

# Tip 1 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

## TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND INSULIN RESISTANCE: REVIEW

Dr. Alev ALTINOVA,<sup>a</sup> Dr. Müjde AKTÜRK,<sup>a</sup> Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER,<sup>a</sup> Dr. Metin ARSLAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

İnsülin direnci bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin gelişmesinde majör rol oynar. Obez bireylerde insülin direnci sık görülmektedir. Tip 1 Diabetes mellitus (DM) esas olarak  $\beta$ -hücre harabiyeti ve insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Fakat Tip 1 DM'li hastalarda insülin direnci varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İlk olarak 1982'de Tip 1 DM'li hastalarda insülin klemp tekniği kullanarak insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan başka çalışmalarda da Tip 1 DM hastalarında benzer kontrol gruplarına göre belirgin insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda kronik hipergliseminin Tip 1 diyabetiklerde görülen insülin direncinden büyük ölçüde sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Ratlarda heksosamin yolunun aşırı uyarılması ve insülin reseptör substrat 1 (IRS 1)'de azalma gösterilmiştir. Ayrıca insülinin reseptöre bağlanma kinetiğindeki değişikliklerin de insülin direncinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kötü kontrollü hastalarda iskelet kası kan akımındaki azalma, insülinin uyardığı glukoz alım hızında azalma ve hepatik insülin direnci saptanmıştır. Bunların yanında artmış kardiyovasküler risk faktörleri ve bel-kalça oranında artmanın insülin direncinin göstergeleri olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağındaki DM'li hastalarda ise puberte sırasındaki GH düzeylerinde normal adolesanlara oranla daha fazla bir artış ve "Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1)" düzeyindeki düşüş ile insülin duyarlılığında azalma olduğu düşünülmektedir. Tedavide metformin ve glitazonlar ile ilgili faydalı oldukları yönünde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Sonuç olarak insülin direncinin tanısı diyabet regülasyonuna pozitif yönde etkili olabilir. Özellikle vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olan ve yüksek insülin ihtiyacı, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi insülin direnci belirteçlerinin bulunduğu Tip 1 DM'li hastalarda insülin direncine yönelik tedavi fayda sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 1 diabetes mellitus; insülin direnci

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:220-223**

### Abstract

Insulin resistance has a major role in the development of impaired glucose tolerance and diabetes. Type 1 Diabetes mellitus (DM) is characterized by the destruction of  $\beta$ -cells and insulin deficiency. However, the presence of insulin resistance was shown in patients with Type 1 DM. Insulin resistance was first demonstrated with the insulin clamp technique in Type 1 DM in 1982. Later, other studies confirmed that the patients with Type 1 DM had marked insulin resistance compared to control groups. Chronic hyperglycemia is suggested to be mainly responsible for insulin resistance developing in Type 1 DM. Experiments in rats showed that the hexosamine pathway increased and insulin receptor substrate 1 (IRS 1) decreased. In addition, changes in kinetics of insulin-insulin receptor interaction are responsible for insulin resistance. Blood circulation of skeletal muscle and glucose uptake seemed to decrease in patients with poor glycemic control in addition to the presence of hepatic insulin resistance. Moreover, increased cardiovascular risk factors and waist-hip circumference were reported to be determinants of insulin resistance. Increased GH and decreased insulin like growth factor-1 (IGF-1) levels in puberty may also lead to a decrease in insulin sensitivity. Some studies report that metformin or glitazones may be effective in the treatment. In conclusion, the diagnosis of insulin resistance may have a positive effect on the regulation of diabetes. Especially, the treatment of insulin resistance may be beneficial for Type 1 diabetic patients with a body mass index >30, increased need of insulin, hypertension and hypercholesterolemia.

**Key Words:** Diabetes mellitus; type 1; insulin resistance

İnsülin direnci, endojen salgılanan veya ekzojen verilen insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. İnsülin karaci-

ğerde glukoneogenezi ve glikojenolizisi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalmanın yanı sıra hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanmasında bozulma olur. Bu du-

**Geliş Tarihi/Received:** 25.04.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.06.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Alev ALTINOVA  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma BD, ANKARA  
alevaltinova@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

rumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir.<sup>1</sup> İnsülin direnci bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin gelişmesinde majör rol oynar. Obez bireylerde insülin direnci sık görülmektedir.<sup>2</sup> Bununla birlikte normal glukoz toleranslı ve obez olmayan bireylerde ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci görülebilmektedir.<sup>3,4</sup>

### Etiyolojik Mekanizmalar

DeFronzo ve ark. 1982'de Tip 2 ve Tip 1 DM hastalarında, insülin klemp tekniği kullanarak insülin direnci olduğunu göstermişlerdir.<sup>5</sup> Bu durumun karaciğerin aşırı glukoz üretimi ve periferel dokuların glukoz kullanım hızının azalması ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Daha sonra yapılan başka çalışmalarda da Tip 1 DM hastalarında benzer kontrol gruplarına göre belirgin insülin direnci olduğu gösterilmiştir.<sup>6,7</sup>

Kronik hipergliseminin (glukoz toksisitesi gibi) Tip 1 diyabetiklerde görülen insülin direncinden büyük ölçüde sorumlu olduğuna inanılmaktadır.<sup>8</sup> Plazma glukoz konsantrasyonunda 24 saat içindeki artış, insülinin uyardığı glukoz alımını belirgin olarak azaltır.<sup>9</sup> İnsülinin uyardığı glukoz alımında görülen defektin temelindeki muhtemel mekanizmalardan biri de heksosamin yolunun aşırı uyarılması olduğu iddia edilmiştir. Bu yolun aktivasyonu en azından ratlarda, insülin sinyal mekanizmasında tirozin fosforilasyonu, fosfotidilinositol-3 kinaz aktivitesi, IRS 1'de azalma gibi defektleri indüklediği gösterilmiştir. İnsülinin reseptöre bağlanma kinetiğindeki değişikliklerin, insülin direncindeki değişik patofizyolojik durumların başlangıcında büyük rol oynadığı da iddia edilmiştir.<sup>10</sup>

Uzun süre kötü kontrol edilmiş Tip 1 DM hastalarında insülin aracılı iskelet kası kan akımındaki azalma, insülinin uyardığı glukoz alım hızının azalmasına neden olur.<sup>11</sup> İnsülin rezistan Tip 1 DM hastalarında egzersizin, iskelet kasında insülinin uyardığı glukoz alımını artırma yeteneğinde defekt olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup>

Arslanian ve ark. 1993 yılında yaptıkları araştırmada; kötü kontrollü Tip 1 DM hastalarında belirgin hepatik insülin direnci olduğunu göstermişlerdir.<sup>13</sup> Bu hastalarda plazma serbest yağ asitlerinin baskıladığı insülin etkisi bozulmuştur. Ayrıca uzun dönem kötü glisemik-metabolik kontrolün muhtemelen artmış "growth hormone (GH)" aracılığıyla hepatik insülin davranışını etkilediğini iddia etmişlerdir.<sup>13</sup>

"Epidemiology of Diabetes Complications (EDC)" çalışma popülasyonundan seçilen 24 hastada yapılan bir çalışmada, Tip 1 DM'de öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile belirlenen insülin direnci ile insülin direnç sendromunun klinik risk faktörlerinin (Hipertansiyon, bel-kalça oranı, trigliserid, HDL kolesterol, Tip 2 DM aile öyküsü ve glisemik kontrol) beraberliği araştırılmıştır.<sup>14</sup> Araştırmacılar klinik risk faktörlerinin varlığında Tip 1 diyabetik hastalarda, insülin direncinin tanımlanabileceğini iddia etmişlerdir. Bel-kalça oranının artması insülin direncinin en güçlü göstergesi olarak görülmüştür.<sup>14</sup>

Aynı çalışmacılar 2002 yılında yaptıkları çalışmada; tahmin edilen glukoz kullanım hızı estimated "glukoz disposal rate (GDR)" ve EKG'de bulunan iskeminin, Tip 1 DM'de mortalitenin en güçlü göstergesi olduğunu ve riskin belirlenmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Tahmin edilen GDR, klemp testinde hesaplanan glukoz kullanım hızı ile çok benzer bulunmuştur.<sup>15</sup>

Tip 1 DM hastalarında kardiovasküler hastalık, morbidite ve mortalite artışına neden olur. İnsülin resistansının da risk artışına katkıda bulunduğu inanılır.<sup>16</sup> Greenfield ve ark. 2002 yılında yayınlanan araştırmalarında, öglisemik hiperinsülinemik klemp testi kullanarak Tip 1 DM hastalarında insülin direnci, abdominal adipozite, androjenler, kardiyovasküler risk faktörleri, lipidler ve kan basıncı arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Premenopozal Tip 1 DM hastalarında diyabeti olmayan kontrol grubuna göre artmış insülin direnci olduğunu göstermişlerdir. Ancak ilginç olarak, kontrol grubunda intraabdominal yağ ile glukoz infüzyon hızı (insülin direnci) arasında ters ilişki varken, diyabetik hastalarda ilişki bulunmamıştır.<sup>16</sup>

Tip 1 DM'de mikroalbuminüri kardiyovasküler ve renal hastalık riskini arttırır. Belirtilen risk faktörleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, Yip ve ark., mikroalbuminüri olan ve olmayan hastalara insülin klemp testi uygulamış, mikroalbuminüri olan gruptaki glukoz kullanım hızını diğer gruba göre belirgin düşük bulmuşlardır.<sup>17</sup> Svensson ve ark. ise insülin direncini, en belirgin olarak azalmış glomerüler filtrasyonu (GFR) olan mikroalbuminürik hastalarda bulmuşlardır. Daha az olarak GFR'si normal, mikroalbuminüri olmayan grupta ve en az da mikroalbuminüri olan ve GFR'si normal olan grupta bulunmuştur. Bu nedenle çalışmacılar albuminürinin insülin sensitivitesi ve klirensini değiştirmedığını düşünmüşlerdir.<sup>18</sup> Wiggam ve ark. Tip 1 diyabetik hastalarda insülin direnci ile normotansif mikroalbuminüri arasında ilişki olmadığını fakat mikroalbuminüri ile insülin aracılı iskelet kası kan akımının bozulması arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>19</sup>

Tip 1 diyabetik adolesanlarda özellikle puberte döneminde görülen GH/IGF-1 aks anormallikleri insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bir çalışmada puberte sırasında Tip 1 DM hastalarında GH düzeylerinde normal adolesanlara oranla daha fazla bir artış gözlemlenmiştir.<sup>20</sup> GH artışı ile birlikte IGF-1 düzeyindeki düşüşün insülin duyarlılığında azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir.<sup>21</sup>

### Tedavi

Tip 1 DM hastalarında metformin tedavisi denenmiştir. 1983 yılında Pagano ve ark. Tip 1 diyabetli hastalara insülin tedavisine ilave olarak 850 mg metformin tb'i günde 3 defa, 4-6 hafta süreyle vermiş, insülin ihtiyacında azalma olduğunu göstermişlerdir.<sup>22</sup> Janssen ve ark. ise hastalara günde 2 defa metformin 850 mg tb'i 6 hafta süreyle vermiş, diğer çalışmaya benzer şekilde günlük total insülin dozu ve insülinin Ü/kg olarak oranının azaldığı gösterilmiştir. Çalışma süresince vücut ağırlığı ve metabolik kontrol stabil kalmıştır.<sup>23</sup> 2001 yılında Çekoslovakya'da yapılan bir çalışmada ise hastalara insülin klemp testini takiben 3 ay günde 2 defa metformin 850 mg tb, sonraki 3 ay ise plasebo verilmiştir. Metformin ve insülin tedavisinin,

plasebodan farklı olarak, vücut ağırlığında ve insülin ihtiyacında azalma ve klemp sırasındaki serbest yağ asitlerinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> Kötü glisemik kontrollü adolesan Tip 1 diyabetik hastalarda insülin tedavisine metformin eklenmesiyle yapılan son bir çalışmada, insülin duyarlılığındaki değişmeler dökümanente edilememekle birlikte HbA1c'de düşüş ve günlük insülin ihtiyacında belirgin azalma tespit edilmiştir.<sup>25</sup> Ülkemizde metformin'in kötü regüle Tip 1 DM hastalarında insülin tedavisine ilave olarak kullanma endikasyonu bulunmaktadır.

Tiazolidinedion grubu ilaçların ise insandaki Tip 1 diyabetin karşılığı olan farelerde antiinflamatuvar özellikleriyle pankreas  $\beta$  hücrelerini koruyarak DM insidansını azalttığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> Elli overweight Tip 1 diyabetik hastada plasebo + insülin ile rosiglitazon + insülin tedavisi karşılaştırılmıştır.<sup>27</sup> Bu çalışmada her iki grupta da HbA1c seviyelerinde anlamlı bir düşüş, bununla birlikte vücut ağırlığında artış saptanmıştır. Rosiglitazon + insülin grubunda HbA1c düzeylerindeki değişiklikler ile insülin rezistans parametreleri olan günlük insülin dozu, vücut kitle indeksi, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Plasebo + insülin grubunda ise glisemik kontrollü sağlayabilmek için gerekli insülin dozunun %11 daha fazla olduğu görülmüştür. Pioglitazon ile bizim bilgimize göre yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Sonuçta Tip 1 DM'de glitazonlar ile ilgili henüz yeterli bulgu olmadığından, insülin rezistansı için net kanıt olmadıkça bu ilaçların kullanımı tavsiye edilmemektedir.<sup>28</sup>

### Sonuç

Tip 1 DM hastalarında insülin direnci pek çok çalışmacı tarafından tanımlanmıştır. İnsülin direncinin klinik ve/veya laboratuvar tanısı diyabet regülasyonuna pozitif yönde etkili olabilir. Özellikle vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olan ve yüksek insülin ihtiyacı, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi insülin direnci belirteçlerinin bulunduğu Tip 1 DM'li hastalarda insülin direncine yönelik tedavi fayda sağlayabilir. Bu konuda metformin ve rosiglitazon Tip 2 diyabette yaygın

olarak kullanılmasına karşın, bu preparatlarla Tip 1 diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar sınırlı ve yetersizdir.

#### KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Tayf Ofset; 2001. P.165-71.
2. Fujioaka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-9.
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
4. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
5. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982;23:313-9.
6. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, et al. Insulin-mediated glucose disposal in type I diabetes: Evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:904-10.
7. Pedersen O, Beck-Nielsen H. Insulin resistance and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10:516-23.
8. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-30.
9. Yki-Jarvinen H, Helve E, Koivisto VA. Hyperglycemia decreases glucose uptake in type I diabetes. *Diabetes* 1987;36:892-6.
10. Bikhazi AB, Azar ST, Birbari AE, et al. Characterization of insulin-resistance: role of receptor alteration in insulin-dependent diabetes mellitus, essential hypertension and cardiac hypertrophy. *Eur J Pharm Sci* 2000;11:299-306.
11. Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Edelman SV. Mechanism of insulin resistance in insulin-dependent diabetes mellitus: a major role for reduced skeletal muscle blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:637-43.
12. Peltoniemi P, Yki-Jarvinen H, Oikonen V, et al. Resistance to exercise-induced increase in glucose uptake during hyperinsulinemia in insulin-resistant skeletal muscle of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:1371-7.
13. Arslanian S, Heil BV, Kalhan SC. Hepatic insulin action in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: relationship with long-term glycemic control. *Metabolism* 1993;42:283-90.
14. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000;49:626-32.
15. Olson JC, Erbey JR, Williams KV, et al. Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol* 2002;12:331-7.
16. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ. Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgens in healthy young women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1036-40.
17. Yip J, Mattock M, Sethi M, Morocutti A, Viberti G. Insulin resistance in family members of insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;341:369-70.
18. Svensson M, Yu ZW, Eriksson JW. A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type I diabetes patients with diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest* 2002;32:100-9.
19. Wiggam MI, Hunter SJ, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM. Insulin action and skeletal muscle blood flow in patients with Type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:73-83.
20. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1356-62.
21. Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2001 Sep;27(4 Pt 2):S19-25.
22. Pagano G, Tagliaferro V, Carta Q, et al. Metformin reduces insulin requirement in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983;24:351-4.
23. Janssen M, Rillaerts E, De Leeuw I. Effects of metformin on haemorrhology, lipid parameters and insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients (IDDM). *Biomed Pharmacother* 1991;45:363-7.
24. Lacigova S, Rusavy Z, Jankovec Z, Kyselova P. [Metformin in the treatment of type 1 diabetics--a placebo controlled study]. *Cas Lek Cesk* 2001;140:302-6.
25. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:138-43.
26. Beales PE, Pozzilli P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: Implications for human type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:114-7.
27. Strowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1562-7.
28. Strowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1562-7.