

# Nondiyabetik Obez Kadınlarda Hepatosteatoz ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

Banu İlk<sup>1</sup>, Savaş Güzel<sup>2</sup>, Aslan Çelebi<sup>1</sup>, Eda Çelik Güzel<sup>3</sup>, Erhan Sayalı<sup>1</sup>, İsmail Ekizoğlu<sup>1</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, normal glikoz toleranslı obez kadın hastalarda ultrason ile saptanan karaciğer yağlanması ile insülin direnci arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya beden kitle indeksi (BKİ) 30 ve üstü ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanan 38 kadın hasta ve 14 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, insülin ve CRP düzeylerine bakıldı. Hastaların insülin direnci HOMA-IR (homeostasis model assement of insülin resistance) metodu ile saptandı.

**Bulgular:** Hasta grubunda 2. saat kan şekeri, trigliserid, insülin, CRP ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla;  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ) ve HDL-kolesterol düzeyi düşük bulundu ( $p<0,01$ ). Çalışmaya alınan vakaların HOMA-IR düzeyleri için 2,2 değeri insülin rezistansı varlığı için alt sınır olarak değerlendirildi. HOMA-IR $>2,2$  olan vakalarda HOMA-IR $<2,2$  olan vakalara göre trigliserid düzeyi anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Ultrasonografik incelenme ile belirlenen yağlanma düzeyleri HOMA-IR $>2,2$  olan hastalarda daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda obeziteden bağımsız şekilde sadece insülin direncinin artışı bile hepatosteatoza yol açan bir etken olarak saptanmıştır. Glikoz toleransı normal olan obezlerde insülin rezistan-

sının derecesi karaciğer yağlanmasının erken tanısında önemli bir belirteç olabileceği bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin, insülin direnci, hepatosteatoz

## RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND HEPATIC STEATOSIS IN OBESE WOMEN WITH NON DIABETIC SUMMARY

**Objectives:** Hepatosteatoz is frequently seen in middle-aged women who mostly are obese and have insulin resistance. In this study, we investigated the relationship between hepatosteatoz detected on sonography and insulin resistance in obese women with normal glucose tolerance.

**Method:** Thirthy eight patients and fourteen healthy people aged 30 and over were included in the study. A sonographic examination was performed to diagnose hepatosteatoz. Also, serum fasting glucose level, cholesterol, triglyceride, LDL- cholesterol and HDL- cholesterol, insulin and CRP levels checked for the study. The insulin resistance in patients were detected by HOMA-IR method (homeostasis model assessment of insulin resistance).

**Results:** In the patient group, serum glucose level at 2nd hour, triglyceride and insulin levels, CRP and HOMA-IR were significantly high ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,05$ , respectively) but HDL-cholesterol levels was low ( $p<0,01$ ). The lower limit for

1 Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi - İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

2 Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Tekirdağ

3 Hayrabolu Devlet Hastanesi, Tekirdağ

HOMA-IR was determined as 2,2. Triglyceride level was significantly higher in patients with HOMA-IR>2,2 than in patients with HOMA-IR<2,2. The level of hepatosteatosis detected by sonography was higher in the patients with HOMA-IR level>2,2.

**Conclusion:** It was shown that the increase in insulin resistance was the one of the reasons of hepatosteatosis even if obesity was considered as an independent factor. The level of insulin resistance triggered hepatosteatosis in obese patients with normal glucose tolerance.

**Key words:** Insulin, Insulin resistance, Hepatosteatosis

1980 yılında Ludwig ve ark.1 alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna "Nonalcoholic steatohepatitis" ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna yeni bir yaklaşımın başlangıcını teşkil etmiştir. Bu hastalığın sıklıkla orta yaşlılarda ve kadınlarda görüldüğü, hastaların çoğunun obez olduğu veya insülin direnci bulunduğu bildirilmiştir.

Bu veriler başlangıçta hastalığın patogenezinin anlaşılmasında da yol gösterici olmuştur. Bu gözlemlerden hareketle karaciğer yağlanmasının temelinde insülin direncinin bulunduğu kuramı ortaya atılmış, bu kuram sonradan yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri ile de doğrulanmıştır.2,3 Sonradan ileri sürülen two hits hipotezine göre birinci darbeden sorumlu etken ile karşılaşan karaciğerde yağlanma süreci başlamakta hasta başka bir ek faktörle karşılaşmadıkça bu süreç yağlanma olarak devam etmektedir. Yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğer ikinci darbe ile karşılaştığında iltihabi infiltrasyon ve fibrozis süreci başlamakta.4,5,6,7 Bu modelde birinci darbeden sorumlu tutulan faktör insülin direncidir.3,8 Bu nedenle insülin direncinin mevcut olduğu hastalardaki yağlanmayı daha ağır düzeyde gösteriyor olmaları beklenen bir neticedir.

Biz bu çalışmamızda; normal glikoz toleranslı obez bayan hastalarda ultrason ile saptanan karaciğer yağlanması ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. dahiliye polikliniğine başvuran BKİ 30 ve üstü ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanan 38 kadın hasta (yaş ortalaması; 44,71 ± 8,8 yıl) ve 14 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması; 45,57 ± 9,5 yıl) alındı. Tüm vakalar nonal-

kolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmadan önce diğer olası karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirildi.

Alkol alımını dışlamak için ayrıntılı öykü alındı. Kadınlarda günde 20 gr üzerindeki dozlar alkol alımı olarak kabul edildi. Otoimmün hepatitleri dışlamak için AMA (anti-mitokondriyal antikor), ANA (antinükleer antikor), ASMA (anti düz kas antikor), anti LKM (anti liver/kidney antikor) bakıldı. Viral hepatitleri ekarte etmek için hepatit B (Hepatit B yüzey antijeni, anti HBs, total antiHBc) ve hepatit C (anti HCV) serolojisi incelendi. Siroz; hipoalbuminemi, protrombin zamanı uzaması, hiperbilirubinemi gibi laboratuvar bulgularının olmamasıyla; asit ve portal hipertansiyonun diğer bulgularının bulunmamasıyla dışlandı.

Tüm hastaların boy ve kiloları ölçülerek ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile beden kitle indeksleri hesaplandı. BKİ 30 ve üstü olan olgular obez olarak değerlendirildi.

Ultrasonografik incelemelerde yağlanma düzeyi Grade I, Grade II, Grade III olarak ifade edildi: Grade I (Hafif derecedeki vakalar): Hepatik ekojenitede minimal difüz bir artış vardır. İntrahepatik damar sınırları ve diyafragma net bir şekilde izlenir. Grade II (Orta derecedeki vakalar): Hepatik ekojenitede orta derecede difüz bir artış vardır. İntrahepatik damarların ve diyafragmanın görünüşleri hafif derecede bozulmuştur. Grade III (Şiddetli derecedeki vakalar): Hepatik ekojenite belirgin derecede artmıştır. Karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde görülebilir.

**Laboratuvar sonuçları:** Hastaların açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, insülin ve CRP düzeylerinin saptanması için bir gecelik açlık sonrası antikoagülsüz tam kanları alındı, santrifüjde 3000 rpm'de 10 dakika çevrildi ve serumları hemen Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında standart metodlarla çalışıldı. Açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri; Roche Hitachi 911 Analizör sistemi ile Roche kitleri kullanılarak ölçüldü. Serum insülin düzeyleri Tosoh Analizör sistemi ile Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle ve CRP düzeyleri turbidimetrik metodla çalışıldı. Açlık kan şekeri normal bulunan hastalara 75 gr glikoz ile WHO kriterlerine uygun olarak OGTT yapıldı. OGTT'de 2. saat kan şekeri < 140 mg/dl altındakiler çalışmaya alındı. Hastaların insülin direnci HOMA-IR (homeostasis model

assessment of insülin resistance) metodu ( açlık insülin \_U/ml \_ açlık glikoz mmol/L / 22,5 ) ile saptandı.

**İstatistiksel analiz:** Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Grupların dağılımları Kolmogorov- Smirnov testi ile sınanmıştır. Korelasyon analizleri düzenli dağılım gösteren parametreler için Spearman's korelasyon testi uygulandı. Birden fazla grubun birbiri ile karşılaştırılması,

nonparametrik değerlerinden dolayı Kruskal Wallis testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı. İstatistiksel analizler için SPSS ( Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11 programı kullanıldı.

#### Bulgular

BKİ 30 ve üstü ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun demog-

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol grubundaki vakaların tanımlayıcı özellikleri ve biyokimyasal parametreleri (Ortalama  $\pm$  SD)

|                           | Kontrol (n=14)     | Hasta (n=38)         |
|---------------------------|--------------------|----------------------|
| YAŞ (yıl)                 | 45,57 $\pm$ 9,5    | 44,71 $\pm$ 8,8      |
| KİLO (kg)                 | 68,92 $\pm$ 9,7    | 89,13 $\pm$ 15,1***  |
| BOY (cm)                  | 160,36 $\pm$ 5,36  | 158,16 $\pm$ 7,42    |
| BKİ                       | 26,53 $\pm$ 2,9    | 35,30 $\pm$ 5,1***   |
| AKŞ (mg/dl)               | 88,07 $\pm$ 6,77   | 82,10 $\pm$ 16,04    |
| 2.Saat Kan Şekeri (mg/dl) | 92,42 $\pm$ 21,3   | 109,15 $\pm$ 21,5*   |
| KOLESTEROL (mg/dl)        | 208,5 $\pm$ 36,62  | 206,7 $\pm$ 44,8     |
| TRİGLİSERİD (mg/dl)       | 94,57 $\pm$ 33,4   | 179,26 $\pm$ 84,7*** |
| LDL-kolesterol (mg/dl)    | 126,28 $\pm$ 31,73 | 125,07 $\pm$ 36,25   |
| HDL-kolesterol (mg/dl)    | 61,03 $\pm$ 16,7   | 48,84 $\pm$ 10,4**   |
| İNSÜLİN (_U/ml)           | 7,37 $\pm$ 3,36    | 12,71 $\pm$ 5,77**   |
| HOMA-IR                   | 1,57 $\pm$ 0,6     | 2,64 $\pm$ 1,4*      |
| CRP (mg/dl)               | 4 $\pm$ 1,5        | 9,92 $\pm$ 4,34***   |

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Tablo 2:** Hepatosteatozlu hastalarda HOMA-IR değerine göre diğer parametrelerin karşılaştırılması

|                           | HOMA-IR > 2,2 olanlar (n=16) | HOMA-IR < 2,2 olanlar (n=22) |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| YAŞ (yıl)                 | 44 $\pm$ 8,3                 | 45,22 $\pm$ 9,33             |
| KİLO (kg)                 | 93 $\pm$ 16,1                | 85,86 $\pm$ 13,4             |
| BOY (cm)                  | 159,125 $\pm$ 7,77           | 157,45 $\pm$ 7,25            |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )  | 36,56 $\pm$ 5,1              | 34,36 $\pm$ 5,0              |
| AKŞ (mg/dl)               | 86,93 $\pm$ 14,5             | 78,59 $\pm$ 16,5             |
| 2.Saat Kan Şekeri (mg/dl) | 107,5 $\pm$ 21               | 110,36 $\pm$ 22,2            |
| KOLESTEROL (mg/dl)        | 198,18 $\pm$ 41,13           | 212,90 $\pm$ 47,25           |
| TRİGLİSERİD (mg/dl)       | 182,09 $\pm$ 68,9*           | 135,68 $\pm$ 51,97           |
| LDL-kolesterol (mg/dl)    | 121,81 $\pm$ 34,67           | 127,45 $\pm$ 37,99           |
| HDL-kolesterol (mg/dl)    | 49,25 $\pm$ 2,5              | 48,5 $\pm$ 10,7              |
| İNSÜLİN (_U/ml)           | 17,18 $\pm$ 5,49***          | 9,45 $\pm$ 4,3               |
| CRP (mg/dl)               | 5,18 $\pm$ 3,72              | 6,45 $\pm$ 4,75              |

$p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Tablo 3:** Çalışmaya alınan vakaların ultrasonografik incelenme ile belirlenen yağlanma düzeyleri ve HOMA-IR değerinin karşılaştırılması

|                         | GRADE I | GRADE II | GRADE III |
|-------------------------|---------|----------|-----------|
| HOMA-IR > 2,2<br>(n:18) | 9       | 5        | 4         |
| HOMA-IR < 2,2<br>(n:20) | 9       | 10       | 1         |
| TOPLAM                  | 18      | 15       | 5         |

rafik ve klinik laboratuvar sonuçları tablo 1’de gösterilmiştir. Hasta grubunda 2. saat kan şekeri, trigliserid, insülin, CRP ve HOMA-IR değeri anlamlı derecede yüksek (sırasıyla;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) ve HDL-kolesterol düzeyi düşük bulundu ( $p < 0,01$ ).

Çalışmaya alınan vakaların HOMA-IR düzeyine bakılarak 2,2’ nin insülin rezistansı varlığı için alt sınır değer olarak değerlendirildi: 16 hastanın HOMA-IR düzeyleri 2,2’den yüksek ve 22 hastanın HOMA-IR düzeyleri 2,2’ den düşük bulunmuştur. Olguların yaş, kilo-boy, BKİ ve biyokimyasal özellikleri tablo 2’de özetlenmiştir. HOMA-IR > 2,2 olan vakalarda HOMA-IR < 2,2 olan vakalara göre trigliserid ve insülin düzeyi (sırasıyla;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ( $p < 0,001$ ) (şekil 1). Ayrıca HOMA-IR > 2,2 olan hastalarda saptanan yağlanma düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3, şekil 2).

Hasta grubunda kilo ile açlık kan şekeri, trigliserid, insülin ve HOMA-IR arasında (+) korelasyon (sırasıyla;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) saptandı.  $5 \pm 2,5$   $48,5 \pm 10,7$

### Tartışma

Nonalkolik yağlı karaciğer (NAYKH) hastalığının prevalansı; incelenen toplum ve çalışmalara dahil edilen hastaların özelliklerine göre % 6-40 arasında bildirilmiştir. NAYKH’li hastaların yaklaşık olarak yarısında karaciğer fibrozisi, % 15’inde siroz gelişmekte ve % 3’ü karaciğer yetmezliğine veya karaciğer transplantasyonuna gitmektedir.<sup>9</sup> Bu nedenle hastalığa prenekrotik dönemde tanı konulmalı ve olabildiğince erken müdahale edilmelidir. NAYKH’de erken tanınmasında faydalı olabilecek belirteçlerden biri de insülin direncidir.<sup>10,11</sup>

İnsülin direnci; tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT’si olan bireylerin % 25’ inde saptanmıştır. NAYKH’daki insülin rezistansının, hiperinsülinemi ile karaciğer hastalığı

arasındaki ilişkinin bir parçası olması muhtemeldir.<sup>9</sup> Fakat NAYKH, insülin rezistansı ilişkisinde açıklanması gereken en önemli nokta, insülin rezistansı mı NAYKH’a neden olmaktadır yoksa tam tersi ilişki mi söz konusudur sorusunun cevabında gizlidir.

Bizim çalışmamızda da NAYKH’lı hastalarda kontrol grubuna göre insülin düzeyleri ( $p < 0,01$ ) ve HOMA-IR değerlerini ( $p < 0,05$ ) anlamlı olarak yüksek bulduk. Hasta grubunda insülin rezistansı oranını % 42,11 saptadık. Willner ve arkadaşları NAYKH’lı 90 hastayı incelemiş ve % 85’inde insülin rezistansı bulmuşlardır.<sup>10</sup> Ancak Willner ve arkadaşlarının çalışmalarında diabetik ve prediabetik hastaları çalışmalarının başında ayırmadıkları için oran bu kadar yüksek çıkmıştır. Venturi ve arkadaşları da normal glikoz toleranslı NAYKH’lı 86 obez hastaları incelemiş; HOMA ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon saptamış; insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerini anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.<sup>11</sup> Seppala ve arkadaşları normal glikoz toleranslı NAYKH’lı hastalarda insülin düzeylerini yüksek saptamışlardır.<sup>12</sup>

Çalışmamızda uygulaması kolay olan ve öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile korelasyon gösteren HOMA-IR testini kullandık.<sup>13</sup> HOMA-IR testinde insülin rezistansı açısından sınır değer standardize edilmemiştir. Gökçel ve ark.<sup>14</sup> yaptıkları çalışmada HOMA-IR testinde 2,2’nin insülin rezistansı varlığı için alt sınır değer olduğunu ve bu değer cinsiyet farkı gözetmediğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda HOMA-IR değeri > 2,2 olan vakaları insülin rezistansı olanlar olarak kabul ettik. HOMA-IR > 2,2 olan vakalarda insülin ( $p < 0,001$ ) ve trigliserid ( $p < 0,05$ ) düzeylerini, HOMA-IR < 2,2 olan vakalara göre anlamlı derecede yüksek saptadık.

Altunkeser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hepatosteatoz ile BKİ ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>15</sup> Çalışmamızda karaciğer yağlanması ile BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmış ( $p < 0,001$ ); trigliserid yüksek ( $p < 0,001$ ) ve HDL-ko-

lesterol düşük ( $p<0,01$ ) bulunmuştur.

Çalışmaya alınan vakaların ultrasonografik incelemesinde; 38 vakanın % 47,37'si grade I'de, % 39,47'si grade II'de ve % 13,16'sinin grade III'de oldukları görüldü. HOMA-IR > 2,2 olan vakalarla HOMA-IR < 2,2 olanlar grade I'de aynı sayıda (n=9), grade III'de HOMA-IR > 2,2'ların daha fazla olduğu saptanmıştır (tablo 3). Bu bulgu bize insülin direnci yüksek olan vakaların grade III'e ilerleme olasılığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda obeziteden bağımsız şe-

kilde sadece insülin direncinin artışı bile hepatosteatoza yol açan bir etken olarak saptanmıştır. Glikoz toleransı normal olan obezlerde insülin rezistansının derecesi karaciğer yağlanmasına katkıda bulunmuştur. Çalışmamızda BKİ'si yüksek kişilerde OGTT'si bozulmadan da insülin direnci başladığı saptanmıştır. Bu nedenle BKİ'si yüksek bireylerde non alkolik yağlı karaciğer hastalığına eğilimi değerlendirmek için insülin rezistansının iyi bir gösterge olduğu inancındayız. Farklı derecelerdeki glikoz toleransının karaciğer yaralanmasında ki rolünü anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB and Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
2. Choudhury J and Sanyal A. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;575-94.
3. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L and Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057-66.
4. Day CP: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16:663-78.
5. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N and Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev*.2002;60:289-93.
6. Evans CD, Oien KA, MacSween RN and Mills PR. Nonalcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury. *J Clin Pathol*.2002;55:689-92.
7. Browning JD and Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114:147-52.
8. Day CP and James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
9. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
10. Willner IR, Waters B, Patil SR et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterology* 2001;96:2813-4.
11. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C, Muggeo M. Insulin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14:200-204.
12. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3023-3028.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412 - 19
14. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalçın F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital - based study. *Diabetes Obes Metab*.2003 Mar;5:126-30.
15. Altunkeser A, Kacar M, Demirbaş B and Özkaya M. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Safra Kesesi Taşı ve Hepatosteatoz Sıklığı. *Türkiye Klinikleri* 2004;15:1.