

# İnsülin Direnci İçin Pratik Değerlendirme Yöntemleri ve Yaklaşım

## Practical Approach to Insulin Resistance

### Öz

İnsülin direnci genel olarak insüline düşük biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. Ancak günümüzde başta, obezite, glukoz intoleransı, diyabet ve polikistik over sendromu gibi pek çok hastalığın patogeneğinde insülin direncinin yattığı bilinmektedir. İnsülin direncini ölçümlemek için farklı laboratuvar metodları önerilmiş olsa bile halen tanı için tek ve kolay uygulanabilir bir ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. Tanı daha çok klinik ve diğer laboratuvar tetkikleri ile konulmaktadır.

### Abstract

Insulin resistance could be described as, low biological response to a given insulin concentration. The syndromes of insulin resistance actually make up a broad clinical spectrum, which includes obesity, glucose intolerance, diabetes and metabolic syndrome. Many of these disorders are associated with various endocrine metabolic and genetic conditions. In clinical practice these is no one single laboratory test is used to diagnose insulin resistance. Diagnosis is based on clinical findings corroborated with laboratory tests.

İnsülin direnci, genel anlamıyla, normal insülin konsantrasyonlarına düşük biyolojik cevap olarak tanımlanabilir. Klinik pratikte, belli miktarda verilen insüline normalin altında glukoz yanıtı olarak da değerlendirilebilir. İnsülin direnci terim olarak, ilk kez diyabette insülin tedavisinin kullanılmaya başlandığı yıllarda, hiperglisemiye kontrol altına almak için beklenenden çok daha yüksek dozlarda insülin verilen hastalar için kullanılmaya başlandı. Her ne kadar ilk yıllarda allerjik yapısı yüksek saf olmayan insülinlere karşı antikor gelişimine ikincil olarak ortaya çıkmış olsa da insülin direnci artık günümüzde çok farklı bir klinik tabloyu işaret etmektedir. Artık insülin tedavisinin nadir bir komplikasyonu olarak değil, çeşitli hastalıklardan sorumlu olan bir antite olarak bilinmektedir. Insulin direnci, obezite, glikoz intoleransı, diyabet ve metabolik sendromu da içine alan oldukça geniş bir spektruma sahiptir.

Klinik pratikte, insülin direnci tanısını kesin olarak söyleyebileceğimiz tek ve kolay uygulanabilir bir test bulunmamaktadır, tanı daha çok klinik bulgular ve eşlik eden laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilir. Teoride insülin duyarlılığı aşağıdaki metodlar yardımı ile değerlendirilebilir.

- **Açlık insülin düzeyi:** Bu ölçüm insülin duyarlılığının indirekt olarak değerlendirilmesini sağlar. Bu testin özellikle ölçüm yapılan radyoimmünassayın biyoaktifliğine bağlı olması ve ölçüm yapılan kişinin mutant insüline sahip olması durumlarında kısıtlı güvenilirlikte olduğu bilinmektedir.

- **Intravenöz insülin infüzyonuna yanıtın ölçülmesi:** Eksojen insüline direncin göstergesidir. Bu testin sonuçlarının değerlendirilmesinde çelişkili sonuçların olması ve hipoglisemiye yanıt olarak salınan insülin karşıtı hormonların etkilerinden dolayı sınırlı kullanımını mevcuttur.

**Dr. Demet Özgil YETKİN**

Kolan Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

Şişli Kolan Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü  
Kaptanpaşa Mah. Darülaceze Cd.  
No:14 Okmeydanı/Şişli/İstanbul

**Tel/phone:** +90 212 222 0 88 88

**E-mail:**  
demet.ozgil@kolanhastanesi.com.tr

### Anahtar Kelimeler:

İnsülin direnci, İnsülin, Diabetes mellitus

### Keywords:

Insulin resistance, insulin, Diabetes Mellitus

**Geliş Tarihi - Received**  
28/02/2017

**Kabul Tarihi - Accepted**  
25/03/2017

- **Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği:** Plazma glikoz seviyeleri değişen insülin infüzyonları ile sabit tutulur, bu nedenle kontrinsülin hormonların etkilemesi olmaz, glikoz dağılımı ve antilipoliz gibi insülin direnci göstergeci olan biyokimyasal yanıtlara bakılır. Altın standard olarak klinik çalışmalarda kullanılabilen bir methoddur ancak rutin klinik pratikte kullanımı yoktur.

- Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) ve Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) - Klinik pratikte ve geniş hasta sayılı popülasyon çalışmalarında sık kullanılan basit indekslerdir. Her iki indekste açlık glikoz ve insülin ölçümlerine dayanır. HOMA-IR insülin ve glikozun çarpıldıktan sonra sabit bir sayıya bölünmesi ile elde edilen değerdir. Açlık glikozu (mg/dl) x açlık insülin ( $\mu$ U/ml) / 405 (SI açlık glikoz (mg/dl) x açlık insülin ( $\mu$ U/ml) / 22.5) formülünde çıkan değer 2.5 üzerinde olması insülin direncidir. QUICKI ise logaritmik olarak belirtilen açlık insülin ve glikozunun bir bölümlerinden elde edilen değerdir.  $1 / [\log(\text{açlık glikoz}) + \log(\text{açlık insülin})]$  formülünde 0.339'un altındaki değerler insülin direnci olarak kabul edilir. Her iki değerde, beta hücre fonksiyonunun zamanla azlaması, standardize insülin analiz metodlarının olmaması ve bu değerlerin tedaviye yanıtı öngörmedeki eksikliklerinden dolayı rutin kullanımda önerilmemektedirler.

- Diyabetik olmayan, normotansif kilolu kişilerde, serum trigliserid düzeyinin 130mg/dl üzerinde olması, Trigliserid/HDL oranının 3.0 (1.8 SI ünite) üzerinde olması, ve açlık insülin düzeyinin 109pmol/L üzerinde olması gibi değerler de insülin duyarlılığı için önerilmiş olsa da duyarlılık ve özgüllük oranları %57-68 gibi düşük değerlerde olduğu için klinik pratikte yerleri sınırlıdır.

### Klinik Özellikler

İnsülin direnci çok farklı şekillerde görülebilir. Yüksek dozda insülin kullanımına rağmen düşmeyen kan şekeri yükseklikleri ile başvuran hastalar olabildiği gibi, pek çok hastada aşikar hiperglisemi olmayabilir.

Ciltte, kahverengi, kadife görünümünde hiperkeratotik alanlardan oluşan Akantosis nigrikans ve deri katlantıları (skin tag) görülebilir. Bu lezyonlar sıklıkla boyunda, aksillada kasıklarda ve dirseklerde görülür.

İnsülin direnci olan erkeklerde reproduktif sistem problemleri gözükmese de, kadınlarda sıklıkla problemler görülür. Hiperandrojenizm, hirsutizm, virilizm, amenore ve infertilite gibi sorunlar oluşturur. Over kaynaklı hiperandrojenizm yakınması olan kadınların çoğunda insüline doku rezistansı saptanmıştır. Bu durumun moleküler sebebi net bilinmemektedir. Ayrıca her iki durumun şiddeti arasında belirgin bir korelasyon bulunmamaktadır. Overlerde insülin reseptörleri ve insüline yakın benzerlik gösteren IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır. İnsülin direncini kırmak için ve-

rilen Metformin ve Tiazolidindionlar kanda serbest testosteron değerini ve sitokrom P450c17 (17-hidroksilaz) düzeyini azlatırlar.

İnsülin direnci olanların çoğunda lineer uzama normaldir. Ancak insülin reseptör fonksiyonunun tama yakın kaybı ile giden genetik hastalıklar olan Leprechaunizm ve Rabson-Mendhall sendromlarında uzama bozulmuştur. Şiddetli insülin direnci tablolarında Psödoakromegali olarak adlandırılan iskelet IGF-1 reseptörlerinin uyarılmasına bağlı uzamanın arttığı bir klinik durum da görülebilir. Ayrıca bazı hastalarda egzersizden bağımsız olarak kas krampoları da görülebilir.

Yağ dokusu dağılımı özellikle batı tarzı diyetle beslenen insülin direnci olan kişilerde özellikle abdominal obezite şeklinde olmaktadır. Kanda serbest yağ asidi konsantrasyonu artmıştır. TNF-alfa gibi adipositokinlerin artması ve koruyucu özelliği olan adiponektin gibi adipokinlerin azalmasının da metabolik sendrom gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir. Genetik insülin direnci sendromlarında nadiren lipodistrofiler de görülebilmektedir.

İnsülin direnci olan hastalarda abdominal obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL ile görülen aterojenik lipid profili ve koroner hastalıklar arasında belirgin bir birliktelik görülür. Bu hastalıkların bir arada olduğu duruma Metabolik sendrom (İnsülin direnci sendromu veya sendrom X) denilir. Metabolik sendromla ilişkili hastalıkların çoğunun patogenezinde altta yatan mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938.
2. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4874.
3. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3025.
4. 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. 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.
6. Barb, D, Mantzoros, C. Diagnosing obesity, diabetes mellitus and the insulin resistance syndrome. In: *Obesity and Diabetes*, Mantzoros, C. (Eds), Humana Press, Inc., Totowa, NJ 2006. p.129.
7. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30:1219.
8. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8.