

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**GLİKOZ TOLERANS DURUMUNUN
ARAŞTIRILMASINDA ERKEN İNSÜLİN
SALGI FAZININ DEĞERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Ü.Deniz Suna



İstanbul - 1990

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Cem'i Demirođlu ve Prof.Dr.Nuran Akman olmak üzere tüm hocalarıma, özellikle tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımını gördüğüm hocam Sayın Prof.Dr.H.Hüsrev Hatemi ve Prof.Dr.Çetin Demirođlu'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
İnsülin Sentezi ve Salınımı	3
Beta Hücresinin Glikozla Uyarılması	4
Beta Hücresinin Glikoz Dışı Uyarılması	5
Obezitede İnsülin Salınımı	7
Diabetes Mellitus'ta İnsulin Salınımı	8
NIDDM'un Patogenezi	8
METOD VE MATERYAL	10
BULGULAR	13
TARTIŞMA	27
SONUÇ	38
ÖZET	40
KAYNAKLAR	42

GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun zamandır yetersiz insulin sekresyonunun NIDDM da primer sebep olarak gösterilmesine karşın son yıllarda NIDDM'un multipl defektlerle karakterize heterojen bir bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. İnsülin sekresyonundaki bozukluk dışında diğer patogenetik faktörlerden biri insülin rezistansıdır. İnsülinrezistansı, hem karaciğer hem de periferik dokularda (yağ ve kas dokusu) lokalizedir. diğer önemli bir faktörde hücre düzeyinde olan reseptör ve post-reseptör defektleridir.

NIDDM'lu hastalarda İV ve oral glikoza plazma insülin cevabı oldukça değişkendir. Ancak belli eğilimler gözlenmektedir. Açlık hiperglisemisi olan hastaların çoğunluğunda oral ve İV glikoza cevap yetersizdir. Bu yetersizlik en çok oral glikoz tolerans testinin erken fazında (0-60 dak) ve intravenöz glikoz tolerans testinin 0-10 dakikaları arasında belirgindir. Açlık hiperglisemisi ciddi şekilde artan hastalarda hem erken hem de geç faz insülin sekresyonu gittikçe azalır. Yapılan çalışmalar, açlık hiperglisemisi saptanmış hastalarda plazma insülin cevabının azalmış olduğunu ancak bunun kural olmadığı göstermektedir.

Yetersiz insülin sekresyonunun "Azalmış glikoz toleransı" (İGT=impaired glucose tolerance) patogenezinin katkısı daha az açıklanabilmiştir. Cerasi ve arkadaşları(1,2) gibi bazı araştırmacılar da erken insülin cevabındaki yetersizliğin İGT'de saptanabilen en erken lezyon olduğu-

nu öne sürmüşlerdir. Çok sayıda araştırıcıda normal veya biraz yükselmiş insülin salınımını göstermişlerdir(3,4,5).

Bu çalışmada, NIDDM'de glikoz intoleransına katkıda bulunduğu bilinen patogenetik faktörlerden erken insülin salınımındaki yetersizliği göstermek istedik. Normal, İGT ve diabetik glikoz toleransına sahip kişilerde OGTT ile glikoza karşı insülin cevabını araştırdık. Erken insülin cevabındaki değişiklikleri değerlendirmek için 10 dakika insülinini esas aldık.



GENEL BİLGİLER

İNSÜLİN SENTEZİ VE SALINIMI

İnsülin, 2 polipeptid zincirinden oluşmuş bir polipeptid hormondur. A ve B polipeptid zincirleri iki disülfid zinciri ile birbirine bağlanmıştır. A:21, B:30 aminoasit zincirinden oluşur.

İnsülin, Langerhans adacıklarında beta hücrelerinde tek bir polipeptid zinciri halinde, proinsulin olarak sentez edilir(6). Yakın araştırmalara göre ilk sentez ürünü preproinsülin(6). Proinsülin, A ve B polipeptid zincirleri ile onları bağlayan C zincirinden oluşur. C zinciri, C-peptid adını alır ve 31 aminoasitten oluşur. Proinsülin, insülini ölçmek için kullanılan immunassay metodlarında insülin antikoru ile çapraz tepki verir fakat insülin biyolojik aktivitesinin ancak % 3-5'ine sahiptir.

Preproinsülin oluşumu ve proinsüline dönüşüm endoplazmik retikulumda meydana gelir. Proinsülin, golgi aygıtında mikroveziküllerde depolanır ve sekresyon granülleri halinde membrana taşınır. Golgi aygıtı içinde başlayan, sekresyon granüllerinde devam eden proteolitik ayrışma sonucu, proinsülin eş miktarlarda C-peptid ve insüline ayrılır. Sekresyon, kalsiyum iyonunun hücre içine girmesi sonucu gerçekleşir. Sekresyon granülleri plazma membranından dışarı içeriklerini bırakırlar ve kendileri membran yüzeyinde kalırlar. Bu olaya emiyositoz denir(7).

BETA HÜCRESİNİN GLİKOZİ LE UYARILMASI

Glikoz, β -hücresinin başlıca uyarandır. Fakat glikoz dışı uyarılar mesela, ortamdaki iyon değişiklikleri, bazı hormonlar, sinirsel uyarılarda insülin salınımını başlatabilir.

Glikoz, sadece insülin salınımı uyarıcısı olmayıp aynı zamanda sentezin de uyarıcısıdır. Glikozun β -hücresini nasıl uyardığı konusunda iki hipotez vardır(7,8). Bunlardan birisi, glikozun hücre içinde metabolize olarak insülin salgılanmasını başlattığı hipotezidir. İkinci hipotez; glikozun hücrede bulunan bir reseptörle birleşerek insülin salgılatıcı etki göstermesidir(7).

Glikoz, metabolitleri aracılığı ile bir yandan dolaysız bir uyarı meydana getirirken, öte yandan metabolize olması sonucu hücre içinde ATP düzeyini yükselterek ve buna bağlı olarak siklik AMP miktarını artırarak, dolaylı yoldan insülin salınımını sağlamaktadır.

Glikoreseptör üzerinden işleyen mekanizma ise c-AMP aracılığı ile çalışmaktadır. Bu mekanizma glikozdan başka etkenler tarafından da uyarılabilmektedir(7).

Glikoz uyarısı ile ortaya çıkan insülin salınımı bifaziktir(7,9,10,11). İnsanda ilk faz, glikozun intravenöz enjeksiyonundan hemen sonra (1 ile 2 dakikada) başlar ve genellikle 10 dakikadır. Bunu izleyen ikinci fazda insülin ani yükselmez, dereceli yükselir. İkinci faz, intravenöz glikoz bolusundan 10 dakika sonra başlar ve genellikle 60 ile 120 dakika arasında biter(7,11).

İnsülin salgılanmasında iki fazın, iki ayrı insülin deposunu temsil ettiği ileri sürülmüştür(7). Birinci depo, önceden sentez edilerek depolanmış insülini içeren, akut olarak boşalan birikimi, ikinci depo ise yeni sentez edilen insülini ve az miktarda proinsülini içeren daha büyük kapsamlı sürekli salınım deposudur(7).

Birinci fazı, glikoz, aminoasidler, sülfonilüre bileşikleri, glukagon ve gastrointestinal hormonlar başlatıp sürdürmektedir. İkinci faz ise özellikle glikoz tarafından sürdürülebilmektedir.

Normal bir insanda ilk faz insülin sekresyonu, uyarı öncesi bazal glikoz seviyesine bağlı değildir. İkinci faz insülin salınımı, glikoz yüklemesinden hemen önceki bazal glikoz konsantrasyonu ile orantılıdır. Uyarı öncesi yüksek glikoz seviyesi daha büyük ikinci faz insülin sekresyonuna neden olur. Bazal insülin salınımı glikoz tarafından sağlanmaktadır. Bu olayın pozitif bir "feed-back" mekanizması sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir(7). Besin alımı dışında insülin salınımı gece ve gündüz süresince sıçramalar gösterir. Bu sıçramalar glisemi düzeyi ile ilgili değildir(12).

BETA HÜCRESİNİN GLİKOZ DIŞI UYARILMASI

Glikoz dışı uyanlar, diğer besin maddelerini, hormonları ve nöral regülatörleri içerir. En çok aminoasidlerin insülin salınımını uyardığı gösterilmiştir. Arginin ve Lösin iki önemli uyarıcıdır(7,11). Nötral yağ, kolesterol, trigliserid, ketonlar ve yağ asidleri bazı türlerde etkin olmasına rağmen insanda direkt olarak insülin sekresyonunu uyarmaz(11).

Glikozun oral ve intravenöz yolla verilmesinde farklı insülinemi davranışları elde edildiği Ü.Korugan ve ark. tarafından da gösterilmiştir(13). Oral uyarı sırasında, sürekli ve aşırı bir yükselmeye karşın intravenöz perfüzyonda hafif ve kısa süreli bir yükselme saptanmıştır. Aynı kişide ağız yolu ile verilen glikozun, damar yolu ile verilenden daha fazla insülin salgılanmasına sebep olması, gastro intestinal hormonları düşündürmüş, bu hormonal bağlantıya da "enteroinsüler aks" adı verilmiştir(13,14,15,16). Barsakta kimusun değmesi ile barsak mukozasından salgılanan gastrointestinal hormonlar, humoral yoldan pankreas adacık hücrelerini uyarırlar. böylece emilerek kana karışan glikozun beta hücrelerini uyarıcı etkisine gastrointestinal hormonların etkisi eklenmiş olur.

Barsaktan salgılanan secretin, gastrin, pancreozymin, enteroglu-

kagon, gastrik inhibitor polipeptid ve kolesistokin'in insülin sekresyonunu uyarıcı özellikleri olduğu gösterilmiştir(7,14,17). GİP, en güçlü insülin salgılatıcıdır(17).

Ada içi hormonlardan, pankreasın A hücresinden salgılanan pankreatik glukagon insülin sekresyonunu artırır. Glukagon, karaciğerde glikojenoliz yaparak, glisemiye yükseltip insülin salgısını artırır. Ayrıca Beta hücresi üzerine doğrudan etkisi de vardır(14,17). Pankreasın D hücresinden salgılanan somatostatin ise insülin sekresyonunu inhibe eder.

Hemserotonin, hem de prostaglandin E insülin salınımını inhibe ederler(11).

Büyüme hormonu ve ACTH, glikoza insülin yanıtını artırır ve insülin salınımını uyarırlar. Bu hormonlar aynı zamanda insülinin periferik dokulardaki etkisini antagonize ederler(7).

Parasempatik stimülasyon, insülin sekresyonunda artışa neden olur. Parasempatik sistem, yemek yeme gibi gastrik stimülasyon esnasında aktive olur(7).

Sempatik stimülasyon; β -reseptör mekanizması ile insülin sekresyonunda artışa neden olabilmesine rağmen α -reseptör aktivasyonu insülin sekresyonunu inhibe eder. Pankreas adasında, α -reseptör aktivitesi β -reseptör aktivitesine göre dominant olduğundan sempatik aktivasyon esnasında insülin salınımı suprese olur(11).

Hem A, hem de B hücreleri otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Böylece β -hücresinin nöral regülasyonu A ve D hücrelerinin nöral regülasyonu vasıtasıyla indirektir.

Son zamanlarda, pankreas adasının sinir terminallerinden bazılarının vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) den zengin olduğu, VIP'in in vitro insülin salgısını uyardığı gösterilmiştir(9).

OBEZİTEDE İNSÜLİN SALINIMI

1962'de Rabinowitz ve zierler, obez kişilerde bazal hiperinsülinemi olduğunu ortaya koydular(18). Bu hiperinsülineminin obezitenin ağırlığı ile korelasyon gösterdiğini ileri sürdüler.

Obezitede, bazal hiperinsülineminin yanında glikoz, glukagon gibi uyananlarla da hiperinsülinemik yanıt elde edilir(17). Karam ve arkadaşları(19) sürekli glikoz perfüzyonu sırasında insülin davranışının sıçramalar şeklinde olduğunu göstermişlerdir. Obez kişilerde ilk glikoz uyarısına alınan yanıt, non-obez kişilerin yanıtından daha büyüktür. Daha sonra insilünemi sıçramalarının amplitüdü azalır ve sonuçta elde edilen total insülin miktarı normallerden farklı değildir(19,20).

Obezlerde, hiperinsülinemik davranışın, küçük deponun yüklülük ve duyarlılığının artışına bağlı olarak, erken fazdaki hızlı boşalma nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir(19,20,21,22).

Oral glukoz tolerans testi ile yapılan çalışmalarda ise sürekli glikoz perfüzyonunun aksine obezlerde normallerden çok daha yüksek insülin seviyeleri elde edilmiştir(20). Oral ve İV testlerde ortaya çıkan bu fark hiperinsülineminin oluşumunda enterik faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür(13,15).

İn vitro ve in vivo çalışmalarda obezitedeki hiperinsülineminin azalmış hücre insülin reseptör sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(23,24). Obezlerde insülin direnci heterojen bir özellik gösterir. Bazılarında sadece azalmış insülin reseptör sayısı ve insülin duyarlılığı söz konusu iken, diğerlerinde hem reseptör sayısında azalma hem de post reseptör defekt söz konusudur(23,25).

Birçok araştırmacı hiperinsülineminin yağ hücresi büyüklüğü ile orantılı olarak arttığını ileri sürmüşlerdir. Dokulara insülin bağlanma kapasitesi, monosit ve T-lenfositlerdeki insülin reseptörlerinin mutlak sayısı obezitede ve obez diabetiklerde düşük bulunmuştur(23,26).

DİABETES MELLİTUS'TA İNSÜLİN SEKRESYONU

Tip II diabeti olan hastalar, aynı kilodaki öglisemik vakalarla karşılaştırıldığı zaman, bunların normal veya normale yakın bazal insülin seviyeleri vardır. İntravenöz glikoz yüklemesine ilk faz insülin cevabı bariz olarak bozulmuştur(10,27).

Glikoza ikinci faz insülin cevabı ve glikoz dışı uyaranlara (isoprotorenol) insülin cevabı normaldir(27). Bazal insülin seviyesi ve ikinci faz insülin cevaplarının normale yakın olması, artmış plazma glikozunun potansiyalize edici etkisine bağlıdır(11). Bu hastalarda erken faz insülin sekresyonunda azalma, bozulmuş glikoz utilizasyonuna neden olur. Artan plazma glikozu, glikoza verilen ikinci faz insülin cevabını ve glikoz dışı uyaranlara insülin cevabını arttırma yoluyla adacık fonksiyonundaki bozulmayı kompanse eder. Sonuç olarak hiperglisemi pahasına karbonhidrat utilizasyonu ve üretimi normal olarak yeniden düzenlenir(11).

İlk faz insülin cevabı glikoz seviyesine bağlı değildir, daha yüksek glikoz seviyeleri ile düzenlenmez ve böyle hastalarda karakteristik anormal adacık hücre bulgusu olarak kalır(11). Açlık kan şekeri >200 mg/dl (metabolik olarak Dekompanse DM) olan hastalarda, glikoz dışı uyarılara (isoprotorenol) cevap ve İV glikoz tolerans testine ikinci faz cevabı da azalmıştır(11).

NIDDM'UN PATOGENEZİ

Son zamanlara kadar NIDDM de gözlenen glikoz intoleransından sorumlu esas faktör olarak insülin eksikliği düşünülüyordu. Son on yıl içerisinde NIDDM'un heterojen bir bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır(25,28,29,30). Bu defektler sadece pankreas β hücresinde değil KC ve periferik dokulardadır.

Tip II diabetin patogenezindeki görüşler şöyledir:

I. İnsülin sekresyon bozukluğu: NIDDM'lu hastalardaki plazma insülin cevabı oldukça değişkendir. Tip II diabette bazal insülin seviyesi normal olmasına rağmen İV glikoza ilk faz insülin cevabı azalmıştır(10,27). Glikoza, ikinci faz insülin cevabı ve glikoz dışı uyarılara cevap genellikle normaldir. Açlık hiperglisemisi ciddi şekilde artan hastalarda hem erken hem de geç faz insülin sekresyonu gittikçe yetersizleşir.

II. İnsülin Direnci: Tip II diabetin bir bölümünde glikoz yüklemesine olan insülin cevabı normal veya artmıştır. Glikoz intoleransına rağmen insülin salınımının normal veya yüksek olması insülin direncinin kanıtıdır(23,25,31). İnsüline karşı gelişen target (hedef) doku rezistansı dört faktöre bağlıdır:

- 1- İnsülinin baskılayamadığı artmış karaciğer glikoz üretimi,
- 2- Glikozun karaciğer hücresi tarafından kullanımında bozukluk,
- 3- Periferik dokuların (adale, yağ dokusu) glikoz kullanımında bozukluk.

4- Reseptör defektleri: İnsülinin hücre sel düzeyde etkisi 2 basamakta olur. Birinci basamakta insülin hücre membranındaki spesifik reseptöre bağlanır. İkinci basamakta bir dizi intrasellüler olaylar aktive olur. Bunlar arasında glikozun transportu ve intrasellüler enzimatik yolların aktivasyonu vardır, bunlar postreseptör olaylardır(31,32).

İnsülinin, reseptöre bağlanmasındaki azalmaya bağlı gelişen insülin rezistansı hiperinsülinemik diabetlerde olurken, normal veya azalmış plazma insülin düzeyi olan diabetiklerde gelişen insülin rezistansı post-reseptör düzeydeki bozukluklara bağlıdır(30,31,32).

METOD VE MATERYAL

46 olguda, oral karbohidrat yüklemesine insülin cevabı normal, borderline (impaired glucose tolerance) ve diabetik grupta değerlendirildi.

Rastgele bir popülasyon örneği seçme konusunda özel bir girişimde bulunulmadı. CTF İÇ Hastalıkları polikliniklerine başvuran, endokrinolojik problemi olmayan, insülin veya oral antidiabetik kullanmamış olan olgular çalışmaya alındı.

Şahıslar, testten önce gezinir vaziyette olup, test esnasında oturdu ve özel bir diet hazırlığı uygulanmadı. Her kişi testten önceki günlerde normal dietini yaptı.

Bir gecelik açlığı takiben (12 saat) sabah 8.30'da açlık kan şekeri ve insülin tayini için kan alındıktan sonra 75 gr glikoz 250 ml su içinde oral olarak verildi. 10', 60', 120', 180' ve 240' da insülin ve kan şekeri için kan alındı.

Glisemi tayini için parmak ucu kapiller kanda Hagedorn-Jensen metodu kullanıldı. İnsülin tayini için alınan venöz kan pıhtılaşma işleminden sonra santrifüje edilerek serumu ayrıldı, testin yapılacağı güne kadar -20°C de saklandı. İnsülin düzeyi "Çift antikor radyoimmunoassay" metodu ile ölçüldü. Human insülin için İNS-RIA 100 kiti kullanıldı.

OGTT, National Diabetes Data Group'un aşağıdaki kriterlerine göre değerlendirildi(33).

Normal grup: AKŞ < 115 mg/dl, 1 saat şekeri < 200 mg/dl

2 saat şekeri < 140 mg

Azalmış glukoz toleransı olan grup: AKŞ < 140 mg/dl, 1 saat şekeri > 200 mg/dl, 2 saat şekeri 140-200 mg/dl

Diabetik grup: AKŞ > 140 mg/dl, 2 saat şekeri > 200 mg/dl,

OGTT uygulanan 46 olgunun 20'si normal, 15'i azalmış glukoz toleransı, 11'i diabetik glukoz toleransı gösterdi.

Normal olguların yaş dağılımı 25-66, yaş ortalama $41,8 \pm 11,05$, azalmış glukoz toleransı bulunan olguların yaş dağılımı 22-69, yaş ortalaması $47,8 \pm 13,58$. Diabetik olguların yaş dağılımı 37-63, yaş ortalaması $50 \pm 13,58$ idi. Normal gruptaki olguların 16'si kadın, 4'ü erkek, azalmış glukoz toleransı olan gruptaki olguların 12'si kadın 3'ü erkek, diabetik grubun ise 7'sini kadın, 4'ünü erkek oluşturdu.

Obezitenin belirlenmesi için Broca indexi kullanıldı (broca indeksi = Boy-100 = ideal kilo) Normal grubun ideal kilodan sapması $\% 11,75 \pm 29,77$, Borderline grubun $\% 33,38 \pm 33,80$, Diabetik grubun $\% 33,81 \pm 29,24$ bulundu.

Alınan sonuçların değerlendirilmesi şu sıra ile yapıldı. Her gruptaki 0', 10', 60', 120', 180' ve 240' daki insülin, glisemi, insülojenik indekslerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasında karşılaştırıldı (Nor-Bor, Bor-Diab, Nor-Diab gibi). Olgular OGTT'deki glisemi değerlerine göre sınıflandırıldığından, gliseminin gruplar arasında anlamlı olup olmadığına bakılmadı. Sadece toplam gliseminin gruplar arasındaki anlamlılığı hesaplandı.

Seltzer indeksi: İnsülojenik indeks: IRI/Glisemi olarak hesaplanır. Seltzer tarafından tanımlanan bu indeks insülinemi, gliseminin bir fonksiyonu olarak değerlendirme olanağı verir. Böylece hiperinsülineminin glisemi yüksekliğine mi bağlı yoksa ondan bağımsız olarak mı ortaya

çıktığı belirlenebilir.

Toplam glisemi, toplam insülinemi ve toplam insulojenik index ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak gruplar arasında anlamlılıkları karşılaştırıldı. İstatistiki değerlendirmeler için "student-t testi kullanıldı.

İnsülin sekresyonunun ilk fazını değerlendirebilmek için 0'-10', 10'-60' ve 0'-60' arasındaki insülin ve insulojenik indeks artışlarının toplamı grup içinde "eşlendirilmiş dizide t-testi" ile değerlendirildi.



BULGULAR

Tablo I, II ve III'de vakaların yaş, cins, ideal kilodan sapması (%), OGTT'nin 0', 10', 60', 120', 180', 240' daki glisemi, insülinemi, insülojenik indeks, toplam insülojenik index ve ortalama insülojenik index değerleri toplu halde gösterilmiştir.

Tablo IV-V'de gruplara ilişkin insülinemi ortalamaları ve standart sapma değerlerine göre, gruplar arası karşılaştırma gösterilmiştir. Azalmış glikoz toleransı bulunan grup ve diabetik grubun açlık insülin ve 240. dakika insülin değerleri normal gruptan yüksekti. Normal ile azalmış glikoz toleransı olan grup arasındaki bu fark anlamlı idi ($p < 0,05$).

Diabetik grubun 10', 60', 120', 180' daki insülin değerleri normal grubun aynı dakikalardaki değerlerinden düşüktü fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Azalmış glikoz toleransı bulunan grupta 10' insülini hariç, bütün değerler normal gruptan daha yüksekti.

Tablo VI da gruplara ilişkin insülojenik indeks ortalamaları ve standart sapma değerleri, Tablo VII da bu değerlere göre gruplar arası karşılaştırma gösterilmiştir. İnsülinemi değeri glisemiye göre değerlendirildiğinde yani insülojenik indeks (IRI/G) olarak alındığında azalmış glikoz toleransı bulunan gruptaki hiperinsülineminin hipergliseminin bir fonksiyon olduğu anlaşıldı. Normal ile azalmış glikoz toleransı bulunan grup arasında insülojenik indeks değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Normal grubun 180' daki insülojenik indeks değeri grafik 3'de

de görüldüğü gibi azalmış glikoz toleransı bulunan (borderline) gruptan çok yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu da, normal gruptaki vakaların 180 dakika değerlerinin geniş bir yayılımı bulunmasından kaynaklandı. Normal ile diabetik grup arasında 10', 60', 120' daki insülojenik indeks (İ/G) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Açlık insülojenik indeksi hariç, diabetik grubun bütün değerleri, azalmış glikoz toleransı bulunan (borderline) gruptan anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$).

Vakaların OGTT deki glisemi değerleri esas alınarak gruplara ayrıldığından glisemi değerlerine göre gruplar arası karşılaştırma yapılmadı. Sadece toplam glisemi toplam insülinemi, toplam insülojenik indeks ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo IX de gösterildi. Toplam değerlerin gruplar arası karşılaştırılması da Tablo X'de verildi.

En yüksek toplam insülinemi, azalmış glikoz toleransı olan gruptaydı ve diabetik grup ile arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Toplam insülojenik indekse göre değerlendirildiğinde normal grubun değerleri de diabetik gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,01$).

Glikoz uyarısına insülin cevabının erken fazındaki değişiklikleri gösterebilmek için 0'-10', 10'-60', 0'-60' ya kadar olan insülin ve insülojenik indeks artışları aynı grup içinde karşılaştırıldı (Tablo XI, XII, XIII, XIV). İlk 10' içinde insülin artışı diabetik grupta yetersizdi. Azalmış glikoz toleransı olan (Borderline) grupta, artış anlamlı ($p < 0,01$) olmasına rağmen insülojenik index artışları anlamlı değildi. Bu da birim glikoz başına düşen insülinin aslında yetersiz olduğunu gösterir.

10' ila 60' arasındaki insülin artışları normal ve azalmış glikoz toleransı olan grupta ileri derecede anlamlı ($p < 0,001$), diabetik grupta da anlamlı ($p < 0,05$) bulundu. İnsülojenik index (İ/G) göre değerlendirildiğinde diabetik gruptaki bu artış anlamlı değildi.

Tablo XV'de, grupların ideal kilodan sapma (%) ları gösterildi. Azalmış glikoz toleransı olan (Borderline) grup, normal gruba göre anlamlı olarak daha obezdi.

Tablo 1: Normal Grubun Glisemi, İnsülinemi ve insülojenik İndeks Değerleri

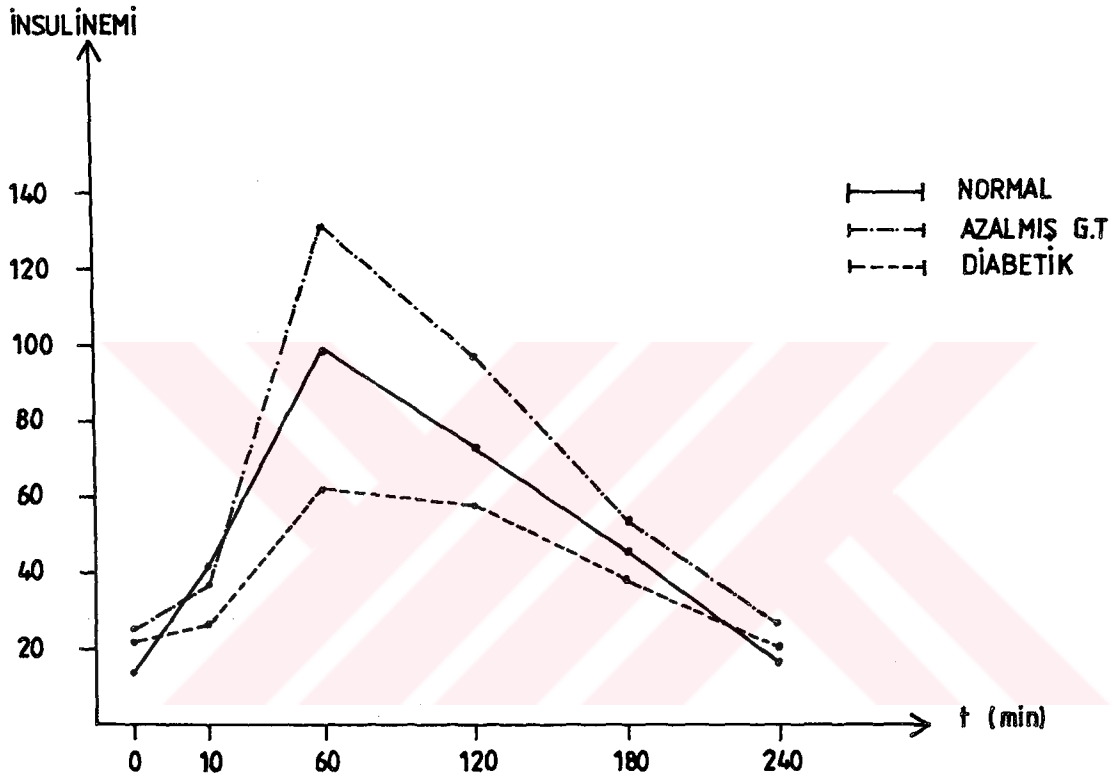
Adı Soyadı	Yaş	Cins	İdeal kilodan sapma (%)	Glisemi (mg/dl)					IRI (micu/ml)					İnsülojenik İndeks (f/G)					Ort İ.İ	Toplam İ.İ			
				0'	10'	60'	120'	180'	240'	0'	10'	60'	120'	180'	240'	0'	10'	60'			120'	180'	240'
B.A.	44	E	-5	115	134	148	140	104	122	9	30	50	40	13.5	14.5	0.07	0.22	0.33	0.28	0.12	0.11	1.13	0.18
M.D.	34	K	-7.7	92	132	132	88	70	64	6.8	14	60	38	8	6.5	0.07	0.10	0.45	0.43	0.11	0.10	1.26	0.21
S.M.	33	K	-16.2	82	78	172	136	72	64	17	30	64	120	10.5	8	0.20	0.38	0.37	0.88	0.14	0.12	2.09	0.34
M.A.	66	K	+37	116	152	140	140	94	122	11.5	70	165	100	66	5	0.09	0.46	1.17	0.71	0.70	0.04	3.17	0.52
F.Y.	25	K	+57	81	64	136	98	70	72	9.5	64	145	85	23.5	27	0.11	0.76	1.06	0.86	0.33	0.37	3.49	0.58
E.Ş.	40	K	+9.3	64	100	110	118	78	72	11.5	44	85	56	29	11.5	0.17	0.44	0.77	0.47	0.37	0.15	2.37	0.39
R.Y.	34	K	+18.4	92	106	160	124	80	70	40	27	200	170	50	30	0.43	0.25	1.25	1.37	0.62	0.42	4.34	0.72
Y.İ.	32	K	-1.7	92	132	154	140	64	82	12.5	56	105	80	230	10	0.13	0.42	0.68	0.57	3.59	0.12	5.51	0.91
N.Y.	41	K	+5.4	108	100	176	108	78	64	11.5	18	56	90	44	16	0.10	0.18	0.31	0.83	0.56	0.25	2.23	0.37
g.Ş.	59	K	+13.3	70	80	160	106	80	106	7	38	115	135	108	8.2	0.10	0.47	0.71	1.27	1.35	0.07	3.39	0.66
F.T.	38	E	0	82	82	118	128	122	60	10	19	66	22	11.5	11	0.12	0.23	0.55	0.11	0.09	0.18	1.28	0.21
S.İ.	53	K	+9.3	114	146	140	100	132	100	18.5	38	110	78	70	9	0.16	0.26	0.78	0.78	0.53	0.08	2.59	0.43
U.K.	42	K	-25	108	144	160	138	152	102	16	22	75	64	50	28	0.14	0.15	0.46	0.46	0.32	0.27	1.8	0.3
B.K.	48	E	+67	72	86	108	78	92	62	22	180	160	85	40	30	0.30	2.09	1.48	1.08	0.43	0.48	5.81	0.96
A.B.	27	K	-17.5	92	100	182	128	128	172	16	20	70	27	32	32	0.17	0.20	0.38	0.21	0.25	0.18	1.39	0.23
H.Y.	52	E	-15.1	82	118	92	86	72	58	10	17.5	70	30	4.2	4.2	0.12	0.14	0.76	0.34	0.05	0.07	1.48	0.24
e.A.	26	K	-16.1	66	86	84	72	116	54	8	23.5	34	19	7	5	0.12	0.27	0.40	0.26	0.06	0.09	1.2	0.2
F.K.	47	K	+82.1	115	80	138	94	134	88	14	24	200	56	20	9.5	0.12	0.30	1.44	0.59	0.14	0.10	2.69	0.44
M.S.	50	K	+34.4	100	120	140	100	85	80	8.5	58	58	70	54	42	0.08	0.48	0.41	0.7	0.63	0.52	2.82	0.47
T.Ş.	45	K	+6.2	96	120	120	140	106	70	13.5	41	100	100	44	18	0.14	0.34	0.83	0.71	0.41	0.25	2.68	0.44

Tablo II: Azalmış Glikoz Toleransı Bulunan Grubun Glisemi, insülinemi ve insülojenik İndeks Değerleri

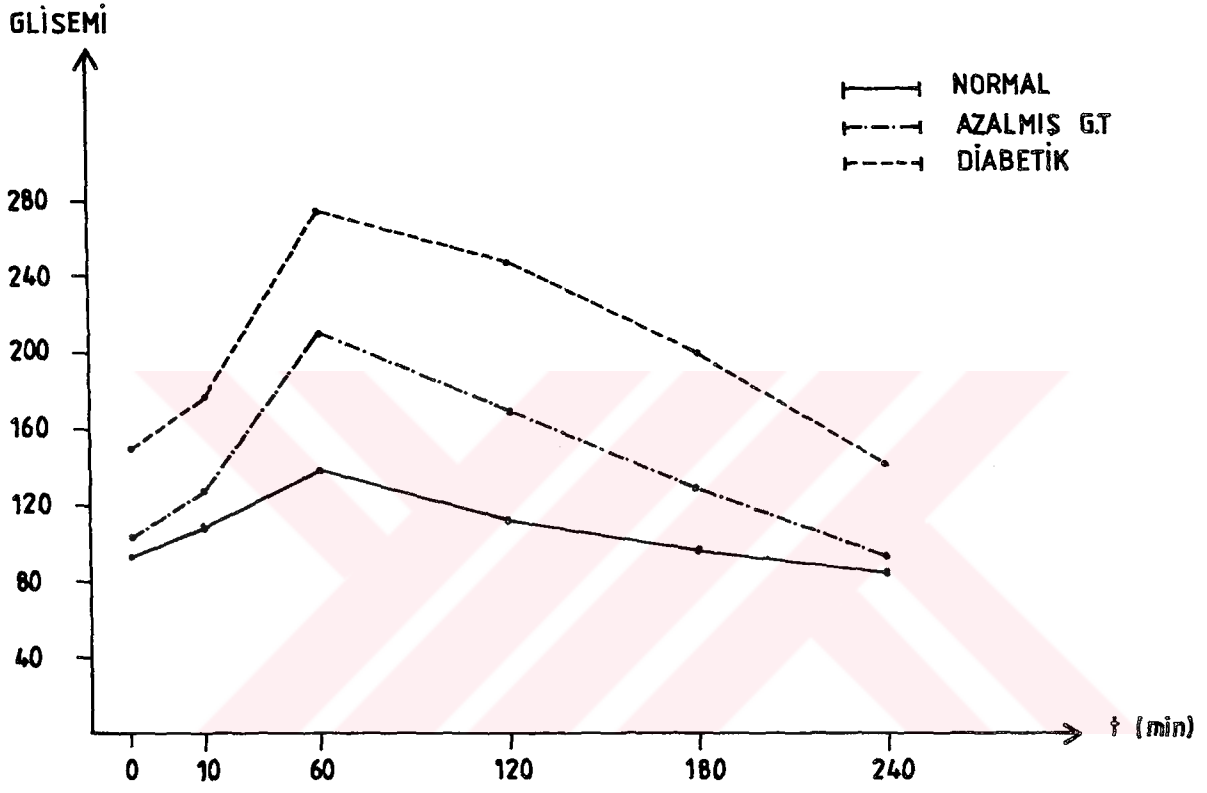
Adı Soyadı	Yaş	Cins	İdeal kilodan sapma (%)	Glisemi (mg/dl)					IRI (micU/ml)					İnsülojenik İndeks (I/G)					Toplam I.I.	Ort I.I.			
				0'	10'	60'	120'	180'	240'	0'	10'	60'	120'	180'	240'	0'	10'	60'			120'	180'	240'
E.S.	34	E	-7	128	172	240	126	64	75	6.6	18	50	19	6.6	6.4	0.05	0.10	0.20	0.15	0.10	0.08	0.68	0.11
Z.Y.	22	K	-7.5	108	98	200	1.76	140	94	10.5	38	60	60	20	6.6	0.09	0.38	0.30	0.34	0.18	0.07	1.36	0.22
S.G.	57	K	+4.2	68	74	218	180	154	64	15	29	70	135	48	11.5	0.22	0.39	0.32	0.75	0.31	0.18	2.17	0.36
B.B.	41	K	+4.5	112	130	200	152	138	90	50	75	230	320	145	30	0.44	0.57	1.15	2.10	1.05	0.33	5.64	0.94
S.Y.	52	K	+46.5	82	118	222	172	140	110	17.5	30	130	15.5	82	32	0.21	0.25	0.58	0.09	0.58	0.29	2.0	0.33
C.D.	57	E	+4.4	62	88	214	178	160	124	12.5	23	25	56	36	24	0.2	0.26	0.11	0.31	0.22	0.19	1.29	0.21
F.H.	65	K	+82.1	90	110	210	190	130	90	105	85	230	115	80	42	1.16	0.77	1.09	0.60	0.61	0.46	4.69	0.78
M.T.	55	K	+25	130	180	200	120	135	90	32	34	97	54	32	34	0.24	0.18	0.48	0.45	0.23	0.37	1.95	0.32
H.M.	54	E	+56.6	110	145	220	170	120	75	25	36	135	135	64	7	0.22	0.24	0.61	0.79	0.53	0.09	2.48	0.41
Ü.G.	50	K	+33.3	100	210	230	330	250	110	17.5	28	97	90	140	70	0.17	0.13	0.42	0.27	0.56	0.63	2.18	0.36
F.D.	34	K	78.1	122	100	200	158	136	108	19	19	72	100	56	42	0.15	0.19	0.41	0.63	0.41	0.38	2.17	0.36
M.B.	30	K	+81.8	116	140	212	162	124	96	15.5	32	170	75	22.5	30	0.13	0.22	0.80	0.46	0.18	0.31	2.1	0.35
N.T.	57	K	+29.8	104	116	200	162	86	60	10	27	220	150	30	20	0.09	0.23	1.10	0.92	0.34	0.33	3.01	0.50
İ.T.	69	K	+23.4	126	142	204	140	116	80	13.5	18	100	60	20	17	0.10	0.12	0.49	0.42	0.17	0.21	1.51	0.25
S.O.	40	K	+95	100	110	200	162	68	132	32	70	280	75	19.5	18.5	0.32	0.63	1.4	0.46	0.28	0.14	3.23	0.53

Tablo III: Diabetik Grubun Glisemi İnsülinemi ve İnsülojenik İndeks Değerleri

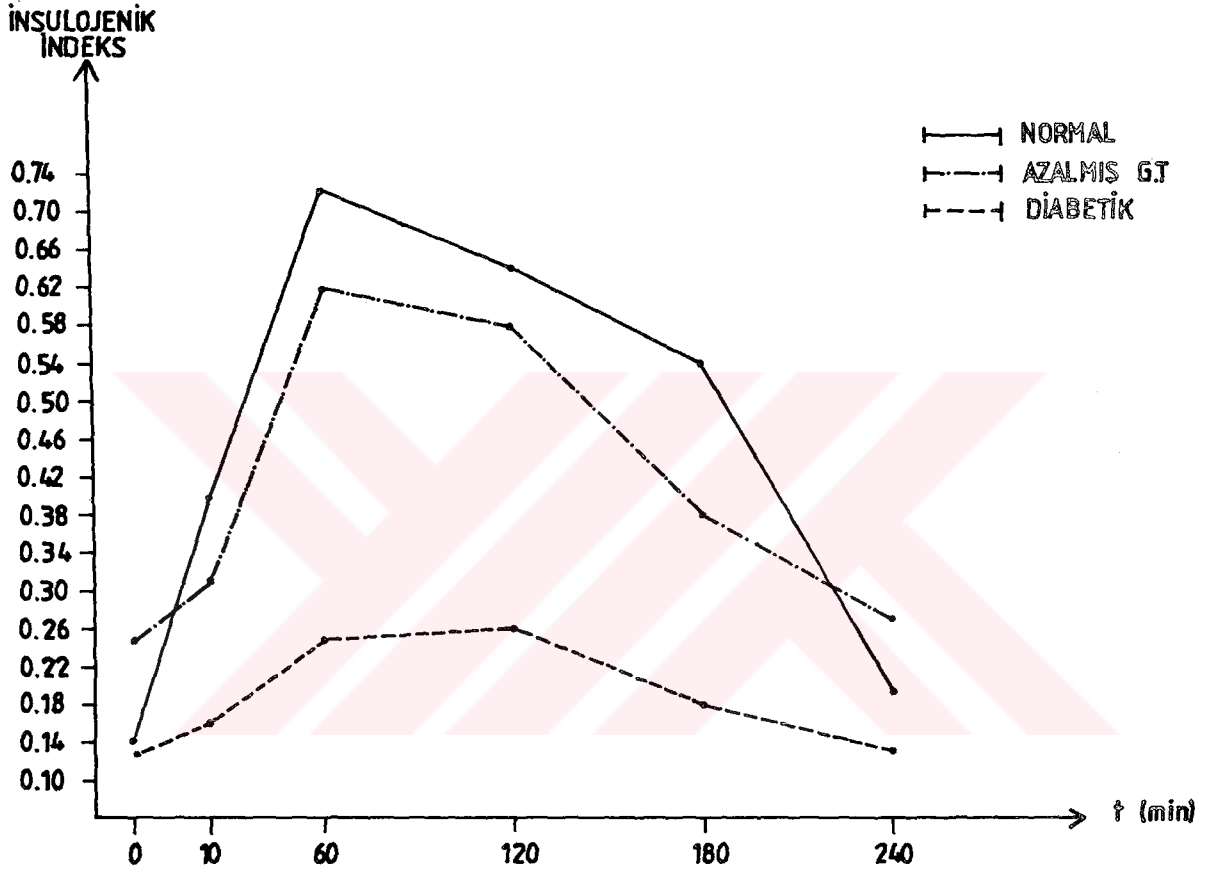
Adı Soyadı	Yaş	Cins	İdeal kilodan sapma (%)	Glisemi (mg/dl)					IRI (micU/ml)					İnsülojenik İndeks(I/G)					Top- lam I.f.i.	Ort I.f				
				0'	10'	60'	120'	180'	240'	0'	10'	60'	120'	180'	240'	0'	10'	60'			120'	180'	240'	
M.A.	37	K	+76	184	176	254	156	144	126	126	30	26	165	135	17.5	11.5	0.16	0.14	0.64	0.86	0.12	0.09	2.01	0.33
E.D.	63	E	+14.2	158	172	288	314	208	154	154	38	54	85	115	80	70	0.24	0.31	0.29	0.36	0.38	0.45	2.03	0.33
A.Ç.	39	E	+26	182	216	230	208	172	154	154	7.5	14	17	17	14	9.5	0.04	0.06	0.07	0.08	0.08	0.06	0.39	0.06
Z.D.	44	K	+41.6	140	212	276	234	244	170	206	10.5	13.5	40	25.5	44	15	0.07	0.06	0.14	0.10	0.18	0.08	0.63	0.10
H.K.	53	K	+20	170	160	294	366	274	206	206	22	26	45	42	54	28	0.12	0.16	0.15	0.11	0.19	0.13	0.86	0.14
M.D.	63	E	+12.9	156	194	290	268	226	212	212	85	14	19	1	40	11	0.54	0.07	0.06	0.00	0.17	0.15	0.89	0.14
B.S.	48	K	+21.5	140	160	340	265	245	145	145	4	10	34	44	38	22	0.02	0.06	0.10	0.16	0.15	0.15	0.64	0.10
K.G.	60	K	-3.6	140	160	260	270	160	99	99	1	12	12	22	34	5.6	0.00	0.07	0.04	0.08	0.21	0.05	0.45	0.07
Y.T.	38	K	+58.1	144	76	170	210	160	126	126	20	34	155	140	56	15	0.13	0.44	0.91	0.66	0.35	0.11	2.6	0.43
A.Ş.	54	K	+15.3	190	220	290	210	165	80	80	15.5	72	82	59	28	20	0.08	0.32	0.28	0.28	0.16	0.25	1.37	0.22
N.a.	51	K	+90	145	210	340	235	220	95	95	7	17.5	36	40	17	18	0.04	0.08	0.10	0.17	0.07	0.08	0.54	0.09



GRAFİK 1 : GRUPLARA İLİŞKİN İNSULİNEMİ ORTALAMALARI



GRAFİK 2: GRUPLARA İLİŞKİN GLİSEMI ORTALAMALARI



GRAFİK 3 : GRUPLARA İLİŞKİN İNSULOJENİK İNDEKS ORTALAMALARI

Tablo IV: Gruplara İlişkin İnsülinemi Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
0'	13.64 ± 7.39	25.44 ± 24.67	21.77 ± 23.89
10'	41.7 ± 36.52	37.46 ± 21.39	26.63 ± 19.81
60'	99.4 ± 49.97	131.06 ± 77.72	62.72 ± 53.65
120'	73.25 ± 39.75	97.3 ± 73.56	58.13 ± 49.06
180'	45.76 ± 50.62	53.44 ± 42.59	38.40 ± 19.83
240'	16.27 ± 11.15	26.06 ± 17.08	19.6 ± 17.97

Tablo V: İnsülinemi Değerlerine Göre Gruplar Arası Karşılaştırma (Student-t ile)

	0'	10'	60'	120'	180'	240'
Normal Azalmış OGTT	2.03*	0.39	1.46	1.24	0.47	2.05*
Azalmış OGTT Diabetik	0.37	1.31	2.49*	1.52	1.08	0.93
Normal Diabetik	1.42	1.26	1.47	0.9	0.45	0.63

*: p<0.05

**: p<0.01

***: p<0.001

Tablo VI: Gruplara İlişkin İnsülojenik İndeks Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
0'	0.14±0.08	0.25±0.26	0.13±0.15
10'	0.40±0.42	0.31±0.20	0.16±0.13
60'	0.72±0.37	0.62±0.38	0.25±0.27
120'	0.64±0.34	0.58±0.47	0.26±0.27
180'	0.54±0.78	0.38±0.24	0.18±0.09
240'	0.19±0.14	0.27±0.15	0.13±0.11

Tablo VII: İnsülojenik İndeks Değerlerine Göre Gruplar Arası Karşılaştırma (Student-t ile)

	0'	10'	60'	120'	180'	240'
Normal Azalmış OGTT	1.65	0.80	0.79	0.45	0.74	1.41
Azalmış OGTT Diabetik	1.34	2.14*	2.73*	2.34*	2.46*	2.38*
Normal Diabetik	1.44	1.85*	3.70***	3.21**	1.56	1.21

*: p<0.05

** : p<0.01

***: p<0.001

Tablo VIII: Gruplara İlişkin Glisemi Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
0'	92.05±17.12	103.86±20.85	159±19.36
10'	109±24.87	128.86±36.91	177.81±41.30
60'	138.5±26.98	211.33±12.64	275.63±48.10
120'	113.1±22.85	171.86±47.91	248.72±57.24
180'	96.45±26.12	130.73±43.63	201.63±43.46
240'	84.2±29.24	93.2±20.81	142.09±43.41

TABLO IX: Gruplara İlişkin Çeşitli Verilerin Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
Toplam Glisemi	633.3±98.60	839.86±113.49	1204.90±161.40
Toplam İnsülinemi	290.02±130.95	370.78±192.62	227.28±133.54
Toplam İnsülojenik İndeks	2.63±1.35	2.46±1.28	1.12±0.76

Tablo X: Çeşitli Verilere Göre Gruplar Arası Karşılaştırma (Student-t ile)

	Toplam Glisemi	Toplam İnsülinemi	Toplam İnsülojenik İndeks
Normal Azalmış OGTT	5.74***	1.47	0.68
Azalmış OGTT Diabetik	6.78***	2.12*	3.06**
Normal Diabetik	12.28***	1.26	3.38**

*: $p < 0.05$
 **: $p < 0.01$
 ***: $p < 0.001$

Tablo XI: Grup İçi 0'-10', 10'-60', 0'-60' İnsülinemi Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
0'-10'	28.06±35.91	12.02±13.26	4±29.66
10'-60'	57.7±48.38	93.6±62.84	36.09±47.65
0'-60'	85.76±46.17	105.62±67.21	40.95±56.88

Tablo XII: İnsülinemi Değerlerine Göre Grup İçi Karşılaştırmalar
(Eşlendirilmiş dizide t testi)

	0'-10'	10'-60'	0'-60'
Normal	3.49**	5.33***	8.30***
Azalmış OGTT	3.51**	5.76***	6.08***
Diabetik	0.54	2.50*	2.38*

*: $p < 0.05$
 **: $p < 0.01$
 ***: $p < 0.001$

Tablo XIII: Grup İçi 0'-10', 10'-60', 0'-60' İnsülojenik İndeks Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
0'-10'	0.26±0.40	0.05±0.16	0.03±0.19
10'-60'	0.32±0.37	0.32±0.29	0.09±0.19
0'-60'	0.58±0.34	0.37±0.34	0.12±0.31

Tablo XIV: İnsülojenik İndex Değerlerine Göre Grup İçi Karşılaştırma
(Eşlendirilmiş dizide t testi)

	0'-10'	10'-60'	0'-60'
Normal	2.90**	3.86**	7.62***
Azalmış OGTT	1.40	4.27***	4.21***
Diabetik	0.52	1.53	1.28

*: $p < 0.05$
 **: $p < 0.01$
 ***: $p < 0.001$

Tablo XV: Gruplara İlişkin İdeal Kilodan Sapma Değerleri

	NORMAL	AZALMIŞ OGTT	DİABETİK
İdeal Kilodan Sapma (%)	11.75±29.72	39.38±33.80	33.81±29.24

Normal-Azalmış OGTT → $p < 0.01$
 Azalmış OGTT-Diabetik → $p < 0.9$
 Normal-Diabetik → $p < 0.10$

TARTIŞMA

1960'da Yalow ve Berson'un radyoimmunoassay yöntemini kullanarak geliştirmeleri insülinin pankreastan salınımının incelenmesine olanak tanımıştır(34). 1960'dan beri immunoreaktif insülinin tam ölçümü yapılabilmesine rağmen, karbonhidrat metabolizması bozukluklarındaki insülin seviyeleri hakkında tartışmalar hala vardır.

Glikoz, beta hücresinin başlıca uyarandır. Ekstrasellüler ortamdaki glikoz konsantrasyonları ile, salgılanan insülin miktarı arasında doğru orantı vardır. Ortamda % 80 mg altında glikoz varsa insülin salgılanması çok zayıftır. Bu şekilde düşük insülin sekresyonuna "bazal insülin salgılanması" adı verilir. Glikozun insülin salınımı üzerine ilave etkisi % 80-120 mg arasında başlar. % 120 mg ile % 300 mg arasında insülin sekresyonu glikoz miktarı ile doğru orantılı olarak artar. % 300 mg'ı aşan glikoz miktarlarında ise insülin salınımı daha fazla artmaz düz çizgi çizer.

Bazal insülin sekresyonu hem glikoz hem de glikoz dışı beta hücre uyarılarına bağlıdır(7).

NIDDM'da normal veya normale yakın bazal insülin seviyeleri vardır. Bazal insülin ve glikoza ikinci faz insülin cevaplarının normale yakın olması, artmış glikozun potansiyalize edici etkisine bağlıdır(11).

Burada yapılan çalışmada da, diabetiklerdeki bazal insülin sevi-

yesi ($21,77 \pm 23,89$) normal grubun bazal insülin seviyesinedn ($13,64 \pm 7,39$) yüksek bulundu. Diğer araştırmacılar da, bazal insülin seviyesini diabetiklerde normal veya normalden yüksek olarak bulmuşlardır(20,35,36,37).

Açlık insülininin tüm glikoz tolerans değerlerinde değişmediğini, açlık insülinini etkileyen en önemli faktörün obezite olduğunu Savage(3) bildirmiştir.

Azalmış glikoz toleransında da (impaired glikoz tolerans) açlık insülin seviyeleri normal(3,4,10,38,39,65) veya artmış(5,40) bulunmuştur.

Glikoz uyarısı ile ortaya çıkan insülin salınımı bifaziktir. Bu iki fazın iki ayrı depoyu temsil ettiği ileri sürülür(41). Diabetiklerde uyarılmış salınımı sağlayan "akut pool", küçük depo yetersiz iken, bazal insülin sekresyon "pool"u, büyük depo yeterlidir(41).

Çalışmalar göstermiştir ki, normal beta hücreleri glisemik uyarılara hemen cevap verir, halbuki diabetik adacıklar yavaş olarak (gecikmiş ilk faz) cevap verir ve nisbeten daha fazla insulogenesiz, non-diabetiklerde post-prandial hipergliseminin diabetiklere göre daha hızlı normale dönüşünü açıklar. Beta hücresi içinde birbirini izleyen olaylar meydana gelir. Erken diabette postprandial kan şekeri yükselmesine erken hızlı cevabın kaybolması, bozulmuş siklusun meydana gelmesine neden olur. Bozulmuş siklusta önce intermittant post prandial hiperglisemi vardır, bunun sonucu olarak beta hücrelerinin uzamış aşırı stimülasyonu insülin sekresyon rezervinin giderek harcanmasına ve sonuçta açlık hiperglisemisinin meydana gelmesine neden olur.

İnsülin salgısının erken fazının çalışılmasının amacı, normal glikoz toleransından diabete geçişte en erken dekompanasyon belirtisinin tanımlanmasıdır. Bazı anormal durumlarda glikoza insülin yanıtı normal hatta normalin üzerinde büyüklükte olmasına rağmen zaman olarak gecikerek ortaya çıkar. Özellikle erken insülin salınımında gecikme vardır.

Bu çalışmada da, diabetik grupta açlık insülini hariç diğer bütün

insülin değerleri normallerden düşüktü. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte glisemi uyarısına karşı salgılanan insülin miktarı olarak hesaplandığında (insülojenik indeks) açlık hiperglisemisi olan diabetiklerde 10', 60', 120' de salgılanan insülin miktarı normal gruptan anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Oral glikoza erken faz insülin cevabı 0 ila 60 dakika arasındadır. Bu çalışmada 0'-60' arasındaki insülin artışı, normal ve borderline grupta ileri derecede anlamlı ($p < 0,001$) olmakla birlikte, diabetiklerde de yeterli ($p < 0,05$) bulunmuştur. Glisemik uyarıya insülin cevabı (IRI/G) olarak değerlendirildiğinde 0'-60' arasındaki artış diabetiklerde yeterli değildi. Erken insülin salınım fazın oluşturan 0'-10' ve 10'-60' arasındaki insülin seviyeleri de diabetiklerde yetersizdir.

Azalmış glikoz toleransı olan (Borderline) grupta 0'-60' arasındaki insülojenik indeks artışı anlamlı ($p < 0,001$) olmakla birlikte, erken insülin cevabının 0'-10' arasındaki insülojenik indeks artışı yetersiz, 10'-60' arasındaki artışlar anlamlıydı ($p < 0,001$). Borderline ve diabetik grupta 0'-10' arasında salgılanan insülin miktarı yetersiz ve gecikmişti.

Azalmış glukoz toleransı olan grupta oral glikozdan sonra daha yüksek toplam insülin sekresyonu olmasına rağmen insülojenik indeks normal gruptan daha yüksek olmadığını göstermiştir. Azalmış glikoz tolerans testi bulunanlarda artmış insülin seviyelerine rağmen konsantrasyonlar tolerans testinin erken dönemindeki glikoz seviyeleri için beklenenden daha düşüktür. Geç faz insülin salınımı bu grupta normaldir. Açlık hiperglisemisi olan diabetik grupta ise hem erken insülin cevabı (0'-10') hem de geç insülin cevabı yetersizdir.

Normal ve erken diabetik beta hücreleri arasındaki ciddi fonksiyonel farklılık, salgılanan insülinin kantitatif değerinden ziyade artmış glikoza insülin cevap hızındaki yavaşlamadandır. NIDDM da yetersiz insülin salınımı varken, hastalığın başlangıç evresinde ise salgılanan insülin miktardan çok ilk fazdaki cevap yavaşlamıştır. Normallerde postprandial hiperinsülinemi hepatik ve periferik glikoz alımını arttırır ve hızla glisemi

temizlenir. Hepatik ve post-hepatik dokular üzerinde erken insülin aktivitesinin kısmi kaybı emilen glikozun metabolizmasındaki gecikmeyi izah eder.

Hiperglisemi, azalmış insülin etkisi ve/veya azalmış insülin sekresyonundan dolayı olabilir ve NIDDM lu hastalarda her iki defektin de meydana geldiği kabul edilir. Azalmış insülin etkisinin azalmış insülin sekresyonunun bir sonucu olarak gelişebileceği ileri sürülür(11).

NIDDM'da hipoinsülinemiden hiperinsülinemiye kadar çeşitli cevaplar bildirilmiştir. Savage ve arkadaşlarının(3) Pima indian'larda yaptıkları çalışmada insülin cevabının farklı patternleri glikoz toleransının derecesi ile ilişkili bulunmuştur. OGTT'de 2 saat glikoz değerlerine göre gruplara ayırdıkları kişilerden hafif ile orta derecede glikoz intoleransı olan grupta (2 saat glukozu: 120-189 mg) insülin sekresyonunu normalin üstünde, daha ciddi glikoz intoleransı olanlarda (2 saat glukozu >400 mg) insülin cevabının azalmış olduğunu göstermişlerdir. Zimmet ve arkadaşları da(35) Mikronezya'lılarda yaptıkları benzer çalışmada aynı sonuçları elde etmişlerdir. Glikoz intoleransının çok yüksek dereceleri bulunan gruplar, progressif olarak azalan insülin cevapları gösterirken, hafif glikoz intoleransı bulunan vakalar normal insülin cevabından daha büyük insülin cevapları göstermişlerdir.

Seltzer ve arkadaşları da(10) normal, hafif diabetik ve orta derecede diabetik non-obez bireylerde OGTT ve İVGTT'ne insülin cevaplarını incelemişler, orta derecede diabetiklerin İV glikoza ilk faz insülin cevabı vermediğini, OGTT'de büyük hiperglisemilere rağmen diabetiklerin artmış insülin salınımı sergilemediklerini göstermişlerdir.

Hafif diabetiklerde, toplam insülin sekresyonunun normallerden fazla bulunmasını bunların uzamış hiperglisemiye karşı gecikmiş hiperinsülinemi cevabı vermelerine bağlıyoruz. Bu durum insulojenik indekse (İRİ/G) göre değerlendirildiğinde kontrol grubunun daha fazla insülin salgıladığı görülmüştür. Kontrol grubunda glisemik uyarının her dakikasında salgılanan insülin miktarı, hafif diabetiklerden daha fazladır.

Chiles ve arkadaşları(42), bozulmuş glikoz tolerans testi bulunanlarda artmış insülin seviyesine rağmen, bu seviyelerin glikoz tolerans testinin erken dönemindeki glikoz seviyeleri için beklenenden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Açlık hiperglisemisi ile barizleşen dekompanse diabet insülinininin relatif yetersizliği kadar mutlak yetersizliği ile de beraberdir.

Cerasi ve Luft, diabetik, prediabetik ve normal grupta farklı gli-semik uyarılara insülin cevabını ölçmüşler, prediabetik ve diabetiklerde defektin beta hücre reseptörlerinde olduğunu göstermişlerdir(1,2). Bu reseptörlerin glikozla aktive edilebilme yeteneği azalmıştır, bu nedenle insülin salınımı için daha büyük dozda glikoza ihtiyaç vardır. Prediabetiklerde ilk faz insülin cevabı normallerden düşük bulunmuş fakat daha yüksek glikoz seviyeleri meydana getirilirse ilk faz insülin cevabının artacağını ileri sürmüşlerdir.

Pfeifer ise(11) ilk faz insülin cevabının glikoz seviyesine bağlı olmadığını, daha yüksek glikoz seviyeleri ile düzenlenemeyeceğini, bunun hastalarda karakteristik anormal beta hücre bulgusu olarak kaldığını belirtmiştir.

Lerner ve Porte'de(41) diabetiklerde İV glikoza erken insülin cevabının bariz olarak bozulduğunu, buna karşın hem bazal, hem de steady-state insülin seviyelerinin normal olduğunu, bozulmadığını göstermişlerdir.

1984'de Ward ve Bolgiano'da NIDDM'lu hastaların normal insülin sekresyon kapasitesine sahip olup olmadığını tayin etmek için glikozun potansiyalize edici etkisine beta hücrelerinin maksimal cevaplılığını araştırmışlardır. Diabetikler glikozun potansiyalize edici etkisine karşı bariz olarak azalmış maksimal insülin cevaplılığına sahiptir, bu da diabetiklerde beta hücre fonksiyonunun bariz şekilde bozulduğunun göstergesidir(43).

Yetersiz insülin sekresyonunun, bozulmuş glikoz tolerans (IGT) patogenezinin katkısı daha az açıklanabilmiştir. Özellikle hafif diabetikler-

de, glikoz ile uyarılmış insülin cevapları için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar yüksek insülin seviyeleri(34,40), bazıları normal(39) bazıları da düşük insülin seviyeleri bulmuşlardır(1,2,3,44). Araştırmacıların çoğu insülin cevabındaki yetersizliğin İGT'de saptanan en erken lezyon olduğunu ileri sürmüşlerdir(1,2).

Bazı araştırmacılar glikoz yüklemesini takiben insülin salınım patternleri ile diabetin teşhis edilebileceğini bildirmişlerdir(10). Bununla beraber glikoz toleransının sirküle eden insülin kadar insülinin efektif hipoglisemik etkisine de (sensivitesine) bağlı olduğu Alford(45) tarafından gösterilmiştir. Hafif glikoz intoleransı olan kişilere kombine olarak İVGTT/İTT uygulandığında, hepsinde özellikle azalmış insülin duyarlılığı olduğunu fakat insülin cevap patternlerinin değişken olabileceği bulunmuştur.

Diabetiklerde esas bozukluğun azalmış insülin etkisinden meydana geldiğini öne süren Bogardus ve Lilioja(46) yaptıkları çalışmalarda İGT'de primer olarak azalmış insülin etkisinin sorumlu olduğunu, diabetiklerde ise hem azalmış insülin etkisi hem de azalmış insülin sekresyonunun sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

İnsülinin aracılık ettiği glikozun harcanmasındaki azalma bozulmuş glikoz toleranslı veya NIDDM'lu hastaların karakteristiğidir(22). Azalmış insülin etkisi, insülinle uyarılmış glikozun depolanma hızının azalmasından dolayıdır.

Glikoz emilimini takiben, periferik dokularda glikozun tutulması artar ve endojen glikoz üretimi azalır, böylece normal glikoz toleransının devamına katkıda bulunur. Diabetiklerde bu cevapların bozulup bozulmadığını Ferrannini(47) araştırmış ve şu sonuçları bulmuştur. 1- Emilen glikozun periferde ortaya çıkması normal bir pattern izler. 2- Oral glikozdan sonra endojen glikoz üretiminin süpresyonu bozulmuştur. 3- Oral ve endojen glikozun doku tarafından alımı bariz şekilde bozulmuştur. 4- Dokuların glikozu kullanımında azalma ve karaciğer tarafından glikozun rölatif aşırı yapımı her ikisi de post prandial hiperglisemiye katkıda bulunur.

Hiperglisemi de tek başına pankreas fonksiyonları üzerinde zararlı etki gösterebilir. Bazı durumlarda hipergliseminin etkin tedavisi ile NIDDM'lu hastalarda azalmış insülin salgısının normale dönebileceği görülmüştür. Bütün insanların beta hücreleri bu toksisiteye duyarlıdır.

1988'de Lilioja ve arkadaşları(84) 254 Pima İndian'da yaptıkları longitudinal ve cross-sectional çalışmada insülin etkisi ve insülin sekresyonunu araştırmışlardır. Glikoz tolerans bozukluğunda insülin düzeyleri glikoz düzeylerine uygunluk gösterir, böylece rölatif beta hücre yetersizliği yoktur (insülin direnci). Hepatik dirençte, OGTT boyunca glikozu yüksek tutar ve yüksek glikoz düzeyleri yüksek insülin düzeylerine yol açar. Glikoz tolerans bozukluğu ilerledikçe hepatik direnç daha da artar. Bu kişilerde hepatik glikoz yapımının baskılanması hiperinsülinemiye rağmen normal glikoz toleranslı kişilere göre daha azdır. Açlıkta ve OGTT boyunca insülin konsantrasyonları, azalmış insülin etkisi nedeniyle glikoz toleransı geliştikçe artmıştır.

Tip II diabet patogenezinde bozukluğun mekanizması açık değildir. Hikayesinde gestasyonel diabet bulunan normoglisemik kadınlarda, bozulmuş glikoz toleransı bulunanlarda ve diabetik hastalarda hem insülin sekresyonunda hem de insülin aktivitesinde anormallikler vardır. İnsülin insensivitesi diabetin sürekli bir özelliğinden ziyade hiperglisemiye cevapta beta hücrelerinin sekonder dekompanasyonu sonucu olan defektif insülin sekresyonudur. Diabette bozulmuş insülin sekresyon cevabı predominanttır(2,49).

Lombardi ve Benedicts'te(50) non-obese ve orta derecede obez tip II diabetiklerdeki yaygın defektleri saptamışlardır. Bunlar; glikoza bağlı insülin sekresyonunun erken fazının yokluğu, hepatik glikoz üretiminde artma, insülin bağlayan monositlerde azalma ile beraber periferik insülin insensivitesinde azalmadır.

NIDDM'lu vakalarda glikoza insülin cevabı yüksek normal veya düşük insülin konsantrasyonları olarak rapor edilmiştir. Bu çeşitlilikte NIDDM'un patogenezindeki heterojeniteyi gösterebilir.

Pima'larda yapılan cross-sectional popülasyon çalışmaları ile glikoz toleransının bozulması ve diabet meydana gelmesi esnasındaki serum insülin değışiklikler gösterilmiştir(51). Glikoz konsantrasyonları IGT olarak tanımlanan seviyelere ulaşıncaya kadar açlık ve yükleme sonrası insülin değerleri, artmış glisemi ile beraber yükselir. IGT'den NIDDM'un progresyonu ayrıca açlık insülin değerinde artma ile beraberdir fakat 2 saat insülin konsantrasyonlarında artma yoktur. NIDDM un başlamasından sonra glikoz konsantrasyonlarında artmalar, açlık insülin konsantrasyonu ve insülin cevabında progressif bir azalma ile beraberdir, yüksek ve düşük insülin konsantrasyonları böylece aynı kişide farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. M.Saad ve arkadaşları Pima'larda yaptıkları çalışmalar sonunda, NIDDM geliştiği saptanan vakalardaki en erken anormalliğin artmış açlık ve glikozlu uyarılmış insülin konsantrasyonları olduğunu bunun insülin direncini yansıttığını bildirmişlerdir(51,52).

Maymunlarda yapılan çalışmalarda da Tip II diabetin gelişmesi esnasında tayin edilebilen en erken değışiklik açlık insülin konsantrasyonunda artma ve glikoz uyarısına insülin cevabında azalmadır. Bu olaylar, glikoz toleransında tedrici bozulma başlamadan bir kaç yıl önce meydana gelir(53).

Jackson(40) potansiyel diabetiklerde en erken biokimyasal lezyonun, insülin azlığından çok artmış insülin düzeyi olduğunu ileri sürmüştür. Ağır karbonhidrat intoleransı meydana gelmesinde inisyel insülin yetersizliğinden çok, daha önceki aşırı derecede yüksek insülin cevabındaki azalma ile ilişkili olduğunu ve manifest diabet ortaya çıktığında insülin cevabında azalma ve gecikme meydana geldiğini ileri sürer.

Farklı gözlemler, bu çalışmalardaki farklı deneysel durumlardan kaynaklanabilir. Glikoz alımının miktarı ve hızı da sonuçlarda etkilidir. 0,5 gr/kg glikoz 2' ve 5' gibi farklı hızlarda verilirse 2' lık injeksiyondan sonra insülin cevapları daha yüksek olur(39).

Prediabetik kişilerde normallerden daha yüksek seruminsülin seviyeleri bulunduğundan insülin direnci NIDDM'de primer defekt olarak

düşünülmüştür(54). Diabetik aile anamnezi olanlarda hiperinsülinemi vardır(55).

Olefsky'da(29) açlık plazma insülin konsantrasyonu ile insülin direncinin derecesi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulmuştur. Pozitif korelasyon insülin direnci ile 2.saat plazma glikoz seviyesi arasında da vardır.

Obezitede bazal hiperinsülineminin yanında glikoz, glukagon gibi uyaranlara da hiperinsülinemi cevabı vardır(17). Obezite, diabetin varlığı veya yokluğundan bağımsız anormal glikoz toleransına neden olan insülin reseptör anomalileri ile genellikle beraberdir(24).

Hatemi'de(56), hafif obezlerde OGTT'ne 1 saat insülojenik indeksini en yüksek, ağır obezlerde ise 2 saat insülojenik indeksini en yüksek bularak ağır obezitede direncin daha şiddetli oluşu sebebiyle hiperinsülinemik cevabın daha uzun olduğunu göstermiştir.

Obezite glikoz toleransından bağımsız olarak artmış insülin sekresyonu ve insülin direnci ile beraberdir.

Cerasi ve Luft glikoz uyarısına düşük insülin cevabı veren ve diabetik tipte insülin salınım kusuru taşıyan kişilerin şişmanladıklarında hiperinsülinemik kişiler olduklarını saptamışlardır(57). NIDDM'lu bulunan kişiler zayıfladıklarında bazal insülin sekresyonu azalır fakat glikoz uyarısından sonraki insülin sekresyonu artar(58).

Buradaki çalışmada diabetik grup normal gruba göre daha obez olmasına rağmen azalmış insülin sekresyonu gösterdi. Borderline grubunda vücut ağırlığı normal gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ve toplam insülin sekresyonu da artmıştı.

Normal kilolu ve non-diabetikt obezlerde OGTT de glisemi eğrileri benzer olmakla beraber plazma insülin cevabı obezlerde yüksektir. Diabetik durum, vücut ağırlığına bakmaksızın azalmış insülin sekretuar

kapasitesi ile beraberdir(59).

Normalde insülin salınımı pulsatildir. Diabetiklerde yemekten sonra salgılanan insülin pulselerinin amplitüdü normallere göre daha düşüktür. Pulseler diabetiklerde daha az düzenli olarak ortaya çıkar(60,61). 24 saatte salgılanan toplam insülin miktarı normal ve diabetikler arasında anlamlı değildir. Yemeklerden sonra salgılanan insülin miktarı diabetiklerde azdır, sonuçta bazal insülin sekresyonu diabetiklerde total insülinin büyük bir kısmını oluşturur (ortalama % 58, normallerde % 47)(61).

Pulsatil salınım, sekretuvar rezerv ciddi olarak azaldığı zaman bile kaybolmayan beta hücre fonksiyonunun önemli bir özelliğidir. İntravenöz glikoza ilk faz insülin cevabının normal olduğu evrede bu bozukluk tayin edilebilir. Böylece NIDDM gelişmesinde insülin sekresyonundaki kantitatif bozukluktan ziyade kalitatif bozukluğun daha önce ortaya çıktığını O'Rahilly ileri sürmüştür(62). İnsülinin pulsatil çıkışı target dokuların sensitivitesinin devamında fizyolojik bir etkiye sahip olabilir.

Polonsky'da(12) aynı durumu obezlerde incelemiştir. Obezlerde pulselerin sayısı ve zamanı normallerinkine benzerdi sadece pulselerin amplitüdü anlamlı olarak daha büyüktür.

Genuh'ta aynı konuda araştırma yapmıştır(20). Diabetiklerde postprandial insülin sekresyonu vardır ancak belirgin olarak azalmıştır. Post prandial insülin sekresyonu günlük total insülin sekresyonunun çok daha küçük bir bölümünü oluşturmaktadır ve bu oran gün ilerledikçe azalmaktadır. Postprandial insülin sekresyonunun akşama doğru azalması beta hücre depolarının replase edilemediğini düşündürür. Normallerde öğünlerden sonraki toplam insülin salınımı, total insülin salınımının % 60'ı, karbonhidrat toleransı normal olan obezlerde % 59'u, karbonhidrat toleransı bozuk olan obezlerde % 45'i zayıf erişkin diabetiklerde % 26'sı, şişman erişkin diabetiklerde % 25'i idi. Görüldüğü gibi diabet seçici olarak post prandial insülin salınımını azaltır. Bunun aksine obezlerin bazal ve postprandial insülin salınımı üzerine etkisi göreceli olarak eşittir.

NIDDM lularda yapılan çalışmalarda oral glukoza insülin cevabı normal, yüksek düşük gibi farklı bulunmuştur. Yapısında C-pepdid, intakt ve kısmen uyarılmış proinsülin içeren proinsülinde insülin oluşumu sırasında ortamda yabancı moleküllerin bulunması plazmada periferik insülin tayinini zorlaştırır. Proinsüline bağlı moleküllerin düşük de olsa insüline benzer bir biolojik aktiviteleri vardır ve NIDDM da bunların plazma konsantrasyonu yüksektir. NIDDM da insülin üzerindeki karışıklığın büyük bir kısmının nedeninin biolojik olarak inaktif olan insüline benzer moleküllerin yüksek konsantrasyonda olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür(63).İnsan insülinine çok spesifik bir monoklonal antikora dayanan çift yönlü radyoimmunoassay ile, bazal intact proinsulin seviyesi hem obez hem de non-obez diabetiklerde, kontrol gruplarından daha yüksek bulunmuş, 32-33 split proinsülin seviyeleri de NIDDM de yükselmiştir. Diabetiklerde 0' ve 30' da proinsüline benzer moleküllerin total insüline oranı yüksektir. Bu nedenle diabetiklerde konvansiyonel yöntemle bakılan insülin normal veya yüksek olsa bile bu proinsüline benzer moleküllerin yüksek olmasındandır, gerçekte NIDDM lular insülin eksikliği gösterirler(63).

SONUÇ

Sonuç olarak araştırmamızda elde ettiğimiz bulguların değerlendirilmesi ve literatürün incelenmesinden çıkan sonuçları şöyle sıralayabiliriz.

1- Hem glikoz hem de glikoz dışı uyaranlara bağlı olan bazal insülin salınımı, diabetik grupta literatürle uyumlu olarak normal seviyelerde bulunmuştur. bu glikozun potansiyalize edici etkisine bağlıdır.

2- Bazal insulinemi, azalmış OGTT olanlarda normal gruptan anlamlı olarak daha yüksektir. Açlık insülinini etkileyen en önemli faktör obezitedir. Bu çalışmada da azalmış OGTT olan grup, normal gruptan anlamlı olarak daha obezdir.

3- Diabetiklerdeki toplam insülinemi normal grubun değerlerine yakın olmasına rağmen, salgılanan insülin glisemiye göre değerlendirildiğinde toplam insülojenik indeks diabetiklerde anlamlı olarak düşüktür.

4- Azalmış glikoz toleransı olan grupta oral glukozdan sonra daha yüksek toplam insülin salınımı olmasına rağmen insülojenik indeks daha yüksek olmadığını göstermiştir. Bu insülin direncini göstermektedir.

5- Diabetik grubun insülojenik indeks değerleri 10', 60', 120' da normal gruptan anlamlı olarak düşüktür. Yani diabetiklerde bütün test

boyunca insülin salınımı yetersizdir. Azalmış glikoz toleransı bulunan gruptaki değerler, normal gruptan farklı değil ancak diabetik gruptan anlamlı olarak yüksektir.

6- Oral glikoza insülin cevabının erken fazını değerlendirmek için, üç grupta da 0'-60', 0'-10', 10'-60' arasında insülin artışları hesaplandığında,

a) 0'-60' arasındaki insülin artışı normal ve azalmış OGTT olan grupta ileri derecede anlamlı olmakla birlikte diabetiklerde de yeterli bulunmuştur.

b) 0'-10' arasındaki insülin artışı diabetiklerde yetersizdir.

c) Erken insülin fazının 10'-60' arasındaki insülin artışı üç grupta da yeterlidir.

7- Glisemik uyarıya insülin cevabı insülojenik indeks olarak değerlendirildiğinde;

a) İnsülin sekresyonunun erken fazını oluşturan 0'-10', 10'-60' ve 0'-60' arasındaki insülojenik indeks artışları diabetik grupta yetersizdir.

b) Azalmış OGTT olan grubun 0'-60' arasındaki insülojenik indeks artışı anlamlı olmakla beraber insülin salınımının daha erken fazını gösteren 0'-10' arasındaki insülojenik indeks artışı yetersizdir.

ÖZET

Azalmış glikoz toleransı ve NIDDM'u bulunanlarda insülin salınımının erken fazındaki (0'-10') yetersizliği göstermek amacı ile yaptığımız bu çalışma 46 kişi üzerinde uygulanmıştır.

Bir gecelik açlığı takiben bütün vakalardan açlık kan şekeri ve insülin tayini için kan alındıktan sonra 75 gr glikoz ile OGTT uygulanmış, 10, 60, 120, 180, 240 dakikalarda insülinemi ve glisemi için kan alınmıştır.

National Diabetes Date Group (NDDG)'un kriterlerine göre, OGTT uygulananların 20 si normal, 15'i azalmış glikoz toleransı, 11'i diabetik glikoz toleransı göstermiştir.

0, 10, 60, 120, 180, 240 dakikalardaki insülinemi, glisemi ve insülojenik indeks değerleri gruplar arasında karşılaştırılmış, insülin salınımının erken fazındaki yetersizliği göstermek için de 0'-10', 10'-60', 0'-60' dakikalar arasındaki insülin ve insülojenik indeks artışları grup içinde karşılaştırılmıştır. Bu değerlendirmenin sonucunda özetle;

Bazal insülinemi, tüm glikoz tolerans değerlerinde değişmez, obezite bunu etkileyen en önemli faktördür.

Azalmış glikoz toleransı bulunanlar da artmış insülin seviyeleri-

ne rağmen, konsantrasyonlar tolerans testinin erken dönemindeki glikoz seviyeleri için beklenenden daha düşüktür. Bu grupta geç faz insülin salınımı normaldir. Açlık hiperglisemisi olan diabetik grupta ise hem erken hem de geç faz insülin cevabı yetersizdir.

OGTT'de insülin cevabının erken fazı 0-60 dakika arasındaki artışlar olarak değerlendirilirse azalmış OGTT bulunanlar da insülin sekresyonunun erken fazındaki (0'-10') yetersizlik farkedilmeyebilir ve 0'-60' dakika arasında değerlendirilen erken faz insülin cevabı normal olarak bulunur.

Bu çalışmada, azalmış OGTT bulunanların (0'-10') arasındaki insülin cevabı yetersiz, diabetiklerin hem (0'-10') hem de (0'-60') arasındaki insülin sekresyonu yetersizdir. Bu nedenle normal glikoz toleransından diabete geçişte en erken bozukluğu tanımlamak için, OGTT uygulananlar da erken insülin salınımını 0-10 dakika arasında değerlendirmek gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- Cerasi,E., Luft,R. and Efendic,S.: Decreased sensivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects. Diabetes 21:224-34, 1972.
- 2- Cerasi,E., Efendic,S. and Luft,R.: Dose-response relation between plasma-insülin and blood-glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects. The Lancet 14:794-797, 1973.
- 3- Savage,P.J., Dippe,S.E. and Bennett,P.H.: Hyperinsulinemia and Hypoinsulinemia. Diabetes 24:362-68, 1975.
- 4- Danowski,T.S., Khurana,R.C. and Nolan,S.: Insülin patterns in Equivocal glucose tolerance tests (Chemical Diabetes): Diabetes 22:808-12, 1973.
- 5- Rosenbloom,A.L.: Insulin responses of children with chemical diabetes mellitus. N Eng J Med 28:1228-1231, 1970.
- 6- Chirgwin,J.M.: Insulin and its biosynthesis. Brodoff,B.N., Bleicher,S.J. (eds) Diabetes Mellitus and Obesity. Baltimore, Williams Wilkins, 1982 p:42.

- 7- Williams,R.H., Porte,D.Jr.: The pancreas. Text book of Endocrinology Edited by R.H.Williams, W.B.Saunders Company 725-734, 1980.
- 8- Hatemi,H.: Diabetes Mellitus. Yüce Yayınevi, 1988, s.84.
- 9- Malherbe,C., Heller,F., DeGasparo,M., De Hertogh,R. and Hoet,J.J.: Insulin response during prolonged glucose Infusion. J Clin Endocr 30:535-38, 1970.
- 10- Seltzer,H.S., Allen,E.W. and Herron,A.L.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J Clin Invest 46:323-35, 1967.
- 11- Pfeifer,M.A., Halter,J.B. and Porte,D.: Insulin secretion in diabetes mellitus. Am J Med 70:579-588, 1981.
- 12- Polonsky,K.S., Given,B.O. and Van Catuer,E.: Twenty-four hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. J Clin Invest 81:442-48, 1988.
- 13- Korugan,Ü.: Normal kişilerde ve non-diabetik obezlerde insülin salınımına gastrointestinal sistemin etkisinin oral ve intravenöz glikoz tolerans testleri incelenmesi Profesörlük tezi, 1982.
- 14- Creutzfeldt,W., Feurle,G. and Ketterer,H.: Effect of gastrointestinal hormones on Insulin and Glucagon secretion. N Eng J Med 282:1139-1141, 1970.
- 15- Elrick,H., Stimmler,L., Hlad,C.J. and Arai,Y.: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocr 24:1076-1082, 1964.
- 16- Unger,R.H.: New ideas concerning the physiologic roles of Glucagon. Am J Med Scien 255:273-76, 1968.

- 17- Hatemi,H.: Diabetes Mellitus ve Endokrin pankreas hastalıkları. Öbek,A. (editör), İç Hastalıkları, Bursa, Atlas Yayınevi, 1989, s.47.
- 18- Rabinowitz,D., Zierler,K.L.: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism, J. Clin. Invest. 41:2173, 1962.
- 19- Karam,J.H., Grodsky,G.M.: "Staircase" glucose stimulation of Insulin secretion in obesity. Diabetes 23:763-70, 1976.
- 20- Genuth,S.M.: Plasma insulin and glucose profiles in normal, obese, and diabetic persons. Ann Internal Med 79:812-822, 1973.
- 21- Korugan,Ü., Hatemi,H.: Obezite'de insülin salınımı. Cerrahpaşa Tıp Fak. Der. 9:397-401, 1978.
- 22- Reaven,G.M.: Insulin resistance in Non-İnsulin dependent Diabetes Mellitus. Am J Med 17:3-17, 1983.
- 23- Olefsky,J.M.: Insulin resistance and insulin Action in Obesity and non-insulin dependent (Type II) Diabetes Mellitus. Brodoff,B.N., Belicher,S.J. (eds). Diabetes Mellitus and Obesity. Baltimore, Williams Wilkins, 1982, p.250.
- 24- Joung,R.L., Fuchs,R.J., Woltjen,M.J. and Cooperman,M.T.: Glucose-insulin response to oral glucose in a healthy obese population. Diabetes 28:208-212, 1976.
- 25- Olefsky,J.M., Kolterman,O.G.: Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (Type II) Diabetes. Am J Med 70:151-168, 1981.
- 26- Helderman,J.H., Raskin,P.: The T-lymphocyte insulin receptor in diabetes and obesity. Diabetes 29:551-57, 1980.

- 27- Kahn,C.R.: Pathophysiology of Diabetes Mellitus: On overview. Marble,A., Krall,L.P., Bradley,R.F., Christlieb,A.R., Soeldner,I.S. Joslin's Diabetes Mellitus Twelfth Edition Lea-Febiger. Philadelphia, 1985, p:43.
- 28- Kolterman,O.G., Gray,R.S., Griffin,J., Burstein,P., Insel,J., Scarlett,J.A. and Olefsky,J.M.: Receptör and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 678:957-969, 1981.
- 29- Olefsky,J.M.: Insulin resistance and insulin action. Diabetes 30:148-162, 1981.
- 30- DeFronzo,R.A., Ferrannini,E., Korvisto,V.: New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus. Am. J. Med. 17:52-81, 1983.
- 31- Gedik,O.: Tip II Insuline bağımlı olmayan diabetes mellitus'un fizyopatolojisi. Gedik,O., Akalın,S. (editör) Diabetes mellitus. Ankara, Güneş Yayınevi, 1989, s.34.
- 32- Kolterman,O.G., Insel,J., Seakow,M. and Olefsky,J.M.: Mechanisms of insulin resistance in human obesity. J. Clin. Invest 65:1272-1284, 1980.
- 33- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1039-1057, 1979.
- 34- Yalow,R.S., Berson,S.A.: Immunoassay of endogeneous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39:1157-75, 1960.
- 35- Zimmet,P., Whitehouse,S., Alford,F. and Chisholm,D.: The relationship of insulin response to a glucose stimulus over a wide range of glucose tolerance. Diabetologia 15:23-27, 1978.

- 36- Burrows,S.: Insulin response in glucose-tolerance tests. *Am. J. Clin. Path.* 47:709-713, 1967.
- 37- Cooppon,R. and Flood,T.M.: Obesity and Diabetes Marble,A., Krall,L.P., Bradley,R.F., Christlieb,A.R., Soeldner, J.S. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Twelfth Edition. Lea-Febiger. Philadelphia, 1985, p.373.
- 38- Simpson,R.G., Benedetti,A., Grodsky,G.M., Karam,J.H. and Forsham,P.H.: Early phase of insulin release. *Diabetes* 17:684-92, 1968.
- 39- Fujita,Y., Herron,A.L. and Seltzer,H.S.: Conformation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in non obese mild diabetics. *Diabetes* 24:17-27, 1975.
- 40- Jackson,W.P.U., Mieghem,W.V. and Keller,P.: Insulin excess as the initial lesion in diabetes. *Lancet* 13:1040-44, 1972.
- 41- Lerner,R.L. and Porte,D.: Acute and steady-state insulin responses to glucose in nonobese diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 51:1624-1631, 1972.
- 42- Chiles,R. and Tzagournis,M.: Excessive serum insulin response to oral glucose in obesity and mild diabetes. *Diabetes* 19:458-64, 1970.
- 43- Ward,W.K., Bolgiano,D.C.,McKnight,B., Halter,J.B. and Porte,D.: Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 74:1318-1324, 1984.
- 44- Perley,M.J. and Kipnis,D.M.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 46:1954-1962, 1967.

- 45- Alford,F.P., Martin,F.I.R. and Pearson,M.J.: The significance and interpretation of mildly abnormal oral glucose tolerance. *Diabetologia* 7:173-180, 1971.
- 46- Bogardus,C., Lillioja,S., Howard,B.V., Reaven,G. and Mott,D.: Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 74:1238-1246, 1984.
- 47- Ferrannini,E., Simonson,D.C., Katz,L.D. et al: The disposal of an oral glucose load in patients with noninsulin-dependent diabetes. *Metab. Clin. Exp.* 37:79-85, 1988.
- 48- Lillioja,S., Mott,O.M., Howard,B.V. et al: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. *N. Eng. J. Med.* 318:1217-25, 1988.
- 49- O'Rahilly,S.P., Budenski,A.S., Burnett,M.A. et al: Beta-cell dysfunction, rather than insulin insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes. *Lancet* 16:360-64, 1986.
- 50- Pisu,E., Lombardi,A., De Benedictis,D., et al: Insulin secretion and insulin sensitivity defects are a common feature of mild, clinically homogeneous, recently diagnosed type II (noninsulin dependent) diabetics. *Acta. Diabetol. Lat.* 23:215-225, 1986.
- 51- Saad,M.F., Pettitt,D.J., Mott,D.M., et al: Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 17:1356-59, 1989.
- 52- Saad,M.F., Knowler,W.C., Pettitt,D.J., et al.: The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Eng J Med* 319:1500-6, 1988.

- 53- Hansen,B.C. and Bodkin,N.L.: Heterogeneity of insulin responses: phases leading to Type 2 diabetes mellitus in the rhesus monkey *Diabetologia* 29:713-719, 1986.
- 54- Haffner,S.M., Stern,M.P., Hazuda,H.P., et al: Increased insulin concentrations in nondiabetic off spring of diabetic parents. *N. Eng. J. Med.* 319:1297-301, 1988.
- 55- Leslie,R.D.G., Volkmann,H.P., Poncher,M. et al: Metabolic abnormalities in children of non-insulin dependent diabetics. *Br. Med. J.* 293:840-842, 1986.
- 56- Hatemi,H.H.: Obesite ve diabet ilişkileri. Prof.C.Öker'i Anma Konferansı. 1990 Diabet Günleri (Türk Diabet Yıllığı, Baskıda).
- 57- Cerasi,E. and Luft,R.: "What is inherited-What is added" Hypothesis for the pathogenesis of diabetes Mellitus. *Diabetes* 16:615-27, 1967.
- 58- Henry,R.R., Brechtel,G. and Griver,K.: Secretion and Hepatic extraction of Insulin after weight loss in obese noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:979-986, 1988.
- 59- Perley,M. and Kipnis,D.M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 15:867-74, 1966.
- 60, Lang,D.A., Matthews,D.R., Burnett,M. and Turner,R.C.: Brief, irregular oscillations of basal plasma insulin and glucose concentrations in diabetic man. *Diabetes* 30:435-439, 1981.
- 61- Polonsky,K.S., Given,B.D., Hirsch,L.J. et al.: Abnormal patterns of insulin secretion in non,insulin dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 318:1231-9, 1988.

- 62- O'Rahilly,S., Turner,R.C. and Matthews,D.R.: Impaired pulsatile secretion of insulin relatives of patients with non-insulin dependent diabetes. N. Eng. J. Med. 318:1225-30, 1988.
- 63- Temple,R.C., Carrington,C.A., Luzio,S.D. et al.: Insulin deficiency in non-insulin-depnedent diabetes. Lancet 11:293-295, 1989.

