyleri direkt olarak kontrol edilemez ve insülineminin düzeyine göre fluktuasyon gösterebilir. OGTT'de, FFA'nın yüksek düzeylerde kalması insülin rezistansının hem sebebi, hem sonucu olabilir (12).

Öglisemik klemp testi, periferik insülin rezistansını göstermek için en güvenilir yöntemlerden birisidir ve literatürde "altın standart" olarak adlandırılır (12,19,24). Glukozun intravenöz verilmesi gastrointestinal sistemin bypass edilmesini sağlar ve böylece intestinal motilite ve absorpsiyon, enterohormon cevabı, portal venden hepatic glukoz salınımı gibi etkilerden kaçınılır. Hastanın ihtiyaçlarına bağlı olmadan, devamlı, sabit, eksojen hiperinsülinemi oluşturulur. Non-fizyolojik glukagon düzeyleri oluşmaz ve FFA düzeyleri düşük ve fluktuasyon göstermeyecek şekilde sabit kalır (12).

Biz çalışmamızda insülin rezistansını değerlendirmede OGTT ve öglisemik klemp testinin spesifikliğini değerlendirdik. Bu amaçla daha önce çeşitli yöntemlerle insülin rezistansının varlığı ispatlanmış hirsut olgularla, normal kontrol gruplarını karşılaştırdık. Tablo 1'de görüldüğü gibi gerek her iki hirsut grup arasında, gerekse hirsut olmayan gruplar arasında ve hirsut gruplarla, hirsut

**Şekil 1.** OGTT'de kan glukoz değerlerinin dağılımı**Şekil 2.** OGTT'de plazma insülin değerlerinin dağılımı

olmayan gruplar arasında OGTT sırasında elde edilen kan glukozu düzeylerinin seyri istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Şekil 1'de OGTT'deki kan glukoz düzeyinin seyri görülmektedir. Bu sonuç insülin rezistansı bulunan kişilerde beklenen bir sonuçtur (32,36). OGTT sırasında insülin değerlerinin seyri EAA'a göre değerlendirildiğinde hirsut grupla, hirsut olmayan grup arasında belirgin fark vardı (Şekil 2) ve hirsut grup belirgin olarak hiperinsülinemikti. Ancak Tablo 2'de de görüldüğü gibi, hirsut olmayan fazla kilolu grupla, hirsut olmayan normal kilolu grup arasında hiperinsülinemi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Oysa obezitede periferik insülin rezistansı daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir (43-

**Tablo 2.** Çalışmaya katılanlarda öglisemik klemp testinde M değerinin karşılaştırılması

	OH M (g/U)	NH M (g/U)	ONK M (g/U)	NNK M (g/U)
NH M (g/U)	p>0.05	-	p<0.001	p<0.001
ONK M(g/U)	p<0.001	p<0.001	-	p<0.05
NNK M(g/U)	p<0.001	p<0.001	p<0.05	-

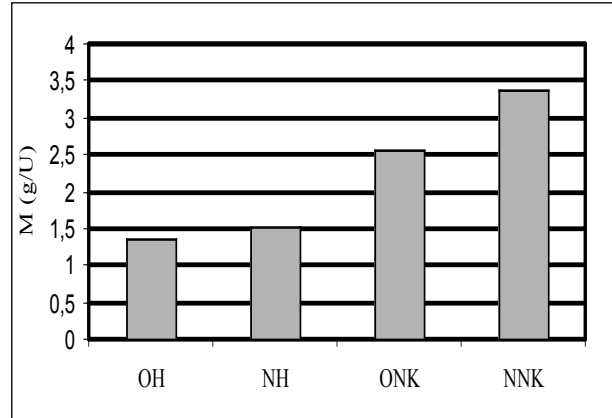
47). Daha sonra yapılan öglisemik klemp testinde ise Tablo 2'de görüldüğü gibi gerek fazla kilolu hirsut grupta, gerekse normal kilolu hirsut grupta hirsut olmayan gruba göre belirgin insülin rezistansı tespit edildi. Ayrıca hirsut olmayan gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde fazla kilolu grupta, normal kilolu gruba göre belirgin insülin rezistansı mevcuttu (Şekil 3). Bu sonuç obezite için beklenen bir sonuçtu ve literatürle uyumluydu (43-47). Her iki yöntemle de hirsut grupta periferik insülin rezistansının varlığı gösterilmiştir. Ancak fazla kilolu kontrol grubu ile normal kilolu kontrol grubu arasındaki değerlendirilmede OGTT'ye insülin cevabında anlamlı fark bulunmazken, öglisemik klemp testinde anlamlı olarak fazla kilolu grupta insülin rezistansı bulunmuştur. Yani fazla kilolu olup periferik insülin rezistansı bulunması gereken kişilerde OGTT ile insülin rezistansı tespit edilememiştir.

OGTT'nin kolay ve diğer testlere göre daha ucuz, daha az ekipman gerektiren ve daha az invaziv olması özellikle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilmesine neden olur. Bizim çalışmamızda hirsutizmi bulunmayan fazla kilolu grupta OGTT ile insülin rezistansının kesin olarak tespit edilemeyeşini, eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarıyla insülin rezistansını belirlemenin, hafif düzeyde insülin rezistansı bulunan olgularda, insülin rezistansını göstermede az duyarlı olmasına bağlıyoruz.

Sonuç olarak, insülin rezistansını belirlemede, OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinin eğri altındaki alanlarının kullanılması yönteminin yanıtıcı sonuçlar verebileceğini, OGTT'nin yapılması ve özellikle epidemiyolojik çalışmalarda uygulanması kolay olduğu için, bu tür çalışmalarda insülin rezistansını tespit etmek için kullanılabilirliğini, ancak sensitivitesi artırılmış OGTT yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca insülin rezistansını belirlemek için öglisemik klemp testinin spesifik bir yöntem olduğunu yaptığımız bu çalışmayla da bir kez daha vurguluyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obst Gyn* 1983; 147: 90-101.
3. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci* 1999; 96: 513-23.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993 44, 121-31.

**Şekil 3.** Öglisemik klemp testinde M (glukoz/insülin) değeri

5. De Fronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Card Pharm* 1992; 20(suppl.11): 1-16.
6. Kolođlu S, Erdođan G, Ülker M, Arslan M, Kolođlu LB, Kamel N. Değişik hirsutizm türlerinde cyproterone acetate tedavisi ile elde ettiğimiz sonuçlar. *Ank Ün Tıp Fak Mec* 1982; 35: 653-64.
7. Grulet H, Hecart AC, Delemer B, Gross A, Sulmont V, Leutenegger M, Caro J. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrin* 1993; 38: 621-6.
8. Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrin Met* 1993; 75: 1295-300.
9. Graci S, Baratta R, Degano C, Luppia A, Vigneri R, Frittitta L, Trischitta V. The intravenous tolerance test is an accurate method for screening a general population for insulin resistance and related abnormalities. *J Endocrin Invest* 1999; 22: 472-5.
10. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22 (9): 1462-70.
11. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-jarvinen H, van Haften T, Renn W, Gerich J. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23 (3): 295-301.
12. Volpicelli G, Iannello S, Belfiore F. Controlled oral glucose tolerance test: evaluation of insulin resistance with an insulin infusion algorithm that forces the OGTT glycaemic curve within the normal range. A feasibility study. *Clin Phys* 1999; 19 (1): 32-44.
13. De Fronzo RA, Tobin ID, Andres R. The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Phys* 1979; 6 (E2): 14-23.
14. Kutlu M. İnsüline bağımsız (NIDDM:Tip2 DM) diabetes mellitus etyopatogenezi. *Aktüel Tıp Der* 1996; 1(8): 550-6.

15. Karşıdağ K. Diabetes mellitusta modern tanı testleri. *Aktüel Tıp Der* 1996; 1(7): 504-7.
16. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-65.
17. De Fronzo RA. The triumvirate:  $\beta$ -cell muscle, liver, a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
18. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrin Met* 1998; 83 (8): 2694-8.
19. Starke AAR. Determination of insulin sensitivity: methodological considerations. *J Card Pharm* 1992 20(suppl.11), 17-21.
20. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987; 79(3): 790-800.
21. Coates PA, Luzio SD, Brunel P, Owens DR. Comparison of estimates of insulin sensitivity from minimal model analysis of the insulin-modified frequently sampled intravenous glucose tolerance test and the isoglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44 (6): 631-5.
22. Bonora E, Moghetti P, Zancaranò C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycaemic clamp and hyperinsulinaemic clamp studies. *J Clin Endocrin Met* 1989; 68 (8): 374-8.
23. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 1970; 49: 2151-60.
24. Avignon A, Boegner C, Mariano-Golart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obesity* 1999; 23: 512-7.
25. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
26. Hosker JP, Mathews DR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and  $\beta$ -cell function in man. *Diabetologia* 1985; 28: 401-11.
27. Myllynen P, Koivisto V, Nikkila E. Glucose intolerance and insulin resistance accompany immobilization: *Acta Med Scand* 1987; 222: 75-81.
28. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrin Met* 1961; 21: 1440-7.
29. WHO Expert Committee. Project: Risk Factors. *Int J Epidemiology* 1995; 18 (suppl.1): 546-55.
30. Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrin Met* 1987; 64 (5): 1066-9.
31. Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, Kissebah AH. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrin Met* 1989; 68 (4): 715-20.
32. Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrin Met* 1993; 76 (5): 1295-300.
33. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stem MP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996; 39 (10): 1201-7.
34. Lindgren BF, Odar-Cederlöf I, Ericsson F, Brismar K. Decreased bioavailability of insulin-like growth factor-I, a cause of catabolism in hemodialysis patients? *Growth Regul* 1996; 6 (3): 137-43.
35. Nestler JE. Editorial: Sex hormone-binding globulin: A marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance. *J Clin Endocrin Met* 1993; 76: 273-4.
36. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Mognoni CM, Negri C, Brun E, Furlani L, Caputo M, Muggeo M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrin Met* 1996; 83: 952-60.
37. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. *Tech Rep Ser* 1980; 646: 1-80.
38. Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42: 1324-32.
39. van Haefen TW, Dubbeldam S, Zonderland, Erkelens DW. Insulin secretion in normal glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic subjects. Assessments using hyperglycemic glucose clamp and oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 1998; 2: 278-82.
40. Thorens B. Glucagon-like peptide-1 and control of insulin secretion. *Diabetes Metab* 1995; 21: 5, 311-8.
41. Limb C, Tambarlone WV, Sherwin RS, Pederson R, Caprio S. Acute incretin response to oral glucose is associated with stimulation of gastric inhibitory polypeptide, not glucagon-like peptide in young subjects. *Pediatr Res* 1997; 41 (3): 364-7.
42. Hollenbeck CB, Chen N, Chen I, Reaven M. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984; 33: 460-5.
43. Cabellero B. Insulin resistance in obesity. *Arch Latinoam Nutr* 1992; 42: 131-6.
44. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-4.
45. Felber JP, Haesler E, Jequier E. Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type 2 non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 36, 1221-9.
46. Wild RA, Alaupovic P, Givens JR, Parker IJ. Lipoprotein abnormalities in hirsute women. II compensatory responses of insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate with obesity. *Am J Obst Gyn* 1992; 167: 1813-8.
47. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 4, 473-81.