

İNSÜLİN REZİSTANSI

Dr. Hasan ALTUNBAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya

İnsülin rezistansı normal konsantrasyonda insülinin beklenden az biyolojik cevap oluşturmasıdır. İnsülin etkisinin azalması endojen glukoz üretiminin artışı, başlıca iskelet kasında olmak üzere periferik glukoz uptake ve glikojen sentezini azalması, adipöz dokuda lipolizin inhibisyonunun azalması anlamına gelir. İnsülinin rezistansının nedeninin çoğunlukla postreseptör sinyal defektleri olduğu düşünülmektedir. İnsülin reseptörü α ve β subünitlerine sahiptir. İnsülin bağlandıktan sonra β subunitindeki tirozin rezidülerinde otofosforilasyon olur ve tirozin kinaz aktivitesi ile endojen protein substratlarındaki tirozin rezidülerinin (IRS-1, IRS-2 vb) fosforilasyonu ile devam eder. Fosfotidil inozitol 3 kinaz yolunun aktivasyonu ile glukoz taşıyıcılarının membrana göçü ve porları oluşturması ile glukoz hücre içine girer. Metabolik fonksiyonları regüle eden bu yolak yanında, ayrıca uyarılan MAP kinaz yolu büyüme ve mitogenezi regüle eder. Metabolik yolaktaki proteinlerin tirozin yerine serin veya treonin rezidülerinin fosforilasyonu insülin sinyal iletiminde gecikmeye neden olur. Yeterli glukoz hücre içine alınamaz. İnsülinin azalan etkisi β hücrelerinin hiperinsülinemisi ile kompanse edilmeye çalışılır.

İnsülin rezistansı Tip 2 diabetes mellitus gibi glukoz metabolizmasıyla ilgili ya da ilgisiz bir çok hastalığa eşlik etmektedir. Puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite gibi fizyolojik durumlar, ateroskleroz, obezite, metabolik sendrom, nonalkolik hepatosteatoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, ovaryen disfonksiyon, enfeksiyon, travma, yanık gibi her türlü stres durumlarında, ayrıca steroidler, bazı diüretikler gibi ilaçların kullanımı sırasında gelişebilmektedir.

İnsülin rezistansının klinik bulguları genellikle eşlik ettiği hastalığın bulguları şeklinde olmaktadır. Kan glukoz düzeyi yükseklemektedir. Boyun ve koltuk altında görülen akantozis

nigrigans insülin rezistansının varlığının kuvvetli işaretidir. Rutinde insülin rezistansını ölçmek bir çok kez gerekli olmaktadır. Gerekirse pratik bazı yöntemlerle değerlendirilebilir. Normal glukozu rağmen yüksek insülin düzeyi insülin rezistansının en basit göstergesidir. HOMA testi, OGTT sırasında ölçülen insülin düzeyleri, intravenöz glukoz testi, insülin tolerans testi, CIGMA vb ile insülin rezistansı değerlendirilebilir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ise insülin rezistansını tayin etmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test verilen sabit hızda insüline karşı kişiyi öglisemide tutmak için ne kadar glukoz verilmesi gerektiği mantığına dayanır. Ne kadar çok glukoz gerekirse verilen insülin o kadar etkili, yani insülin rezistansı o kadar az demektir. Ne kadar az glukoz gerekirse de insülin etkisi az yani insülin rezistansı o kadar fazla demektir. Uygulaması zor bir test olup ancak araştırma amacıyla kullanılabilir. HOMA ile insülin rezistansı (HOMA-R) tayini insülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve pratikte sıklıkla kullanılan bir testtir.

İnsülin rezistansını azaltmak için beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, kilo verilmesi, düzenli egzersiz yapılması vb yanında gerekirse metformin ve glitazonlar kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. Med Clin N Am 2007 (91) 1063-1077.
2. Gill H, Mugo M, Whaley-Connell A, Stump C, Sowers JR. The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. Am J Med Sci 2005 330(6) 290-294.
3. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. Endocrine Reviews 2006 27(3) 242-259.
4. Cree MG, Wolfe RR. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008 294 A1-E9.
5. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr 2007 86(suppl) 823S-835S.