

## TAVŞANLARDA İNSULİNİN METABOLİK ETKİLERİ

Dr. Eşref Yeğin (x)  
Dr. Ebubekir Bakan (x)  
Dr. Ö. İrfan Küfrevioğlu (xxx)  
Dr. Memmet Gündoğdu (xxxx)

### ÖZET

*On dişi tavşana tok karnına kilogram başına 0,1 IU insulin intravenöz olarak verildi. Enjeksiyondan önce, 2 ve 6 saat sonra alınan serumlardaki glukoz, üre, inorganik fosfat, trigliserit, kolesterol, kortizol ve serbest yağ asitleri düzeyleri tesbit edildi. İnsulin verilmeden önce alınan numuneler, 2 ve 6 saat sonraki numuneler için kontrol olarak alındı. Trigliserit ve üre miktarlarında önemli sayılabilecek artışlar ( $P < 0,05$ ), serbest yağ asitlerinde çok önemli bir azalış ( $P < 0,001$ ) gözlemlendi.*

### GİRİŞ

İnsulin, kan şekerinin ayarlanmasına iştirak eden hormonlardan en önemlisidir. İnsulinin karbohidrat metabolizması üzerinde hayati önemi olduğu gibi, lipid ve protein metabolizmasında da önemli rolleri bilinmektedir (1,2).

İnsulin, kas ve yağ dokularına monosakkaritler ve amino asitlerin girişini kolaylaştırır. Yine glikoliz ve glikojen sentezinin anahtar enzimlerini indükleyerek, bir taraftan glukozun yıkımını artırırken, diğer taraftan glukozu glikojen halinde depolar (3,4). Glukoz-6-fosfat'ın pentoz fosfat yoluna daha fazla miktarda girişiyle NADPH artar ve bunun sonucu olarak da yağ asidi sentezi fazlalaşır. Bundan başka insulin, yağ asidi sentezinde anahtar bir enzim olan asetil-CoA-karboksilaz ve trigliserit sentezinde önemli bir enzim olan açil-CoA taşıyıcı enzimi

(x) Atatürk Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

(xx) Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti.

(xxx) Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

(xxxx) Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahiliye Tıp Bilimleri Bölümü, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Doçenti.

aktive ederek lipit miktarını artırır (5,6). Bunun aksine insulinin intravenöz verilmişinden sonra dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin miktarının azaldığı tesbit edilmiştir (7,8).

İnsulin aynı zamanda cAMP oluşumunu da inhibe eder (9). cAMP lipaz enimini aktive ettiğinden, insulin enjeksiyonu dolayısıyla trigliserit miktarı artmaktadır. Protein metabolizmasına etkisiyle ilgili olarak, insulin RNA sentezini arttırdığı ve dolayısıyla protein katabolizmasını azalttığı bilinmektedir (10).

Bu çalışmada, tavşanlara intravenöz verilen belirli bir dozda insulinin metabolik rolü araştırıldı.

## MATERYAL VE METOD

Araştırma 10 dişi tavşan üzerinde yapıldı. Kilogram başına 0,1 ünite regular (kısa etkili) insulin intravenöz olarak tavşanlar tokken enjekte edildi. İnsulin enjekte etmeden hemen önce (kontrol) ve insulin enjeksiyonundan 2 saat ve 6 saat sonra kanlar kulak veninden tüplere direkt olarak alınarak serumlar elde edildi. Serbest yağ asidi (FFA) tayini için serumların bir miktarı hemen donduruldu ve daha sonra Falholt ve arkadaşları (11)'nin önerdikleri kolorimetrik metoda göre miktarları belirlendi. Glukoz (GLU), üre (BUN), inorganik fosfat (P), trigliserit (TRIG) ve kolesterol (CHOL) otoanalizer (Hitachi 705)'te yapıldı ve hazır reaktifler kullanıldı (Boehringer Mannheim). Kortizol (CORT) tayini RIA metodu ile (DPC) yapıldı.

## BULGULAR

Tavşanlar için insulin verilmeden önceki (kontrol), insulin verildikten 2 saat ve 6 saat sonraki GLU, BUN, P, TRIG, CHOL, CORT ve FFA miktarlarının  $X \pm SD$  değerleri bulundu. Kontrol-insulin verildikten 2 saat sonra, -insulin verildikten 6 saat sonraki  $X \pm SD$  değerleri arasında t ve önemlilik testleri uygulandı. Sonuçlar tablo 1'de verildi. Bulgular, bu deney şartlarında TRIG ve BUN'un az önemli derecede arttığını ( $P < 0,05$ ), FFA'nın ise çok önemli oranda azaldığını göstermektedir. Ayrıca istatistik olarak önemli olmamasına rağmen; GLU ve CHOL miktarında önce hafif azalış, tekrar hafif artış, CORT miktarında önce hafif artış, sonra hafif azalış ve P miktarında ise sürekli bir azalış gözlenmektedir.

## TARTIŞMA

Tablo 1'den görüldüğü gibi, glukoz miktarı önce az miktarda azalmakta, daha sonra artmaktadır. İnorganik fosfat miktarı ise sürekli azalmaktadır. Bu durum glukozun az miktarda yıkıldığını ve ATP sentezinin arttığını gösterebilir.

Tablo 1. İnsulin verilmeden önce ve verildikten 2 saat sonra ve 6 saat sonra arasında bazı serum parametrelerinin istatistik değerlendirilmesi.

Parametre	Kontrol (X±SD)	2 saat sonra (X ± SD)	6 saat sonra (X ± SD)	Kontrol-2 saat sonra için P	Kontrol-6 saat sonra için P	2 saat sonra için P
GLU	144,4±16,0	140,0±20,1	146,5±22,5	>0,05	>0,05	>0,05
BUN	11,9±3,4	16,4±5,1	20,0±9,4	<0,05	<0,05	>0,05
P	4,1±0,7	3,9±1,1	3,8±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
TG	86,1±8,0	94,7±9,2	96,1±9,5	<0,05	<0,05	>0,05
CHOL	75,7±9,7	71,2±13,2	75,1±23,6	>0,05	>0,05	>0,05
CORT	1,6±0,3	1,8±0,4	1,6±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
FFA	0,25±0,03	0,13±0,02	0,05±0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Bununla birlikte TG miktarında önemli sayılabilecek oranda sürekli artış, insulinin daha çok cAMP'nin oluşumunda inhibisyon etkisi gösterdiği anlaşılmaktadır. Zira insulinin, ATP'den cAMP oluşumu reaksiyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. cAMP oluşumunun engellenmesi de, lipaz enziminin daha az aktif olması ve dolayısıyla daha fazla TG meydana gelmesi sonucunu doğurmaktadır (1). İnsulin etkisiyle FFA'nın sentezinin arttığı da bilinmektedir. Çalışmamızda FFA'nın çok önemli oranda azalması, oluşan FFA'nın TG haline dönüşmesi veya kan dolaşımına daha az verilmesi şeklinde izah edilebilir (7,8).

Çalışmamızda kolesterol miktarı önemli bir değişikliğe uğramamıştır. Bu da diğer araştırmacıların sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir. Ancak ürenin sürekli artışı çok önemli bir durumdur. Literatürde insulinin protein sentezini artırıcı rolü olduğu, katabolik etkisinin olmadığı bildirilmektedir (10). Bu çalışmada, insulinin istatistik olarak önemli sayılabilecek BUN miktarında artış meydana getirmesi şaşırtıcı görünmektedir. Bu durum insulinin proteinlerin "turnover"ini artırdığı veya azotlu maddelerin böbrekten uzaklaştırılmasında bir bozukluk meydana getirdiği şeklinde yorumlanabilir. Tabiki bu çalışma tavşanlar üzerinde yapıldığından, insanlar için farklı durum olabilir. Yine tablodan görüleceği gibi, kortizol antiinsulin şeklinde cevap vermiş ve 2 saat sonra artmıştır; 6 saat sonra tekrar normale dönmüştür.

## SUMMARY

### METABOLIC EFFECTS OF INSULIN IN RABBITS

Ten female rabbits were given 0.1 IU/kg of insulin intravenously. In sera obtained before and 2 and 6 h after injections, serum glucose, blood urea nitrogen, inorganic phosphorous, triglyceride, cholesterol, cortisol, and free fatty acid levels were determined. The samples before injection were regarded as the controls for

those 2 and 6 h after injection. The results obtained showed the slightly higher levels of triglycerides and blood urea nitrogen ( $P < 0.05$ ) and significant decrease in free fatty acids ( $P < 0.001$ ) when compared pre and post injection values.

### KAYNAKLAR

1. Buddecke, E., Pathobiochemie, 1. Aufl., Berlin , New York, de Gruyter, 1978, s. 78.
2. Ball, E.G. and Jungas, R.L.: III. Hormones and cellular metabolism: Some effects of hormones on metabolism of adipose tissue. Recent Progr. Horm. Res., 20: 183, 1964.
3. Best, C.H., Dale, H.H., Hoet, J.P. ,and Marks, H.P.: Oxidation and storage of glucose under the action of insulin. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 100: 55, 1926.
4. Best, C.H., Hoet, J.P., and Marks, H.P.: The fate of the sugar disappearing under the action of insulin. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 100: 32, 1926.
5. Drury, D.R.: The role of insulin in carbohydrate metabolism. Am. J. Physiol., 131: 536, 1950.
6. Stetten, D. and Boxer, G.E.: Metabolic defects in alloxan diabetes. J. Biol. Chem., 157: 271, 1944.
7. Levin, R. and Haft, D.E. Carbohydrate homeostasis. New Engl. J. Med., 283: 175, 1970.
8. Bostancı, N.: İnsulinin karaciğerden serbest yağ asitleri boşaltımına ve periferik yağ dokusundan serbest yağ asitleri salınımına tesiri. Türk Tıp Cemiy. Mec., 36: 155, 1970.
9. Sutherland, E.W. and Robison, G.A.: The role of cyclic AMP in responses to catecholamines and other hormones. Pharmacol. Rev., 18: 145, 1966.
10. Miller, J.D., Sinha, M.K., Sperling, M.A., and Ganguli, S.: Insulin stimulates amino acid and lipid metabolism in isolated fetal rat hepatocytes, Pediatric Research, 20. 609, 1986.
11. Falholt, K., Lund, B., and Falholt, W.: An easy colorimetric micromethod for routine determination of free fatty acids in plasma. Clin. Chim. Acta, 46: 105 1973.