

## Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) Değerleri ile Glomerüler Filtrasyon Hızları Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Çalışma

### Relationship Between Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) Values and Glomerular Filtration Rates (GFR): A Retrospective Study

Uğur Bilge<sup>1</sup>, Gözde Gültekin<sup>1</sup>, Muzaffer Bilgin<sup>2</sup>, İlhami Ünlüoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız insülin direnci seviyesi ile Cockcroft-Gault (CG) ve Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemlerine göre hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları (GFH) arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktır.

**Materyal Metot:** Yaş ortalaması 39,11±10,29 yıl olan 169 kişi (58 erkek, 111 kadın) retrospektif olarak değerlendirildi. Vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olanlar obez olarak kabul edildi. Homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) skoru  $\geq 2,7$  olanların insülin direnci olduğu kabul edildi. Cockcroft-Gault (CG) ve Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemlerine göre GFH değerleri hesaplandı.

**Sonuçlar:** Kişilerin 94'ü (%55,4) insülin dirençli kabul edildi. İnsülin direnci olan ve olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu. CG formülüne göre hesaplanan GFH değerleri ve HOMA-IR seviyeleri arasında ilişki vardı. CKD-EPI denkleminde göre hesaplanan GFH değerleri ve HOMA-IR seviyeleri arasında ilişki yoktu. CG denkleminde göre hesaplanan GFH değerleri insülin dirençli grupta anlamlı olarak daha yüksekti (152,66±48,90 vs 123,12±34,95 ml/min;  $p<0.001$ ).

**Tartışma:** Cockcroft-Gault denklemi vücut ağırlığı ve insülin direncinin belirteci olan VKİ'den de etkilenir. Bulgularımıza göre CG seviyeleri insülin direnci varlığından etkilenirken bu bulguya CKD-EPI değerlerinde rastlanmadı. Bu konunun ilerdeki çalışmalarda araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin direnci, glomerüler filtrasyon hızı

#### Abstract

**Objectives:** Our aim is to evaluate the possible relationships between insulin resistance levels and glomerular filtration rates (GFR) according to Cockcroft-Gault (CG) and Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations.

**Materials and Methods:** Data of 169 subjects (58 men, 111 women) with a medium age of 39.11±10.29 years were evaluated retrospectively. The individuals whose body mass index (BMI) value was 30 and over were defined as obese. Homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) scores  $\geq 2.7$  were accepted to be insulin resistant. Glomerular filtration rates were calculated by both Cockcroft-Gault and Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations.

**Results:** Ninety-four subjects (%55.60) were accepted to be insulin resistant. There was no statistical significance between insulin resistant group and non-resistant group according to age and gender. There was a correlation between HOMA-IR levels and GFR values according to CG equation. There was no correlation between HOMA-IR levels and GFR values according to CKD-EPI equation. According to the GFR values calculated by CG equation, GFR levels were significantly higher in insulin resistant group (152,66±48.90 vs 123.12±34.95 ml/min;  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Cockcroft-Gault equation is accepted to be influenced by body weight and also BMI which was a predictor of insulin resistance. According to our findings, CG levels can be affected by presence of insulin resistance, but such a finding was not present in CKD-EPI levels. We thought that this topic is needed to be studied in future researches.

**Key words:** Insulin resistance, glomerular filtration rate

**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Dr. Uğur Bilge

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD

e-posta: dr\_ubilge@windowslive.com

Geliş Tarihi: 15.09.2015

Kabul Tarihi: 09.10.2015

## Giriş

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreğin süzme kapasitesini ölçmek için kullanılır ve çalışan nefronların filtrasyon hızının toplamına eşit olduğu kabul edilir. Böbrek günde yaklaşık 180 litrelik plazma süzer. GFH değeri; yaştan, cinsiyetten ve vücut büyüklüğünden etkilenir ve yaklaşık 130-120mL/min/1,73 m<sup>2</sup> arasındadır.<sup>1</sup>

Teorik olarak kreatin klirensi yılda 0.75 mL/dak azalır ve bu azalma hipertansif hastalarda daha fazladır.<sup>2,3</sup>

İnsülin direnci ve bunun sonucu oluşan hiperinsülinemi, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi çeşitli hastalıkların temel mekanizmalarından birisidir. Hiperinsülineminin, hipertansiyon oluşumuna da yol açan, renal tübüllerden sodyum tutulması gibi direkt renal etkisi de vardır.<sup>4</sup>

İnsülin sodyum metabolizmasında önemli bir rol oynar, insülin seviyelerinin 24 saatlik sodyum atılma üzerine de etkisi vardır.<sup>5,6</sup>

İnsülin direnci ekzojen ve endojen insüline anormal glukoz cevabı olarak tanımlanır. Geniş popülasyon çalışmalarında insülin direnci; açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak basit formüllerle ölçülür. HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) yaygın kullanılan metodlardan birisidir.<sup>7,8</sup>

Bu çalışmada Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve Cockcroft-Gault (CG) formülleri ile GFH'ni ölçmeyi planladık. CG formülü halen en sık kullanılan formüllerden birisidir fakat daha yeni bir formül olan CKD-EPI formülü son zamanlarda çalışmalarda daha sık kullanılmakta ve daha güvenli kabul edilmektedir. Çalışmalarda genellikle bu iki formülün karşılaştırılmasına yer verilmektedir.<sup>9</sup>

Yaptığımız literatür taramasında; sağlıklı görünen ve ek kronik hastalığı olmayan kişilerde insülin direnci varlığı ile glomerüler filtrasyon hızı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızda; sağlıklı kişilerde insülin direnci ile böbrek fonksiyonlarının olası ilişkisini araştırmayı hedefledik.

## Materyal ve Metot:

Check-up polikliniğimize Ağustos-2014 ve Ağustos-2015 arası dönemde periyodik muayene amaçlı başvuruda bulunan kişilerin dosyaları geriye dönük tarandı. Hastaların check-up polikliniği için doldurtulan formlardan ilaç ve medikal öyküleri ve özgeçmişleri sorgulandı. Kronik hastalığı olmayan, insülin duyarlaştırıcı veya renal fonksiyonları etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımı olmayan ve periyodik muayene (check-up) amaçlı polikliniğimize başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ve cinsiyet durumları, vücut kitle indeksleri kaydedildi. 1 yıllık dönemde toplam 521 hasta bakılmıştı, bu kişilerden 169 kişi çalışma kriterlerini tamamlıyordu ve dosya bilgileri tamdı.

Kişilerden açlık olarak değerlendirilen; tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, insülin, kreatinin, kalsiyum, sodyum, potasyum, fosfor, albumin, klor değerleri çalışıldı. Bireylerin hepsinin tiroid fonksiyon testleri, kreatinin, kalsiyum, sodyum, potasyum, fosfor, albumin, klor değerleri testleri normal sınırlardaydı. Vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 30 ve

üzeri olanlar obez kabul edildi. HOMA-IR değeri  $HOMA-IR = \text{Açlık Glikoz(mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin(uIU/mL)} / 405$  olarak hesaplandı ve HOMA skoru  $\geq 2,7$  olan hastalar insülin direnci (İD) pozitif olarak kabul edildi.<sup>8</sup>

Glomerüler filtrasyon hızları, HOMA-IR değerleri ile aralarındaki olası ilişkiyi ortaya koymak amacıyla 2 farklı formül kullanılarak yapıldı. Cockcroft-Gault (CG) ve Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülleri kullanıldı.<sup>9</sup> Hesaplamalar şu şekildeydi;

Cockcroft-Gault GFH formülü (ml/dak) =  $(140 - \text{Yaş})(\text{İdeal kilo}) / (\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 72)$

CKD-EPI (Chronic Chronic Kidney Disease Epidemiologic Collaboration) GFH (ml/dak) =  $141 \times \text{dakika}(\text{Serum Kreatin /k, 1})^a \times \text{maksimum}(\text{Serum Kreatin/k, 1}) - 1.209 \times 0.993 \text{Yaş} \times 1.018 [\text{Kadın}] \times 1.159 [\text{Siyah ırk}]$

Kadınsa;  $k=0,7$ ,  $\alpha=-0,248$ , Erkekse;  $k=0,9$ ,  $\alpha=-0,207$

### İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama±standart sapma olarak belirtilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında, Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Ki-Kare analizinden yararlanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesinde, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Değişkenler arasındaki çoklu ilişkinin yönü ve büyüklüğünün belirlenmesinde ise doğrusal regresyon analizi ile katsayılar ve önemlilik seviyeleri hesaplanmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  değeri kriter kabul edilmiştir.

### Sonuçlar

Toplam 169 kişi çalışmaya alındı (58 Erkek, 111 Kadın). Yaş ortalaması  $39,11 \pm 10,29$  yıldır. Ortalama ve Standard sapma değerleri; HOMA-IR;  $3,25 \pm 2,20$ , CG;  $138,33 \pm 45,08$  ml/dak, CKD-EPI;  $99,37 \pm 19,55$  ml/dak, VKİ;  $30,79 \pm 8,42$ , AKŞ;  $91,99 \pm 13,14$  mg/dl, kreatinin;  $0,81 \pm 0,21$  mg/dl olarak hesaplandı. İlk olarak formüller arasındaki korelasyona bakıldı. CG ile CKD-EPI değerleri arasında orta seviyede bir ilişki vardı ( $r=0.609$ ;  $p < 0.001$ ). Çalışmaya alınanların 84'ü (%49,7) normal kiloya sahipken 85'i (%50,3) obezdi. Yetmiş beş kişide (%44,4) İD yokken, 94 kişide (%55,6) İD vardı. Çalışma grubunun verilere ilişkin değerlerinin ortalama ve standart sapmaları ile medyan ve yüzdelikler Tablo 1'de verilmiştir.

VKİ ile CG arasında orta düzeyde ilişki bulundu ( $r=0.560$ ,  $p < 0.001$ ). CG düzeyleri ve HOMA-IR seviyeleri arasında düşük düzeyde ilişki vardı. ( $r=0.385$ ,  $p < 0.001$ ). Yaş ile CG ve CKD-EPI değerleri arasında ters yönlü orta seviyeli bir ilişki vardır (sırasıyla  $r = -0.318$ ,  $r = -0.483$  ve  $r = 0.309$ ; tüm değişkenler için  $p < 0.001$ ).

İD(+) olan grup ile olmayan grup arasında yaş değişkeni arasında önemli düzeyde fark yoktu ( $t=0.056$ ;  $p=0.955$ ). İD(+) olan ve olmayan grupların CG değerleri arasında önemli düzeyde fark vardı (sırasıyla:  $152,66 \pm 48,90$  vs  $123,12 \pm 34,95$  ml/dak;  $U=4897.00$ ;  $p < 0.001$ ). İD(+) olan ve olmayan grupların CKD-EPI düzeyleri arasında önemli düzeyde fark yoktu

(sırasıyla: 97,70±20,76 vs 100,94±18,33 ml/dak; U=3836.0; p=0.397). Tablo 2’de bu değerlerin vaka sayıları ve verileri özetlenmiştir.

Yaş, HOMA-IR ve VKİ değişkenleri; CockGroft üzerinde önemli düzeyde etkiye sahiptir. Yaş, CockGroft düzeyini ters yönde etkilerken HOMA-IR ve VKİ aynı yönde etkilemektedir. Fakat yaş, HOMA-IR ve VKİ değişkenleri CockGroft’da önemli etkiye sahipken (sırasıyla B= - 1,792; B=4,762; B=2,580; p<0.001), CKD-EPI düzeyi üzerinde sadece yaş değişkeni önemli etkiye sahiptir ve ilişkinin yönü ters yönlüdür (B= - 0,919).

**Tablo 1.** Çalışma verilerinin özeti

Değişken	Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3)
Yaş	39.11 ± 10.29 40.00 (32.00 – 46.00)
HOMA-IR	3.25 ± 2.20 2.74 (1.86 – 4.14)
CockGroft (ml/dak)	138.32 ± 45.08 125.40(109.05 – 159.57)
CKD-EPI (ml/dak)	99.36 ± 19.55 97.25 (85.77 – 109.85)
Glukoz (mg/dl)	91.99 ± 13.13 90.00 (83.25 – 97.00)
Kreatinin (mg/dl)	0.80 ± 0.21 0.77 (0.66 – 0.91)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.79 ± 8.42 30.24 (26.00 – 34.80)

Ort. ± S.S. : Ortalama ± Standart Sapma

**Tablo 2.** İnsülin Direnci olan ve olmayanlar arasında ki GFH değerleri

Değişken	Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3)	Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3)
İnsülin direnci	CG (ml/dak)	CKD-EPI (ml/dak)
Yok (n=82)	123.12 ± 34.95 115.45 (96.97 - 145.92)	97.69 ± 20.76 96.55 (82.92 - 110.53)
Var (n=87)	152.66 ± 48.89 143.60 (114.90 - 117.60)	100.93 ± 18.33 97.80 (86.00 - 110.30)
p*	<0.001	0.397

Ort. ± S.S. : Ortalama ± Standart Sapma

## Tartışma

Glomerular filtrasyon hızı, böbrek fonksiyonlarının tahmini için kullanılan bir göstergedir. İnsülin direnci ise obeziteden, diyabete hatta kansere kadar değişen birçok hastalığın ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada amacımız sağlıklı gönüllülerde HOMA-IR düzeylerine göre böbrek fonksiyonlarındaki değişimi 2 farklı

formülle değerlendirmeyi amaçladık. HOMA-IR düzeyleri ile CG arasında anlamlı bir korelasyon bulundu aynı zamanda ID(+) kişilerle olmayan kişiler arasında anlamlı olarak farklıydı. CG'nin formülünde kişinin vücut ağırlığı bir çarpan olarak bulunmaktadır. Kişinin vücut ağırlığı özellikle VKİ, HOMA-IR düzeylerine direkt etki eden bir faktördür. Kişinin vücut ağırlığının HOMA-IR düzeylerine etkisi ve CG formülasyonunda kilonun bir çarpan olarak bulunması bu farklılıktan sorumlu olabilir.<sup>10,11</sup>

CKD-EPI düzeyleri ve HOMA-IR arasında bir ilişkinin olmaması ve CKD-EPI düzeylerinin ID(+) olanlar ve olmayanlar arasında değişkenlik göstermemesi ise bu formülde kilonun bir çarpan olarak bulunmaması nedeniyle olabilir.

Sonuçlara genel olarak baktığımızda kişilerin BUN ve Cr değerleri de normal sınırlardaydı ve bu da zaten böbrek fonksiyonlarının normal olduğunun bir göstergesi kabul edilebilirdi. Yine de böbrek fonksiyonlarının değerlendirmenin en iyi yöntemi GFH tayinidir. CKD-EPI formülü, CG formülüne göre daha güvenilir kabul edilmektedir. CKD-EPI düzeylerine göre grupları değerlendirdiğimizde renal fonksiyonlar HOMA-IR düzeyleri ile korele değildir ve İD (+) olan ve olmayan grup arasında düzeyleri anlamlı farklılık göstermemektedir. Ancak kontrol edilmeyen İD varlığı ileride DM2, hiperlipidemi hatta kanser gibi ciddi sağlık problemlerine yol açabileceğinden kontrol altına alınmalıdır.<sup>12,13</sup>

İnsülin direnci, DM2 ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde kabul edilen bir risk faktörüdür. HOMA-IR ile insülin direnci tayini, geniş epidemiyolojik araştırmalar için geliştirilmiş İD ölçüm metodudur ayrıca HOMA-IR düzeyleri ile metabolik sendrom riski arasında önemli düzeyde ilişki vardır.<sup>12-14</sup>

Obezitenin ve İD'nin tedavisinde de yaşam tarzı değişiklikleri (kilo verme, uygun kiloyu koruma ve egzersiz) değişmez tedavi stratejisidir. Yaşam tarzı değişikliklerine cevap alınmadığında medikal tedavi gündeme alınmalıdır.<sup>15</sup>

Sonuç olarak: İD varlığı CG ile ölçülen GFR düzeylerini etkilese de CKD-EPI düzeylerini etkilememektedir. İnsülin direnci saptanan kişilerse ek bir kronik hastalığın ve böbrek fonksiyon bozukluğunun olmaması bu kişilerde İD'nin henüz bir hasara yol açmadığının bir göstergesi olsa da ilerideki riskler nedeniyle uygun tedavi ve takip mutlaka planlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473-83.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):1-12.
3. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26(6):861-8.
4. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest*. 1976;58(1):83-90.
5. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981;21(3):165-71.
6. Afsar B, Ay M. The relationships between cortisol levels, insulin levels, and thyroid hormones with 24-h urinary sodium excretion in never treated essential hypertensive patients. *ARYA Atheroscler* 2014;10(3):159-63.
7. Ascaso JF, Pardo S, Real JT et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26:3320-5.
8. Topsakal S, Yerlikaya E, Akin F, Kaptanoglu B, Erürker T. Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome. *Eat Weight Disord* 2012;17(1):e57-61.

9. Barra S, Providência R, Faustino C, Paiva L, Fernandes A, Marques AL. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI Formulae in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Which one Should be Used for Risk Stratification? *J Atr Fibrillatio* 2003;6(3):36-45.
10. Kim HJ, Ryu J, Ahn SY, Kim S, Lim S, Na KY, Kim KW, Jang HC, Chae DW, Chin HJ. Association of insulin resistance with lower glomerular filtration rate and all-cause mortality in the Korean elderly population: a community-based prospective cohort study. *Tohoku J Exp Med* 2013;231(4):271-9.
11. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1003-9.
12. Gupta D, Krueger CB, Lastra G. Over-nutrition, obesity and insulin resistance in the development of  $\beta$ -cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(2):76-83.
13. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325(13):938-48.
14. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O etal. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *NutrMetab (Lond)* 2010;7:26. (doi: 10.1186/1743-7075-7-26).
15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y etal. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80. (doi: 10.1007/s10654-013-9771-5).