

# İnsülin Direnci

## *Insulin Resistance*

Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU

### ÖZET

İnsülin direnci eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Bu tanımlama insülinin organizmadaki birçok etkilerini de kapsar. İnsülin normal büyüme ve gelişme, normal glukoz, yağ ve protein metabolizması için temel oluşturur. İnsülin reseptörlerinin aktivasyonu sonucu hücre içi olayların değerlendirilmesi ve insülin sinyal ileti yolağının anlaşılması tip 2 diyabet ve metabolik sendromla birlikte olan insülin direncinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin direncinin önemli yeri vardır. İnsülin direncinin yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. Diyabetik olgularda gözlenen kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde insülin direncinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, insülin direncinin gösterilmesi tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu olguları tanımlamak açısından klinik önem taşır.

**Anahtar sözcükler:** Ateroskleroz; insülin direnci; tip 2 diyabet.

### SUMMARY

*Insulin resistance can be broadly defined as a subnormal biological response to endogenous or exogenous insulin. This definition may pertain to many biological actions of insulin in many tissues of the body. Insulin is essential for normal growth and development; and for normal homeostasis of glucose, fat and protein metabolism. Understanding the signaling pathways involved in insulin action could lead to a better understanding of the pathophysiology of insulin resistance associated with type 2 diabetes and metabolic syndrome, and the development of cardiovascular diseases. Insulin resistance has an important role in the pathogenesis of the type 2 diabetes. Insulin resistance has been shown to be associated with prevalent atherosclerosis and endothelial dysfunction. Thus the recognition of insulin resistance seems to have clinical relevance in identifying subjects at high risk for type 2 diabetes and/or cardiovascular disease. Understanding the signaling pathways involved in insulin action could lead to a better understanding of the pathophysiology of insulin resistance associated with type 2 diabetes and metabolic syndrome, and cardiovascular diseases.*

**Key words:** Atherosclerosis; insulin resistance; type 2 diabetes.

İnsülin direnci eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Bu tanımlama insüline karşı biyolojik yanıt olarak, insülinin metabolik etkileri yanında (karbohidrat, protein, lipit metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır. İnsüline karşı *in vivo* biyolojik yanıtlar, insülinin konsantrasyonuna, insülin salınım hızına

ve dolaşımında kalış süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücresinden sekrete edilmelidir. Portal yolla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Reseptöre bağlanan insülin hücre içine girerek hormonun etkisini gerçekleştirecek birseri post reseptör olayı başlatır. Bu basamakların birinde

Geliş tarihi (Submitted): 02.05.2012 Kabul tarihi (Accepted): 18.06.2012

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu. e-posta (e-mail): esmaaltunoglu@yahoo.com

veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanır.<sup>[1,2]</sup> Bu nedenle insülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücrenel bir bozukluktur. Kısa insülin direnci hem endojen hemde eksojen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir.<sup>[3,4]</sup>

İnsülin direnci terimi 1922'de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için aşırı doz insülinin gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında obez diyabetiklerde eksojen insüline yetersiz glisemik yanıtla kendini gösteren bu durumu tanımlamak için insülin insensitivitesi (duyarsızlığı) terimini kullanmışlardır. Bu terim insülin direnci ile eş anlamlı kabul edilmektedir. Giderek insülin direncinin içeriği ve önemi artmıştır.

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklar (tip 2 diyabet, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi) ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülen bir durumdur.

Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonudur. Bu insülin yapı ve biyolojik aktivite olarak normaldir. Nadiren insülin gen mutasyonu görülebilir. Bu durumda oluşan insülinin bioaktivitesi bozulmuştur, ancak immünoaktivitesi normal olarak devam eder.<sup>[5]</sup>

Eksojen insülin direnci, hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için yüksek doz insülinin gerekli olduğu durum olarsak tanımlanabilir.

İnsülin direncinin erken dönemlerinde insülin konsantrasyonlarında kompanzatuvar bir artış olur. Hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci kompanze edebilmesine rağmen, insülin duyarlılığının normal veya minimal olarak bozulduğu dokularda insülin etkilerinin aşırı olmasına

yol açabilir.<sup>[6]</sup> Normal glukoz konsantrasyonlarında hiperinsülinemi, sol ventrikül hipertrofisi, arterlerde intima-media kalınlaşması, sessiz koroner-serebral infarktlar gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ile önemli korelasyon gösterir. Artmış insülin seviyeleri arter duvarındaki hücre proliferasyonu ve enflamatuvar yanıtı artırır, aterogenezi hızlandırır.<sup>[7]</sup>

## Klinik

İnsülin direnci bir çok klinik tabloya neden olabilir. En yaygın formu ve en iyi bilineni tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromdur.

Uzun süren insülin direnci durumunda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı maligniteler (kolon, meme, endometrial) gelişebilir.

Metabolik sendrom, abdominal obezite ve/veya insülin direnci ile ilişkili kardiyometabolik risk faktörleri demetidir. Metabolik sendromun tanı kriterleri: Abdominal obezite NCEP göre (bel çevresi kadında 88 cm, erkekte 102 cm), IDF göre (kadında 80 cm, erkekte 94 cm), hipertansiyon (TA: 130/85 mmHg) veya antihipertansif ilaç kullanımı, hiperglisemi (AKŞ: 100 mg/dl) veya antihiperglisemik ilaç kullanımı, aterosklerotik dislipidemi; trigliserid 150 mg/dl, HDL-K kadında 50 mg/dl, erkekte 40 mg/dl veya bunlar için ilaç kullanıyor olmak şeklinde özetlenebilir.<sup>[8,9]</sup>

Esansiyel hipertansiyon, hiperandrogenizm (polistik over sendromu), akantozis nigrikans, lipodistrofi gibi insülin direnci olan birçok hastada kan şekeri seviyeleri normal ya da hafifçe artmıştır.

İnsülin direncine eşlik eden metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri:

- Esansiyel hipertansiyon
- Endotel disfonksiyonu
- HDL-K düzeyinde azalma
- Trigliserit düzeyinde artma
- Apolipoprotein-B de artma
- Küçük yoğun LDL-K partiküllerinde artış
- Fibrinojen seviyelerinde artma
- PAI-1 düzeyinde ve trombosit agregasyonunda artma

- CRP ve diğer enflamatuvar sitokinlerde artma
- Mikroalbüminüri
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Prematur ateroskleroz (KAH-inme)
- Ürik asitte artma.

## Tanı

İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Öglisemik insülin klemp testi altın standarttır. İntravenoz glukoz tolerans (IVGTT), insülin tolerans testi (ITT) kullanılabilir, ancak rutin klinik pratikte kullanımı zor testlerdir.<sup>[10]</sup>

Epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak homeostasis model assessment (HOMA-IR), insülin duyarlılık indeksleri (QUICKI, *Quantitative insulin sensitivity check index*) kullanılmaktadır.<sup>[11]</sup>

İnsülin, C-peptid, glukoz, trigliserid, trigliserid/HDL-K oranına bakılabilir. İnsülin: 109 pmol/dl, trigliserid: 130 mg/dl, Trigliserid/HDL-K oranı 3 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Spesivite ve sensitivite %70-85 arasındadır. Klinik pratikte sık kullanılan basit ve güvenilir testlerdir.<sup>[12]</sup>

## Tedavi

Başlıca tedavi stratejileri diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinden oluşmaktadır. Beslenme tedavisinin amacı insülin direncini düzeltmek ve bağlı bozuklukları önlemektir. Hastalarda vücut ağırlığının %5-10'u kadar kilo verilmesinin insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. İnsülin direncinin azaltılmasında diyetin bileşimi de önemlidir. Diyetteki kaloringin %55'i karbohidratlardan sağlanmalı bunlar da tam tahıl ürünlerini içermelidir, %15'i proteinlerden oluşmalı, balık ve bitkisel kaynaklardan zengin olmalıdır. Yağlar toplam kaloringin %25-35'ini oluşturur, kaloringin %15-20'si tekli doymamış yağlardan oluşmalı, çoklu doymamışlar %10'u geçmemelidir.

Fiziksel egzersiz düzenli aerobik (yürüme, yüzmeye, bisiklet) ve anaerobik (kas güçlendirici) egzersizler ile insülin direnci ve bağlı klinik tablolarda tedavi edici etki göstermektedir. Düzenli egzersiz en az 30 dak/gün önerilmektedir.

Sigaranın bırakılması da insülin direncini azaltmaktadır.

İnsülin direncinin ilaçla tedavisinde metformin ve tiyazolidindiyon gurubu ilaçlar yer almaktadır. Metformin insülin direncini azaltır ve bozulmuş glukoz toleransında düzelmeye yol açar. Diyabeti olmayan temelde insülin direnci olan hastalarda tip 2 diyabetin başlangıcını geciktirir. Tedavi kulavuzlarında diyabet prevansiyonu için önerilen tek farmakolojik ajan bugün için metformindir.<sup>[13]</sup>

Tiyazolidindiyon gurubu ilaçlar peroksizom proliferatör aktive reseptör gamayı aktive eder ve insülin direncinde genel bir azalmaya neden olurlar.<sup>[14]</sup>

Vanadate veya vanadium tuzları, fenitoin, immünosüpresanlar ve bezofibrat tedavilerinin insülin duyarlılığını arttırdığı birkaç küçük çalışma ile gösterilmiştir.

Kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerinin azaltılması toplumda sağlıklı beslenme eğitimi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile sağlanır. Bu sürecin sağlıklı yaşam tarzının ömür boyu devam ettirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:13-26.
2. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852-71.
3. Christos Matzoros. İnsülin direnci: Tanım ve klinik spektrum. <http://www.uptodate.com> 2012.
4. Insulin resistance. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/insulin+resistance>.
5. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine* (Baltimore) 2004;83:209-22.
6. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
7. Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:105-11.
8. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta\\_syndrome-definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta_syndrome-definition.pdf). (Accessed August 24,2005).
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung,

- and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
10. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitation-sin surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4874-6.
  11. 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.
  12. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
  13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
  14. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.