

# Kan Glikoz Konsantrasyonu Kontrolünde İnsülin ve Glukagon Etkisinin Analizi

## Analysis of the Effect of Insulin and Glucagon on the Control of Blood Glucose Concentration

Perihan Hatice Aydın<sup>1</sup>, Fatih Karaaslan<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Medikal Modelleme ve Simülasyon Ana Bilim Dalı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

aydnperihanhatice@gmail.com, fatih.karaaslan@sbu.edu.tr

### Özetçe

Sağlıklı kişilerde, kan glikoz konsantrasyonu dar bir aralıkta sabit tutulur. İnsülin hormonu, kan glikoz konsantrasyonu artışında salgılanır ve dokularda glikoz kullanımını artırır ve karaciğerde glikoz üretimini azaltır. Böylece glikoz konsantrasyonunun normal değerine inmesine yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu azaldığında ise glukagon salgılanır. Artan glukagon karaciğerden kana glikoz salınımını artırır. Böylece glikoz konsantrasyonunun azalmasına engel olur. Bu çalışmada, Stolwijk ve Hardy'nin geliştirdiği matematik modelindeki glikoz ve insülin dinamiklerine, glukagonun karaciğerde glikoz üretimine etkisi ve insülin sekresyonuna etkisi, insülin konsantrasyonunun glukagon sekresyonuna etkisi, glikoz konsantrasyonunun glukagon sekresyonuna etkisi ve glikoz konsantrasyonunun karaciğer glikoz çıkışına etkisi eklenerek yeni bir matematik model geliştirilmiştir. Total pankreatektomide (tüm pankreasın çıkarılması), insülin ve glukagon sekresyonunun durmasını simüle etmek için, modelde, insülin ve glukagon sekresyonları sıfırlanmıştır. Bu durumda modelde glikoz konsantrasyonu artmış ve idrarda glikoz gözlenmiştir. Modelin bu sonuçları kliniğe benzerdir. Simülasyonda bu klinik tablo oluştuğundan sonra yapılan insülin ve glukagon infüzyonu ile kan glikoz konsantrasyonu normal değerine dönmüştür.

### Abstract

In healthy individuals, blood glucose concentration is maintained within a narrow range. The hormone insulin is secreted in response to an increase in blood glucose concentration, promoting glucose utilization in tissues and reducing glucose production in the liver. This, in turn, helps to bring the glucose concentration back to its normal value. When glucose concentration decreases, glucagon is secreted. Increased glucagon levels enhance glucose release from the liver into the bloodstream, preventing a decrease in glucose concentration. In this study, a new mathematical model was developed by incorporating the dynamics of glucose and insulin from Stolwijk and Hardy's model, along with the

effects of glucagon on hepatic glucose production and insulin secretion, the influence of insulin concentration on glucagon secretion, the impact of glucose concentration on glucagon secretion, and the effect of glucose concentration on hepatic glucose output. The aim was to create a simulation resembling a total pancreatectomy (complete removal of the pancreas). In this scenario, insulin and glucagon secretion were set to zero in the model, resulting in an observed increase in glucose concentration and the presence of glucose in the urine. These outcomes are consistent with clinical findings. Following this simulation of the clinical scenario, an infusion of insulin and glucagon was applied, leading to a restoration of blood glucose concentration to its normal level.

### 1. Giriş

Kan glikoz konsantrasyonunun regülasyonu, vücutta enerji dengesini ve metabolik homeostazı sağlayan karmaşık bir mekanizmadır. Glikoz, hücre fonksiyonları için temel enerji kaynağı olarak hücre içine alınır ve bu süreç, insülin ve glukagon gibi hormonal sinyaller tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir [1-5]. Pankreas, vücutta kritik hormonal ve enzimatik işlevlere sahip olan önemli bir organdır. Bu organdaki hormonal düzenlemeler, özellikle insülin ve glukagon hormonları aracılığıyla, kan glikoz seviyelerinin sıkı bir şekilde kontrolünü sağlayarak metabolik homeostazın temelini oluşturur. İnsülin, pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen ve kana salgılanan bir hormondur. Kan glikoz seviyelerini düşürerek hücre içine glikoz alımını artırır ve aynı zamanda karaciğerdeki glikojen depolarının glikoza dönüşümünü baskılayarak glikoz üretimini azaltır. Buna karşılık, pankreasın alfa hücrelerinden salgılanan glukagon hormonu, kan glikoz seviyelerini artırıcı etkisiyle bilinmektedir. Glukagon, karaciğerde depolanan glikojenin glikoza dönüşümünü ve glikozun kana salınımını uyararak kan glikoz düzeylerini yükseltir. Pankreatektomi, pankreasın cerrahi olarak tamamen veya kısmen çıkarılması anlamına gelmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak gerçekleştirilir. Bu cerrahi müdahale, genellikle pankreas kanseri, pankreatit veya

pankreasın diğer hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına çözüm sunmaktadır. Ancak, pankreatektomi, insülin ve glukagon hormonlarının önemli etkilerine ve dolayısıyla kan glikoz düzenlemesine doğrudan etki etmektedir. Pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin çıkarılması veya fonksiyonunun bozulması, vücutta insülin eksikliğine yol açarak tip 1 diyabet benzeri bir tabloya neden olabilmektedir. Total pankreatektomide insülin ve glukagon sekresyonlarının durduğu bilinmektedir [6-9]. Bu çalışmanın amacı, matematik model kullanarak, total pankreatektomiye benzer bir durumda olduğu gibi, insülin ve glukagon yokluğunda, kan glikoz konsantrasyonundaki değişimleri analiz etmektir.

## 2.Yöntem

Bu bölümde Stolwijk ve Hardy'nin geliştirdiği glikoz-insülin matematik modeli ve entegre edilen glukagon dinamikleri açıklanmıştır[10,11]. Model Matlab/Simülink'te 2021b de kurulmuştur. Runge Kutta 4 sayısal yöntemi kullanılarak adım genişliği 0,01 saat olmak üzere model denklemleri çözülmüştür. Denklemlerdeki semboller ve tanımları ve normal değerleri Tablo 1 de açıklanmıştır.

Model, öncelikle, Felig ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışma ile test edilmiştir [12]. Bu deneysel çalışmada, glikoz infüzyonu yapılmış ve glikoz konsantrasyonu ölçülmüştür. Modele, deneysel çalışma ile aynı miktar ve sürede glikoz infüzyonu yapılmıştır. Daha sonra deneysel çalışmadaki ve modeldeki glikoz konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Simülasyon süresi 90 dakikadır.

Daha sonra, total pankreatektomide, insülin ve glukagon sekresyonunun durmasını simüle etmek için, modelde, insülin ve glukagon sekresyonları sıfırlanmıştır. İnsülin ve glukagon konsantrasyonları sıfır olduktan sonra, normal sekresyon seviyelerinde insülin ve glukagon infüzyonu yapılmıştır. Total pankreatektomiye benzer durumda ve infüzyon sonrasında, glikoz konsantrasyonu, idrarda glikoz çıkışı, insülin konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonu sonuçları analiz edilmiştir. Simülasyon süresi 50 saattir.

Tablo 1: Model Parametrelerinin Sembol, Tanım ve Normal Değerleri

Sembol	Tanım	Normal Değerler
Ga	Karaciğerden kana glikoz çıkışı normal değeri	8400 (mg/saat)
Gk	Glikoz Konsantrasyonu	0.81 (mg/ml)
T	İnsülin bağımsız doku glikoz kullanımı	2470 (ml/saat)

	sabit kaysayısı	
W	İnsüline bağımlı doku glikoz kullanımı sabit katsayısı	139000(mg glikoz/saat)/(1/(mU insülin/ml))(1/(mg glikoz/ml))
ik	Plazma insülin konsantrasyonu	0.055 (mU/ml)
İs	İnsülin sekresyonu	418 (mU/saat)
Nİs	Normal insülin sekresyonu	418 (mU/saat)
İy	İnsülin yıkımı	418 (mU/saat)
Q	İdrar glikoz kaybı katsayısı	7200 (ml/saat)
M	Kan glikoz konsantrasyonu-tübüler reabsorbsiyon eşik değeri	2.5 (mg/ml)
ESSH	Ekstraselüler sıvı hacmi	15000 ml
L	İnsülin klerens	7600 (ml/saat)
Z	İnsülin salgılama katsayısı	1430(mU/ml)(mg/saat)
K	İnsülin salgılanmasının durduğu eşik glikoz konsantrasyonu	0.51 (mg/ml)
Glk	Glukagon konsantrasyonu	58 (pg/ml)
Gs	Glukagon sekresyonu	2436000(pg/saat)
Gns	Normal glukagon sekresyonu	2436000 (pg/saat)
Gc	Glukagon klerens	42000 (ml/saat)
Gy	Glukagon yıkımı	2436000 (pg/saat)
A	İnsülin konsantrasyonunun	1

	karaciğerde glikoza etkisi(N)	
B	Glikoz konsantrasyonunun karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
C	Glukagon konsantrasyonunun karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
D	İnsülin konsantrasyonunun glukagon sekresyonuna etkisi(N)	1
J	Glikoz Konsantrasyonunun glukagon sekresyonuna etkisi (N)	1
E	Glukagon konsantrasyonunun insülin sekresyonuna etkisi(N)	1
Ginf	Glikoz infüzyon	0
Glinf	Glukagon infüzyonu	0
İinf	İnsülin infüzyonu	0
tkgç	Toplam karaciğerden glikoz çıkışı	8400 (mg/saat)
ibgk	İnsülin bağımsız glikoz kullanımı	2000,7 (mg/saat)
igk	İnsüline bağımlı glikoz kullanımı	6192,45 (mg/saat)
igç	İdrarda glikoz çıkışı	0
tgk	Toplam glikoz kullanımı	8193,15 (mg/saat)

### 1.1. Glikoz Konsantrasyonu

Glikoz konsantrasyonunun ( $Gk$ ) dinamik değişim süreci, biyolojik sistemlerin temel düzenleme mekanizmalarından birini oluşturur ve özellikle karaciğerin glikoz metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Karaciğer, glukoneogenez ve glikojenoliz gibi süreçler aracılığıyla glikoz üretimi ve salınımı gerçekleştirerek ekstraselüler sıvı hacmindeki ( $ESSH$ ) glikoz düzeylerini düzenler. Bu süreçlerin net sonucu, karaciğerden glikoz çıkışının ( $tkgç$ ) toplam glikoz kullanımı ( $tgk$ ) arasındaki fark olarak ifade edilir. Glikoz konsantrasyonunun birim zamanda değişim hızı, bu farkın ekstraselüler sıvı hacmine bölünmesiyle elde edilir (denklem 1). Plazma ve hücreler arası sıvı hacminin tek bir kısım da (ekstraselüler sıvı hacmi) temsil edildiği varsayılmıştır.

$$\frac{dGk}{dt} = \frac{tkgç + Ginf - tgk}{ESSH} \quad (1)$$

Toplam glikoz kullanımı ( $tgk$ ), insüline bağımlı glikoz kullanımı ( $igk$ ), insülin bağımsız glikoz kullanımı ( $ibgk$ ) ve idrardan glikoz çıkışının ( $igç$ ) toplamı ile hesaplanmaktadır [11,12].

$$tgk = igk + ibgk + igç \quad (2)$$

İnsülin bağımsız glikoz kullanımı ( $ibgk$ ), glikoz konsantrasyonu ve insülin bağımsız doku glikoz kullanım katsayısına ( $T$ ) bağlı olarak hesaplanmaktadır [11,12].

$$ibgk = T \times Gk \quad (3)$$

İnsüline bağımlı glikoz kullanımı ( $igk$ ), insülin konsantrasyonu, glikoz konsantrasyonu ve insüline bağımlı doku glikoz kullanımı katsayısı ile orantılı şekilde hesaplanmaktadır.

$$igk = (W \times Gk \times İk) \quad (4)$$

Glikoz konsantrasyonu belirli bir eşik değeri altında olduğunda idrarda glikoz görülmez. Eşik değeri aştığı zaman idrarda glikoz, glikoz konsantrasyonu eşik değeri farkının idrarda glikoz kaybı katsayısı oranı ile atılır.

$$igç = 0 \quad Gk < M \quad (5)$$

$$igç = Q \times (Gk - M) \quad Gk > M \quad (6)$$

Toplam karaciğerden glikoz çıkışı, glikoz konsantrasyonu, insülin konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonunun normalize etkisi ve normal glikoz çıkışının çarpımı ile hesaplanmıştır.

$$tkgç = (A \times B \times C \times Ga) \quad (7)$$

Dale ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından, insülin konsantrasyonunun normalize karaciğer glikoz çıkışına etkisi ( $A$ ), eğri uydurma ile elde edilmiştir [13].

$$A = 2.2 - \frac{155}{88.98 + e^{6.5 - \frac{Ik \times 396.9}{8}}} \quad (8)$$

$$\dot{I}y = L \times ik \quad (16)$$

Cherrington ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından, glikoz konsantrasyonunun normalize karaciğer glikoz çıkışına etkisi (B), eğri uydurma ile elde edilmiştir [14].

$$B = 1.6 - \frac{0.6841}{0.7251 + e^{4.568 - \frac{Gk \times 10.08}{1.505}}} \quad (9)$$

Shulman ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından, glukagon konsantrasyonunun normalize karaciğer glikoz çıkışına etkisi (C), eğri uydurma ile elde edilmiştir [15].

$$C = 0.7793 + \frac{1.402}{1.197 + e^{2.4 - \frac{Gk \times 0.02621}{2}}} \quad (20)$$

## 1.2. İnsülin Konsantrasyonu

İnsülin konsantrasyonunun değişim hızı, insülin salınımı ile insülin yıkımı arasındaki farkın ekstraselüler sıvı hacmine bölünmesiyle bulunur.

$$\frac{dIk}{dt} = \frac{\dot{I}s + \dot{I}nf - \dot{I}y}{ESSH} \quad (11)$$

İnsülin sekresyonu, kan glikoz konsantrasyonu belli bir eşik değeri üzerinde ise, normal insülin sekresyonu ( $\dot{N}s$ ), kan glikoz konsantrasyonunun normalize insülin sekresyonu üzerine etkisi (F) ve glukagonun normalize insülin sekresyonu üzerine etkilerinin (E) çarpımı olarak modellenmiştir.

$$F = \frac{(Z \times (Gk - K))}{N\dot{I}s} \quad (12)$$

$$\dot{I}s = N\dot{I}s \times F \times E \quad Gk > K \quad (13\{4\})$$

Kan glikoz konsantrasyonu eşik değerinin altında ise, Stolwijk ve Hardy'nin modeline benzer şekilde, insülin sekresyonunun durduğu kabul edilmiştir.

$$\dot{I}s = 0 \quad Gk \leq K \quad (14)$$

Schade ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından, glukagon konsantrasyonunun normalize insülin sekresyonuna etkisi (E), eğri uydurma ile elde edilmiştir [16].

$$E = 0.9808 + \frac{0.05831}{0.3245 + e^{1.901 - \frac{Gk \times 0.1643}{11}}} \quad (15)$$

İnsülin yıkımı Hardy'nin modeline benzer şekilde, insülin klerensinin insülin konsantrasyonu ile çarpımı şeklinde hesaplanmaktadır.

## 1.3. Glukagon Konsantrasyonu

Glukagon konsantrasyonunun değişim hızı, glukagon salınımı ile glukagon yıkımı arasındaki farkın ekstraselüler sıvı hacmine bölünmesiyle bulunur.

$$\frac{dGk}{dt} = \frac{Gs + G\dot{I}nf - Gy}{ESSH} \quad (17)$$

Glukagon sekresyonu, insülin konsantrasyonunun normalize etkisi, glikoz konsantrasyonunun normalize etkisi ve normal glukagon sekresyonu ile modellenmiştir.

$$Gs = D \times J \times Gns \quad (18)$$

Dale ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından, glikoz konsantrasyonunun normalize glukagon sekresyonuna etkisi (D), eğri uydurma ile elde edilmiştir [13].

$$D = 1 - \frac{0.002572}{0.02655 + e^{2.709 - \frac{Ik \times (-8.655)}{-0.2578}}} \quad (19)$$

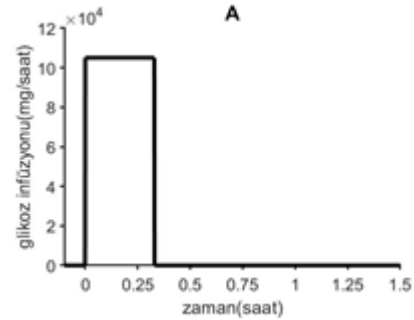
Guyton ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından, glikoz konsantrasyonunun normalize glukagon sekresyonuna etkisi (J), eğri uydurma ile elde edilmiştir [1].

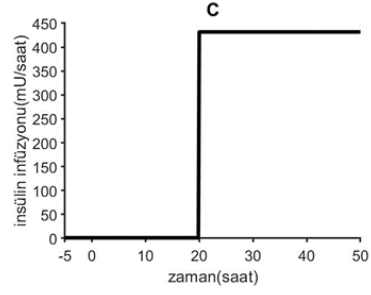
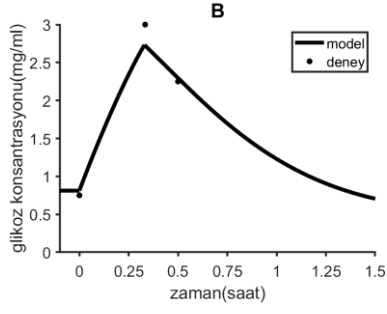
$$J = 0.8561 + \frac{0.03961}{0.01 + e^{\frac{Gk-1}{0.1244}}} \quad (20)$$

## 3. Sonuçlar

### 3.1. Modelin glikoz infüzyonu ile test edilmesi

Felig ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışma ile aynı olacak şekilde modele glikoz infüzyonu yapılmıştır (Şekil 1-A) [12]. Modelin glikoz konsantrasyonu yanıtı ve deneysel glikoz konsantrasyonu sonuçları karşılaştırılmıştır (Şekil 1-B).

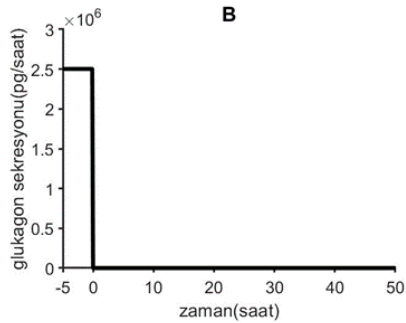
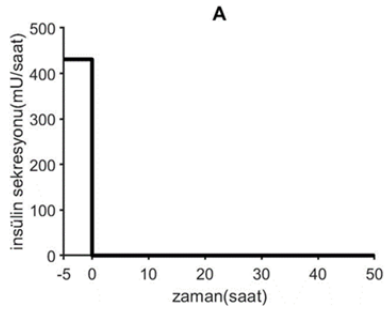
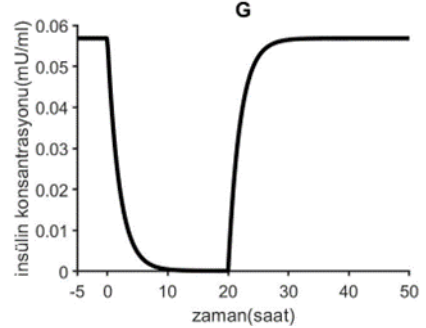
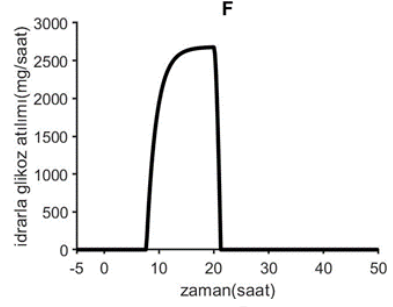
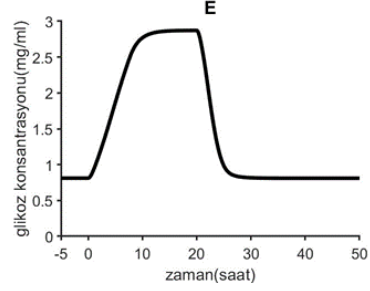
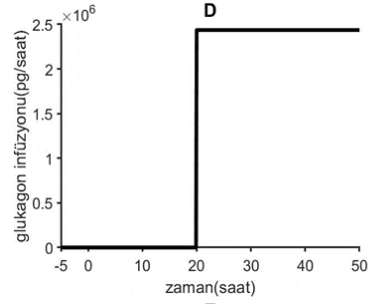


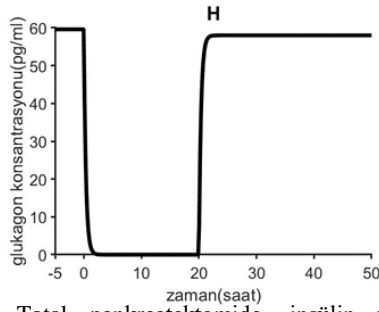


Şekil 1: Glikoz infüzyonu (A). Glikoz konsantrasyonu (B).

### 3.2. Modelde insülin ve glukagon sekresyonlarının durdurulması

Total pankreatektomide, insülin ve glukagon sekresyonunun ortadan kalkmasını simüle etmek için insülin sekresyonu ve glukagon sekresyonu sıfıra indirilmiştir (Şekil 2-A, Şekil 2-B). İnsülin ve glukagon konsantrasyonları sıfıra inmiştir (Şekil 2-G, Şekil 2-H). 20. saate kadar glikoz konsantrasyonu artmış (Figür 2-E), idrarda glikoz görünmektedir (Figür 2-F). 20. saatten sonra normal insülin sekresyon miktarı kadar insülin infüzyonu, normal glukagon sekresyon miktarı kadar glukagon infüzyonu yapılmıştır (Figür 2-C, Figür 2-D). 20. saatten sonra glikoz konsantrasyonu normal değerine dönmekte olup idrarda glikoz kaybı bulunmamaktadır (Figür 2-F). İnsülin konsantrasyonu ile glukagon konsantrasyonu sekresyon ile normal değerlerine dönmektedir (Figür 2-G, Figür 2-H).





Şekil 2: Total pankreatektomide, insülin ve glukagon sekresyonlarının ortadan kalkmasını simüle etmek için, insülin ve glukagon sekresyonlarının sıfırlanması ve daha sonra insülin ve glukagon infüzyonu. İnsülin sekresyonu (A). Glukagon sekresyonu (B). İnsülin infüzyonu (C). Glukagon infüzyonu (D). Glikoz konsantrasyonu (E). İdrarda glikoz atılımı (F). İnsülin konsantrasyonu (G). Glukagon konsantrasyonu (H)

#### 4. Tartışma

Model öncelikle, Felig ve arkadaşlarının deneysel çalışması ile test edilmiştir [12]. Deneysel çalışma ile aynı olacak şekilde, 20 dakika süre ve 11200 mg/saat hızında infüzyon modele uygulanmıştır (Şekil 1-A). Modelin glikoz konsantrasyonu cevabı ile deneysel çalışmadaki glikoz konsantrasyonu değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlenmiştir (Şekil 1-B). Daha sonraki yeni simülasyonda, total pankreatektomide, insülin ve glukagon sekresyonlarının ortadan kalkmasını simüle etmek için, modelde, insülin sekresyonu ve glukagon sekresyonu durdurulmuştur (Şekil 2-A, Şekil 2-B). Böylece, fizyoloji ve klinik bilgilere uygun olarak, kan glikoz konsantrasyonu artmıştır (Şekil 2-E) [6-19]. Kan glikoz konsantrasyonu, eşik değerin üzerine çıkmasıyla idrarda glikoz çıkışı olmuştur (Şekil 2-F) [1,17]. İnsülin sekresyonu ve glukagon sekresyonu durdurulmasından dolayı insülin ve glukagon konsantrasyonları sıfıra inmiştir. İnsülin ve glukagon infüzyonu yapılmaya başlaması ile, kan glikoz konsantrasyonu normal değerine gelmiştir (Şekil 2- E) ve idrarda glikoz çıkışı gözükmemektedir (Şekil 2- F) [1,2]. İnsülin infüzyonu ile insülin konsantrasyonu, glukagon infüzyonu ile de glukagon konsantrasyonu normal değerlerine dönmektedir (Şekil 2- G, Şekil 2-H).

#### Kaynakça

[1] Hall. JE, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, PA: Saunders Elsevier, 2011, s:107.  
 [2] K.E. Barrett, S.M. Barman, S. Boitano, and H.L. Brooks, *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24th ed., New York: McGraw Hill, 2010, s:315-336.  
 [3] J.C. Henquin, D. Dufrane, J. Kerr-Conte, and M. Nenquin, "Dynamics of glucose-induced insulin secretion in normal human islets," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Cilt: 309, s:640-650, 2015.  
 [4] F.R. Bertin, S.D. Taylor, A.W. Bianco, and J.E. Sojka-Kritchewsky, "The Effect of Fasting Duration on Baseline

Blood Glucose Concentration, Blood Insulin Concentration, Glucose/Insulin Ratio, Oral Sugar Test, and Insulin Response Test Results in Horses," *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Cilt: 30, s:1726-1731, 2016.

[5] C. Bouche, X. Lopez, E. Fleischman, A. Cypess, S. O'Shea, D. Stefanovski, R. Bergman, E. Rogatsky, D. Stein, CD. Kahn, R. Kulkarni, and AB. Goldfine, "Insulin enhances glucose-stimulated insulin secretion in healthy humans," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Cilt:107, s: 4770-4775, 2010.  
 [6] W. A. van Hoorn et al., "The effect of feeding and starvation upon immunoreactive glucagon in the pancreatectomized pig," *Endocrinology*, Cilt:102, No:2, s: 653-656, 1978.  
 [7] L. H. Jamil et al., "Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory study," *HPB Surgery*, Cilt:2012, 2012.  
 [8] G. A. Wrenshall et al., "Absolute rates of glucose production, accumulation, and utilization in the dog at pancreatectomy and thereafter," *Diabetes*, Cilt:13, no:5, s:500-508, 1964.  
 [9] L. A. Slezak and D. K. Andersen, "Pancreatic resection: effects on glucose metabolism," *World Journal of Surgery*, Cilt:25, No:4, s:452, 2001.  
 [10] M. Khoo, *Physiological Control Systems*, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2000, s:124-128.  
 [11] J.E. Stolwijk and J.D. Hardy, "Regulation and Control in Physiology," *Medical Physiology*, s:1343-1358, 1974.  
 [12] P. Felig et al., "Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man," *The Journal of Clinical Investigation*, Cilt:50, No: 8, s:1702-1711, 1971.  
 [13] D.S. Edgerton et al., "Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion," *JCI Insight*, Cilt:23, s:91863, 2017.  
 [14] G.I. Shulman et al., "Glucose disposal during insulinopenia in somatostatin-treated dogs. The roles of glucose and glucagon," *J Clin Invest*, Cilt:62, s:487-491, 1978.  
 [15] A. D. Cherrington, "Control of glucose production in vivo by insulin and glucagon," *Comprehensive Physiology*, pp. 759-785, 2010.  
 [16] D. S. Schade and R. P. Eaton, "The effect of short-term physiological elevations of plasma glucagon concentration on plasma triglyceride concentration in normal and diabetic man," *Hormone and Metabolic Research*, Cilt: 9, s: 253-257, 1977.  
 [17] A. De Leiva-Hidalgo and A. De Leiva-Pérez, "I-European research, the cradle of the discovery of the antidiabetic hormone: the pioneer roles and the relevance of Oskar Minkowski and Eugène Gley," *Acta Diabetologica*, Cilt:59, No:12, s:1635-1651, 2022.