

Tip-II Diabetes Mellitus'da İnsülin Rezistansı

Dr.Nuran TÜRKÇAPAR*
Dr.Necdet ÜNÜVAR*

İnsülin rezistansı, insülinin normal konsantrasyonlarında biyolojik cevabın azalması sonucu, hiperinsülinemi ve hiperglisemiyle seyreden metabolik bir durumdur, insülinin p hücrelerinden salgılanması ile hedef hücrede oluşturduğu cevaba kadar geçen ösasmaklarda meydana gelebilecek herhangi bir patoloji insülin rezistansına neden olabilir (1).

İnsülin rezistansının etyolojik nede Seri üç grupta toplanabilir (1,2).

- i. Anormal fi-hücresi salgı ürünleri
 - A. Anormal insülin molekülleri
 - B. Proinsülinin insüline dönüşümünün tam olmaması
- ii. Dolaşımda insülin Antagonistlerinin Varlığı
 - A. Kontrregülatuar hormonların seviyelerinin artması
 - B. Antiinsülin Antikorları
 - C. Antiinsülin Reseptör Antikorları
- iii. Hedef Organ Defekti
 - A. insülin Reseptör Defekti
 - B. Postreseptör Defekti

I. Anormal p-Hücresi Salgı Ürünleri

İnsülini ilgilendiren yapısal gende mutasyonu sonucu, pek çok hastada yapısal olarak anormal ve detektif insülin tesbit edilmiştir. Açlık hiperglisemisi ve hiperinsülinemisi ile birlikte dir. İnsülin molekülünün p-zincirinde tek aminoasitdeki değişiklik sonucu fenilalanin yerine lösin aminoasidinin gelmesi biyolojik aktivitede de azalmaya neden olur (2).

Proinsülinin proteolitik kıvrılma bölgelerindeki yapısal anormallik sonucunda, p-hücresi sekretuar granülü ri içinde proinsülinin insüline yetersiz dönüşümü söz konusudur. Familial proinsülinemili vakalar bildirilmiştir. Her iki durumda da anormal olan endojen insülin olup, «?is*<s d" erir-»'» «sür ka- %tt (3).

II. Dolaşımda İnsülin Antagonistlerinin Varlığı

Hormonal ve hormonal olmayan insülin antagonistleri şeklinde gruplandırılabilir.

Hormonal antagonistler, kontrregülatuar hormonları içerir ki bunlar; kortizol, growth hormon, glukagon ve katekolaminlerdir. Cushing ve akromegali gibi klinik durumlar insülin rezistansı ile birlikte gösterebilir.

Ancak tip II Diabetes Mellitus'da bu hormonların yüksek olması insülin rezistansına katkıda bulunan önemli bir faktör değildir.

Hormonal olmayan antagonistler, serbest yağ asitleri ile ilgilidir. Serbest yağ asitlerinin intraselüler olarak oksidasyon hızının artması, glikolizis ve glukozun hücre içine taşınmasını baskılar. Ancak tip II Diabetes Mellitus'da bu mekanizmanın patofizyolojik rolü halen açıklığa kavuşmamıştır (4).

Endojen adozinin ortadan kaldırılması ve adenilat siklaz aktivitesine yol açan tüm ajanlar, insüline bağlı glukoz taşınımını baskılar. Bu durum; Prostaglandin E₁, Nikotik asit ve metabolize olmayan bir idenozin analogu olan N-fenilzopropil adertozin tarafından, adenilat siklaz inhibisyonu ile ortadan kalkar (5).

Kronik olarak ekzojen insülinle tedavi gören her meri hemen tüm hastalarda insülin antikorları oluşur. Bu antikorlar, plazmadaki insüline bağlanarak etki zamanını değiştirir. Ancak nadir vakalarda gerçek bir insülin rezistansına neden olabilir. Ekzojen insülinle tedavi görmediği halde, insülin antikorları tesbit edilmiş birkaç hasta grubu da tanımlanmıştır. Bu antikorlar bariz hiperinsülinemiye neden olsalar da bariz olarak insülin rezistansına yol açmazlar (1,2).

Nadir görülen Acanthosis Nigricans'ın şiddetli insülin rezistansı ve Diabetes Mellitusla birlikteliği ile ortaya konan insülin reseptör antikorları son zamanlarda ilgi odağı olmuştur. Bu hastalarda otoimmün hastalıklara yakınlık, hipergamaglobulinemi, protetnüri, glo-

merülonefrit ile birlikte nükleer antikorlar ve anti-DNA antikorları dolaşımında tesbit edilmiştir (6).

III. Hüresel Defektler

insülin reseptörü, 2 alfa ve 2 beta birimlerinden oluşmuş bir heterotetramerdir. Alfa birimleri, tamamen ekstrasellülerdir ve insülin bağlar. Beta birimleri ise membran boyunca yerleşmiş olup, intraselüler bölümü tirozinkinaz enzimatik aktivitesi içerir. Tirozinkinaz aktivitesi, haberleşme fonksiyonu görür ve insülin etkisinin büyük çoğunluğundan sorumludur. Reseptörün kinazik fonksiyonunun bozukluğu da insülin rezistansına neden olur (7).

insülin reseptörleri, sabit bir şekilde sentezlenir ve yıkılır. Reseptörün H/2-7-12 saattir. Reseptör tek zincirli polipeptid şeklinde endoplazmik retikulumda sentezlenir ve golgi kompleksinde glikozile edilir. Bir çok memeli hüresinde insülin reseptörü bulunur. Hücre bazına yaklaşık 20.000 kadar konsantrasyondadır. Reseptörler yalnızca insülinin hedef olarak düşünülen tipik hücrelerde değil, diğerlerinde de bulunur (10).

İnsülin reseptörüne bağlandığı zaman olaylar bir takım basamaklarda gerçekleşir.

— Reseptörde yapısal değişiklik oluşur.

— Reseptör insülin kompleksine çapraz bağlanır ve mikroagregatlar oluşur.

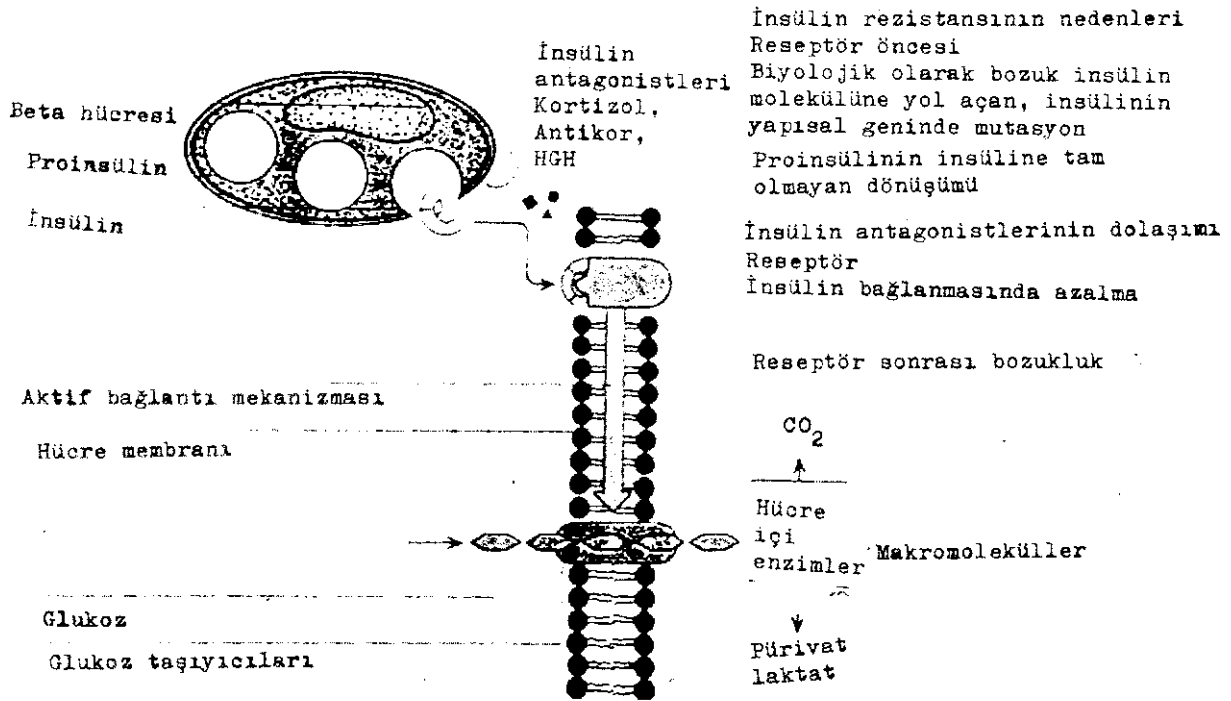
— Reseptör-insülin kompleksi klaritinle kaplı veziküller içinde endositoza uğrar.

— Sonuçta bazı sinyaller oluşur.

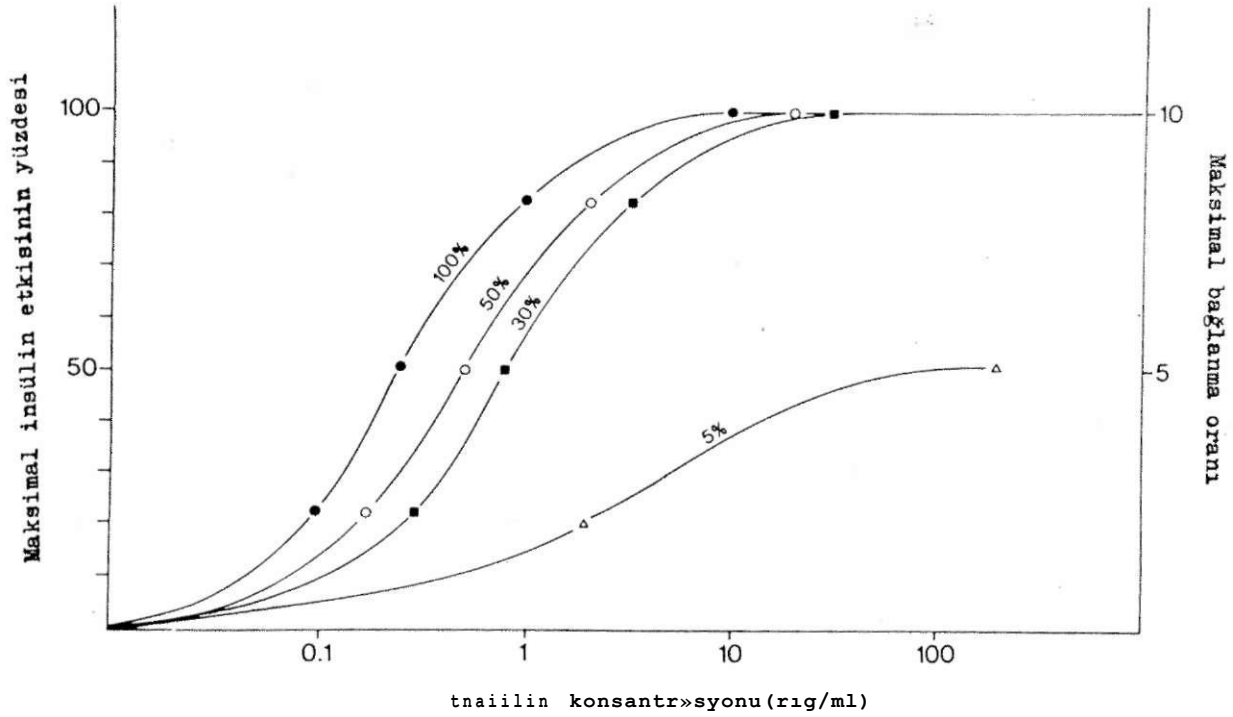
Reseptör internalizasyonu (endositozu) reseptör konsantrasyonu ve tumover'ının kontrolü, amacıyla yapılır. Plazma insülinin yüksek olduğu durumlarda down-regülasyonla reseptör sayısı azaltılır (8,11).

insülin reseptör defekti, obezite ve tip II Diabetes Mellitus'da sık görülen bir durumdur. Reseptör sayısında azalma, akromegali, glukokortikoid veya oral kontraseptifle tedavi görenlerde, ataksi telenjektazi ve lipodistrofi gibi durumlarda da görülür, insülin aktivitesindeki ilk basamak reseptörüne bağlanması ile başlar. Dolayısıyla reseptör azalması durumunda da insülin rezistansı ortaya çıkar. Ancak bu potansiyel ilişki görüldüğü kadar kesin değildir, çünkü hücreler yedek reseptöre de sahiptir (2).

Yedek reseptör kavramı, maksimum insülin etkisinin tüm reseptörler dolu olmadan da elde edilmesiyle gösterilmiştir. Örneğin izole yağ dokusunda glukoz transportunun insülinle maksimal sitümlasyonu, yağ dokusu insülin reseptörlerinin %10'u ile sağlanır, kalan %90'ı yedektir. Bütün bu yedek reseptörler potansiyel-



Şekil 1. Genel olarak insülin rezistansı nedenlerinin şematik olarak sunumu. Etyolojik mekanizmalar; reseptör öncesi, reseptör ve reseptör sonrası olarak ayrılır. Reseptör öncesi bozukluklar; anormal p-hüresi salgı ürünleri ve dolaşan insülin antikorlarıdır. Reseptör bozuklukları ise affinitenin veya hüresel insülin reseptörlerinden sayısal azalmadır. Reseptör sonrası bozukluklar, insülin reseptörleri ile efektör birimler arasındaki ilişkide bozukluk (N.Brodoff J Bleicher, Diabetes Mellitus and obesrty 1982; 251 figüre 28-1 'den alınmıştır].

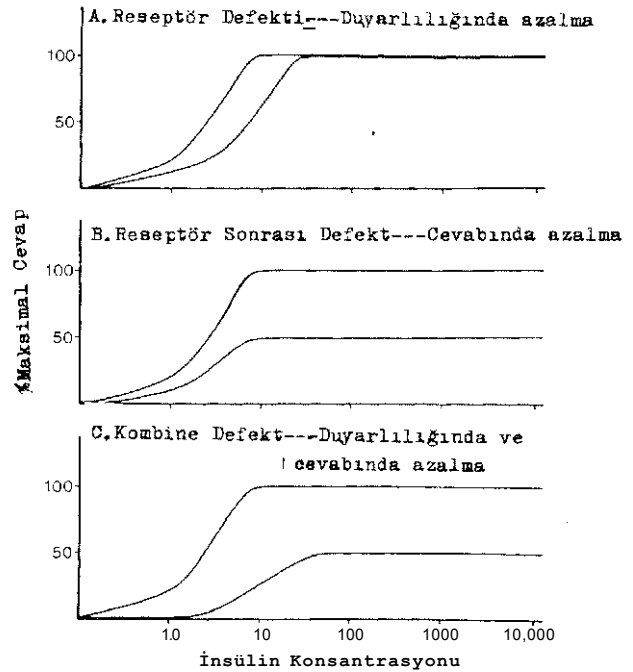


Şekli 2. İnsülinin biyolojik doz-cevap eğrisinde, insülin reseptörlerinin progresif kaybı sonucu tahmini fonksiyonel veriler. Sonuçlar teorik olarak doz-cevap eğrisinde gösterilmiştir. Burada maksimal etki yüzdesi (sol aks) ve normal maksimal bağlanma yüzdesi (sağ aks), insülin konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak çizilmiştir. Progressif reseptör kaybı ile doz-cevap eğrileri maksimal insülin etkisinde hiç bir değişiklik olmaksızın giderek sağa kayar, %10'dan daha az reseptör bulunması halinde ise, doz-cevap eğrisinde sağa kaymanın yanı sıra maksimal insülin cevabında da azalma olur.

dir. Ancak hangi reseptörlerin belirli bir zamanda işlevde olduğu tamamen rastlantısaldır. Herhangi bir %10 reseptör dolu olduğunda aynı metabolik durum ortaya çıkacaktır. Bu nedenle artan insülin konsantrasyonlarında hücre sel cevap, belirli bir kritik değere kadar artar ve sonuçta maksimal cevap ortaya çıkar. Daha sonraki artışlar, reseptörlerdeki doluluğu artırmakla beraber, metabolik cevapta artışa neden olmaz (3,4,9) (Şekil 2).

İnsülinin doz-cevap eğrisindeki azalmanın fonksiyonel sonuçları, Şekil 1-3'de özetlenmiştir. Görüldüğü üzere reseptör konsantrasyonlarındaki azalma doz-cevap eğrisini sağa kaydırır, ancak maksimal insülin etkisi normal kalır. Reseptör kaybı daha belirgin olduğunda, doz cevap eğrisi daha da sağa kayar, insülin reseptörlerindeki azalmanın, maksimal insülin cevabında azalmaya yol açtığı an, insülin reseptörlerinin de normalden %10 daha azaldığı zamandır. Yedek insülin reseptörlerinin oranı, hücre tipine ve araştırılan özel insülin aktivitesine göre değişir (yağ dokusunda farklı, karaciğerde farklı (2,12) (Şekil 3).

Reseptör sonrasındaki basamaklar, asıl hız kısıtlayıcıdır. İnsülinin glukozun hücre içine taşınmasında üç önemli düzenleyici rolü vardır (1). Akut fazda insülin, glukoz taşıyıcılarını intrasellüler kompartmandan, hücre yüzeyine doğru taşınmasını uyarır (2). Daha kro-



Şekil 3. Teorik olarak insülinin biyolojik fonksiyonunu gösteren doz-cevap eğrisi; (A) Saf reseptör defekti, (B) Reseptör sonrası defekt ve (C) Reseptör ve reseptör sonrası defektlerin kombinasyonu.

nik fazda insülin, glukoz taşıyıcılarının biyosentetik yenilenmesinde gerekli gibi görünür. Son yıllarda glukozun değişik taşıyıcıları tanımlanmıştır. Bunlar benzer genel yapı içeren, ancak dolu lokalizasyonları farklı izoform bir yapı şeklindedir. Bunlardan tip-4 taşıyıcı (glut-4), insülin tarafından düzenlenir ve insüline bağlı glukoz alımı görülen (çizgili kas ve yağ dokusu) iki dokuda tesbit edilmiştir (7). W.Timothy Garvey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obez ve NIDDM'da glut-4 geni, vastus lateralis, rectus abdominis gibi kaslarda normaldir. Bu iki kas total kas kitlesini temsil eder. iskelet kasındaki insülin rezistansı glut-4 fonksiyonunun veya translokasyonunun bozulması olabilir. Fakat adi poz dokusundaki gibi glukoz taşıyıcılarında azalma şeklinde değildir (11).

İnsülinin (3) önemli etkisi de glikojen sentetaz aktivitesidir. Diabet ve şişman hayvan modellerinde yapılan bir çalışmada, iskelet kasları seviyesinde glikojen sentetazın, insüline bağlı aktivasyonunda bir azalma gözlenmiştir. Benzer durum tip II Diabetes Mellituslu hastalarda da belgelenmiştir (7).

Tip II-Diabetes Mellituslu hastalarda, insülin rezistansı ile ilgili olarak reseptör sonrası basamaklardaki defektler tam olarak açıklanmamış olup, konuyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

insülin Rezistansı ile Birliktelik Gösteren Sendromlar

a. Genel ve parsiyel Lipodistrofiler; Genel formunda, esas olarak bütün vücut yağları kaybolmakta, daha yaygın olan parsiyel tipte ise yüzde ve gövdede ki yağların atrofisi gözlenir. Hastalık konjenital ya da

edinsel olabilir. Tipik olarak hastalar, puberte döneminde hiperglisemi gösterirler, fakat ketoasidoz hiçbir zaman oluşmaz. Eruptif akantoma ile birlikte belirgin bir hipertrigliseridemi en sık görülen özelliğidir. Karakteristik bulguları; hepatosplenomegali, kardiyomegali, hirsutizm, lenfadenopati, dış genital organların ve variköz venlerin hipertrofisi ve kas hipertrofisidir. Rezistans reseptör sayısının azalmasından dolayı veya bir post-reseptör defektine bağlı olabilir.

b. Pineal Hipertrofi; insülin rezistansı, bozuk dişler, kuru deri, kalın tırnaklar, hirsutizm, eksternal genital bölgenin gelişmesi ile birlikte seksüel prekowitz karakteristiktir.

c. Alström Sendromu; daha seyrek otozomal resesif bir hastalıktır. Retinal dejenerasyondan dolayı çocukluk dönemi körlüğü, nöral tipte sağırılık, vasopressine dirençli diabetes insipidus ve erkeklerde yüksek gonadotropin seviyesi ile görülen hipogonadizm karakteristiktir. Hastalarda değişik hormonlara karşı end-organ rezistansı ortaya çıkar. Hiperürisemi, hipertrigliseridemi ve aminoasidüri ile birlikte bulunur. İnsülin rezistansı hafiftir.

d. Ataksi Telenjektazi; serebellar ataksi, telenjektazi ve insülin rezistansına ek olarak immün sistemde bir çok anormalliklerle birlikte bulunur.

e. Rabson-mendenhall Sendromu; dental displazi, distrofik tırnaklar, prematüre puberte ve akantozis nigrikansdan oluşur. İnsülin rezistansı reseptöriyal bozukluktan dolayıdır.

f. Leprechaunism; hirsutizm, subkutan yağ dokusu yokluğu, kalınlaşmış deri ve insülin rezistansı ile karakterizedir (13).

KAYNAKLAR

1. Bernard N, Bwdoff, Sholdon J Bleicher. Diabetes mellitus and obesity. Baltimore/London: Williams and Wilkins, 1982: 250-61.
2. Endocrinology; Leslie J De Groot. 2nd edition. WB Saunders Company 1989:2:1369-88.
3. Given, Malo BD, Tager ME. Circulating insulin with reduced biological activity in patient with diabetes. N England J Med 1980; 302:129.
4. Reaven G. Insulin resistance, abnormal free fatty acid metabolism, and fasting hyperglycemia in patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Excerpta Medica 1989; 167-77.
5. Kahn B and Cshman SW. Regulation of glucose transport in diabetes. Excerpta Medica 1989; 155-67.
6. Greespan F. Basic and clinical endocrinology. 3rd edition 1991:609-22.
7. Freychet P. Re'sistance a'l'insuline: aspects re'cent. Medicogiaphia 1991; 13:45-8.
8. Graner D. Hormones of the pancreas. Harper's Biochemistry 1988; 558-61.
9. Baron AD, et al. Insulin resistance. Excerpta Medica 1989; 118-23.
10. Kahn C. The moleculer mechanism of insulin action. Annu Rev Med 1985; 410-29.
11. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichawski MA, Baran A. Gene expression of Glut-4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM and NIDDM-Diabetes April 1992; 41.
12. Czeech M. Insuline action and the regulation of hexose transport. Dibates 1990; 29:399.
13. Foster D. Harrison's. Diabetes Mellitus 1992; 2:1739-46.