

DERLEME / REVIEW

## İnsülin Direnci

Insulin Resistance

Memnune Sena ULU<sup>1</sup>, Şeref YÜKSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Afyonkarahisar

Geliş Tarihi / Received: 25.11.2013

Kabul Tarihi / Accepted: 16.01.2014

### ÖZET

İnsülin direnci (İR), önemli bir morbidite nedenidir. Hareketsiz yaşam tarzı ve beslenme alışkanlığının yanında, genetik özellikler de rol oynamaktadır. İR, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkisi nedeniyle ciddi önem taşımaktadır. Sağlıklı populasyonda % 25 oranında İR görülür. Bu direnç, öglisemiye ulaşabilmek için hiperinsülinemiyle karşılaşmaya çalışılır. İR'nin gösterilmesi tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık riskinin tanımlanması açısından klinik önem taşır. İR'nin ölçülmesinde HOMA ve QUICKI güvenilir metodlardır. Tedavi; diyet, egzersiz ve kilo kaybından oluşan yaşam tarzı değişikliğidir. Diyet ve egzersiz yeterli olmadığında ilaç tedavisi iyi bir seçenektir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin direnci; obezite; hipertansiyon; tip 2 diyabet.

### ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is an important cause of morbidity. Sedentary lifestyle, dietary habits and heredity plays role. IR becomes more important when its relationship with obesity, hypertension, and hyperlipidemia is considered. It can be seen in 25% of the healthy population. IR is tried to be tolerated with hyperinsulinemia to achieve euglycemia. It is clinically important to identify the type 2 diabetes risk and /or cardiovascular disease. HOMA and QUICKI are reliable methods to measure IR. Treatment is modulation of life style including diet. The medical treatment is a good option when diet and exercise do not work.

**Keywords:** Insulin resistance; obesity; hypertension; type 2 diabetes.

## GİRİŞ

İnsülin direnci (İR), abdominal obezite ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Sedarer yaşam tarzının benimsenmesi ve yüksek kalorili beslenme alışkanlığı gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (1, 2). İR' nin, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile olan ilişkisi düşünüldüğünde, önemi ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı populasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) olanlarda % 60-75 oranında İR görülür (3).

İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en önemli tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır (4).

## ETYOPATOGENEZ

### 1. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci

- İnsülin genindeki mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur ya da proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz ve anormal beta hücre salgı ürünleri ortaya çıkar.
- Dolaşımda bulunan Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonlar ve serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları insülinin etkisini antagonize ederler.
- İskelet kası kan akımında ve kapiler endotel hücrelerde bozukluklar da Prereseptör düzeyde İR' ne neden olur (5).

### 2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Reseptör afinitesini bozan mutasyonlar ya da Reseptör sayısının azalması sonucu oluşur (6).

### 3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

İR oluşmasındaki en önemli mekanizmadır (5). İnsülin reseptör tirozinkinaz aktivitesinin azalması, İnsülin reseptör sinyal iletimindeki anomaliler, Glukoz fosforilasyonunda ve transportunda azalma gibi defektlere bağlı oluşur (7).

## İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İlk defa 1930' lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını invivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bugünkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda C-peptid ve insülin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır (5).

### İnsulin Duyarlılık İndeksleri

Günlük uygulamalarda insülin duyarlılığını kolay, çabuk ve ucuz bir şekilde değerlendirmek mümkündür. Bu amaçla çeşitli testler tanımlanmış, bu yöntemlerin insülin direncini değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri saptanmıştır.

### İnsulin, Glukoz, C-Peptid Oranları

Geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi >13 IU/ml olanların %74'ünde, >18 IU/ml olanların da tümünde İR saptanmıştır (5).

### **Oral Glukoz Tolerans Testi**

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insülin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960 lı yıllarından beri bilinmektedir. Özellikle 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması İR varlığını düşündürür (5).

### **Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA)**

Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanarak 0, 50, 55 ve 60. dakikalarda alınan örneklerde glikoz, insülin ile C-peptid düzeyi ölçülür ve ortalamalarından  $\beta$  hücre fonksiyonu ve İR değerlendirilir (8).

### **Minimal Model İle Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)**

Glukoz ve insülin değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08.00 de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. Kan örnekleri alındıktan sonra 0.5gr/kg intravenöz glukoz verilir. Sonrasında tekrar kan örneği alınır Daha az invaziv oluşu, yapılması için kompleks donanım gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır (8).

### **İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin parenteral yolla verilmesini izleyerek azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin parenteral yolla verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ( $T_{1/2}$ ) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (8).

### **Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi**

Periferik insülin direncini belirlemede "gold standart" olarak kabul edilir. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda Normoglisemi sağlamak amacıyla

verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin resistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (8).

### **Homeostasis Model Assesment (HOMA)**

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem insülin rezistansı hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak İR saptanır. Geniş popülasyonlara uygulanabilir (9, 10).

[HOMA: açlık insülini ( $\mu$ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] denklemi ile hesaplanır. HOMA testi ile ölçülen İR'nin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen İR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (5).

### **QUICKY**

### **(Quantative Insülin Sensitivity Check Index)**

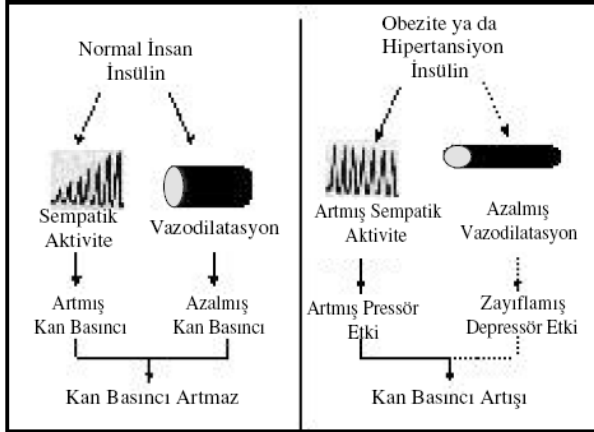
İnsülin duyarlılığını gösterir. Bazal insülin ve bazal glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve klemp teknigi ile korelasyon gösteren bir yöntemdir. Ancak açlık glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından QUICKI daha çok hepatic insülin sensitivitesini göstermektedir (11).

### **KLİNİK**

İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayanikidiyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Reaven 1988'de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (12). Daha sonra insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL

kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan İR sendromunu (sendrom X) tarif edilmiştir (13).

İnsülin direncinde hipertansiyon sık görülür. Normal insülineminin vasküler direnç üzerine olumlu etkisi vardır (**Şekil 1**) (13). Obez olmayan, İR bulunmayan normoglisemik bireylerde insülin infüzyonu ekstremitelerdeki kan akımını ve kalp debisini artırır. Obez ve İR bulunanlarda insü-



**Şekil 1:** İnsülinin kan basıncı üzerine etkisi (13).

lin, iskelet kasının vasküler direncini azaltamaz, dolayısı ile kan akımını artıramaz, böylece kalp debisini de arttıramaz (13). Bu kişilerde insülinin endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) üretimini uyaran fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI-3 kinaz) yolunda defektler olduğu gözlenmiştir. Kısaca; insülin direnci, insülinin vazodilatasyon etkisinin gelişmesini engeller. Bu da hipertansiyonun gelişmesinde önemli rol oynar (**Tablo 1**) (14). Hiperinsülinemisinin ateroskleroza uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını arttırdığı söylenirse de, ateroskleroza yol açan neden hiperinsülinemi değil, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir. İnsülin tedavisi hiperinsülinemi oluşturmasına karşın glisemik kontrolü sağlar ve anti-aterojen etki gösterir. Yoğun insülin tedavisi LDL miktarını ve Lipoproteinlerin

**Tablo 1:** Hiperinsülinemisinin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar (14).

Sempatik sinir sistemi etkinliği artar
RAS aktivitesi artar
Böbreklerde Na <sup>+</sup> / su geri emilimi artar
Tuza karşı vasküler pressör cevap artar
Anjiyotensin II' nin pressör cevap artar
Transmembran elektrolit transport değişiklikleri
Büyüme faktörleri stimülasyonu artar
Vazodilatatör prostaglandin sentezi azalır
Endotelin sekresyonu artar

glikolizasyonunu ve oksidasyonunu azaltarak, olumlu etkiler gösterir (15). IRAS (İnsülin Resistance Atherosclerosis Study) çalışmasında İR ile karotis intima-media kalınlığı arasında korelasyon bulunması, insülin direncinin aterosklerozda bağımsız etken olduğunun işareti olarak kabul edilmiştir (16).

Klinik çalışmalar insülin direncinin, koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörlerinden biri olan PAI-1 (Plasminojen Aktivatör inhibitörü) ekspresyonu ve regülasyonunda da önemli olabileceğini göstermiştir (17). PAI-1 düzeylerindeki artış nedeniyle, hiperinsülinemide bozulmuş fibrinolitik aktivite ve koagülasyona yatkınlık beklenilir (18).

İnsülin direnci, aynı zamanda proinflamatuar bir durumdur. Hiperinsülinemi TNF- $\alpha$ , CRP ve IL-6 gibi inflammatuar faktörlerin salınımında artışa neden olur (19, 20).

## TEDAVİ

En uygun tedavi yöntemi sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve kilo kaybının temini için yaşam şekli değişikliğinin sağlanmasıdır (21). Sağlıklı yaşam konusunda hastanın eğitilmesi şarttır. Sadece kalori kısıtlanması ile kilo kaybı olmasa bile kısa bir süre sonra insülin sensitivitesi artar. Obezite tedavisinde "gerçekçi hedef" ideal vücut ağırlığı değil, o anki vücut ağırlığının %10'unun altı ay süresince kaybedilmesidir. Hem yağ oranının hem de günlük kalori alımının kısıtlandığı bir diyet, metabolizmayı olumlu etkileyerek dengeli bir kilo kontrolünü sağlayabilir. Düzenli fiziksel aktivite hedeflenen kiloya ulaşmayı kolaylaştıracak ve bu kilonun korunmasında yardımcı olacaktır. Diyetteki yağ oranı artıp kalori azaltıldığında, insülin direncinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (22). İntravenöz glikoz tolerans testi ile insülin

duyarlılığını olcen ve 1,625 vakayı kapsayan bir çalışmada diyetle alınan yağ yüzdesi ile insülin duyarlılığı arasında ters ilişki saptanmıştır (23).

İnsülin direncinin kırılmasında egzersizin önemi şüphesiz ki büyüktür. Thorell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, egzersizin, GLUT-4 reseptörlerinin plazma membranına taşınması yoluyla, iskelet kasında glikoz transportunu arttırdığı gösterilmiştir (24). IRAS çalışması da, egzersizin insülin aktivitesi üzerine olumlu etkileri onaylanmıştır (23). Tip 2 DM hastalarında insülin duyarlılığını arttırıcı ilaç olarak biguanidlerin ve tiazolidinedidonların kullanımı da diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için iyi bir seçenektir. Bu konuda yapılan çalışmalar, hem diyabetin önlenmesinde ve/veya geciktirilmesinde hem de İR'nin düzeltilmesinde son derece olumlu sonuçlar vermiştir (25-28).

Sonuç olarak, dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilen İR, altta yatan mekanizmalar ve yeni tedavi yöntemleri keşfedilmeyi beklemektedir.

### KAYNAKLAR

1. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, et al. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41(12):1575-86.
2. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, et al. A two step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90(2):229-35.
3. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1169-73.
4. Scott M, Grundy MD, James I, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
5. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.

6. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, et al. Defects in insülin receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38(12):1579-84.

7. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, et al. Five mutant alleles of the insülin receptor gene in patients with genetic forms of insülin resistance. *J Clin Invest* 1990;86(1):254-62.

8. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Journal Clinic Medicine, metabolik sendrom özel sayısı. İstanbul, 2005:12-8.*

9. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.

10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insülin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.

11. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Qualitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-10.

12. Reaven GM. Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.

13. Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insülin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am J Hypertens* 1993;6(4):123S-34S.

14. Antonini-Canterin F, Mateescu AD, Vriz O, et al. Cardiac structure and function and insulin resistance in morbidly obese patients: does superobesity play an additional role? *Cardiology* 2013;127(3):144-51.

15. Groop LC, Saloranta C, Shank M, et al. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insülin resistance in obesity and non insülin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(1):96-107.

16. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28(5):999-1005.

17. Juhan-Vaugh I, Alessi MC. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis* 1996;10(1):127-36.



- 18.** Kohler HP. Insulin resistance syndrom: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002;132(19-20):241-52.
- 19.** Gerenli M, Tuğrul A, Demir M, et al. The relationship between proinflammatory cytokine levels and fibrinolytic system in obese patients. *Balkan Med J* 2008;25(1):44-51.
- 20.** Al-Karkhi IH, Ibrahim AE, Yaseen AK. Levels of Insulin, IL-6 and CRP in patients with unstable angina. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(5):655-8.
- 21.** 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(17):2735–52.
- 22.** Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, et al. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(1):156-65.
- 23.** Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):79-87.
- 24.** Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;277(4):733-41.
- 25.** Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulindependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1995;333(9):550-4.
- 26.** Fischer S, Bornstein SR. New oral antidiabetic agents—clinical perspectives. *Internist (Berl)* 2008;49(4):495-501.
- 27.** Snitker S, Watanabe RM, Ani I, et al. Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Diabetes Care* 2004;27(6):1365-8.
- 28.** Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators: effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368(9549):1096–105.