

T. C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

Dr. VEZİR KÖSKENLİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2014

T. C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. VEZİR KÖSKENLİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. YAŞAR TÜLBEK

İSTANBUL

2014

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi, engin tecrübesi, yol göstericiliği ile bu uzmanlık tezinin yazılmasında büyük emekleri olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. M. Yaşar Tülbek' e;

Çalışmanın veri tablolarının hazırlanması ve istatistik hesaplamalarında yardımları için kardeşim Boran Köşkenli' ye; tez yazımı sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Yeşim Ceylan, Dr. Hayal Ahmetoğlu, Dr. Adem Yılmaz, Dr. Yetkin Korkmaz, Dr. Feyza Kurt, Dr. Mine Yıldız' a; destekleri için Dr. Ayşen Miraç Çakmak' a;

Kıymetli mesailerinden vakit ayırarak, önerileri ve düzeltmeleri ile çalışmama değerli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Selim Nalbant ve Prof. Dr. Bekir Yılmaz Cingözbay' a teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca İç Hastalıkları ihtisası boyunca eğitimime yaptıkları katkılar için Prof. Dr. Oya Uygur Bayramiçli, Prof. Dr. Melih Özel, Prof. Dr. Orhan Türken, Prof. Dr. Attila Saygı, Doç. Dr. Nihat Akbayır, Doç. Dr. Ender Levent, Doç. Dr. Nesrin Sarıman, Doç. Dr. Nilüfer Ekşi Duran, Yrd. Doç. Dr. Serdar Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Aslı Karadeniz, Yrd. Doç. Dr. Ebru Kızılkılıç, Yrd. Doç. Dr. Gülbüz Sezgin, Uzm. Dr. Eşref Özer' e;

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde geçirdiğim 6 aylık rotasyon sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu, Prof. Dr. Berrin Çetinarslan Arslan, Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlhan Tarkun, Dr. Alev Selek, Dr. Funda Öztürk, Dr. Özgür Mehtap, Dr. Mehmet Tuncay' a;

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çalışanlarına,

hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vezir Köşkenli

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
İ. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ii. TABLOLAR DİZİNİ	v
iii. ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OBEZİTE	3
2.1.1. OBEZİTEYE EŞLİK EDEN DURUMLAR	4
2.1.1.1. HİPERTANSİYON	5
2.1.1.2. KORONER ARTER HASTALIĞI VE İNMELER	5
2.1.1.3. DİABETES MELLİTUS	5
2.1.1.4. SOLUNUM ÜZERİNE ETKİLER	6
2.1.1.5. KANSERLER VE ÜREME ANORMALLİKLERİ	6
2.1.1.6. ARTRİT	7
2.1.1.7. ALKOLİK OLMAYAN STEATOHEPATİT	7
2.2. VÜCUT BİLEŞİMİNİN ÖLÇÜMÜ	8
2.2.1. ANTROPOMETRİ	8
2.2.2. BİYOELEKTRİK EMPEDANS ANALİZİ	14
2.2.3. DUAL ENERJİ X İŞİNİ ABSORBSİYOMETRİ	14
2.2.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	16
2.3. OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ	17
2.3.1. FARKLI DOKULARDA OBEZİTEYLE İLİŞKİLİ İNSÜLİN DİRENCİ	17
2.3.2. İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇÜLMESİ	18
2.3.3. MODEL TİPLERİ	18
2.3.4. HOMA MODELİNİN FİZYOLOJİK TEMELİ	19
2.3.5. HOMA1: İLK HOMA MODELİ	20
2.3.6. HOMA2: GÜNCELLENMİŞ HOMA MODELİ (BİLGİSAYAR MODELİ)	21

2.3.7.	ÖRNEKLEM ALINMASI	22
2.3.8.	HOMA MODELİNİN GEÇERLİLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ	23
2.3.9.	HOMA MODELİNİN GENEL KULLANIMI	25
2.3.10.	HOMA MODELİNİN KULLANIMIYLA İLGİLİ UYARILAR	26
2.3.11.	HOMA' NIN UYGUN OLMAYAN KULLANIMI	27
3.	MATERYAL VE YÖNTEM	28
4.	BULGULAR	30
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6.	ÖZET	44
7.	ABSTRACT	45
8.	KAYNAKÇA	46

i. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIY: Akut insülin yanıtı

APG: Açlık plazma glukozu

API: Açlık plazma insülini

BEA: Biyoelektrik empedans analizi

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKO: Bel kalça oranı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CIGMA: Sürekli infüzyon glukoz modeli değerlendirmesi

CV: Değişkenlik katsayısı

DEXA: Dual enerji X ışını absorpsiyometri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HOMA: Homeostaz model değerlendirmesi

İDİ: İnsülin duyarlılığı indeksi

İR: İnsülin direnci

İVGTT: İntravenöz glukoz tolerans testi

MKH: Metabolik klirens hızı

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

NGT: Normal glukoz toleransı

PKOS: Polikistik over sendromu

RIA: Radioimmunoassay

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

VAİ: Vücut adipozite indeksi

VKİ: Vücut kitle indeksi

ii. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa
Tablo 1 Vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması	4
Tablo 2 Obeziteyle ilişkili sağlık sorunlarının relatif riski	4
Tablo 3 İntra-abdominal yağ birikimi nedeniyle artmış sağlık riski altındaki bireylerin saptanması için cinsiyete özgü bel çevresi ölçümleri	10
Tablo 4 HOMA modelinin diğer yöntemler ile korelasyonları	24
Tablo 5 Çalışmada yer alanların özellikleri	30
Tablo 6 Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve HOMA-IR değerleri açısından erkek ve kadınların karşılaştırılması	32
Tablo 7 Bel/kalça oranı açısından erkek ve kadınların karşılaştırılması	35

iii. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa
Şekil 1. Erkeklerde ve kadınlarda bel çevresi ile viseral ve abdominal subkütan yağ arasındaki ilişki	11
Şekil 2. Bel çevresi kategorilerine göre HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalamaları	31
Şekil 3. HOMA-IR değerleri (doğal logaritmaya dönüştürülmüş) ve bel çevresi (cm) kategorileri arasındaki çoklu karşılaştırma grafiği	31
Şekil 4. HOMA-IR değerleri (doğal logaritmaya dönüştürülmüş) ile bel çevresi ölçümleri (cm) arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı	32
Şekil 5. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalamaları	33
Şekil 6. HOMA-IR değerleri (doğal logaritmaya dönüştürülmüş) ve vücut kitle indeksi kategorileri arasındaki çoklu karşılaştırma grafiği	34
Şekil 7. Doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile vücut kitle indeksi değerleri arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı	34
Şekil 8. Erkek ve kadınlarda bel/kalça oranı değerlerinin karşılaştırma grafiği	35
Şekil 9. Erkeklerde doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile bel/kalça oranı değerleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği	36
Şekil 10. Kadınlarda doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile bel/kalça oranı değerleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği	36
Şekil 11. Kadınlarda bel/kalça oranı için kesim değeri 0,90 olarak alındığında oluşan iki grubun HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması	37
Şekil 12. Erkeklerde bel/kalça oranı için kesim değeri 0,10 olarak alındığında oluşan iki grubun HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut üst yarımında yağ birikiminin obezitenin metabolik komplikasyonları ile ilişkili olduğu yarım asırdan uzun bir zamandır bilinmektedir. Bu ilişkiden sorumlu mekanizmanın insülin direnci olduğu yaygın bir inanıştır. İnsülin direnci üst vücut obezitesine sahip kişilerde sıklıkla bulunmaktadır ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir [1].

Birçok araştırmacı öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği ile ölçülen insülin direnciyle çeşitli adipoz dokusu depoları (örneğin total adipozite, visceral adipoz dokusu, intramyoselüler trigliserit...) arasındaki ilişkileri incelemiştir. Çeşitli yağ dokusu havuzlarını ölçümlemede kullanılan teknikler büyük değişkenlik göstermektedir. Adipoz dokusunun ölçülenmesinde en sağlam sonuçları veren teknoloji, visceral ve abdominal subkütanöz depoların toplam hacmini ve kitesini hesaplamak için abdomenin çoklu kesitlerle taranmasıdır [2]. Bu karmaşık tekniklerin yanısıra klinikte kullanımı daha pratik, daha ucuz ve daha basit ölçüm yöntemleri de bulunmaktadır: vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve bel/kalça çevresi oranı (BKO). Üst vücut obezitesinin derecesi bel çevresi ölçümünden hesaplanabilir ve bu ölçüm kardiyovasküler riski öngören bir gösterge olarak kabul edilmektedir [1]. Artmış bir BKO' nun insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve hiperürisemi ile sıklıkla ilişkili olduğu çeşitli kesitsel çalışmalarda gösterilmiştir [3]. Vücut kitle indeksi genel olarak toplam adipozitenin bir göstergesidir fakat adipoziteyle pozitif bir şekilde ilişkili olmasına rağmen yaş, cinsiyet, ırk ve fiziksel aktivite biçimleri gibi sayısız faktörden de etkilenmektedir [4].

Çok az çalışma bel çevresi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi doğrudan ele almıştır [5] [6]. Tabata ve ark.' in çalışmasında orta yaşlı Japon erkeklerde bel çevresinin insülin direnciyle doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir [7]. Kanada' da yapılan bir çalışmada 185 sağlıklı erkekte hiperinsülinemi prevalansının bel çevresinin onluk yüzdeleri boyunca doğrusal bir artış gösterdiği bildirilmiştir [5]. Yaşları 18-72 arasında değişen 2746 gönüllüden oluşan bir kesitsel çalışmada bel çevresi ölçümü, HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnciyle güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur [6].

Antropometrik ölçümler ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran bir alışma Türkiye’ de daha önce yapılmamıştır. Bu alışmada, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuş kişilerde bel çevresi, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı ölçümleri ile HOMA-IR formülü yoluyla hesaplanan insülin direnci arasındaki ilişkiler incelenerek bel çevresi, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı daha yüksek olan bireylerde insülin direncinin daha sık olup olmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

Obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya ekonomisi üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır [8]. Prevalans oranları dünyanın her yerinde artmakta olup gelişmiş ülkelere benzer şekilde fakir ülkelerde de durum aynıdır [8]. Aşırı vücut kilosu tüm dünyada genel hastalık yüküne katkıda bulunan altıncı en önemli risk faktörüdür. Dünyada 1.1 milyar yetişkin ve tüm çocukların %10' u aşırı kilolu ya da obez olarak sınıflandırılmaktadır. İngiltere' de obeziteye atfedilebilen yıllık ölüm sayısı 30.000' dir [9].

Fizyolojik düzeyde bakıldığında obezite, sağlığın olumsuz olarak etkilenmeye başladığı derecede anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, vücut yağını doğrudan ölçmek güç olduğundan vücut kitle indeksi (VKİ) gibi dolaylı ölçümler kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite varlığının en yararlı ve pratik göstergesidir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır [8].

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{boy (m)} \times \text{boy (m)}}$$

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) artık 25 kg/m² ve üzeri vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerini anormal olarak kabul etmektedir ve 30 kg/m² ve üzeri değerler obez olarak sınıflandırılmaktadır (**Tablo 1**) [9]. Diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi riski 21 kg/m² üzerindeki değerlerde yükselmeye başlamaktadır. Obezitenin yaşam beklentisini düşürdüğü bilinmekte olup yakın zamanda yapılan bir çalışmada 40 yaşına gelindiğinde obezitenin yaşam beklentisini 7 yıl düşürdüğü gösterilmiştir. Yaşam beklentisinin düşmesinde temel neden obez kişilerde kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve çeşitli kanserlerin gelişme sıklığının artmış bulunmasıdır [9].

Tablo 1 Vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması [8]

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	< 18,5
Normal aralık	18,5 - 24,9
Aşırı kilolu	≥ 25
Pre-obez	25,0 - 29,9
Obez sınıf I	30,0 - 34,9
Obez sınıf II	35 - 39,9
Obez sınıf III	≥ 40

2.1.1. OBEZİTEYE EŞLİK EDEN DURUMLAR

Obezite birçok hastalık ve durumla ilişkilidir. ABD rakamları insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarının %61' inin ve koroner arter hastalığı ve hipertansiyon tanısı almış olanların %17' sinin obeziteye atfedilebileceğini göstermektedir [8]. **Tablo 2** aşırı kiloluluk ve obeziteyle en sık ilişkili sağlık sorunlarını vermektedir.

Tablo 2 Obeziteyle ilişkili sağlık sorunlarının relatif riski [8]

Risk çok artmış (relatif risk 3' ten çok fazla)	Orta derece artmış risk (relatif risk 2-3)	Hafifçe artmış risk (relatif risk 1-2)
<ul style="list-style-type: none">• İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus• Dislipidemi• İnsülin direnci• Nefes darlığı• Uyku apnesi	<ul style="list-style-type: none">• Koroner kalp hastalığı• Hipertansiyon• Osteoartrit (dizler)• Hiperürisemi ve gut	<ul style="list-style-type: none">• Belirli kanserler• Üreme hormonu anormallikleri• Polikistik over sendromu• Fertilite sorunları• Obeziteye bağlı bel ağrısı• Anestezi riskinin artması• Maternal obeziteye bağlı fetal kusurlar

2.1.1.1. HİPERTANSİYON

Hipertansiyon riski obez kişilerde normal ağırlıktaki kişilerden beş kat daha yüksektir [9]. Hipertansiyon vakalarının üçte ikiye kadar varan bir kısmı aşırı kiloyla bağlantılandırılmıştır ve kesitsel popülasyon çalışmaları hipertansiyonun %85' ten fazlasının 25 kg/m² ve üzeri VKİ değerlerine sahip bireylerde ortaya çıktığını bildirmektedir. DASH çalışmasının verileri kan basıncının kilo vermeye düşürülebileceğini göstermiş ve net etki antihipertansif bir ilacın etkisine denk bulunmuştur [9].

2.1.1.2. KORONER ARTER HASTALIĞI VE İNMELER

Vücut kitle indeksi 21 kg/m²' yi geçmeye başladığında dislipidemi ilerleyici bir şekilde ortaya çıkmaktadır [9]. Bu değişim koroner kalp hastalığı riskini 3,6 kat artırmaktadır [9]. 300.000' den fazla yetişkinin yaklaşık 7 yıl boyunca takibini içeren Asia-Pacific Cohort Collaboration Çalışması vücut kitle indeksinde her bir birim değişimin iskemik-kalp hastalığı olaylarında %9' luk bir fark ve hipertansif ölümler ile iskemik inmelerde yaklaşık %8' lik bir değişim yarattığını bildirmektedir. Obez hipertansif kadınların %70' inde sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkmakta ve kadınlarda kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık %14' ü obeziteye atfedilebilmektedir. Ayrıntılı Cochrane analizleri 10 kg kadar kilo kaybının toplam kolesterol konsantrasyonunu yaklaşık %5 düşürdüğünü göstermektedir. Düşük HDL konsantrasyonları ile birlikte bulunan yüksek trigliserid konsantrasyonları, koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır [9].

2.1.1.3. DİABETES MELLİTUS

Obezite ve tip 2 diyabet arasında o kadar yakın bir ilişki vardır ki Sims ve meslektaşları 1970' lerde "diabezite" terimini ortaya atmıştır. Sims ve ark. o dönem yaptıkları bir çalışmada ailesinde diyabet öyküsü olmayan, 6 ay boyunca aşırı beslenen ve VKİ değerleri 28 kg/m²' ye kadar çıkan genç erkeklerde insülin, glukoz ve trigliseritlerin açlık konsantrasyonlarının geri dönüşlü olarak arttığını ve bu kişilerde bozulmuş glukoz toleransı geliştiğini göstermiştir [9]. Stevens ve ark. tip 2 diyabetlilerin %90 kadarının 23 kg/m² üzerinde VKİ' ye sahip olduğunu ve diyabet riskinin erken dönemde (özellikle çocukluk çağında) kilo alımıyla (özellikle ailede

diabet öyküsü olanlar, abdominal obeziteye sahip olanlar ve annelerinde gestasyonel diabet öyküsü olanlarda) büyük ölçüde arttığını göstermiştir [9]. Japonya’ da diyabet riski yaşlılarda aşırı kilo ile büyük oranda artmaktadır: vücut kitle indeksi 28 kg/m^2 olan 70 yaşında Japonların %50’ si diabetlidir [9].

2.1.1.4. SOLUNUM ÜZERİNE ETKİLER

Daha önceden akciğer hastalığı olan kişiler kilo alımından ciddi bir şekilde olumsuz etkilenebilir; dinlenme metabolik hızları ve hareket maliyetleri daha yüksektir fakat torasik ve abdominal yağın fiziksel etkisi vital kapasiteyi sınırlar ve hasta için ağır bir şekilde yıkıcı olabilir. Anesteziden sonra atelektazi ve enfeksiyon gibi solunum komplikasyonları daha kolay ortaya çıkar. Obezitenin özellikle bronkospazmı tetikleyip tetiklemediği daha az açıktır ancak astımlı ve aşırı kilolu hastalar daha büyük yük altındadır ve klinik tablo sadece kilo alımı sonrasında aşıkabilir. Boyun civarındaki yoğun yağ dokusunun mekanik etkileri nefes almaya engel oluşturur ve uyku apnesine yol açar. Erkeklerde 43 cm ve üzeri, kadınlarda 40,5 cm ve üzeri boyun çevreleri, bozulmuş nefes alma epizotları ile ilişkilidir; bu epizotlar gece 30 kez kadar tekrarlayabilir. Obezite ile obstrüktif uyku apnesi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir; uyku apnesi pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, ilaca dirençli hipertansiyon, inme ve aritmilere yol açabilir [9] ve bu kişilerin aldıkları ana risk, gün içi uykululuk hali sonucu ortaya çıkan kazalardır, örneğin araba sürme sırasında oluşan kazalar gibi.

2.1.1.5. KANSERLER VE ÜREME ANORMALLİKLERİ

Obezite kanserin en önemli önlenilebilir nedenlerinden biridir. Sigara içmeyenler arasında tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %10’ u obeziteyle bağlantılıdır. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı aşırı kiloluluk ve fiziksel hareketsizliğinin meme, kolon, endometrium, böbrek ve özofagus kanserlerinin 1/4 ila 1/3’ ünden sorumlu olduğunu hesaplamıştır. Altta yatan mekanizmaları tanımlamak güçtür. Meme kanserinin postmenopozal obez kadınlarda anormal olarak yüksek serbest östrojen konsantrasyonları ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir; cinsiyet hormonlarının periferde, yani adipoz dokusunda aromataz ile östrojene dönüşümü ve plazmada steroid bağlayan globulinin azalması bu durumu açıklayabilir [9].

Aşırı östrojen konsantrasyonu ayrıca hipotalamo-hipofizer aksın feedback regülasyonuna olumsuz etki ederek normal üreme fonksiyonunu bozmakta, düzensiz, çoğu kez anovülatör periyotlara yol açmaktadır. Obezitenin derecesi arttıkça over fonksiyonları üzerindeki etkiler daha da derinleşmektedir. Günümüzde obezite muhtemelen primer infertilitenin %6' sından sorumludur. Erkeklerde benzer değişimlerin kısırlığa yol açtığı artık anlaşılmaktadır ve bu bağlamda abdominal obezite özellikle risk faktörüdür [9].

Üreme hormonlarındaki bu bozukluklar hirsutizimli kadınlarda sıkça gözlenmektedir ve obezite ile polikistik over sendromunun (PKOS) birlikteliği iyi bilinmektedir [9]. PKOS ciddi insülin direnci ve androjen üretiminin artmasıyla tarif edilir; obezitede aşırı androjenin kaynağı adiposit aromataz aktivitesinin artması sonucu östrojenlerden androjen üretiminin artmasıdır. Bu sendrom kilo kaybına ve insülin direncine yönelik tedavilere yanıt vermektedir [9].

Hormon konsantrasyonlarında obeziteyle bağlantılı değişimler gebeliği olumsuz biçimde etkilemektedir; obez gebelerin hastaneye başvurma riski obez olmayan gebelerden 4-7 kat daha yüksektir. Obez gebelerde preeklampsi riskinin 3-10 kat arttığı, gestasyonel diabet ve sezaryen doğumun daha sık görüldüğü ve anne ve infant ölümlerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir [9]. Obez kadınların çocukları nöral tüp kusurları ve makrozomi açısından daha büyük risk altındadır.

2.1.1.6. ARTRİT

Obez kişilerde obezite eklem ağrısına, diz ve kalçalarda artrite yol açabilir fakat elin karpometakarpal eklemlerinin tutulması daha çok metabolik bir problemi göstermektedir. Hiperürisemi ve gut hem kilo alımı hem de metabolik sendromun iyi bilinen özellikleridir [9].

2.1.1.7. ALKOLİK OLMAYAN STEATOHEPATİT

Alkolik olmayan steatohepatitin prevalansı, obezite epidemisinin bir parçası olarak gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır [9]. Daha gelişmiş ülkelerde son dönem karaciğer yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olmaya başlamıştır çünkü hastalık benign yağlı değişimlerden, siroz, portal hipertansiyon ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerlemektedir [9].

Safra taşı hastalığı, özellikle de safra kesesi taşları ile obezite arasında güçlü bir bağlantı vardır. Altta yatan neden safranın kolesterol ile aşırı doymasıdır. Kadınlarda risk 32 kg/m^2 ve üzeri VKİ değerlerinde üç kat ve 45 kg/m^2 ve üzeri VKİ değerlerinde 7 kat daha yüksektir. Hızlıca kilo veren hastalarda risk özellikle yüksektir; bariatrik cerrahi sonrası hastaların %38' inde safra taşı geliştiği bildirilmektedir [9].

2.2. VÜCUT BİLEŞİMİNİN ÖLÇÜMÜ

Bu bölümde, obezitede vücut içeriğini ölçmek için sık kullanılan yöntemler kısaca anlatılacaktır. Vücut içeriğini ölçen yöntemler, adipoziteyi dolaylı olarak ölçen basit antropometrik yöntemlerden çeşitli dokuları *in vivo* doğrudan ölçebilen magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografiye (BT) kadar değişkenlik göstermektedir. Antropometrik ölçümler pahalı değildir, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kolaylıkla kullanılmaktadır ancak spesifik yağ depolarını hassas bir şekilde ölçüm kabiliyetinden yoksundur. Diğer yandan, BT ve MRG gibi görüntüleme teknikleri hayli hassastır ancak her yerde bulunmazlar, maliyetleri yüksektir. İzleyen bölümlerde obezitede vücut içeriğini ölçen yöntemlerin güçleri ve zayıflıkları özetlenecektir.

2.2.1. ANTROPOMETRİ

Antropometri insan vücudunu ölçme bilimidir ve boy, kilo, deri kıvrımları ile vücut çapları gibi ölçümleri kapsar. Obezite ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için antropometrik ölçümler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [4].

Vücut Kitle İndeksi: VKİ sağlık sorunu olasılığı yüksek kişilerin saptanması için klinikte sıkça kullanılan bir ölçümdür. VKİ morbidite ile pozitif bir şekilde ilişkilidir ve mortalite ile U ya da J şekilli bir bağlantı göstermektedir [4]. VKİ ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiler araştırılmış ve VKİ kategorileri ortaya konmuş, bireyler normal kilolu ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), aşırı kilolu ($25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılmıştır.

Adipoziteyle ilişkisi nedeniyle yüksek bir VKİ' nin artmış sağlık sorunları riski ya da mortaliteyle ilişkili olduğu görüşü yaygındır. Gerçekten de, belirli bir popülasyon içinde, VKİ adipozite ile pozitif bir şekilde ilişkilidir. Diğer yandan, yaş, cinsiyet, ırk ve fiziksel aktivite biçimleri gibi sayısız faktörün bu ilişkiyi değiştirdiğini kaydetmek gerekir. Örneğin, belirli bir

yaş ve VKİ değeri için, kadınlar erkeklerden %12 daha fazla vücut yağına sahip olma eğilimindedir [4].

Belirli bir popülasyon içinde VKİ ve adipozite arasında güçlü bir ilişki olsa da, VKİ birey bazında adipozitenin zayıf bir göstergesidir. Gerçekten de, benzer bir VKİ ile başvurmalarına karşın, bireyler arasında adipozite düzeyleri büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir [4]. İlginç şekilde, VKİ ve adipozite arasındaki ilişkiyi etkileyen faktörlerin VKİ ve sağlık riski arasındaki ilişkiyi de etkileyebileceği bildirilmektedir. Örneğin, Stevens ve ark. belirli bir VKİ değerinde mortalite riskinin yaşla beraber azaldığını bildirmektedir, yani örneğin VKİ değeri 29 olan bireylerden 30-44 yaş arasındakilerin relatif riski 65 yaş ve üzerinelilerden daha büyüktür. Total adipozite için olduğu gibi, belirli bir VKİ değerinde bireyler arasında yağsız vücut kitlesi ve iskelet kası kitlesi yönünden de ciddi değişkenlikler mevcuttur. Bu gözlemler, birey bazında VKİ ile vücut içeriğinin belirlenmesinin sınırlamaları olduğunu doğrulamaktadır [4].

Bel Çevresi: Önemli sayıda araştırma aşırı abdominal adipozitenin artmış sağlık riskiyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Abdominal obezite genellikle bel çevresinin ölçümü ile değerlendirilir ve bel çevresinin VKİ' den bağımsız biçimde, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [4].

Bel çevresinin morbidite ve mortaliteyi öngören bağımsız bir gösterge olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışmanın [10] varlığına karşın, abdominal obezitenin ölçümünde bel çevresinin nereden ölçülmesi gerektiği konusunda bir uzlaşma yoktur [4]. Sık kullanılan ölçüm noktalarından bazıları son kaburganın kenarı, iliak kanadın en üst kenarı ve son kaburga ve iliak kanat üst kenarı arasındaki orta noktadır. Bununla beraber, literatür derlemeleri göstermiştir ki bel çevresi ölçümleri yukarıda sternum ve aşağıda iliak kanat ile sınırlı bölge içinde herhangi bir hizadan, yatarak ya da oturarak, yapılabilir. Farklı ölçüm noktalarından bel çevresi ölçümleri birbiriyle iyi ölçüde korelasyon gösterme eğilimindedir ve yapılan bir çalışmada bel çevreleri ile serum lipidleri arasındaki ilişkilerin ölçüm yerinden anlamlı şekilde etkilenmediği bildirilmiştir. Çalışmalar arasında ölçüm noktasının ve yöntemlerinin farklılık göstermesi nedeniyle, çalışmalar arasında bel çevresi ölçümlerini karşılaştırmak ya da genel popülasyon bağlamında klinisyenler için anlamlı kılavuzlar oluşturmak güçtür [4].

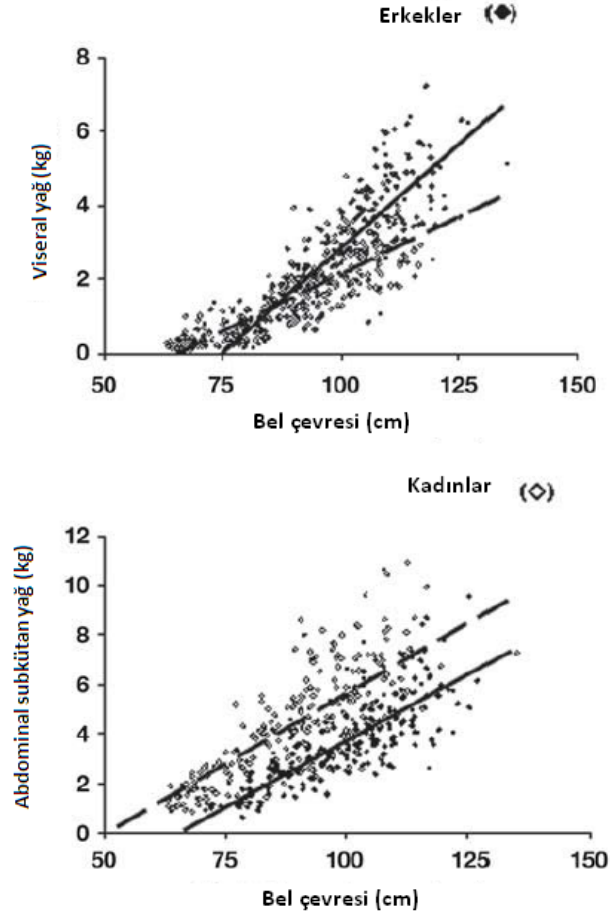
ABD' de Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health), tüm bireyler için sağlık riskini göstermek üzere, VKİ değerinden bağımsız olarak, cinsiyete göre değişen bel

çevresi kesim değerleri yayınlamıştır. Ancak, VKİ kategorilerinin aksine, bu kesim değerleri morbidite ya da mortalite ile ilişki kullanılarak değil erkek ve kadınlarda $VKİ = 30 \text{ kg/m}^2$ ye karşılık gelen bel çevresi değerleri kullanılarak türetilmiştir. Bu bel çevresi kesim noktaları İspanyol olmayan siyahlar ve Meksika kökenli Amerikalılar için uygun görünmektedir ancak muhtemelen çoğu Asyalı popülasyon için çok yüksektir. Bu popülasyonlarda sağlık riskini belirlemede kullanılacak uygun kesim değerleri hala araştırma konusudur [4]. Hollanda’ da yapılan bir çalışma erkeklerde 102 cm üzeri, kadınlarda 88 cm üzeri bel çevresi ölçümünün obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonların riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir [8]. Dünya Sağlık Örgütü’ nün erkekler ve kadınlarda önerdiği kesim değerleri **Tablo 3’** te gösterilmiştir.

Tablo 3 İntra-abdominal yağ birikimi nedeniyle artmış sağlık riski altındaki bireylerin saptanması için cinsiyete özgü bel çevresi ölçümleri [11]

		Bel çevresi (cm)	
	Metabolik komplikasyonların riski	Erkekler	Kadınlar
Alarm noktası	Artmış	94	80
Eylem noktası	Ciddi bir şekilde artmış	102	88

Bel çevresi ve sağlık riski arasındaki ilişkiyi, bel çevresinin abdominal subkütan ve/veya viseral yağla olan ilişkisi açıklayabilir (**Şekil 1**) [4]. Gerçekten de, bel çevresi hem viseral yağın ($r=0,64-0,89$) hem de abdominal subkütan yağın ($r=0,53-0,98$) güçlü bir prediktörüdür [4]. Viseral yağ morbidite ve mortalite ile güçlü bir korelasyon içinde olduğundan, bel çevresinin viseral yağı öngörme kabiliyeti birçok araştırmaya konu olmuştur. Viseral yağı öngören en iyi antropometrik gösterge, bel çevresi olsa da, belirli bir bel çevresi değerine sahip kişiler arasında viseral yağ depoları noktasında ciddi bir değişkenlik bulunmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalar bel çevresi kullanılarak yapılan viseral yağ ölçümlerinin yaklaşık %25-35’ inde hata bulunduğunu bildirmektedir. Viseral ve subkütan yağ arasındaki ilişkinin, kişiler arasında büyük ölçüde değişkenlik göstermesi nedeniyle bu sonucun doğduğu düşünülmektedir [4].



Şekil 1. Erkeklerde ve kadınlarda bel çevresi ile viseral ve abdominal subkütan yağ arasındaki ilişki [4].

Bel çevresi ile viseral yağ ve abdominal subkütan yağ arasındaki ilişkiyi etkileyen yaş, cinsiyet ve kondisyon gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Belirli bir bel çevresi değerinde, yaşlı bir bireyde viseral yağ miktarının genç bir bireyden daha fazla olması, belirli bir yaş değerinde, erkeklerin kadınlardan daha fazla viseral yağa sahip olması beklenmektedir. Örneğin, 102 cm bel çevresine sahip yaşlı (yaş > 50) bir bireyin aynı bel çevresine sahip 25 yaşında bir erkekte %70 daha fazla ve 25 yaşında bir kadından %140 daha fazla viseral yağa sahip olduğu bildirilmektedir. Belirli bir bel çevresi için ırkın viseral yağ miktarına etki edip etmediği açık değildir fakat bel çevresi kesim noktalarının ırklar arasında neden farklılık gösterdiğini açıklayabilir [4].

Bel/Kalça Oranı: Obezite fenotipini tanımlamak için kullanılan bir diğer antropometrik ölçüm bel/kalça oranıdır (BKO). 80' li yıllarda yapılan çeşitli prospektif epidemiyolojik çalışmalar bel:kalça oranının, hem erkeklerde hem de kadınlarda, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini öngören önemli bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Takip eden yıllarda sayısız çalışma bu ilk gözlemleri doğrulamıştır. Örnek vermek gerekirse, yakın tarihte yapılmış büyük ölçekli bir epidemiyolojik çalışma (52 ülkeden katılımcı içermektedir) 27.000 erkek ve kadından oluşan bir örnekleme BKO' nun myokard enfarktüsünü öngören önemli bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Gerçekte de BKO myokard enfarktüsü olasılığını bildirmede tek başına VKİ ya da tek başına bel çevresinden daha güçlü bir göstergedir [4].

Bel çevresiyle benzer biçimde, BKO erkeklerde ($r=0,56-0,90$) ve kadınlarda ($r=0,31-0,68$) viseral yağ ile anlamlı bir korelasyon içinde olup benzer şekilde, abdominal subkütan yağ ile de anlamlı bir korelasyon içindedir ($r=0,42-0,76$). Bu ilişkiler bel çevresi ve VKİ için gözlenenlere genellikle benzer olsa da, bir BKO ölçümünü (skorunu) yorumlamak güç olabilmektedir çünkü yüksek bir bel çevresi ya da düşük bir kalça çevresi artmış bir BKO' dan sorumlu olabilir [4].

Tek bir magnetik rezonans (MR) görüntüsü ile L₄-L₅ intervertebral aralığı değerlendirildiğinde, obez erkeklerde iskelet kasından 1,6-4,8 daha fazla yağ olduğu ve obez kadınlarda iskelet kasından 2,1-7,3 kat daha fazla yağ olduğu gözlenmiştir. İskelet kasının aksine, bel çevresindeki farklılıklar adipoziteden daha fazla etkilenmektedir. Bu bulgular kalça çevreleri için doğru değildir çünkü subkütan yağın iskelet kası alanına oranı çok daha fazla değişkendir. Örneğin, kalçadaki tek bir MR görüntüsü ile değerlendirme yapıldığında, yağın iskelet kasına oranı erkeklerde 0,3' den 1,7' ye kadar ve kadınlarda 0,7' den 5,0' e kadar değişim gösterebilmektedir. Diğer bir deyişle, aynı kalça çevresine sahip iki erkek kalça/uyluk bölgesinde kastan neredeyse 2 kat fazla yağ ya da yağdan 2 kat fazla kasa sahip olabilmektedir. Sonuç olarak, tek başına kalça çevresi ile ağırlıklı doku içeriğinin yağ mı yoksa kas mı olduğunu anlamak mümkün değildir, küçük bir kalça çevresi düşük kas kitlesinin işareti olabilir ve fonksiyon kaybı ya da altta yatan hastalığın göstergesi olarak artmış bir sağlık riskiyle de ilişkili olabilir. Tam tersine, küçük bir kalça çevresi vücut yağ miktarının düşük olduğunu da yansıtır olabilir. Dolayısıyla, BKO' nun yorumlanması daha da karmaşık hale gelmektedir. Yüksek bir BKO değeri, artmış abdominal yağın (yüksek bel çevresi), alt vücut kısmı yağsız vücut kitlesinin düşüklüğünün, alt vücut kısmı yağ kitlesinin düşüklüğünün ya da bunların bir kombinasyonunun (düşük kalça çevresi) sonucu olabilir [4].

BKO ve sağlık riskini yorumlamaya çalışırken karşılaşılan bir diğer sorun kalça çevresinin ölçümü için herkesçe kabul edilmiş bir ölçüm hattı olmamasıdır. Sıkça kullanılan ölçüm noktaları iliak kanattan kalçanın en dış çıkıntısı arasında değişmektedir ve dolayısıyla bel ve kalça çevresi ölçümü için çalışmalarda kullanılan değişik ölçüm noktaları BKO' nun yorumlanmasında karışıklığa neden olabilir. Örneğin bir çalışmada, umbilikus hizasında değil de son kaburga hizasında ölçülmüş bel çevresini kullanan BKO' nun obez kadınlarda viseral yağ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, diğer taraftan ister son kaburga hizasında ister umbilikus hizasında ölçülen bel çevresi, tek başına, viseral yağ ile anlamlı bir Şekilde ilişkili bulunmuştur [4].

Vücut Adipozite İndeksi (VAİ): Yüksek bir VKİ değeri her zaman vücut yağının arttığı anlamına gelmez çünkü aşırı kilo, artmış kas kitlesinden kaynaklanıyor olabilir ve VKİ ayrıca cinsiyet, yaş, genetik, egzersiz ve ırk gibi faktörlerden etkilenmektedir [12]. Son zamanlarda VKİ' ne alternatif olarak vücut adipozite indeksi (VAİ) ortaya atılmıştır. VAİ kalça çevresi ve boyu içeren şu formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{Vücut adipozite indeksi} = \frac{100 \times \text{kalça çevresi (m)}}{\text{boy (m)} \times \sqrt{\text{boy}}} - 18$$

Geliebter ve ark. VAİ' nin adipoziteyle güçlü bir Şekilde korelasyon gösterdiğini ve VKİ' nin tersine, VAİ' nin her iki cinsiyet ve farklı ırklar için eşit oranda iyi olduğunu bildirmiştir [12]. Diğer yandan, Freedman ve ark.' ın alışması VAİ' nin adipoziteyi VKİ, bel çevresi ya da kalça çevresinden daha doğru/hassas ölçmediğini öne sürmektedir [13].

Deri kıvrımları: Kollar, bacaklar, gövde gibi çeşitli anatomik noktalardaki kıvrımlı deri ve yağın (ifte tabaka) kalınlığını ölçmek için “deri kıvrımı pergelleri” kullanılmaktadır [4]. Deri kıvrımı ölçümleri toplam adipoziteyi hesaplamada yararlıdır ancak viseral yağı doğrudan lümleyemez. Çeşitli deri kıvrımı kombinasyonlarını kullanarak toplam vücut yağını belirli doğruluk dereceleri ile ölçen çeşitli denklemler yayınlanmıştır (bu denklemlerin standart hesaplama hatası (*standart error of estimate*) %3 ile %7 arasında değişmektedir). Triseps ve subskapular deri kıvrımları en sık kullanılan ölçüm noktalarıdır ve National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) ve Fels Longitudinal Study gibi büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. Bu ölçümlerin alınması tecrübe gerektirmektedir ve ayrıca ölçüm sonuçları hem gözlemciden gözlemciye değişebilmekte hem de aynı

gözlemci aynı ölçümü farklı denemelerde farklı yapabilmektedir. Deri kıvrımı denklemlerinin aşırı derecede zayıf kişilerde toplam yağı olduğundan fazla ve aşırı derecede obez kişilerde toplam yağı gerçekte olduğundan az ölçtüğü de bildirilmektedir [4].

2.2.2. BİYOELEKTRİK EMPEDANS ANALİZİ

Obezitede vücut içeriğinin bir ölçüm yöntemi olarak biyoelektrik empedans analizinin (BEA) kullanımı konusunda çeşitli derlemeler yayınlanmıştır [4]. BEA yağsız kitle ve yağ kitlesini ölçmek için vücudun iletkenliğini kullanmaktadır. İletkenlik vücut suyunda serbest iyonlar ve elektrolitlerin varlığına dayanmaktadır. Vücut suyu en yüksek konsantrasyonlara iskelet kası ve yağsız vücut kitlesinde ulaştığı için elektriksel iletkenlik ölçümleri toplam vücut suyu ve yağsız vücut kitlesiyle orantılıdır. Bununla beraber, sıcaklık, hücre ve hücre dışı bölmelerde sıvının dağılımı, kol ve bacakların kesitsel alanı ve vücut uzunluğu gibi pek çok başka faktör de iletkenliği etkilemektedir. BEA' yı diğer ölçümlerle karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Model ve denkleme bağlı olarak BEA' nın obez kişilerde yağ kitlesini gerçekte olduğundan az ya da fazla ölçmediği bildirilmektedir [4].

2.2.3. DUAL ENERJİ X IŞINI ABSORBSİYOMETRİ

İlk başta kemik mineral içeriğinin ölçümü için tasarlanmış olsa da, dual enerji X ışını absorbsiyometri (DEXA) toplam ve bölgesel yağ kitlesi ve yağsız kitlenin *in vivo* değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. DEXA “pencil” ya da “fan-beam” teknoloji kullanılarak iki farklı enerji düzeyinde salınan ve vücudu delip geçen X ışınlarının zayıflamasını ölçerek vücut içeriğini tayin etmektedir. Pencil ya da fan-beam teknoloji kullanarak toplam ve bölgesel iskelet kasının (CV: %1-7) ve yağ kitlesinin (CV: %1-7) ölçümlerinin tekrarlanabilirliği hayli yüksektir fakat sonuçlar iki yöntem arasında ya da iki model tipi (örneğin Lunar, Hologic vs) arasında farklılık gösterebilir. Tarayıcının tipine (pencil ya da fan-beam) ek olarak, kullanılan yazılım (algoritmalar) ve kişinin sagittal çapı ve hidrasyon durumu da DEXA ile yağ kitlesi ve yağsız kitle ölçümlerini etkilemektedir [4]. Kişinin ölçüleri de obezite çalışmalarında DEXA kullanımını sınırlandırmaktadır çünkü obez kişiler makinenin kilo (113-158 kg) ve boyut (193-197 santim 58-65 santim) sınırlarını aşabilmektedir. Ek olarak, artmış doku kalınlığı (örneğin obezlerde olduğu gibi), “hüzme katılaşması (beam hardening)” denen bir fenomenle ilişkilidir ve gerçek yağ miktarının

olduğundan az hesaplanmasına yol açabilir. Tarayıcının tipine de bağlı olarak DEXA ile tüm vücut taraması 15-35 dakika sürmektedir ve çoğu popülasyonda yöntemin uygulaması nisbeten kolaydır. Ek olarak, DEXA’ da kullanılan radyasyon bilgisayarlı tomografiden azdır ve yöntemin maliyeti önemli ölçüde daha düşüktür [4].

Ekstremitte iskelet kasi kitlesi ya da toplam kas kitlesinin DEXA ölçümleri bunlara karşılık gelen BT ya da MRG değerleri ile hayli ilişkilidir ($r=0,86-0,98$). Benzer şekilde, ekstremitte yağ kitlesinin DEXA ölçümleri BT-yağ kitlesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ($r=0,91-0,99$). Ayrıca toplam yağ kitlesi ile fan-beam DEXA arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,98$) [4].

DEXA abdominal adipoziteyi ölçümlemek için de kullanılmaktadır. Abdominal bölge içinde, total abdominal yağın DEXA ölçümleri, hem siyahi ırkta hem de beyaz ırktan erkek ve kadınlarda, BT ile alınan ölçümlerle çok iyi korelasyon göstermektedir ($r=0,87-0,98$) [4]. Bununla beraber, DEXA vücut bileşimini sadece iki boyutlu ölçebilmektedir. Dolayısıyla, subkütan yağı viseral yağdan ayırt edemez. Bundan dolayı, abdominal yağın DEXA ölçümleri ($r=0,51-0,90$) ile BT ya da MRG ile ölçülmüş viseral yağ arasındaki ilişki total abdominal yağ ile olan ilişkiden daha zayıf olmaya meyillidir. Gerçekte, bazı araştırmacılar DEXA ile ölçülmüş abdominal yağ ile viseral yağ arasındaki ilişkilerin bel çevresi ($r=0,61-0,89$) ve sagittal çap ($r=0,68-0,93$) gibi basit antropometrik ölçümlerden daha iyi olmadığını iddia etmektedir. Snijder ve ark.’ in bir çalışmasında [14] DEXA ile ölçülmüş gövde yağı, beyaz ırktan erkeklerde ve siyahi kadınlarda, tek başına sagittal çap ya da bel çevresi ölçümünün verdiği değer haricinde viseral yağdaki varyansın sadece ilave %1-4’ ünü açıklamıştır. Bu çalışmada DEXA gövde yağını içeren modellerin hiçbiri sagittal çap ve bel çevresi kombinasyonundan türetilen hesaplamalardan anlamlı ölçüde daha iyi değildir. Siyahi erkeklerde ve beyaz ırktan kadınlarda viseral adipoziteyi öngörmede DEXA’ nın antropometriden daha yararlı olabileceğine dair birtakım kanıtlar vardır ancak bu çalışmalarda, DEXA ve antropometrilik modeller total değişkenliğin sadece %60-80’ ini açıklamıştır [4].

2.2.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Görüntüleme yöntemleri doku düzeyinde vücut bileşiminin *in vivo* ölçülmesinde mevcut en hassas ölçüm araçlarıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yağ ve iskelet kasını *in vivo* ölçmek için kullanılabilir ve günümüzde iç organları ve dokuları ölçebilecek tek yöntem bunlardır. Her yerde bulunmamaları ve yüksek maliyet rutin kullanımın önünde engel olmaya devam etse de, bu görüntüleme araçları giderek daha fazla bulunur hale gelmekte ve şu anda vücut bileşimi araştırmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [4].

Bilgisayarlı tomografi: Tüm vücut toplam yağ miktarının hesaplanmasından daha çok abdominal yağ doku miktarının saptanmasında kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografide yağ dokusu organ ve adeleden daha farklı bir görüntü vermektedir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir. Kadavra çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki göstermektedir. L3-4 ya da L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvaziv bir şekilde yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir [15]. Böyle bir görüntü 10 saniye içinde alınabilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermekte, fakat alınan radyasyon daha da artmaktadır. Periton görüntülenmediği için BT retroperitoneal yağ ile intraperitoneal yağ arasında ayırım yapamaz. Abdominal BT, derin abdominal yağ miktarını doğru ve kesin olarak belirleyen bir yöntemdir. Nisbeten pahalı bir ekipman gerekmekte ve ölçüm masrafları yüksek bulunmaktadır [4].

Bilgisayarlı tomografi ile vücut yağının belirlenmesinde tek bir görüntü ile sağlanan yağ alanı (cm^2) ile çoklu görüntülerden elde edilen total yağ dokusu arasında (litre) yakın bir ilişki bulunmaktadır [15].

Magnetik rezonans görüntüleme: Bilgisayarlı tomografi gibi vücut yağ miktarının hesaplanmasından daha çok, vücut yağ dağılımının saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası nötron ve protonlardan oluşan atom çekirdeğinin bir mıknatıs gibi davranmasına dayanmaktadır. Biyolojide en sık çalışılan çekirdek tek bir protondan oluşan hidrojen atomudur. Hidrojen vücuttaki en yaygın elementtir. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. Magnetik rezonans görüntüleme de batin yağ miktarının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batin yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. Bilgisayarlı

tomografiden avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen, daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir. İşlemin uzun sürmesi sonucu göğüs ve barsak hareketleri görüntülerin netliğini bozabilmektedir. Sonuçlarının bilgisayarlı tomografiden avantajlı olmadığı da ileri sürülmektedir [15].

2.3. OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, hedef hücre ya da organın fizyolojik bir insülin konsantrasyonuna azalmış yanıtı olarak tanımlanmaktadır [3]. Bu aslında temel olarak dokuyu glukozun yarattığı osmotik basınçtan koruyan bir mekanizmadır. Bu tanım insüline cevap veren tüm dokulara (iskelet ve kalp kası, adipoz dokusu ve karaciğer) uygulanabilse de, insülinin etkisine karşı bu hücresel direncin altında yatan mekanizmalar her dokuda aynı olmak zorunda değildir. İnsülinin etki mekanizmasında rol alan reseptöre bağlanma ve erken sinyal iletim olayları çeşitli dokular için çoğunlukla özdeş olsa da, kas, yağ ve karaciğer hücreleri arasında sonraki basamaklar ve hücre içi metabolik yollar yönünden kaydadeğer farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenlerle insülin direnci heterojendir ve ortaya çıkış yerine bağlı olarak farklı biçimler alabilir [3].

2.3.1. FARKLI DOKULARDA OBEZİTEYLE İLİŞKİLİ İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci obeziteyle bağlantılı diyabette hem karaciğerde hem de periferik dokularda (yağ ve kas) gelişmektedir. Bununla beraber, hem gelişim hem de primer nedenler bağlamında dokular arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, insülin direnci, tip 2 diyabetlilerin obez olmayan non-diabetik akrabalarında bile, iskelet kası ve karaciğerde çok erken bir dönemde tespit edilebilmektedir. [3]. Tam aksine, adipositlerde belirgin lipid birikimi olduğunda insülin direnci adipoz dokusunda çok sonra gelişmektedir. İskelet kası ve adipoz dokusu arasında insülin direnci gelişiminin bu zamansal farklılığı Pénicaud ve meslektaşlarının klasik çalışmasında [16] zarif bir şekilde gösterilmiştir. İnsülin direncinin bir modeli olarak genetik temelde obez Zucker sıçanlarını kullanan bu çalışma iskelet kasına insülin aracılı glukoz alımının genç (4 haftalık) obez Zucker sıçanlarında çoktan bozulmuş olduğunu göstermiştir. Tam tersine, aynı hayvandan alınan beyaz adipoz dokusu insüline karşı dirençli değildi. Genç obez Zucker sıçanlarından izole edilen adipositler zayıf yapılı

kardeşlerine göre glukoz transportu için daha büyük insülin yanıtları ve lipogenez için daha büyük bir kapasite göstermiştir. Yaşlı hayvanlarda, insülin ile tetiklenen hücre içine glukoz alımı da, adipositler de bozulmuştur ve irileşmiş yağ hücreleri tarafından aşırı tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üretimi ile bağlantılı bir durum olabilir. Yağ birikimi, özellikle de viseral bölgede birikim, insülin direnci sendromunu (hem periferde hem de karaciğerde) daha da kötüleştirmektedir. Sonuç olarak, obezitenin kendisi, insülin direnci bulunan obez kişilerin yağ hücrelerinde insülin direncinin gelişimi için gerekli bir durum olsa da, iskelet kası ve karaciğerde zaten var olan temel bir kusuru kötüleştirmekten başka bir şey yapmamaktadır [3].

2.3.2. İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇÜLMESİ

İnsülin direnci glukoz klempi tekniği ile ölçülebilmektedir [17] [18]. Glukoz klempi tekniği insülin duyarlılığının *in vivo* koşullarda hassas bir şekilde değerlendirilmesi için referans yöntem olarak kabul edilse de [19], zahmetlidir, pahalıdır ve bu yüzden, büyük ölçekli ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun değildir. Son yirmi yıl içinde insülin duyarlılığının değerlendirilmesi için çeşitli alternatif yöntemler ileri sürülmüştür [20] [21] [22] [23] fakat glukoz klempi tekniğinden daha az karmaşık ve daha az zahmetli olmalarına karşın, hiçbirisi, yüzlerce ya da binlerce kişi içeren büyük ölçekli çalışmalarda kullanım için yeterli basitlikte değildir.

β hücresi fonksiyonunun ve insülin direncinin (IR) homeostatik model değerlendirmesi (homeostatic model assessment, HOMA) ilk kez 1985 yılında tarif edilmiştir [24]. Bu teknik bazal glukoz ve insülin ya da C-peptid konsantrasyonlarından β hücresi fonksiyonunun ve insülin direncini tayin eden bir yöntemdir.

2.3.3. MODEL TİPLERİ

Bergman ve Cobelli' nin tarif ettiği [25] “eğriye oturan” ya da “minimal modellerin” aksine, HOMA, “paradigma modelleri” denen bir ailenin üyesidir [26]. Bu iki farklı model tipi farklı temeller üzerinde inşa edilmektedir ve modellerin örnekleme yöntemi belirgin derecede farklıdır. Minimal modeller bireysel dinamik verileri almakta ve veriyi tarifleyen optimal bir matematiksel çözüm belirlemek için eğriye oturan denklemler kullanmaktadır

(yani her veri kümesi için hesaplama gerekmektedir). Paradigma modelleri popülasyon normlarına göre düzeltilmiş teorik çözümlerle beraber fizyolojik temelli yapısal modellerdir; dolayısıyla, bireylerden alınan veriler, ek hesaplama yapmaksızın çözümden yola çıkarak, β hücresi fonksiyonu ve insülin duyarlılığını elde etmek için kullanılabilir.

Bergman ve Cobelli' nin minimal modeli az sayıda değişkenle sınırlı, eğriye oturan denklemler kullanmaktadır ve tek bir çözüm elde etmek için bir glukoz tolerans testine ek olarak tolbutamid ya da insülinle ek uyarıdan elde edilen zaman serisi verilerine ihtiyaç duymaktadır [26]. Tam tersine, HOMA modeli, idealize bir modelde β hücresi fonksiyonu ve insülin direnci arasındaki etkileşimin matematiksel değerlendirmesinden türetilmektedir. Modelin çıktısı %100' e denk gelen normal bir β hücresi fonksiyonu ve 1' e eşit normal bir insülin direnci vermek üzere kalibre edilmektedir. Aradaki bu ilişki bir kez hesaplandıktan sonra, modeli tekrar düzeltmeye gerek kalmadan, β hücresi fonksiyonu ve insülin direnci herhangi bir glukoz ve insülin konsantrasyonu çiftinden elde edilebilmektedir [26].

2.3.4. HOMA MODELİNİN FİZYOLOJİK TEMELİ

HOMA modeli açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından insülin duyarlılığını ve β hücresi fonksiyonunu elde etmek için kullanılmaktadır [24]. Bazal durumda glukoz ve insülin arasındaki ilişki hepatik glukoz çıktısı ile insülin salgısı arasındaki dengeyi yansıtmaktadır; bu denge karaciğer ve β hücreleri arasındaki bir geribildirim halkası ile sürdürülür [27]. Modelde kullanılan tahminler insanlarda ve hayvanlarda yapılmış deneysel verilerden doğmaktadır. β hücresi yanıt eğrisi başta şu değerler baz alınarak oluşturulmuştur: plazma glukoz düzeyi 4 mmol/L iken bazal insülin üretim hızı 10 mU/dk; insülin plazma yarı ömrü 4 dakika; insülinin salgılandığı vücut hacmi 13 litre [28] [29]. Hepatik glukoz çıkışı ve girişi plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarına bağımlı olarak modellenmektedir [30]. İnsülin yarı ömrü 3.8 dakika olacak şekilde modellenmektedir [29] [31]; insülin konsantrasyonu yağ dokusu ve kasta hücre içine glukoz girişini kontrol etmektedir. 0,8 mmol/dk' lık bir bazal glukoz çıkışının [32] [33] 17 litrelik bir boşluğa [33] girdiği varsayılmaktadır. Normal insanlarda, bazal glukoz çıkışının %50' sini sinir sistemi almaktadır ve bu glukozu bağımlı bir süreçtir [26]. Geri kalan glukozun kas ve yağ tarafından hücre içine alımı hem glukozu hem de insüline bağımlıdır.

β hücresi fonksiyonundaki düşüşler plazma glukoz konsantrasyonlarına β hücresi yanıtını değiştirmek yoluyla modellenmiştir. İnsülin duyarlılığı hem karaciğerde hem de periferde plazma insülin konsantrasyonlarının etkisini orantılı olarak azaltarak modellenmiştir [27]. Her iki durumda da, modeldeki glukoz üretim ve kullanımı sabit kalmaktadır. Hepatik insülin duyarlılığı ile periferik insülin duyarlılığı arasında bir ayırım yapılmamaktadır.

2.3.5. HOMA1: İLK HOMA MODELİ

Matthews ve ark.'ın ilk ortaya koyduğu model HOMA1 [24] en baştaki non-lineer çözümün basit denklemlere yaklaştırımını içermiştir. Bu denklemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve şu şekilde basitleştirilmiştir [26]:

$$HOMA1 - IR = \frac{APG \times API}{22,5}$$

$$HOMA1 - \% \beta = \frac{20 \times API}{APG - 3,5}$$

HOMA1-IR: insülin direnci; HOMA1-% β : beta hücresi fonksiyonu; API: açlık plazma insülini (mU/L); APG: açlık plazma glukozu (mmol/L).

Açlık plazma glukozunu mmol/L yerine mg/dL olarak ifade edersek formüller şu şekli almaktadır [26]:

$$HOMA1 - IR = \frac{APG \times API}{405}$$

$$HOMA1 - \% \beta = \frac{360 \times API}{APG - 63}$$

2.3.6. HOMA2: GÜNCELLENMİŞ HOMA MODELİ (BİLGİSAYAR MODELİ)

HOMA2 doğrusal olmayan (non-linear) çözümlere sahiptir ve HOMA diğer modellerle (örneğin minimal model) karşılaştırılacaksa, bu çözümlerin kullanılması gerekmektedir. HOMA2 doğru biçimde çözülmüş bilgisayar modelidir [34]. Ek olarak, HOMA modelinin güncellenmiş versiyonu hepatik ve periferik glukoz direncindeki değişkenlikleri (yani, hepatik glukoz çıktısının hiperglisemi tarafından baskılanmasındaki düşüş ve periferde glukozla uyarılan hücre içi glukoz alımının azalması) hesaba katmaktadır [35]. İnsülin salgılama eğrisi, 10 mmol/L üzerindeki bir plazma glukoz konsantrasyonuna yanıt olarak insülin salgılanmasındaki artışa izin verecek şekilde değiştirilmiştir. Modelin bu versiyonu proinsülin salgısının hesaplanmış değerini modele dahil etmekte ve böylece, total (radioimmunoassay [RIA]) ya da spesifik insülin testlerinden herhangi birinin kullanımına izin vermektedir. Renal glukoz kayıpları da modele eklenmiş ve böylece, modelin hiperglisemik kişilerde kullanımı olanaklı hale gelmiştir. HOMA2 modeli www.OCDem.ox.ac.uk adresinde mevcuttur.

Bilgisayar modeli 1) açlık plazma glukozunu ve 2) RIA ile bakılan insülin, spesifik insülin ya da C-peptid konsantrasyonlarından herhangi birini kullanarak insülin duyarlılığını (%S) ve β hücresi fonksiyonunu belirlemek için kullanılabilir. Verileri girerken hastanın kliniği düşünülerek karar alınmalıdır: örneğin, plazma glukozu <45 mg/dL ise, bu durum ya hipoglisemi anlamına gelir (kararlı olmayan bir durum) ya da bir test hatasıdır. Her iki durumda da, bu tür değerlerin modelde kullanılmaması gerektiği açıktır. Hem C-peptid hem de insülin verileri mevcutsa, β hücresi fonksiyonunu hesaplamak için C-peptid verilerini kullanmanın (çünkü C-peptid, sekresyonun belirteçidir) ve %S' yi hesaplamak için insülin verilerini kullanmanın (çünkü HOMA-%S, insülin konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak, glukoz kullanımından elde edilmektedir) mantıklı olacağı düşünülmektedir fakat pratikte, her iki fonksiyonu elde etmek için genellikle insülin ve glukoz kullanılmaktadır çünkü, C-peptid kullanımı teorik olarak avantajlı olsa da, ilave C-peptid örneklerini saklamak ve analiz etmek ilave maliyet ve iş yükü doğurmaktadır [26].

Denklemler HOMA1-IR ve HOMA1-% β için kestirimler vermektedir; sonuçlar popülasyonlar arasında karşılaştırmalar (kullanılan insülin ve glukoz testlerinin benzer olması şartıyla) ya da bireyin uzun dönemde değişimlerinin incelenmesi için kullanılabilir [26]. Bununla beraber, denklemler 1985 HOMA1 modelini baz almıştır ki bu model 1970' lerde kullanılan bir insülin testine göre kalibre edilmiştir ve yeni testlerle karşılaştırıldığında, %S değerini sürekli olarak gerçekte olduğu değerden daha düşük vermekte ve bunun sonucunda,

$\% \beta$ ' yi gerçekte olduğu değerden daha yüksek vermektedir [26]. Sonuç olarak denklemler göreceli değişimi değerlendirmede iyi iş görmektedir; yani, bir modeldeki yüzde değişim ya da fark diğer bir modelde benzer bir yüzde değişimi ya da farkı yansıtacaktır. Bununla beraber, mutlak insülin direncini ya da β hücrelerini fonksiyonunu değerlendirirken, düzeltilmiş non-lineer (bilgisayar) model kullanılmalıdır zira bu model yeni insülin testlerine göre yeniden kalibre edilmiştir ve ayrıca, gerekli olduğunda, C-peptid kullanımına izin verecek şekilde genişletilmiştir. Denklemler şu anda yeni testlere göre düzeltilmeye devam etmektedir. Bilgisayar modeli insülin duyarlılığı için HOMA2-%S olarak ifade edilen bir değer vermektedir (burada %100 normale karşılık gelmektedir); HOMA2-%S, basitçe, HOMA2-IR' nin çarpmaya göre tersidir [26].

2.3.7. ÖRNEKLEM ALINMASI

İnsülin salgısı pulsatil olduğu için, HOMA' yı hesaplamak için, 5 dakika aralıklarla alınan üç örneğin ortalaması, teorik olarak, tek bir örnekten daha iyi sonuç verir [24]. Bununla beraber, pratikte, genellikle tek bir örnek alınmaktadır ve şayet popülasyon değerleri araştırılıyorsa bu, kabul edilebilir bir durumdur ve tek bir örnek alınması, büyük veri kümelerinde, benzer bir sonuç verir [26]. Diyet ile tedavi edilen, tip 2 diyabetli 30 kişinin yer aldığı bir çalışmada [36] 5 dakika aralarla alınan üç bazal örneğin ortalamasından ve tek bir bazal örnekten HOMA2-% β ve HOMA2-%S hesaplanmış ve üç örneğin ortalamasının verdiği sonuçlarla tek bir örneğin verdiği sonuçların birbirine çok yakın olduğu bulunmuştur ($r=0,99$, $P<0,0001$). Diğer yandan, bireylerde β hücresi fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını belirlemek için HOMA kullanıldığında, tek bir örnek kullanımının “denek içi değişkenlik katsayısı (CV)” HOMA-%S için %10,3 ve HOMA2-% β için %7,7 iken üç örnek alındığında CV, HOMA-%S için %5,8 ve HOMA2-% β için %4,4 olmaktadır [36]; bu gibi durumlarda, üç örneğe ait ortalama insülin konsantrasyonunun kullanılması önerilebilir [26].

İnsülin salgısının bir ölçümü olan C-peptid hem β hücresi fonksiyonunun hem de insülin direncinin HOMA modellenmesinde kullanılabilir. C-peptid, insülin etkisinin değil, insülin salgısının sağlam bir ölçümüdür ve modelin ana fikrine göre %S, insülin etkisiyle yol alan glukoz metabolizmasının bir fonksiyonudur. Dolayısıyla, %S' nin belirlenmesi için açlık insülin konsantrasyonlarının kullanılması daha uygundur. β hücresi fonksiyonunu belirlemek için C-peptid testinin ve insülin duyarlılığını belirlemek için insülin testinin kullanılması yanlılığı (bias) azaltır [26]. Kan örneklerinin dikkatli bir şekilde alınmazı elzemdir çünkü

hemoliz insülinin parçalanmasına neden olur ve kan örneklerinin dondurulması C-peptid' in yıkılmasına yol açar. Bu olasılıklara ek olarak, farklı insülin testleri arasındaki değişkenlik büyük olabilmektedir ve geçmişte, farklı laboratuvarların verdiği değerler büyük değişkenlik göstermiştir [37]. İnsülin testlerinde uluslararası standartların uygulanması bu sorunları azaltabilir.

2.3.8. HOMA MODELİNİN GEÇERLİLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ

HOMA, insülin direnci ve β hücresi fonksiyonunu ölçmek için kullanılan, geçerliliği iyi gösterilmiş bir dizi yöntemle kıyaslanmıştır (**Tablo 4**). Hiperinsülinemik-öglisemik klempten ve hiperglisemik klempten çoğu kez, “altın standart” testler olarak anılsa da, bu terminoloji konusunda çok dikkatli olunmalıdır çünkü bir test bu şekilde nitelendiğinde bundan bu testin “daha iyi” ya da gerçekten “doğru” olduğu sonucu çıkmaktadır [26]. Dinamik testlerin sonuçları durağan hal bazal testlerin sonuçlarından büyük ihtimalle sistematik biçimde farklıdır; klempten yöntemi insülin ve glukoz konsantrasyonlarının ve akışının normal aralığın dışına çıktığı karmaşık stres testleridir. Bir testin diğerinden daha üstün sonuçlar verdiği görüşü haklı değildir; bu testler β hücresi fonksiyonu ya da insülin direncinin farklı yönleri hakkında bilgi vermektedir. Tekrar üretilebilirlik (deneğin kendi içinde ve denekler arasında değişkenlik katsayıları) hakkındaki veriler araştırmacıların aklını bir testin daha iyi olduğu konusunda çelebilsede, patolojik durumlar arasındaki ayırım, görünürdeki daha büyük değişkenlik katsayılarına karşın, bazı modellerde daha kuvvetli olabilmektedir [38]. HOMA' dan elde edilen insülin direnci kestirimleri ile öglisemik klempten elde edilen değerler arasında iyi bir korelasyon mevcuttur (R_s : 0,88, $P<0,0001$ [24]; R_s : 0,85, $P<0,0001$ [39] ve R_s : 0,73, $P<0,0001$ [40]). Benzer şekilde, HOMA ile minimal model arasında da iyi korelasyon mevcuttur ($r=0,7$, $P<0,001$) [41]. β hücresi fonksiyonunun HOMA kullanılarak elde edilen kestirimlerinin, sürekli infüzyon glukoz modeli değerlendirmesi (CIGMA) (başka bir paradigma modeli) ile (R_s : 0,88) [42], hiperglisemik klempler ile (R_s : 0,61, $P<0,01$) [43] ve intravenöz glukoz tolerans testine (IVGTT) akut insülin yanıtı ile (R_s : 0,63) [43] iyi düzeyde korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4 HOMA modelinin diğer yöntemler ile korelasyonları [26]

İnsülin duyarlılığı yöntemi	HOMA-%S ile korelasyon	Yorumlar	HOMA modeli	Kaynak	P
Öglisemik klemp	$R_s = 0,88$	NGT (n=12), diyabet (n=11)	Denklem	[24]	0,0001
Öglisemik klemp	$R_s = 0,82$	NGT (n=62), diyabet (n=53)	Denklem	[39]	0,0001
Öglisemik klemp	$r = 0,73$	Diyabet (n=80)	Denklem	[40]	0,0001
Öglisemik klemp	$r = 0,73$	Diyabet (n=55)	Denklem	[44]	0,0001
Öglisemik klemp	$r = 0,58$	NGT (n=104)	Denklem	[45]	0,0005
Öglisemik klemp	$r = 0,78$	Diyabet (n=30)	Bilgisayar	[36]	0,0001
Minimal model	$r = 0,7$	NGT (n=87)	Denklem	[41]	0,001
Minimal model	$r = 0,88$	NGT (n=7), BGT (n=5), diyabet (n=1)	Bilgisayar	[43]	
β hücresi fonksiyonu yöntemi	HOMA-%β ile korelasyon	Yorumlar	HOMA modeli	Kaynak	P
Hiperöglisemik klemp	$R_s = 0,69$	NGT (n=10), diyabet (n=11)	Denklem	[24]	0,001
Hiperöglisemik klemp	$r = 0,62$	NGT (n=104)	Denklem	[45]	0,0005
Hiperöglisemik klemp	$R_s = 0,90$	NGT (n=36), diyabet (n=21)	Bilgisayar	[46]	0,001
Hiperöglisemik klemp	$r = 0,87$	Diyabet (n=30)	Bilgisayar	[36]	0,0001
AİY (İVGTT)	$r = 0,73$	NGT (n=7), BGT (n=8), diyabet (n=9)	Bilgisayar	[43]	
CİGMA	$r = 0,88$	NGT (n=7), BGT (n=8), diyabet (n=9)	Bilgisayar	[43]	
CİGMA	$R_s = 0,87$	NGT (n=11), diyabet (n=12)	Denklem	[24]	0,0001

AİY: akut insülin yanıtı; BGT: bozulmuş glukoz toleransı; NGT: normal glukoz toleransı; İVGTT: intravenöz glukoz tolerans testi

2.3.9. HOMA MODELİNİN GENEL KULLANIMI

İnsülin direnci ve β hücresi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılacak yöntemin seçimi yürütülecek çalışmanın boyutuna ve tipine bağlıdır. Görece az sayıda deneğin olduğu çalışmalarda kapsamlı fizyolojik incelemeler için klempler yararlı teknikler olsa da, büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanım için HOMA gibi daha basit bir araç daha uygun olabilir [26].

HOMA, diyabetin doğal seyrini ve tedavinin etkilerini incelemek amacıyla, diyabet hastalarında β hücresi fonksiyonunu ve insülin direncindeki seri değişimleri değerlendirmek için kullanılabilir. Örneğin, U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında, 6 yıllık bir süre boyunca, diyet ve sülfonilürelerin insülin direnci ve β hücresi fonksiyonu üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için HOMA kullanılmıştır [47]. HOMA, değişen derecelerde glukoz toleransı olan farklı etnik kökenli bireyleri kapsayan 150' yi aşkın epidemiyolojik çalışmada insülin direnci ve β hücresi fonksiyonunun bir kerelik ölçümü olarak kullanılmıştır [26]. Örneğin, Mexico City Çalışması' nda, normal ya da bozulmuş glukoz toleransı olan 1449 Meksikalıda HOMA kullanılarak β hücresi fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirilmiştir [48]. Çalışmada yer alan kişiler diyabet insidansını soruşturmak ve başlangıç β hücresi fonksiyonu ile insülin direnci arasındaki olası bir ilişkiyi incelemek için 3,5 yıl boyunca takip edilmiştir. 3,5 yılın sonunda, normal glukoz toleranslı kişilerin %4,4' ü diyabete ilerlerken bozulmuş glukoz toleranslı kişilerde bu rakam %23,4' tü. Diyabet gelişimi başlangıç anında daha yüksek HOMA-IR değeri ile ilişkiliydi. Bu çalışma, 5 dakika aralarla 3 örneğin ortalamasını almak yerine, HOMA1 denklemlerini ve tek bir glukoz/insülin çiftini kullanmıştır.

Normal kişilerde insülin duyarlılığının kestirilmesinde HOMA' nın açlık insülin konsantrasyonlarından daha iyi olmadığı öne sürülse de, normal kişilerde HOMA kullanımının zahmete değer olmasının çeşitli gerekçeleri bulunmaktadır. Normal popülasyonlarda insülin duyarlılığı ve β hücresi fonksiyonunu HOMA ile değerlendirmek şu iki nedenden dolayı yararlı olabilir: 1. HOMA, β hücresi fonksiyonu ve insülin duyarlılığının, anormal glukoz toleransı olan kişilerle karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır; 2. HOMA, gelecekte anormal glukoz toleransı gelişecek kişilerde izlem amaçlı verilerin toplanmasına olanak tanımaktadır [26].

2.3.10. HOMA MODELİNİN KULLANIMIYLA İLGİLİ UYARILAR

Farklı kültürler arası karşılaştırmalar: HOMA değerlerinin kültürler arası karşılaştırımı uygundur ancak sadece HOMA-%S değerinin daha düşük olmasından yola çıkarak bir popülasyonun diğer bir popülasyona göre anormal değerlere sahip olduğu sonucu çıkarılmamalıdır [26]. Normoglisemik bir popülasyondan elde edilen normal HOMA-%S değerlerinin, karşılaştırılan her bir grup içinde ortaya konması gerekmektedir. Örneğin, Mexico City Diyabet Çalışması' ndaki bozulmuş glukoz toleranslı (BGT) kişilerin (n=260) [48] insülin duyarlılığı (%S geometrik ortalaması: %45,1, SEM: %43,3-%47,0), İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışması' nda (IRAS) yer alan 352 kişinin insülin duyarlılığından (%S: 56,7, SEM: %54,8-%58,6) [49] daha düşüktür (ANOVA P < 0,001). Tek başına bu sonuçtan yola çıkarak, insülin direncinin, Mexico City' deki kişilerin BGT patofizyolojisinde, IRAS' dakilere göre, daha büyük rolü olduğu anlamı çıkabilir. Ancak bu iki popülasyonda BGT' li kişiler arasında insülin duyarlılığı incelendiğinde, bu iki grup arasında benzer bir oran bulunmuştur: IRAS çalışmasında 652 kişiye karşılık (%78, %76,2-%79,8) Mexico City çalışmasında 1634 kişi (%66,2, %65-%67,4) (ANOVA P<0,001). Bu popülasyonların her ikisinde insülin duyarlılığı BGT' li kişilerde %100' ün altında olsa da, buradan illa bir metabolik kusur olduğu sonucunu çıkarmak mümkün değildir, öte yandan böyle bir olasılık da dışlanamayacaktır [26]. Yardımcı kanıtlar, örneğin metabolik sendromun insülin dirençli gruplarla yakından ilişkili olması, azalmış insülin duyarlılığının bir risk göstergesi olduğu varsayımına destek oluşturacaktır [26].

İnsülin kullananlarda HOMA-%S' nin değerlendirilmesi: İnsülin tedavisi alanlarda insülin duyarlılığını değerlendirmek için HOMA kullanılabilir ancak kan örneklerinin, glukoz ve insülin konsantrasyonları kararlı durumda iken alındığından emin olmak şarttır [26]. Örneğin, kısa etkili bir insülin analogu yapıldıktan sonra HOMA-%S' i ölçmek anlamsız olacaktır çünkü tedavi anında glukoz düzeyi hızlıca düşüyor olacaktır. İlave bir sorun da subkütan yolla yapılan insülinin periferik dolaşıma girmesi ve bundan dolayı, portal dolaşıma salgılanan endojen insülin ile ilk geçiş metabolizmasına aynı derecede maruz kalmamasıdır. Sonuç olarak, modelde yer alan hepatik ekstraksiyona ilişkin varsayımlar ekzojen insülin alanlara uygulanamaz. HOMA' nın insülin alan kişilerde kullanımı konusunda geçerlilik çalışmalarına ihtiyaç vardır ve böyle durumlarda HOMA kullanımını inceleyen çalışmalar şu anda devam aşamasındadır.

İnsülin alanlarda HOMA-% β ' nin ölçümü: Ekzojen insülin alanlarda β hücresi fonksiyonunu değerlendirmek için insülin-glukoz HOMA modeli kullanılamaz [26]. Bu şartlar altında, plazma C peptid (endojen insülin salgılanmasını yansıtmaktadır) konsantrasyonlarını kullanan C-peptid HOMA modeli kullanılabilir ancak bu durumda bu modelin geçerlilik çalışması yapılmamıştır.

Salgılatıcı alanlarda HOMA-% β ' nin ölçümü: HOMA-% β , β hücresi aktivitesinin bir ölçümüdür, β hücresi sağlığının ya da patolojisinin değil [26]. HOMA, insülin salgılatıcı alan kişilerde kullanılabilir ancak sonuçların dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekmektedir. Örneğin, UKPDS çalışmasından gelen veriler sülfonilüre alan kişilerde 1 yıl sonra β hücresi fonksiyonunda önce bir artış (%46' dan %78' e) meydana geldiğini ve kararlı bir düşüşle bunun, 6. yılda %52' ye düştüğünü göstermiştir [47]. İlk yılda β hücresi fonksiyonunda görünürdeki iyileşme, tamamen sülfonilürelerin salgılatıcı etki mekanizmasını yansıtmaktadır; sonraki 5 yıl boyunca salgılatıcı alanlarla sadece diyet tedavisi görenlerin yıllık düşüş hızlarının benzerliği (%5' e karşı %4) tedaviyle β hücresi yetmezlik hızının düzelmediğini göstermektedir. Bu veriler β hücresi fonksiyonunun HOMA modelinin, β hücresi "sağlığından" çok, insülin salgısını yansıttığını göstermektedir.

2.3.11. HOMA' NIN UYGUN OLMAYAN KULLANIMI

Tek başına β hücresi fonksiyonunu bildirmek: HOMA, insülin ve glukozun bazal durumunu, direnç ve β hücresi fonksiyonu cinsinden taksim etmektedir. Modelden görülebileceği üzere, normal glukoz düzeyleri olan kişiler için HOMA çözümleri %100 β hücresi fonksiyonu ve %100 insülin duyarlılığı veya yüksek insülin duyarlılığına sahip zayıf, formda bir birey örneğinde %50 β hücresi fonksiyonu ve %200 insülin duyarlılığı da verebilir [26]. HOMA modeli bağlamında, her ikisi de uygun çözümlerdir; duyarlılık ikiye katlanmakta ve dolayısıyla β hücreleri normalin %50' si kadar çalışmaktadır. Diğer yandan, tek başına β hücresi verileri bildirildiğinde, yanlış şekilde β hücrelerinin yetmezlik içinde olduğu sonucuna varılabilir ki gerçek bunun tam tersidir, yani vücudun insülin duyarlılığı yüksek olduğu için insülin salgısı "uygun biçimde" düşmüş durumdadır [26].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma 1 Ocak 2014 ile 1 Haziran 2014 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuş kişilerin poliklinik kayıtları taranarak, açlık plazma glukozu ve açlık plazma insülini bakılmış hastalar incelenerek, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan toplam 54 kişi araştırma kapsamına alınarak yapılmıştır.

Çalışma için dahil edilme kriterleri: 18 - 65 yaş aralığında, diabetes mellitus tanısı olmayan kadın ya da erkek kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Glukoz metabolizmasını ve insülin düzeylerini etkileme olasılığı nedeniyle, şu hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır:

1. Kanser öyküsü olanlar ya da yeni tanı almış kanser hastaları,
2. Tiroid hastalığı olanlar,
3. Kronik böbrek hastalığı olanlar,
4. Karaciğer hastalığı olanlar (kronik hepatit, karaciğer sirozu vs...),
5. Kortikosteroid kullananlar,
6. Diabetik olmamasına rağmen başka bir nedenden dolayı metformin alanlar,
7. Akut ya da kronik kalp hastalığı olanlar,
8. Halen devam eden sistemik enfeksiyonu olanlar.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin herbirinin vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin yanısıra bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri kaydedilmiştir. Hastanemiz İç Hastalıkları polikliniğinde bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri Dünya Sağlık Örgütü' nün önerdiği protokole göre yapılmaktadır. Buna göre, bel çevresi, palpe edilebilen son kostanın alt kenarıyla iliak kanadın üst kısmı arasındaki orta nokta hizasından ölçülmektedir. Kalça çevresi, basenin (yani gluteal kasın) en geniş olduğu hizadan ölçülmektedir. Tüm ölçümler

esnemeyen bir mezura ile yere paralel olarak yapılmaktadır. Ölçülen bu değerlerden vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmada yer alan kişilerin tümünün biyokimyasal ölçümleri Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. İnsülin, electrochemiluminescence (ECLIA) yöntemini kullanan Elecsys Insulin Assay (Roche Diagnostics®, Mannheim, Almanya) ile venöz kanda çalışılmıştır. Bu testin sonuç aralığı 0,2-1000 mIU/L' dir (1,39-6945 pmol/L). Glukoz, heksokinaz-glukoz-6-fosfat dehidrogenaz yönteminin değiştirilmiş bir şekli olan GLUC yöntemini kullanan Siemens Dimension® Flex® reagent cartridge ile venöz kanda çalışılmıştır. Bu testin sonuç aralığı 0-500 mg/dL' dir (0-27,8 mmol/L). İnsülin direnci homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile açlık plazma glukozu ve açlık plazma insülininden hesaplanmıştır.

İnsülin direnci ile bel çevresi arasındaki ilişkiyi araştırmak için, Tabata ve ark.'ın çalışmasını [7] örnek alarak, kişileri bel çevresi uzunluğuna göre beş gruba böldük: <80 cm, 80-84 cm, 85-89 cm, 90-94 cm, ≥ 95 cm. Bu beş grup arasında insülin direnci ortalaması yönünden fark bulunup bulunmadığını belirlemek için varyans analizi (*Analysis of variance, ANOVA*) gerçekleştirdik.

İnsülin direnci ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmak için, Dünya Sağlık Örgütü'nün vücut kitle indeksi sınıflamasını örnek alarak, kişileri vücut kitle indeksi değerlerine göre üç gruba böldük: <25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥ 30 kg/m². Bu üç grup arasında insülin direnci ortalaması yönünden fark bulunup bulunmadığını belirlemek için varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirdik.

Bel/kalça oranı (BKO) ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi kadın ve erkeklerde ayrı ayrı araştırdık. Bu amaçla erkekleri ve kadınları iki gruba böldük (erkeklerde BKO <1,0 ve BKO $\geq 1,0$; kadınlarda BKO <0,90 ve BKO $\geq 0,90$) ve iki grup arasında insülin direnci yönünden fark bulunup bulunmadığını araştırdık.

Normal dağılıma uyan grupları karşılaştırmak için Student t testi, normal dağılıma uymayan grupları karşılaştırmak için non-parametrik testler kullandık (Mann Whitney testi). İki yönlü bir P değeri 0,05' in altındaysa ya da %95 güven aralıkları 1 değerini içermiyorsa sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu öne sürdük. Tüm istatistik hesaplamaları MedCalc Statistical Software sürüm 13.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belçika; <http://www.medcalc.org>; 2014) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

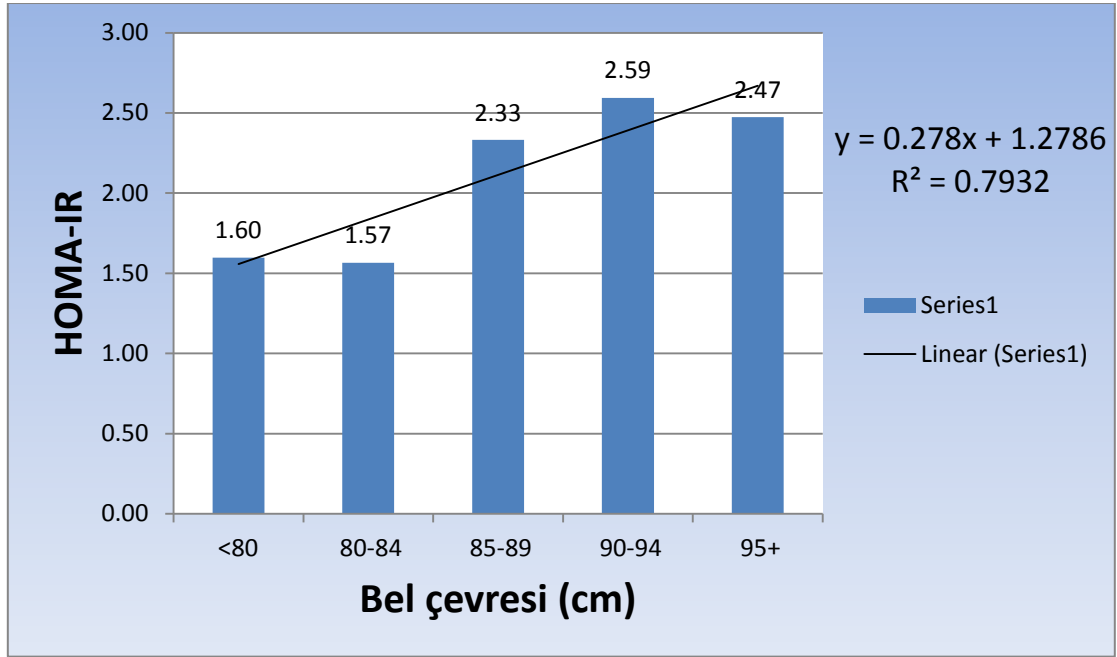
Çalışma, 33' ü (%61,1) kadın, 21' i (%38,9) erkek olmak üzere, toplam 54 kişi üzerinde yapılmıştır. Bu kişilerin yaş aralığı 27 ile 59 yıl arasında değişmiştir (ortalama: 40,4). Çalışmaya dahil edilen kişilerin özellikleri **tablo 5'** de verilmiştir.

Tablo 5 Çalışmada yer alanların özellikleri

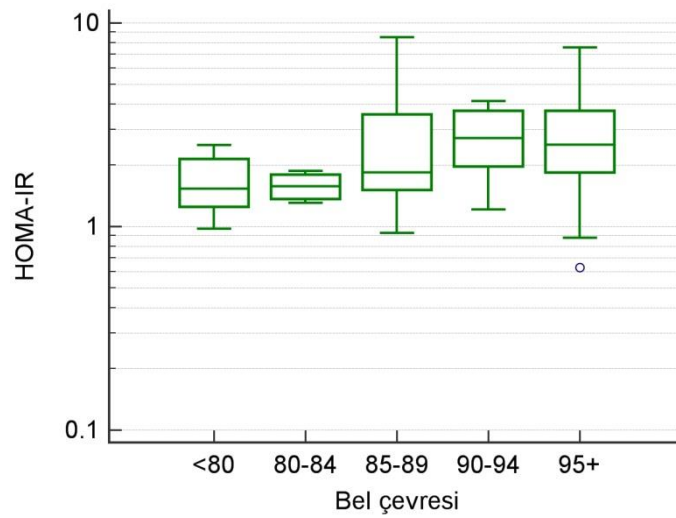
Değişken	Değer
Yaş ortalaması (SS)	40,4 (8,2)
Sistolik kan basıncı ortalaması (mm Hg) (SS)	118,5 (10,5)
Diyastolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması (SS)	68,2 (9,6)
Kreatinin klirensi (mL/dk) ortalaması (SS)	124,7 (43,8)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) ortalaması (SS)	29,8 (5,8)
Bel çevresi (cm) ortalaması (SS)	97,5 (11,3)
Kalça çevresi (cm) ortalaması (SS)	104,4 (13,7)
Bel kalça oranı ortalaması (SS)	0,9 (0,2)
Açlık plazma glukozu (mg/dL) medyan değeri (IQR)	92,5 (11,75)
Açlık plazma insülini (mIU/L) medyan değeri (IQR)	10,3(7,8)
HOMA-IR medyan değeri (IQR)	2,4 (1,9)

SS: Standart sapma; IQR: kuartiller arası aralık

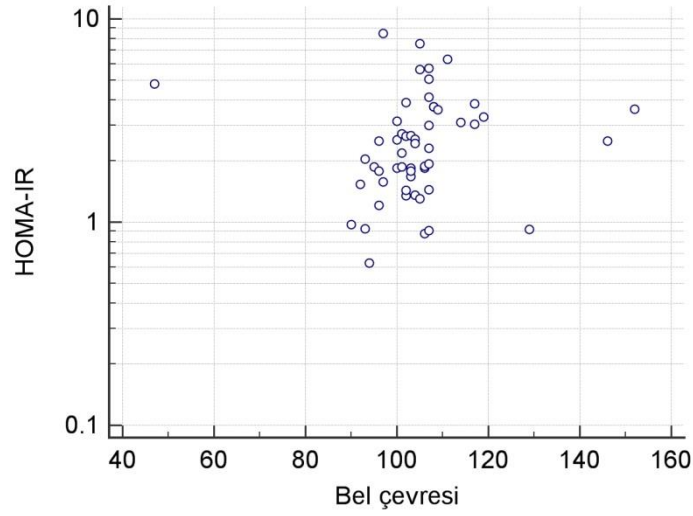
54 kişi bel çevresi ölçümlerine göre beş gruba bölündüğünde (<80 cm, 80-84 cm, 85-89 cm, 90-94 cm, ≥95 cm) grupların insülin direnci değerlerinin geometrik ortalaması sırasıyla 1,6, 1,57, 2,33, 2,59 ve 2,47 olarak bulunmuştur (**Şekil 2**). **Şekil 2'** de bel çevresi değerleri arttıkça HOMA-IR değerlerinin arttığı izlenimi oluşsa da (regresyon doğrusunun eğimi 0,278; regresyon katsayısı: 0,79) bu beş grup arasında insülin direnci açısından fark yoktu (ANOVA, F-ratio: 1,043; P değeri: 0,4; Levene testi negatif). HOMA-IR değerleri ile üç bel çevresi kategorisi arasındaki çoklu karşılaştırma grafiği **Şekil 3'** te gösterilmiştir. Doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile bel çevresi ölçümleri arasındaki Pearson korelasyon katsayısı r=0,09 olarak bulunmuştur (P=0,52, %95 güven aralığı -0,18 ile 0,34 arasında), yani korelasyon önemli ölçüde zayıftı. Korelasyonun saçılım grafiği **Şekil 4'** de gösterilmiştir.



Şekil 2. Bel çevresi kategorilerine göre HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalamaları.



Şekil 3. HOMA-IR değerleri (doğal logaritmaya dönüştürülmüş) ve bel çevresi (cm) kategorileri arasındaki çoklu karşılaştırma grafiği.



Şekil 4. HOMA-IR değerleri (doğal logaritmaya dönüştürülmüş) ile bel çevresi ölçümleri (cm) arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı.

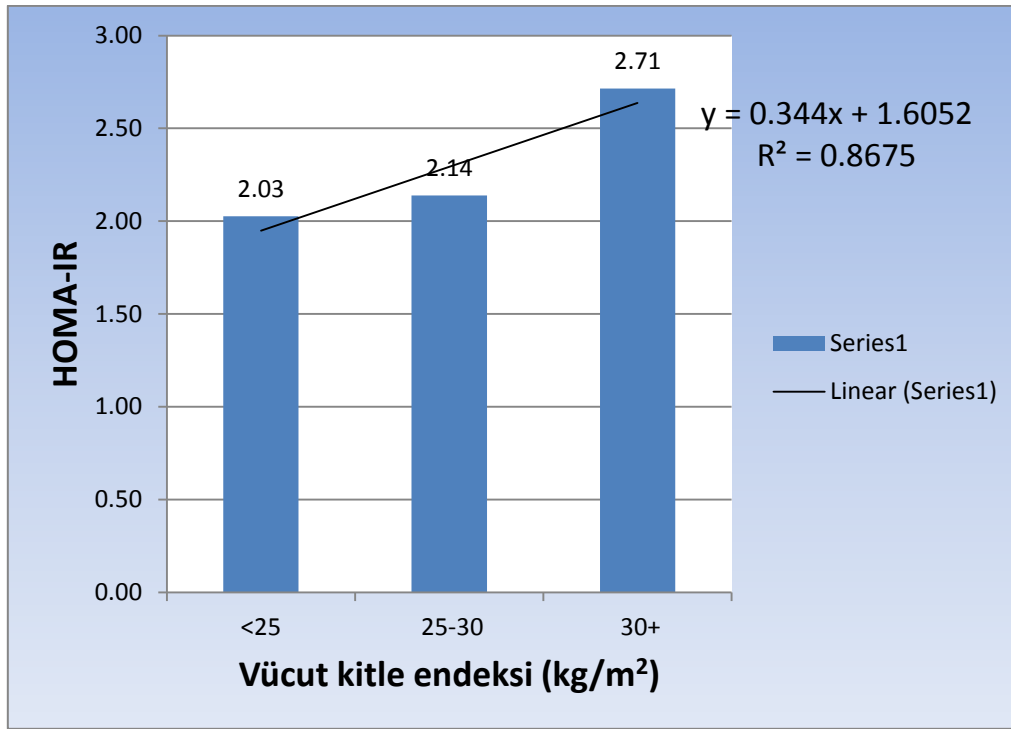
Kadınlar ve erkekler arasında bel çevresi ölçümleri, vücut kitle indeksi ve HOMA-IR değerleri açısından fark olup olmadığını araştırdık (**Tablo 6**). Kadın ve erkekler arasında HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (bağımsız örneklemeler için t testi, $P=0,55$, %95 güven aralığı -0,67 ile 1,23 arasında) erkeklerde bel çevresi ölçümleri kadınlardan daha büyüktü (102,8' e karşı 94,1 cm; $P=0,005$; %95 güven aralığı -14,6 ile -2,8 arasında) (**Tablo 6**). Vücut kitle indeksi değeri açısından kadınlar ve erkekler arasında farklılık yoktu (Mann Whitney testi, $P=0,1$).

Tablo 6 Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve HOMA-IR değerleri açısından erkek ve kadınların karşılaştırılması.

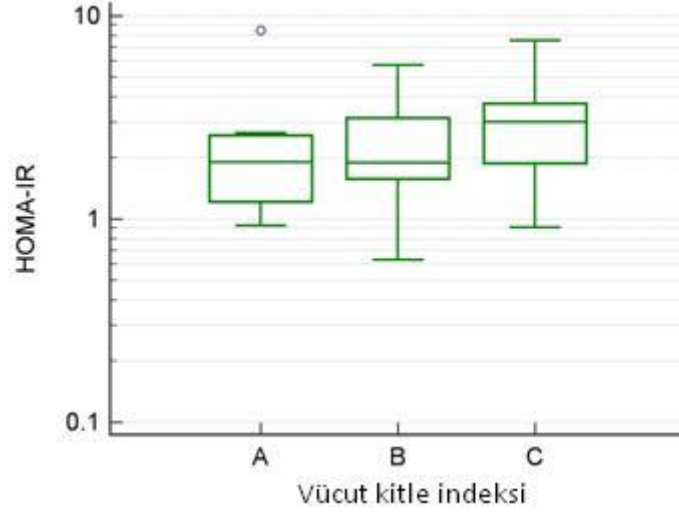
	Erkek	Kadın	P
Bel çevresi	102,8 ± 2	94,1 ± 2	0,005
Vücut kitle indeksi	30 ± 0,7	29,6 ± 1	0,1
HOMA-IR	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,3	0,55

Tablodaki değerler aritmetik ortalamalar ± SEM olarak verilmiştir (SEM: standart error of the mean).

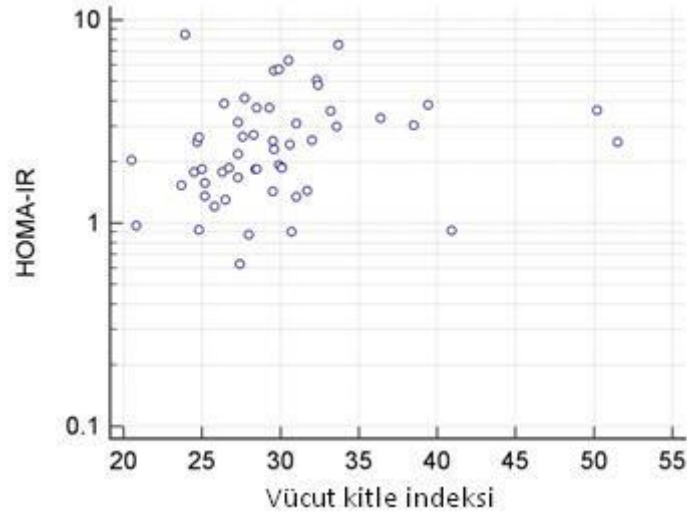
54 kişi vücut kitle indeksi değerlerine göre üç gruba göre bölündüğünde ($<25 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) grupların HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalaması sırasıyla 2,03, 2,14 ve 2,71 olarak bulunmuştur (Şekil 5). Bu üç grup karşılaştırıldığında HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu (ANOVA, F-ratio: 1,23, $P=0,3$; Levene testi negatif). HOMA-IR değerleri ile üç VKİ kategorisi arasındaki çoklu karşılaştırma grafiği Şekil 6' te gösterilmiştir. Doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile vücut kitle indeksi değerleri arasındaki Pearson korelasyon katsayısı $r=0,23$ olarak bulunmuştur ki ($P=0,1$, %95 güven aralığı -0,04 ile 0,47 arasında) bu iki değişken arasındaki korelasyonun önemli ölçüde zayıf olduğunu göstermektedir. Korelasyonun saçılım grafiği Şekil 7' de gösterilmiştir.



Şekil 5. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalamaları.



Şekil 6. HOMA-IR değerleri (doğal logaritmaya dönüştürülmüş) ve vücut kitle indeksi kategorileri arasındaki çoklu karşılaştırma grafiği (Grafikte A, B ve C sırasıyla 25 kg/m², 25-30 kg/m² ve ≥30 kg/m² kategorilerini temsil etmektedir).



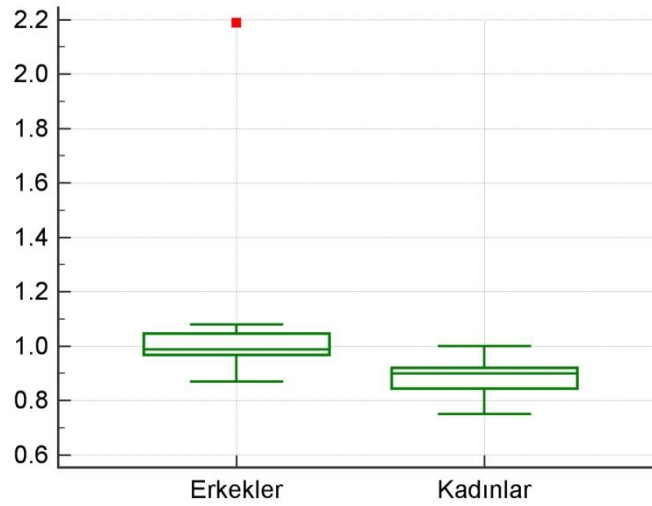
Şekil 7. Doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile vücut kitle indeksi değerleri arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı.

Tablo 7 Bel/kalça oranı açısından erkek ve kadınların karşılaştırılması.

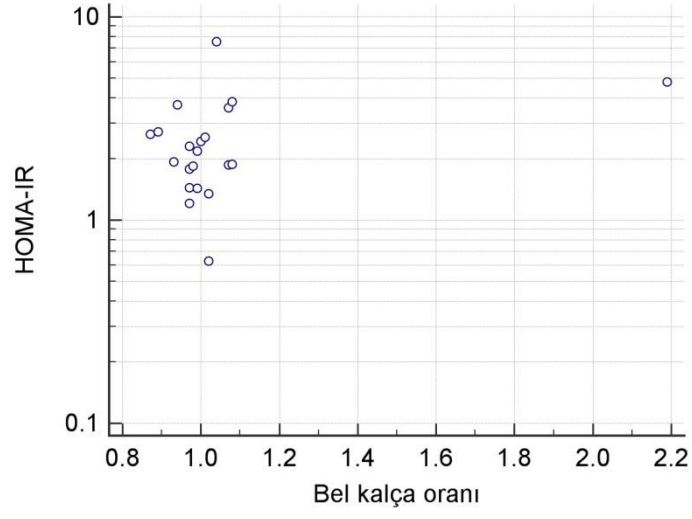
	Erkek	Kadın	P
Bel/kalça oranı	1 ± 0	0,89 ± 0	<0,0001

Tablodaki değerler aritmetik ortalamalar ± SEM olarak verilmiştir (SEM: standart error of the mean).

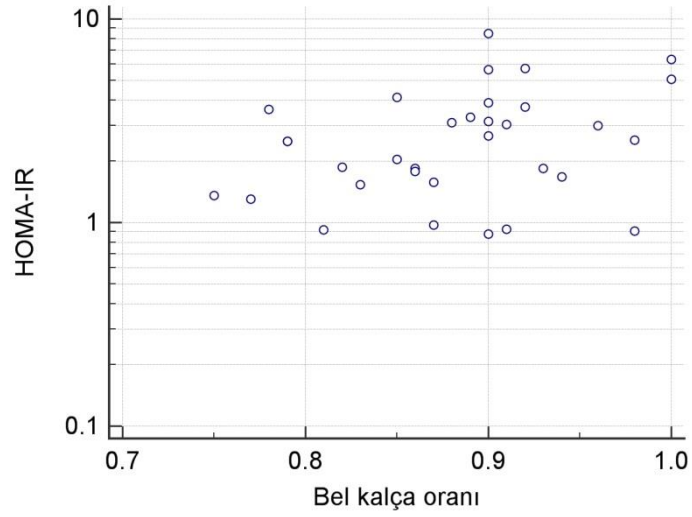
Erkek ve kadınlar arasında bel/kalça oranı (BKO) değeri açısından anlamlı farklılık mevcuttu (Mann Whitney testi, $P < 0,0001$) (**Tablo 7**). BKO değerleri ile HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiyi kadın ve erkeklerde ayrı ayrı araştırdık. Erkek ve kadınlarda BKO değerlerinin karşılaştırma grafiği **Şekil 8**' de gösterilmiştir. Erkeklerde BKO değeri ile doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değeri arasındaki korelasyon zayıftı ($r=0,3$, %95 güven aralığı -0,11 ile 0,67 arasında, $P=0,14$). Erkeklerdeki korelasyonun saçılım grafiği **Şekil 9**' da gösterilmiştir. Kadınlarda da BKO değeri ile doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değeri arasındaki korelasyon zayıftı ($r=0,3$, %95 güven aralığı -0,05 ile 0,6 arasında, $P=0,01$). Kadınlardaki korelasyonun saçılım grafiği **Şekil 10**' da gösterilmiştir.



Şekil 8. Erkek ve kadınlarda bel/kalça oranı değerlerinin karşılaştırma grafiği.

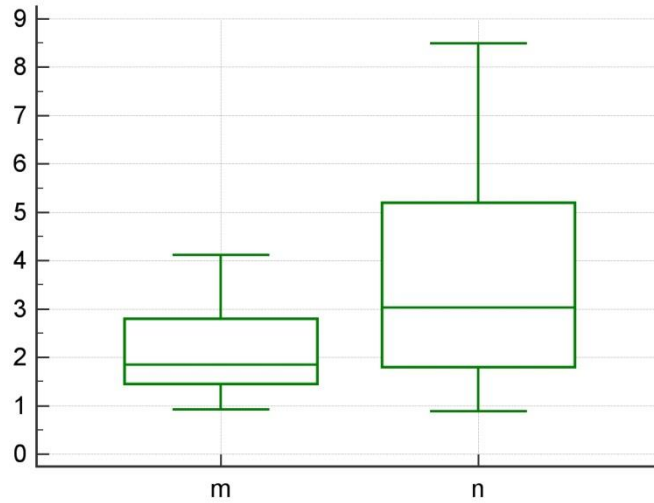


Şekil 9. Erkeklerde doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile bel/kalça oranı değerleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği.

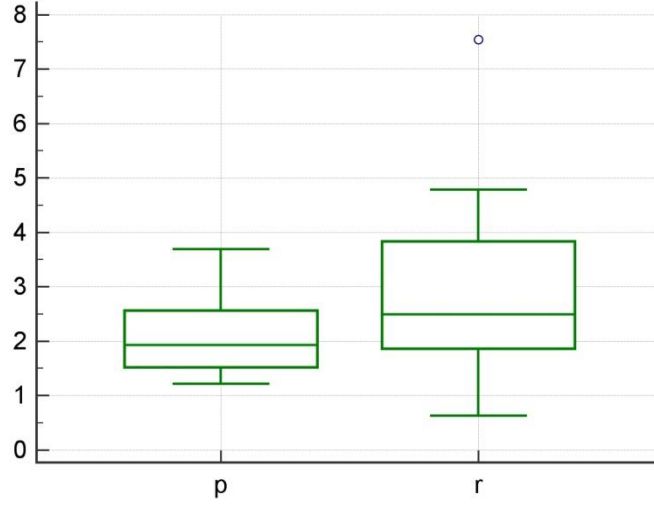


Şekil 10. Kadınlarda doğal logaritmaya dönüştürülmüş HOMA-IR değerleri ile bel/kalça oranı değerleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği.

Erkekleri ve kadınları kendi içinde iki gruba böldük ve belirli bir BKO değerinin üstünde ve altında HOMA-IR değerleri açısından fark bulunup bulunmadığını araştırdık. Dünya Sağlık Örgütü' nün bel/kalça oranı için önerdiği kesim noktalarının kadınlarda $\geq 0,85$, erkeklerde $\geq 0,90$ olmasına karşın, karşılaştırılan grupların dengeli dağılmasını (yani karşılaştırılan grupların birbirine yakın sayıda kişi içermesini) amaçlayarak kadınlarda $\geq 0,90$, erkeklerde $\geq 1,0$ değerlerini kesim noktaları olarak atadık. Bu kesim değerleriyle kadınları 16 ($<0,9$) ve 17 ($\geq 0,90$) kişilik iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında HOMA-IR değerleri yönünden anlamlı farklılık yoktu (Mann Whitney testi; $P=0,07$). Veri karşılaştırma grafiği **Şekil 11'** da gösterilmiştir. Erkeklerde 1,0 kesim noktası 11 ($<1,0$) ve 10 ($\geq 1,0$) kişilik iki grup oluşturmuştur. HOMA-IR değerleri açısından bu iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Mann Whitney testi; $P=0,3$). Veri karşılaştırma grafiği **Şekil 12'** de gösterilmiştir.



Şekil 11. Kadınlarda bel/kalça oranı için kesim değeri 0,90 olarak alındığında oluşan iki grubun HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması (m grubu: $<0,90$; n grubu $\geq 0,90$).



Şekil 12. Erkeklerde bel/kalça oranı için kesim değeri 0,10 olarak alındığında oluşan iki grubun HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması (p grubu: <0,10; r grubu ≥0,10).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsülin direncinin, bel çevresi, vücut kitle indeksi ya da bel/kalça oranı gibi basit, pratik ölçümlerle korelasyon içinde olduğunu bilmek önemlidir. Bu basit ölçümler normoglisemik bireylerde insülin direncinin öngörülmesini kolaylaştıracaktır ve bozulmuş glukoz toleransının henüz gelişmediği bir dönemde gelecekte ortaya çıkabilecek diyabeti önlemeye yönelik tedbirler alınmasına olanak sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasında normoglisemik kişilerde bel çevresi ile HOMA modeliyle hesaplanan insülin direnci arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmada yer alanlar bel çevresi ölçümlerine göre beş gruba (<80 cm, 80-84 cm, 85-89 cm, 90-94 cm, ≥95 cm) ayrıldığında gruplar arasında HOMA-IR değeri (HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalamaları bu beş grup için sırasıyla 1,6, 1,57, 2,33, 2,59 ve 2,47) açısından anlamlı fark yoktu (P=0,4). Literatürde ([5], [6], [7]) bel çevresinin HOMA-IR ile korelasyon gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Aradaki uyumsuzluğun bir ya da daha fazla nedeni olabilir. İlk, çalışmaya dahil ettiğimiz kişiler belirli bir zaman aralığında tek bir merkeze başvurmuş, yani dar bir çevreden gelen kişiler olmaları nedeniyle örneklem seçilimi eksikliği olabilir. İkinci olarak, yaş dar bir aralıkta (27-59) değişmiş olsa da, insülin direncinin, dolayısıyla HOMA-IR değerinin yaşla beraber değişme ihtimali istatistiksel analizlerde hesaba katılmamıştır. Örneklem sayısı yaş için düzeltme yapmaya izin vermedi. Yaş faktörü, sonuçlar üzerinde etkisi olan bir eş değişken olabilir ve düzeltilmemesi istatistiksel analiz sonuçlarını değiştirmiş olabilir. Üçüncü olarak, esasen visceral adipoziteyi ölçmek için kullandığımız bel çevresi ölçümü, çalışmaya dahil kişilerde bu özel yağ dokusu deposunun ölçümünü mutlak şekilde doğru olarak vermemiş olabilir. HOMA değeri ile bel çevresi arasındaki ilişki esasen insülin direnci ile visceral adipozite kitlesi arasındaki ilişkidir ve bu iki değişkenin ölçüm yöntemlerinin doğruluk derecesi iki değişken arasındaki ilişkiyi de etkileyecektir. Bel çevresi hem subkütan hem de intraabdominal yağdan oluşan total gövdesel yağı temsil etmektedir ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen total abdominal yağ kitlesiyle yakın korelasyon gösterdiğinden klinikte çoğu kez, abdominal yağın dolaylı bir belirteci olarak bel çevresi kullanılmaktadır. Abdominal (viseral) adipoz dokusu total subkütan adipoz dokusu deposu ya

da total adipoziteyle karşılaştırıldığında çok daha küçük boyutta olsa da, birçok çalışmada subkütan ya da total adipoz dokusu kitlesi değil, viseral adipoz dokusu insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler olaylar ile anlamlı biçimde ilişkili bulunmaktadır [2]. Bununla beraber, *obez olmayan* kişiler bel çevresindeki farklarla her zaman izahı mümkün olmayan kaydadeğer insülin duyarlılığı değişkenliği göstermektedir [1]. Belirli bir VKİ ve bel çevresi değerinde insülin duyarlılığında gözlenen değişkenliği abdominal yağ dağılımındaki farklılıkların açıklaması olasıdır [1]. Dahası, insülin duyarlılığı ve viseral yağ kitlesi arasında güçlü bir korelasyon gösteren aynı çalışmaların bir kısmı insülin duyarlılığının subkütan yağ kitlesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu da göstermektedir [1]. Gerçekte, insülin duyarlılığı ve bölgesel yağ depoları arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmaların sonuçlarında değişkenlikler mevcuttur. Bu durum, viseral yağ deposunun ölçümüyle bağlantılı teknik konular ve/veya bir yağ deposunun boyutu ile lipolitik aktivitesi arasındaki ilişkinin değişkenliğinden kaynaklanıyor olabilir [1]. Özetlersek, kimi bireylerde, aldığımız bel çevresi ölçümleri, insülin direncine “yol açan” yağ kitlesinin ya doğru ölçümünü vermemiştir ya da kimi bireylerde HOMA skoru gerçek insülin duyarlılığını yansıtamamıştır. Literatürde bel çevresi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan çalışmalar azdır. Yaşları 39 ile 60 arasında değişen 4800 Japon erkek üzerinde yapılan bir araştırmada [7] bel çevresi ile insülin direnci arasında güçlü, doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HOMA-IR değerlerinin hem geometrik ortalaması hem de olasılık oranları (odds ratio) bel çevresinin ölçümüyle orantılı olarak, kademeli bir şekilde artmıştır. Bireyler bel çevresine göre beş gruba (<80 cm, 80-84 cm, 85-89 cm, 90-94 cm, ≥95 cm) ayrıldığında HOMA-IR’ nin geometrik ortalamaları artan bel çevresiyle beraber kademeli olarak yükselmiştir. Çalışmada yer alan kişiler Japon Müdafaa Kuvvetleri’ nde (Self-Defense Forces) çalışan erkek memurlardır.. Buradaki çalışma topluluğunun, yaptıkları görev ve örneklemin seçilme şekli nedeniyle, hem bel çevresi hem de insülin direnci yönünden toplum genelinden farklılık göstermesi doğaldır. Bu çalışmada kadınlar yer almamıştır ve yaş dar bir aralıkta değişmiştir. Oral diyabet ilacı kullananlar da analize dahil edilmiştir fakat ilaç alanların HOMA-IR değerleri ilaç almayanlardan yine de daha yüksekti. Yaşları 18 ile 72 arasında değişen 2746 gönüllüyü (798 erkek) içeren başka bir kesitsel çalışmada [6] bel çevresinin HOMA-IR ile güçlü bir korelasyon içinde olduğu bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmada farklı antropometrik ölçümlerin (boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı) ve klinik pratikte kullanılan biyokimyasal testlerin (glukoz, insülin, lipidler ve leptin konsantrasyonları) insülin duyarlılığını ne kadar etkin bir şekilde öngörebileceği araştırılmış ve bel çevresinin, insülin direncini öngören bir gösterge olarak, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı ve toplam

vücut yağının diğer ölçümlerinden daha doğru sonuçlar verdiği ve tek başına insülin duyarlılığındaki değişikliğin %50' den fazlasını açıkladığı bulunmuştur [6]. Vücut kitle indeksi 18 ile 60 kg/m² arasında, bel çevresi 65 ile 150 cm arasında değişmekteydi. İnsülin duyarlılığı HOMA modeliyle hesaplanmış ve HOMA skorunun >3,99 olması insülin direnci varlığı olarak kabul edilmiştir. Kanada' da 185 sağlıklı erkek üzerinde yapılmış küçük bir kesitsel çalışmada [5] bel çevresi ölçümü ile açlık ve tokluk insülin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada açlık insülin düzeylerinin artan bel çevresi ölçümüyle birlikte yükseldiği bulunmuştur. Burada açlık hiperinsülinemisi, diyabetik olmayan bireylerde, insülin direncinin kaba bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Çalışmada yer alanlar koroner kalp hastalığı, diyabet, dislipidemi, endokrin bozukluklar için tedavi almayan, sigara kullanmayan, sedanter sağlıklı gönüllülerdi. Bu üç araştırma da normoglisemik sağlıklı bireylerde yapılmış ve üçünde de bel çevresi ve HOMA skoru arasında korelasyon saptanmıştır. Literatürde geçen çalışmalar temelinde bel çevresi ölçümü HOMA-IR değerini öngören bir gösterge olarak kullanılabilir. Türkiye' de bel çevresi ölçümü ve HOMA-IR arasındaki korelasyonun daha büyük ölçekli çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında HOMA ile hesaplanan insülin direnci değerleri ile vücut kitle indeksi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmada yer alanlar vücut kitle indeksine göre üç gruba (<25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥30 kg/m²) ayrıldığında gruplar arasında HOMA-IR değeri açısından anlamlı fark yoktu (grupların HOMA-IR değerlerinin geometrik ortalaması sırasıyla 2,03, 2,14 ve 2,71; P=0,3). Literatürde ([50], [51], [52]) vücut kitle indeksinin HOMA-IR ile korelasyon gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Bu tez çalışmasında farklı bir sonuç elde edilmiş olması farklı şekillerle açıklanabilir. İlk, çalışma grubu hem insülin direnci hem de vücut kitle indeksi açısından, genel toplumu yansıtan bir örneklem olmayabilir. İkinci olarak, HOMA modeli McAuley ve ark.' ın çalışmasında olduğu gibi, yağsız beden kitlesi için düzeltim yapmaya izin vermemektedir. Üçüncü olarak, yüksek VKİ değerlerine katkıda bulunanın yağ kitlesi mi yoksa iskelet kası mı olduğunu bilemememiz nedeniyle, vücut kitle indeksi adipozite kitlesini doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Dolayısıyla yüksek VKİ nedeniyle obez olarak sınıflandırılan bir kişi ile düşük VKİ nedeniyle non-obez olarak sınıflandırılan bir kişi arasında insülin direncine yol açan visceral yağ dokusu deposu açısından bir fark olmayabilir. Bu iddiayı destekler şekilde, VKİ değerleri normal sınırlar içerisinde ya da hafifçe aşırı kilolu kişilerde insülin direncinin ortaya çıktığını gösteren yayınlar mevcuttur [2]. Literatürde insülin direnci ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. İnsülin direncinin Bergman' ın minimal modeli ile

hesaplandığı Garcia-Estevez ve ark.'ın kesitsel bir çalışmasında [50] vücut kitle indeksi ve insülin duyarlılığı arasında hiperbolik bir ilişki bulunmuştur: VKİ arttıkça insülin direncinin şiddeti artmakta, VKİ=29 kg/m² değerinin üzerindeyse artış yavaşlama eğilimine girmektedir. Bu çalışma, *normal oral glukoz toleranslı* 87 sağlıklı kişi (42 erkek ve 45 kadın) üzerinde yapılmıştır. Tümü sedanter bir yaşam tarzına sahipti ve yaş 55' in altındaydı. Çalışmada yer alanların ailesinde tip 2 diyabet öyküsü yoktu. VKİ geniş bir aralıkta değişmiş (18,1 kg/m² - 43,6 kg/m²) ve yaş ile insülin duyarlılığı arasında korelasyon saptanmıştır. Ying-Li Liao ve ark.'ın çalışmasında [51], HOMA değerinin bel çevresi, VKİ, kalça çevresi ve trigliserit düzeyleriyle güçlü, pozitif bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Çalışma yaşları 30-75 arasında değişen, tip 2 diyabet tanılı, 6 aydan uzun süredir gliklazid ve metformin almakta olan 1356 Çinli birey üzerinde yapılmıştır. Böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği olanlar, gebeler ve emzirenler çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışma, yukarıdakinden farklı olarak, insülin direncini HOMA modeli ile hesaplamıştır. Çalışmada ek olarak, bel çevresinin, tip 2 diyabette insülin direncini öngörmeye, VKİ' den daha iyi bir gösterge olduğu da gösterilmiştir. Toplum genelinde insülin direncini saptayacak en uygun yöntemi belirlemek için gerçekleştirilmiş diğer bir çalışmada [52] insülin duyarlılığı ile en güçlü korelasyonu gösteren değişkenler açlık insülin düzeyi, açlık trigliserit düzeyleri, bel çevresi ve VKİ olarak bulunmuştur. İnsülin duyarlılığı öglisemik insülin klempisi yöntemi ile hesaplanmıştır ve çalışma *normoglisemik* kişiler (n=178) üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada, insülin direnci hesaplanırken, yağsız beden kitlesi için düzeltim yapıldığında, VKİ ile insülin duyarlılığı indeksi arasındaki korelasyon zayıflamıştır (0,59' dan 0,41' e düşüş). Benzer şekilde, aynı düzeltme sonrası, insülin duyarlılığı ile bel çevresi arasındaki korelasyon da bir derece zayıflamıştır (0,55' den 0,43' e düşüş). Bu tez çalışmasında vücut kitle indeksi ile HOMA-IR arasında zayıf bir ilişki bulunmuş olması insülin direnci yüksek bireylerin taranmasında vücut kitle indeksinin düşük prediktif değeri olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, kesin bir sonuca varmak için, daha büyük ölçekli araştırmalarda bu ilişkinin daha detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Bel/kalça oranı ile insülin direnci arasındaki ilişkiye baktığımızda, bu tez çalışmasında bu iki değişken arasında zayıf bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Çalışmada yer alanlar, kadın ve erkekler ayrı ayrı olmak üzere, bel/kalça oranına göre iki gruba (erkeklerde BKO <1,0 ve BKO ≥1,0; kadınlarda BKO <0,90 ve BKO ≥0,90) bölündüğünde, gruplar arasında HOMA-IR değeri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yukarıda adı geçen McAuley ve ark.'ın çalışmasında da [52], bel/kalça oranının (BKO) öglisemik insülin klempisi ile hesaplanan insülin duyarlılığı ile korelasyonu zayıftı (bel/kalça oranı ile Mbwl ve Mffm/l

arasındaki çarpım momenti korelasyon katsayıları sırasıyla -0,26 ve -0,24). Bir diğer çalışmada, Stumvoll ve ark. [45] bir oral glukoz tolerans testi sırasında yaş, VKİ, BKO ve glukoz ve insülin düzeylerinin insülin duyarlılığını öngörüp öngöremediğini belirlemeyi amaçlamıştır. Bu çalışma sağlıklı, non-diabetik 104 (39 erkek, 65 kadın) gönüllüyü içermiştir ve insülin duyarlılığı hiperglisemik ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp yöntemleri ile ölçülmüştür. Yaş 21 ile 58 arasında, VKİ 19,7 kg/m² ile 45,8 kg/m² arasında, BKO 0,67 ile 1,03 arasında değişmiştir. 65 kişi normal glukoz toleransına, kalanlar ise bozulmuş glukoz toleransına sahipti. Bu çalışmada Ins₁₂₀ (OGTT' de ikinci saat insülin değeri) ve VKİ metabolik klirens hızı (MKH) ve insülin duyarlılığı indeksi (İDE) ile korelasyon gösterirken yaş ve BKO' nun metabolik klirens hızı ve insülin duyarlılığı indeksi ile korelasyonu zayıftı (korelasyon katsayıları r: Ins₁₂₀ ile MKH arasında r=-0,62; Ins₁₂₀ ile İDE arasında r=-0,62; VKİ ile MKH arasında r=-0,67; VKİ ile İDE arasında r=-0,66; yaş ile MKH arasında -0,29; yaş ile İDE arasında r=-0,29; BKO ile MKH arasında -0,46; BKO ile İDE arasında r=-0,43; yaş için korelasyonda P<0,01, diğer korelasyonlarda P<0,0005). Bu çalışmada ne VKİ, ne BKO ne de yaş β hücresi fonksiyonu ile korelasyon göstermekteydi. Hotamışlıgil ve ark.' ın çalışmasında 18 sağlıklı (kontrol) ve 19 obez premenopozal kadından alınan adipoz dokularında tümör nekroz faktörü-α (TNA-α) mRNA üretim biçimlerini incelemiş ve obez kişilerin zayıf kontrollere nazaran yağ dokusunda 2,5 kat daha fazla TNA-α mRNA ürettiğini göstermiştir [53]. İnsülin direncinin dolaylı bir ölçütü olan hiperinsülinemi ile yağ dokusundaki TNA-α mRNA üretim düzeyleri arasında güçlü, pozitif bir korelasyon saptanmıştır (P<0,001). Hiperinsülineminin derecesi ile yağ dokusundaki TNA-α mRNA düzeyleri arasındaki güçlü ilişkiye karşın bu çalışmada, bel/kalça oranları, açlık plazma glukozu ya da plazma kolesterol düzeyleri ile yağ dokusundaki TNA-α mRNA üretimi arasında hiçbir korelasyon saptanmamıştır. Bu tez çalışması ile yukarıdaki üç çalışmanın ([45], [52], [53]) sonuçlarının uyumlu olması bel/kalça oranı ile insülin direnci arasında bir ilişki bulunmadığını göstermektedir. Bölgesel yağ birikiminin obez kişilerde insülin direnci ve insülin bağımlı olmayan diyabet için artmış risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [53]. Bel/kalça oranı ölçümü ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki bulunmayışını açıklamak güçtür. Bu sonucun büyük ölçekli çalışmalarda daha fazla incelenmesi gerekmektedir.

6. ÖZET

Giriş: Obezite, özellikle de visceral obezite, insülin direnciyle pozitif bir şekilde ilişkilidir. Obezitenin pratik ölçümleri olan vücut kitle indeksi, bel çevresi ve bel kalça çevresi oranı ile insülin direnci arasındaki ilişki Türkiye’ de daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışma adipozitenin belirli antropometrik ölçümleri ile insülin direnci arasındaki ilişkileri daha önce bir İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuş bir toplulukta retrospektif olarak incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler: Çalışma analizi 1 Ocak 2014 ile 1 Haziran 2014 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuş kişilerin tıbbi verileri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın giriş kriterlerini karşılayan 33’ ü kadın, 21’ i erkek olmak üzere toplam 54 kişi mevcuttu. Bu kişilerin yaş aralığı 27 ile 59 yıl arasında değişmiştir. Homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) yöntemi kullanılarak, açlık plazma glukozu ve açlık plazma insülini konsantrasyonlarından insülin direnci hesaplanmıştır. Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı ölçümleri ile HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyonu araştırdık. Ayrıca kişiler vücut kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranına göre ayrı gruplara bölündüğünde bu gruplar arasında insülin direnci yönünden anlamlı bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: HOMA-IR yöntemiyle hesaplanan insülin direnciyle adipozitenin antropometrik ölçümleri arasında bir ilişki saptamadık. Kişiler bel çevresine göre beş gruba (<80 cm, 80-84 cm, 85-89 cm, 90-94 cm, ≥ 95 cm) bölündüğünde, vücut kitle indeksine göre üç gruba (<25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) bölündüğünde ve kadın ve erkekler ayrı ayrı olmak üzere bel/kalça oranına göre iki gruba (erkeklerde BKO <1,0 ve BKO $\geq 1,0$; kadınlarda BKO <0,90 ve BKO $\geq 0,90$) bölündüğünde, gruplar arasında HOMA-IR değeri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Obeziteyi ölçümlemek için antropometrik yöntemler kullanıldığında, HOMA-IR yöntemiyle hesaplanan insülin direnci ile bel çevresi, vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı değerleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

7. ABSTRACT

Introduction: Obesity, particularly visceral obesity, is positively related to insulin resistance. The relationship between waist circumference, body mass index and waist-hip ratio, which are practical measures of obesity, and insulin resistance has not been previously examined in Turkey. This study aims to retrospectively investigate the relationships between insulin resistance and certain anthropometric measures of obesity in patients who previously visited an internal medicine outpatient clinic.

Methods: Study analysis was conducted using the clinical data of subjects who visited an internal medicine outpatient clinic of Maltepe University Faculty of Medicine Hospital between January 1st, 2014 and June 1st, 2014. There were total 54 subjects (33 females, 22 males) meeting the inclusion criteria for the study. Age ranged from 27 to 59 years. Fasting plasma glucose and fasting plasma insulin concentrations were available for all study subjects and from these values were calculated insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) method. We examined the correlation between HOMA-IR scores and clinical measures of obesity, i.e., waist circumference, body mass index and waist-hip ratio values. We assigned study subjects to prespecified groups for each measure of obesity and then compared these groups in terms of HOMA-IR scores.

Results: There was no association between the insulin resistance estimated by HOMA model, and anthropometric measures of obesity. When the study subjects are divided into 5 groups according to waist circumference (<80 cm, 80-84 cm, 85-89 cm, 90-94 cm, ≥ 95 cm), into 3 groups according to body mass index (<25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) and males and females separately into 2 groups according to waist-hip ratio (for males WHR <1,0 and WHR $\geq 1,0$ and for females WHR <0,90 and WHR $\geq 0,90$) we found no significant difference between these groups with respect to HOMA-IR scores.

Conclusion: When anthropometric methods are used for the measurement of obesity, HOMA-IR score is not associated with measures of waist circumference, body mass index or waist-hip ratio.

8. KAYNAKÇA

- [1] J. M. Miles ve M. D. Jensen, «Counterpoint: Visceral Adiposity Is Not Causally Related to Insulin Resistance,» *Diabetes Care*, cilt 28, no. 9, pp. 2326-2328, 2005.
- [2] H. E. Lebovitz ve M. A. Banerji, «Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance,» *Diabetes Care*, cilt 28, no. 9, pp. 2322-2324, 2005.
- [3] G. M. Reaven ve A. Laws, *Insulin resistance: the metabolic syndrome X*, Totowa, New Jersey; pp. 51-72: Humana Press Inc, 1999.
- [4] R. F. Kushner ve D. H. Bessesen, *Treatment of the obese patient (Contemporary endocrinology)*, pp. 121-144: Humana Press Inc, 2007.
- [5] I. Lemieux, A. Pascot, C. Couillard, B. Lamarche, A. Tchernof, N. Alméras, J. Bergeron, D. Gaudet, G. Tremblay, D. Prud'homme, A. Nadeau ve J. P. Després, «Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?,» *Circulation*, cilt 102, pp. 179-184, 2000.
- [6] H. Wahrenberg, K. Hertel, B. M. Leijonhufvud, L. G. Persson, E. Toft ve P. Arner, «Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study,» *BMJ*, cilt 330, pp. 1363-1364, 2005.
- [7] S. Tabata, S. Yoshimitsu, T. Hamachi, H. Abe, K. Ohnaka ve S. Kono, «Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men,» *BMC Endocrine Disorders*, cilt Vol 9, p. Makale 1, 2009.
- [8] P. Björntorp, *International Textbook of Obesity*, İngiltere; pp. 3-21: John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

- [9] D. W. Haslam ve W. P. James, «Obesity,» *Lancet*, cilt 366, pp. 1197-1209, 2005.
- [10] J. L. Kuk, P. T. Katzmarzyk, M. Z. Nichaman ve ark, «Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men,» *Obes Res*, cilt 14, pp. 336-341, 2006.
- [11] W. H. Organization, «Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98.1».
- [12] A. Geliebter, D. Atalayer, L. Flancbaum ve C. D. Gibson, «Comparison of Body Adiposity Index (BAI) and Body Mass Index (BMI) with Estimations of % Body Fat in Clinically Severe Obese Women,» *Obesity (Silver Spring)*, cilt 21, pp. 493-498, 2013.
- [13] D. S. Freedman, J. Thornton, F. Xavier Pi-Sunyer, S. B. Heymsfield, J. Wang, R. N. Pierson Jr, H. M. Blanck ve D. Gallagher, «The body adiposity index (hip circumference ÷ height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference,» *Obesity (Silver Spring)*, cilt 20, pp. 2438-2444, 2012.
- [14] M. B. Snijder, M. Visser, J. M. Dekker ve ark., «The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry,» *Int J Obes Relat Metab Disord*, cilt 26, pp. 984-993, 2002.
- [15] Y. Orhan ve A. Bozbora, *Obezite*, pp. 57-58: İstanbul Tıp Kitabevi, 2008.
- [16] L. Pénicaud, P. Ferré, J. Terretaz, M. F. Kinebayan, A. Leturge, E. Doré, J. Girard, B. Jeanrenaud ve L. Picon, «Development of obesity in Zucker rats. Early insulin resistance in muscles but normal sensitivity in white adipose tissue,» *Diabetes*, cilt 36, pp. 626-631, 1987.
- [17] American Heart Association, *Overweigh and Obesity Statistics - 2009 Update*.
- [18] R. A. DeFronzo, J. D. Tobin ve R. Andres, «Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance,» *Am J Physiol*, cilt 237, pp. E214-E223, 1979.

- [19] «American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Insulin Resistance,» *Diabetes Care*, cilt 21, pp. 310-314, 1998.
- [20] S. W. Shen, G. M. Reaven ve J. W. Farquar, «Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes,» *J Clin Invest*, cilt 49, pp. 2151-2160, 1970.
- [21] Y. Harano, S. Ohgaku, H. Hidaka, K. Haneda, R. Kikkawa, Y. Shigeta ve H. Abe, «Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity,» *J Clin Endocrinol Metab*, cilt 45, pp. 1124-1127, 1977.
- [22] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. R. Bowden ve C. Cobelli, «Quantitative estimation of insulin sensitivity,» *Am J Physiol*, cilt 236, pp. E667-E667, 1979.
- [23] E. Bonora, P. Moghetti, C. Zancanaro, M. Cigolini, M. Querena, V. Cacciatori, A. Corgnati ve M. Muggeo, «Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests and euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies,» *J Clin Endocrinol Metab*, cilt 68, pp. 374-378, 1989.
- [24] D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher ve R. C. Turner, «Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man,» *Diabetologia*, cilt 28, pp. 412-419, 1985.
- [25] R. Bergman, Y. Ider, C. Bowden ve C. Cobelli, «Quantitative estimation of insulin sensitivity,» *Am J Physiol*, cilt 236, pp. E667-E677, 1979.
- [26] T. M. Wallace, J. C. Levy ve D. R. Matthews, «Use and Abuse of HOMA Modeling,» *Diabetes Care*, cilt 27, pp. 1487-1495, 2004.
- [27] R. C. Turner, R. R. Holman, D. Matthews, T. D. Hockaday ve J. Peto, «Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations,» *Metabolism*, cilt 28, pp. 1086-1096, 1979.
- [28] R. C. Turner, N. W. Oakley ve J. D. Nabarro, «Control of basal insulin secretion, with

- special reference to the diagnosis of insulinomas,» *Br Med J*, cilt 2, pp. 132-135, 1971.
- [29] R. C. Turner, J. A. Grayburn, G. B. Newman ve J. D. Nabarro, «Measurement of the insulin delivery rate in man,» *J Clin Endocrinol*, cilt 33, pp. 279-286, 1971.
- [30] R. N. Bergman ve R. J. Bucolo, «Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance,» *Am J Physiol*, cilt 227, pp. 1314-1322, 1974.
- [31] D. R. Matthews, A. S. Rudenski, M. A. Burnett, P. Darling ve R. C. Turner, «The half-life of endogenous insulin and C-peptide in man assessed by somatostatin suppression,» *Clin Endocrinol Oxf*, cilt 23, pp. 71-79, 1985.
- [32] G. A. J. Reichard, A. G. Jacobs, P. Kimbel, N. J. Hochella ve S. Weinhouse, «Blood glucose replacement rates in normal and diabetic humans,» *J Appl Physiol*, cilt 16, pp. 789-795, 1961.
- [33] N. Forbath ve G. J. Hetenyi, «Glucose dynamics in normal subjects and diabetic patients before and after a glucose load,» *Diabetes*, cilt 15, pp. 778-789, 1966.
- [34] J. C. Levy, D. R. Matthews ve M. P. Hermans, «Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter),» *Diabetes Care*, cilt 21, pp. 2191-2192, 1998.
- [35] A. S. Rudenski, D. R. Matthews, J. C. Levy ve R. C. Turner, «Understanding “insulin resistance”: both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes,» *Metabolism*, cilt 40, pp. 908-917, 1991.
- [36] T. M. Wallace, J. C. Levy ve D. R. Matthews, «An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomised study,» *Diabet Med*, cilt 21(6), pp. 568-576, 2004.
- [37] D. C. Robbins, L. Andersen, R. Bowsher, R. Chance, B. Dineson, B. Frank, R. Gingerich, D. Goldstein, H. M. Widemeyer, S. Haffner, C. N. Hales, L. Jarett, K. Polonsky, D. Porte, J. Skyler, G. Webb ve K. Gallagher, «Report of the American Diabetes Association’s task force on standardization of the insulin assay,» *Diabetes*, cilt 45, pp. 242-256, 1996.

- [38] J. Levy, R. Morris, M. Hammersley ve R. Turner, «Discrimination, adjusted correlation, and equivalence of imprecise tests: application to glucose tolerance,» *Am J Physiol (United States)*, cilt 2, pp. E365-E375, 1999.
- [39] E. Bonora, G. Targher, M. Alberichie, R. C. Bonadonna, F. Saggianni, M. B. Zenere, T. Monauni ve M. Muggeo, «Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity,» *Diabetes Care*, cilt 2000, pp. 57-63, 2000.
- [40] M. Emoto, Y. Nishizawa, K. Maekawa, Y. Hiura, H. Kanda, T. Kawagishi, T. Shoji, Y. Okuno ve H. Morii, «Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas,» *Diabetes Care*, cilt 22, pp. 818-822, 1999.
- [41] D. A. Garcia-Estevez, D. Araujo-Vilar, G. Fiestras-Janeiro, A. Saavedra-Gonzalez ve J. Cabezas-Cerrato, «Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices,» *Horm Metab Res*, cilt 35, pp. 13-17, 2003.
- [42] J. P. Hosker, D. R. Matthews, A. S. Rudenski, M. A. Burnett, P. Darling, E. G. Bown ve R. C. Turner, «Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man,» *Diabetologia*, cilt 28, pp. 401-411, 1985.
- [43] M. P. Hermans, J. C. Levy, R. J. Morris ve R. C. Turner, «Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes,» *Diabetes*, cilt 48, pp. 1779-1786, 1999.
- [44] A. Katsuki, Y. Sumida, E. C. Gabazza, S. Murashima, M. Furuta, R. Araki-Sasaki, Y. Hori, Y. Yano ve Y. Adachi, «Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes,» *Diabetes Care*, cilt 24, pp. 362-365, 2001.
- [45] M. Stumvoll, A. Mitrakou, W. Pimenta, T. Jenssen, H. Yki-Jarvinen, T. Van Haefen, Y. Hori, Y. Yano ve Y. Adachi, «Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin

- release and insulin sensitivity.,» *Diabetes Care*, cilt 23, pp. 295-301, 2000.
- [46] J. C. Levy, A. Rudenski, M. Burnett, R. Knight, D. R. Matthews ve R. C. Turner, «Simple empirical assessment of beta-cell function by a constant infusion of glucose test in normal and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects,» *Diabetologia*, cilt 34, pp. 488-499, 1991.
- [47] «UKPDS Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease,» *Diabetes*, cilt 44, pp. 1249-1258, 1995.
- [48] S. M. Haffner, E. Kennedy, C. Gonzalez, M. P. Stern ve H. Miettinen, «A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study,» *Diabetes Care*, cilt 19, pp. 1138-1141, 1996.
- [49] L. E. Wagenknecht, E. J. Mayer, M. Rewers, S. Haffner, J. Selby, G. M. Borok, L. Henkin, G. Howard, P. J. Savage, M. F. Saad, R. N. Bergman ve R. Hamman, «The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) objectives, design, and recruitment results,» *Ann Epidemiol*, cilt 5, pp. 464-472, 1995.
- [50] D. A. Garcia-Estevez, D. Araujo-Vilar, A. Saavedra-Gonzalez, G. Fiestras-Janeiro ve J. Cabezas-Cerrato, «Analysis of the Relationship Between Body Mass Index, Insulin Resistance, and Beta-Cell Function: A Cross-Sectional Study Using the Minimal Model,» *Metabolism*, cilt 53, no. 11, pp. 1462-1466, 2004.
- [51] Y.-L. Liao, S.-C. Lin ve C.-H. Hsu, «Waist circumference is a better predictor than body mass index of insulin resistance in type 2 diabetes,» *Int J Diabetes & Metab*, cilt 19, pp. 35-40, 2011.
- [52] K. A. McAuley, S. M. Williams, J. I. Mann, R. J. Walker, N. J. Lewis-Barned, L. A. Temple ve A. W. Duncan, «Diagnosing Insulin Resistance in the General Population,» *Diabetes Care*, cilt 24, pp. 460-464, 2001.
- [53] G. S. Hotamışlıgil, P. Arner, J. F. Caro, R. L. Atkinson ve B. M. Spiegelman, «Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance,» *J Clin Invest*, cilt 95, pp. 2409-2415, 1995.