

Bölüm 9

İNSÜLİN DİRENCİ VE GÜNCEL GELİŞMELER

Kamile YÜCEL¹

GİRİŞ

Diyabet hastalığının sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. TURDEP-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) sonuçları ülkemizde diyabet sıklığının %13,7'ye kadar yükseldiğini göstermektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezite sıklığındaki artışa paralel olarak insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom sık görülmekte ve yol açtığı sorunlar yaşam süresini kısaltmaktadır. Bu artışa insülin direnci insidansındaki yükselişin sebep olduğu düşünülmektedir (Satman İ, 2010).

İnsülin direncine geçmeden önce insülin hormonu ve reseptöründen yerinde olacaktır.

İnsülin Sentezi ve Sekresyonu

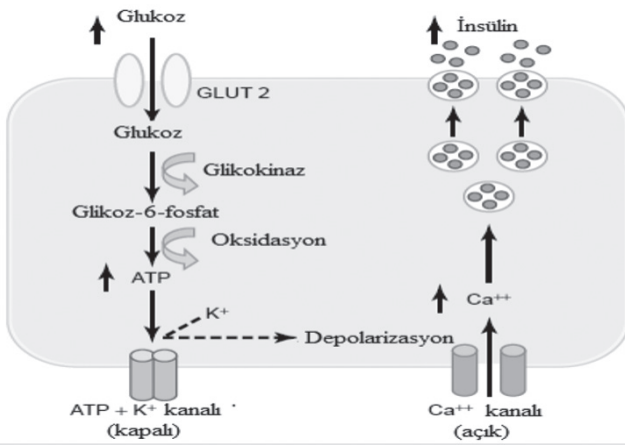
Saflaştırılan, kristalleştirilen ve sentezlenen ilk hormon olan insülin, tüm peptid hormonlar için bir model oluşturmaktadır. 1921 yılında Banting ve Best tarafından asit-etanol karışımı kullanılarak pankreas dokusundan hipoglisemik etkili insülin adı verilen bir adacık hücre faktörü izole edilmiştir. Kısa bir süre içinde diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Molekül ağırlığı 5.8 kDa olan insan insülini, iki polipeptid zinciri (A, B) içeren küçük globüler bir proteindir. Bu iki zincir A7'yi B7'ye ve A20'yi B19' a bağlayan iki tane zincirler arası disülfid köprüsüyle birbirine bağlanmıştır. Zincirler arasında yer alan bu disülfid köprülerinin yanı sıra üçüncü bir disülfid köprüsü A zincirinin 6. ve 11. amino asitlerini birbirlerine bağlamaktadır. İnsülin yapısında yer alan disülfid köprüleri biyolojik aktivite için gerekli olan kısımlardır. İnsülin molekülü ile ilgili türler arasında belirlenen farklılıklar A ve B zincirlerinin değişik konumlarındaki amino asitlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu iki zincir birbirinden ayrıldığında, insülin molekülünün işlevsel etkinliği ortadan kalkmaktadır (Guyton AC, 2006).

Pankreasta preproinsülin adı verilen, N terminal amino ucunda salgı keseciklerine geçişini yönlendiren, pre sinyal dizisine sahip, tek zincirli, inaktif bir öncül

¹ Dr. Öğr. Üyesi, KTO Karatay Üniversitesi, kamile_yucel@hotmail.com

olarak sentezlenir. Proinsülin oluşturmak üzere kısmi proteolizle ER'da parçalanır ve pankreasın β hücrelerindeki salgı granüllerinde depolanır. Kan glikozu, insülin salgılanmasını tetikleyecek seviyeye yükseldiğinde, proinsülinin yapısındaki iki peptit bağının golgide koparılmasıyla aktif insülin oluşturulur. İnsülinin plazmadaki yarı ömrü 3-5 dakika kadar olduğundan hemen plazmadan temizlenir (çoğunlukla karaciğer olmak üzere böbrek ve plasenta tarafından). İnsan pankreası 40-50 ünite insülin salgılamakta olup bu da bezde depolanmış hormonun %15-20'sini temsil eder.

İnsülin sentezini ve salınımını en güçlü fizyolojik uyaran plazma glikoz konsantrasyonunun artmasıdır. İnsülin salınımı için eşik değer yaklaşık 80 mg/dL'dir. İnsülin salınırken yeni insülin moleküllerinin sentezi de uyarılır. Bu şekilde salgılama kan glikoz düzeyi düşene kadar devam eder. En yüksek insülin seviyelerine karbonhidrattan zengin bir yemekten yaklaşık 30-45 dakika sonra ulaşılır. Bu düzeyler yemekten yaklaşık 120 dakika sonra, kan glikoz konsantrasyonunun düşmesi ile birlikte bazal seviyelere geri döner. Kan glikozu yükseldiğinde glikoz transporter 2 (GLUT 2) taşıyıcıları glikozu pankreas β hücrelerine taşır ve glikoz burada hemen heksokinaz tarafından glikoz-6-fosfata çevrilerek glikolize girer. Glikoz katabolizmasının hızı arttığında ATP artarak hücre zarındaki ATP-kapılı K^+ kanallarının kapanmasına sebep olur. K^+ çıkışının azalması zarda depolarizasyona neden olur. Bu da voltaj-kapılı Ca^{+2} kanallarını açar ve sitozolde meydana gelen Ca^{+2} artışı ekzositoz yoluyla insülin salgılanmasını tetikler (Şekil 1). Parasempatik ve sempatik sinir sistemi uyarıları da insülin salınımını etkiler (Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan sülfonilüre grubu ilaçlar, K^+ kanallarının kapanmasını ve insülin salgılanmasını uyarır).



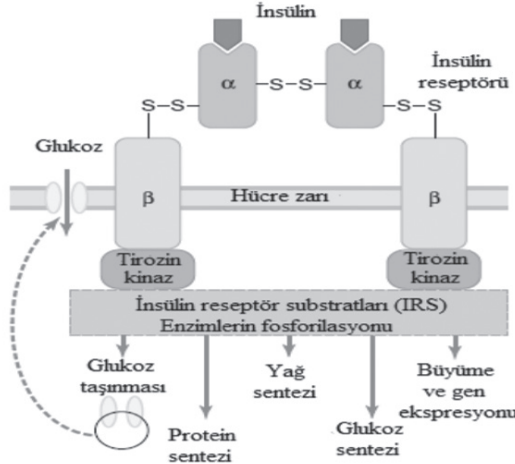
Şekil 1. Pankreastan insülin salgılanmasının glikoz ile uyarılması (Betacell Biology, 2004)

İnsülin salgılanmasını glikoz, arginin ve lösin gibi monomerler ve çeşitli hormonlar düzenlemektedir. Bununla birlikte proteinden zengin bir yemek sonrasında salınan insülin miktarı karbonhidrattan zengin bir yemek tarafından salınandan çok daha düşüktür. Yemek yenilmesinden sonra salınan bağırsak hormonları olan Gastrik İnhibitör Polipeptit (GİP) ve Glukagon Benzeri Peptit 1 (GLP-1) de insülin salınmasının başlamasına yardım ederler. Açlık, stres, travma ve aşırı egzersiz yanıt olarak salgılanan adrenalin, insülin salınımını azaltır. Adrenalin salınımını enerji kullanıldığını bildirir ve insülin enerji depolanmasını uyardığı için daha az miktarda insülin salgısına ihtiyaç olduğuna işaret eder. Büyüme hormonu, kortizol, östrojenler ve progesterinlerin yüksek düzeylerine uzun süre maruz kalma insülin salgılanmasını arttırır. Gebeliğin son evrelerinde insülin salgılanmasında ortaya çıkan artışın sebebi de budur (Pacini G, 2017).

İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin hücre içine giremez, ancak plazma zarı reseptöründen sitozoldeki insülin duyarlı enzimlere ve belirli genlerin ifadesini uyardığı çekirdeğe uzanan çok dallı bir yolak boyunca giden bir sinyal başlatır. İnsülinin etkilerini oluşturan insülin değil, aktifleşmiş reseptördür. Hormonun ilk mesajı aktive edilmiş reseptör ve ikinci haberci tarafından hücre içi enzimlere aktarılır.

İnsülin reseptörü, 'Büyüme Faktörü Reseptör Ailesi' üyesidir. Sürekli yapı- lıp yıkılmaktadır. İnsülin reseptörünün iki alt ünitesi bulunmaktadır: Tamamen ekstraselüler olan ve yapısında sisteinden zengin bölgeler bulunan α alt ünitesine insülin bağlanır ve daha büyüktür. Transmembran proteini olarak işlev gören ve sinyal iletiminden sorumlu olan β -alt ünitesinin sitozoldeki kısmı, ATP'den belirli hedef proteinlere bir fosfat grubu aktarılmasını sağlayan tirozin kinaz aktivitesine ve otofosforilasyon noktasına sahiptir (Şekil 2). β subunit ile α subunit disülfid bağı ile bağlıdır. İnsülin, kendi reseptörlerinin yanı sıra daha düşük düzeylerde somatomedinler ve insülin benzeri bazı büyüme faktörlerine ait reseptörlere de bağlanabilmektedir (Hubbard SR, 2007).



Şekil 2. İnsülin reseptörünün şematik görünümü (Guyton AC, 2006)

İnsan vücudunda, birçok hücrede insülin reseptörü mevcuttur. İnsülin reseptörleri insülini hızlı, yüksek özgüllükle ve pikomolar düzeyde bile tanıyarak bağlarlar. İnsülin reseptör bağlantısı sonrasında β alt birimin otofosforilasyonu, lokal tirozin kinazı aktive eder ve sinyal proteinler uyarılır. İnsülinin belirli genlerin ifadenmesini düzenlediği sinyal yolağı, her biri diğerinin aktifleşmesine yol açan bir protein kinazlar kademesinden oluşur. İnsülin reseptörü, sinyal proteinlerinden insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) olarak bilinen başka bir grup hücre içi enzimin fosforilasyonuna neden olur ve IRS-1, insülinin metabolik etkilerinden sorumlu molekülleri aktive eder. Bu moleküllerden biri fosfotidlinositol-3-kinaz (PI-3-kinaz) dır. PI-3-kinazdır en önemli görevi intraselüler bölümden hücre zarına insüline bağımlı glikoz transportundan sorumlu GLUT-4 translokasyonunu sağlamaktır, böylece glikozun hücre içine alımını artırır. Böylelikle periferik dokuda insülin, GLUT-4 aracılığıyla glikozun hücre içine alınıp kullanılmasını sağlar (Thong F, 2005).

İnsan vücudunda kan glikozunu yükselten çok sayıda hormon ve mekanizma vardır. Kan glikozunu düşürmek görevinin ise sadece insülin hormonuna ait olması dikkat çekicidir. Ağırlıklı olarak karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri ön plana çıkan insülin, organizmada karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra diğer bazı metabolik olayları da etkilemektedir. İnsülinin etkili olduğu temel hedef hücreler kas, karaciğer ve adipoz doku hücreleridir.

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasına etkisinin net sonucu kan glikoz düzeyini azaltmaktır. İnsülin salınımının yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkan hiperglisemi ve glikozüri bunun en önemli kanıtıdır. Karaciğerde insülin, glu-

kokinaz, fosfofruktokinaz ve pürivat kinaz gibi anahtar enzimlerin miktarını ve aktivitesini arttırarak glikolizi ve glikoz tüketimini hızlandırmaktadır. Kas ve karaciğerde insülinin glikojen yapımını uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Yine fosfoenolpürivat karboksikinaz (PEPCK) enzimi glikoneogenezde hız kısıtlayıcı basamağı katalizler ve bu enzimin sentezi insülin tarafından düşürülür ve glikoneogenez azalır. Kan glikoz konsantrasyonu azaldığında, insülin salgısı da azalır ve karaciğer depoladığı glikojeni glikoza çevirip kana verir. Böylece kan glikoz konsantrasyonunun normal sınırlar içerisinde tutulması sağlanır (Litwack G, 2006).

Protein metabolizması üzerine anabolik etkili olan insülin, protein sentezini uyarmakta ve protein yıkımını baskılamaktadır. İnsülin ile amino asitlerin hücre içine özellikle kaslara taşınması kolaylaşmakta, karaciğer, iskelet ve kalp kasında protein sentezi düzenlenmekte, RNA ve DNA sentezi de artmaktadır.

Lipogenik bir hormon olan insülin, karaciğer ve adipoz dokuda epinefrin ve glukagon gibi lipolitik hormonların etkisi ile artan doku cAMP düzeylerini baskılayarak ve hormona duyarlı lipazın aktivitesini azaltarak lipolizi engellemektedir. Lipolizin engellenmesine bağlı olarak dolaşıma salıverilen serbest yağ asitleri ve gliserol miktarı azalmaktadır. İnsülin dokularının çoğu tarafından glikoz tüketimini arttırdığından yağ kullanımını azaltıcı etki sergilemektedir. Ayrıca karaciğer hücrelerinin içine, tüketebileceğinden veya glikojen halinde depo edebileceğinden fazla glikoz girdiğinde, insülin bu fazla glikozun yağ asitlerine dönüşümünü hızlandırır. Bu yağ asitleri daha sonra triaçilgliserol halinde paketlenir ve kan yoluyla yağ dokusuna taşınarak depolanır. Özet olarak insülinin etkisiyle kan glikozunun fazlası iki depo formuna çevrilir: glikojen ve triaçilgliserol.

İNSÜLİN DİRENCİ NEDİR?

Dolaşımda normal konsantrasyonda bulunan veya ekzojen verilen insüline karşı azalmış biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Daha genel bir ifade ile 'hücrelerin insüline karşı duyarsızlaşması' olarak tanımlanabilir. İnsülin üretilmektedir fakat insülin-yanıt sisteminin bazı özellikleri bozulmuştur. Sürekli vidalanan bir vida yuvasının yalama olması gibi, hücreler de sürekli ve yüksek miktarda insülin uyarısına maruz kalınca insüline cevap vermemeye başlarlar (Garbossa SG, 2017, Kasuga M, 2006).

Vücudumuzun en önemli enerji kaynağı olan glikozun, kullanılabilmesi için insülin hormonu aracılığıyla hücrelerin içine girmesi gerekmektedir. İnsülin, bu düzenlemeyi yaparken hedef hücrelerin plazma membranında bulunan, yüksek afiniteli, transmembran glikoprotein yapıdaki özel "insülin reseptörü"ne bağlanır ve aktive olur. Bu reseptörde insüline karşı bir duyarsızlık gelişirse, insülin sinyali

yolunda yetersizlik olursa, iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda GLUT-4 izofor-
munda defekt olursa veya başka nedenlerle (gen mutasyonu vs) insülin reseptöre
bağlanamazsa, glikozun dokulara alınarak kullanılması zorlaşır. Gen mutasyonu
açısından GLUT-4 ve glikojen sentazı kodlayan genler ile birlikte diğer potansiyel
aday genlerde çok az mutasyon tanımlanmıştır (Thong F 2005, Gutch M, 2015).

Sağlıklı insanlarda metabolizma, glikozu 1 ünite insülin ile kontrol altında tu-
tabiliyorken, insülin direnci olan insanlarda vücut 2-3 ünite insülin salgılayarak
glikozu kontrol etmeye çalışır. İnsülin duyarlılığındaki azalma, glikoz kullanımını
ve depolanmasını bozar, kan glikozu artar. Pankreas kandaki glikoz artınca daha
fazla insülin salgılar. Amaç glikozu hücre içine sokup kan şekerini aşağı çekmek-
tir. Fakat direnç başlamışsa sonuç hücreye giremeyen glikoz ve onu hücreye sok-
maya çalışan ama başaramayan insülin fazlalığı olarak karşımıza çıkar. Peki kanda
dolaşan bunca glikoz ne olacak? İnsülin hormonu glikozu hücreye sokamayınca
yağ olarak depolamaya başlar ve bireylerin vücut yağlanması da artar. Bu yağlar
özellikle bel ve göbek çevresinde depolanır. Kanda giderek yükselen glikoz ise,
endotel fonksiyonunu bozarak, tip 2 diyabet yüksek tansiyon, Alzheimer ve kar-
diyovasküler hastalıklara giden yolculuğu başlatmıştır aslında. Yine 2015 yılında
yapılan bir araştırma insülin direnci ve Alzheimer arasındaki güçlü ilişkiye dikkat
çekmiştir (Willette AA, 2015).

Hedef dokularda insülin veya reseptör kusuru karbonhidrat, lipit ve protein
metabolizmasında anormalliklere yol açmaktadır. Yine artan glikoz, hücre dışı
sıvılara büyük ozmotik basınç uygular ve glikoz konsantrasyonu çok büyük dü-
zeylere çıkacak olursa bu dehidratasyona neden olabilir. Kan glikoz düzeyinin
artan derecede yükselmesi glikozun idrarla atılmasına sebep olur. İdrarla glikoz
kayı böbreklerde ozmotik diürez yaparken, vücut sıvı-elektrolit dengesini de bo-
zar. Glikoz düzeyindeki uzun süreli yükselme, endotel başta olmak üzere birçok
dokuda hasara yol açabilir.

İNSÜLİN DİRENCİ MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Direncin moleküler mekanizması hakkında net bilgilerimiz sınırlı olsa da in-
sülin direnci temel olarak reseptör bozukluğundan çok, post reseptör sinyal yol-
larındaki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır. Post reseptör insülin direnci, sinyal
iletim bozuklukları, iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda GLUT-4 izoformun-
daki mutasyonlar sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Böylelikle insülin hormonu, re-
septörüne bağlanmasına rağmen, reseptör sonrası mekanizmalardaki aksaklık se-
bebi ile etkisini gösterememektedir. İnsülin sinyalizasyon sisteminin başlatılması
kadar durdurulması da önemli bir basamaktır. İnhibisyon, fosfatazlar aracılığıyla
sağlanabildiği gibi, serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonu ile de oluşabil-

mektedir. İnhibisyonda meydana gelen aksaklıklar da insülin direncine yol açabilmektedir (Richter EA, 2013).

İnsülin direncinin altta yatan en önemli mekanizmalarından biri de serbest yağ asitlerinin fazla miktarda olması ve bu nedenle IRS-1 sinyal iletiminin baskılanmasıdır. Son yıllardaki çalışmalarla, yağ asitlerinin IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir. Şişmanlık, akromegali gibi plazma insülin düzeyinin arttığı tablolarda insülin reseptörünün sayısının azaldığı ve hedef dokular insüline karşı daha az duyarlı hale geldiği gösterilmiştir.

İnsülin reseptör gen mutasyonları, reseptör izoform aktivite farklılıkları insülin direnci patogenezinde rol alabilmektedir. İnsülin reseptöründe çok sayıda mutasyon belirlenmiştir. Çok nadir olan ve genellikle sadece tek bir hastada veya tek bir ailede görülen bu mutasyonlarda aşırı insülin direnci görülmektedir (Richter EA, 2013, Bach D, 2005).

İnsülin direncini değerlendirmede D vitamini göz ardı etmemekte fayda vardır. D vitamini, dokuların insüline karşı olan direncini azaltır, böylece insülin direnci nedeniyle glikozuna artışa bağlı olarak artan insülin salınımını azaltmakta ve dokuların insülin duyarlılığını artırmaktadır. D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile olan ilişkisi çalışmalarla da desteklenmiştir (Cefalo CMA, 2018, Dutta D, 2014, Leung PS, 2016).

Epinefrin, sempatik sinir sisteminin uyarıldığı stres durumlarında plazma glikoz konsantrasyonunun yükseltilmesinde önem taşır. Epinefrin, diğer hormonlardan farklı olarak aynı anda hormon duyarlı lipazı aktive ederek, plazma yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Epinefrinin, insülinin reseptörüne bağlanmasını, GLUT-4 translokasyonunu ve IRS-1 aktivitelerini inhibe ederek periferik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Richter EA, 2013).

Glikoz ve lipit metabolizmasının kontrolünde fonksiyonu bulunan krom, insülinin etkisini güçlendirmektedir. Krom yetmezliğine bağlı olarak insüline direnç gelişebilmekte ve insülin, krom olmadan glikoz düzenleyicisi olarak etkisiz kalmaktadır.

Periferik insülin direncinin oluşum mekanizmaları ve fizyopatolojisi hakkında halen bilgilerimiz yeterli değildir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Yeni aday moleküllerin bulunması sadece fizyolojiyi anlamada değil, ileride yeni tedavi hedefleri belirlemede de önemlidir. Son zamanlarda "tumor necrosis factor α " (TNF- α), anjiyotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1, leptin ve kompleman gibi peptit mediyatörler ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır (Bach D, 2005).

İNSÜLİN DİRENCİNİN NEDENLERİ

İnsülin direncinin patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. WHO, ailede tip 2 diyabet öyküsü, polikistik over sendromu (PKOS), hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı bulunmasının önemli risk faktörleri arasında olduğunu vurgulanmaktadır. Obezite, yüksek triaçilgliserol düzeyleri, D vitamini eksikliği, sedanter yaşam tarzı, uyku problemleri, genetik faktörler, hormonlar, steroid ilaç kullanımı, artan yaş ve sigara da insülin direncine neden olabilir. Yine vücut kütle indeksi 25 kg/m^2 'nin üzerinde olan, bel çevresi kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'den fazla olan kişilerde insülin direnci mutlaka araştırılmalıdır (Szosland K, 2016, WHO, 2008).

Bel çevresinin kalınlaşması başta olmak üzere, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Vücuttaki yağ oranının artması insülin direncine, insülin direnci de vücutta yağ oranının artmasına ve obeziteye sebep olur. Adipoz doku sadece triaçilgliserol için basit bir depo görevi görmez, aynı zamanda birçok hormon, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayan aktif bir endokrin organdır. Salgılanan maddeler arasında, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- α sayılabilir. Adipoz dokudan salınan bu maddeler enerji metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkiler. Son zamanlarda insanlardaki insülin direncinde adipoz dokunun çok önemli olduğu konusu üzerinde fazlaca durulmaktadır.

Hareketsiz bir yaşam insülin direnci ve obeziteye davetiye çıkarmak demektir. Vücuttaki glikozun büyük kısmı kas hücreleri tarafından kullanılmaktadır. Kas, önce depoladığı glikozu kullanır, sonra kan glikozunu depolamada kullanır ve böylece kan glikozunun normal sınırlar içerisinde kalmasını sağlar. Egzersizden sonra kaslar güçlenir, kan glikoz seviyesinin kontrolü kolaylaşır, insüline duyarlılık artar ve insüline karşı kolay kolay direnç gelişmez. Hatta egzersiz, kasların insüline ihtiyaç duymadan daha fazla glikoz kullanmasına yardımcı olur.

İnsülin direnci nedenleri arasında genetik faktörleri de hesaba katmak gerekmektedir. İnsülin hormonunun sentez ve salınımında meydana gelen aksaklıklar, insülin reseptör mutasyonları, reseptör sonrası sinyal yollarındaki proteinlerin bozuklukları genetik sebepleri düşündürmelidir. Ayrıca insülin hormonuna karşı gelişen antikorlar da insülin direnci gelişiminde etkin rol oynamaktadır.

Yine ileri yaşla birlikte insülin sekresyonunda azalma olması ve/veya dokuların insüline yanıtının azalması, endotel fonksiyonundaki değişim sonucu glikoz homeostazında bozulma görülmektedir.

İNSÜLİN DİRENCİ BELİRTİLERİ

Bir oturuşta koca bir tabak baklava yiyenlerden misiniz???

İnsülin direncinin belirtileri, ortaya çıkardığı sorunlar hastalığın aşamalarına göre değişiklik gösterir ve insülin direnci olan kişiler genellikle kilo almaya yatkındır. Tatlı krizleri veya karbonhidratlı gıdalara, düşkünlük, durup durup acıkma, geç doyma, bel bölgesinde kalınlaşma kilo kontrolünde güçlük en açık belirtileridir. Yemek yenilmezse kişide el-ayak çekilmesi, el titremesi, fenalık-baygınlık hissi ve soğuk terleme gibi reaktif hipoglisemi belirtileri de insülin direnciyle beraber görülen glikoz ve insülin değerlerinde dalgalanmanın sonucudur. Bunun dışında karaciğerde yağlanma, koltuk altı, kasık, boyun bölgelerinde esmerleşme (akantozis nigrikans), kadınlarda adet düzensizlikleri, tüylenme varsa insülin direncinden şüphelenmek gerekir.

Kilo problemi var ve bu kilolar özellikle bel ve göbek çevresinde toplanıyorsa, kolay kilo alıyor fakat zor veriyorsanız, vücudunuz adeta kilo vermemek için direniyorsa, sık sık acıkıyor ve açlığa tahammülünüz yoksa, yemek sonrası uykunuz geliyorsa, canınız hep tatlı unlu gıdalar çekiyorsa insülin direnci belirtilerinizi başlamıştır.

İnsülin direncinin bir başka boyutu da hipoglisemi ataklarıdır. Bu atak sırasında eliniz ayağınız kesilir, gözleriniz kararır, soğuk soğuk terlersiniz ve baygınlık hissi başlar. Vücut 8-10 saat açlıkta bile kan şekerini düzenleyebilecek şekilde çalışır ama sistem bozulunca vücut kan şekerini dengelemekte zorlanmaya başlar. Sistem bir kere bozulmuşsa açlığa dayanamaz hale gelirsiniz.

PKOS son yıllarda kadınların korkulu rüyası haline gelen, genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, inatçı akne, ciltte yağlanma), kilo problemi gibi belirtilerle ortaya çıkan hormonal bir problemdir. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir. PKOS olan kadınlar hamile kalmakta zorlanır ve hamile kalsalar bile hamilelikleri düşükle sonlanır. İnsülin direnci ile birlikte hormonal dengenin bozulması kadınlık hormonunun düşüşüne erkeklik hormonunun artışına yol açabilir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Hormonal dengenin bu yönde bozulması PKOS'tan kısırlığa kadar pek çok probleme yol açabilir. Çocuk sahibi olamayan kadınların pek çoğu bu sorunun arkasında PKOS olduğunun farkında bile değildir. Kadınların yaşamını kaba çeviren bu problemin, yaklaşık %25-60 olguda insülin yüksekliği ve insülin direnci problemi ile yakın ilişkilidir. PKOS'ta tanı almamış diyabet sıklığı %10'dur (Hart R, 2015, Legro RS, 2013). Bu nedenlerle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve PKOS'lu hastalar insülin direnci ve diyabet

yönünden değerlendirilmelidir. PKOS'u tetikleyen faktör insülin direncidir, beslenme yanlışlarıdır. Beslenme modeli düzelmeden PKOS tedavi edilemez.

İNSÜLİN DİRENCİ NASIL TEŞHİS EDİLİR?

İnsülin direnci ölçümü için altın standart 'hiperinsülinemik öglisemik klemp' metodudur. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturup, serum glikozunu sabit tutmak için sabit insülin infüzyonu ve değişken glikoz infüzyon hızlarını kullanır ve bu ortamda glikoz düzeyini normal aralıkta tutmak için verilen glikozun, kullanılma hızını belirlemeye dayanır. Bu metodun pahalı ve invaziv olması pratikte kullanımını zorlaştırmaktadır. Alternatif olarak, 'HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)' metodu basitleştirilmiş ve sık kullanılan yöntemdir. Bu test insülin direncinin olup olmadığını ve bu direncin seviyesini gösterir. Bu metod açlık kan glikozu ve insülin değerleri ile hesaplama yapılması esasına dayanır. 10-12 saatlik açlıktan sonra alınan kan örneğinde kan glikozu (mg/dL) ve açlık insülin (μ IU/mL) seviyesi ölçülür. Sonra da bu iki değer birbiri ile çarpılarak, 405'e bölünür. Çıkan sonuç 2.5 mg/dL ve üzerinde ise, kişide insülin direnci var demektir (Deugarte CM, 2005, Gayoso-Diz P, 2013).

$$\text{HOMA IR} = \text{Fasting insülin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{Fasting glucose } (\text{mg/dL}) / 405$$

HOMA-IR indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılıdır ve bu rakam ne kadar yüksekse direnç de o kadar fazladır. Örneğin kan glikozunuzun 85 ve açlık insülin değerinizin 14 olduğunu varsayarsak; $85 \times 14 = 1190$ çıkacak ve bu değeri 405'e böldüğünüzde 2.93 HOMA indeksiniz olacaktır.

İnsülin direnci ile ilişkili metabolik durumun değerlendirilmesinde, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c değerleri bakılmalıdır. Gerekli durumlarda şeker yüklemesi testi (oral glikoz tolerans testi) yapılabilir.

İNSÜLİN DİRENCİ NASIL KIRILIR?

Tek amaç hastalık için ilaç vermek olmamalı!!!

İnsülin direnci ve diyabet tedavisinde egzersiz, beslenme ve ilaç tedavisinin planlanması çok önemlidir. Çalışmalar diyetle kısıtlama, düzenli egzersiz ve insülin duyarlılığını ya da üretimini iyileştiren ilaçların insülin direnci ve diyabette kişinin sağlık durumunu düzelteren 3 faktör arasında olduğunu göstermektedir. Ancak ilerlemiş evrelerde kan glikozunu dengede tutmak için insülin kullanımı gereklidir. Sporla insülini harcamak ve insülin üreten gıdalardan uzak durmak en temel amacımız olmalı. Düzenli bir beslenme programı ve dozu giderek artırılan sürdürülebilir bir spor programı ile insülin direnci kırılır. Hastalara porsiyonların azaltılması, kalorisi düşük, ancak posası içeriği yüksek, tok tutan, probiyotikli gıda-

ların tüketilmesi (ev yapımı yoğurt kefir, turşu, sirke, peynir vs) bunların aksine karbonhidratlar, işlenmiş basit şekerler ve glisemik indeksi yüksek besinlerden (pirinç, patates, beyaz ekmekek, hazır meyve suları, şerbetli tatlılar vs) uzak durmaları önerilmelidir. İnsülin direncinin kırılması için bahsedilen önlemlerin yaşam tarzı haline getirilmesi gerekmektedir ve bu hastalar diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yakın takip edilmelidir. Dengeli bir beslenmenin sırrı sağlıklı yağlardan geçer. Çünkü sağlıklı yağlar tok tutar, kan glikozunuzu dengeler ve kilo vermenizi sağlar ve insülin direnciyle savaşır.

Modern çağın beslenme modelinde içi şeker dolu gazlı içecekler, tatlılar, çikolatalar, ekmekek, makarna varken insülin direncini kırmak hayli zor. Sürekli bir şeker bombardımanı ile karşı karşıyayız. Yüzyıllar boyunca sağlıklı yağlarla beslenen insanoğlunun şu an diyetini bu sağlıksız gıdalar süslemektedir. ‘Tatlıyla aram yok neden insülin direnci yaşıyorum’ diyorsanız yediğiniz ekmeğin de glisemik indeksi yüksek bir besin olduğunu ve kan şekerinizi diğer tatlılar gibi etkileyebileceğini unutmayın. Bir yiyeceğin glisemik indeksi ne kadar yüksekse, bu yiyecek kan şekerini o kadar hızlı yükseltir. Mesela etin, yumurtanın, tereyağının, salatalığın glisemik indeksi çok düşüktür.

Şeker ve karbonhidrat zengini bir diyet, bağırsak floramızı bozar. Endüstriyel olarak üretilmiş, içinde bol katkı maddesi bulunan yiyecekler, gelişigüzel alınan antibiyotikler de bu sürecin gelişimini hızlandırır. Bağırsak florasındaki bu değişikliğin, yani probiyotik kaybının depresyondan kansere kadar pek çok hastalığa zemin hazırladığı bir gerçektir. Vücudunuzdaki probiyotiklerinizi kaybetmeniz insülin direnci gelişim riskinizi de artırıyor. Tip 2 diyabetli hastalarla normal sağlıklı grubun bağırsak florasını karşılaştıran bir araştırma, her iki grubun barsak florasının birbirinden farklı olduğunu bulmuştur (Qin J, 2012).

Güncel çalışmalarda glikoz, fruktoz, mısır şuruplarını içeren gıdaların fazla miktarda tüketilmesinin insülin direnci gelişimini hızlandırdığı, kilo kaybının insülin direncini azaltabildiği, tip 2 diyabetin önlenebileceği veya geciktirilebileceği, egzersiz yaptıktan sonra kasların insüline karşı daha duyarlı olduğu ve insülin direncinin tersine çevrilebileceği vurgulanmaktadır (Stanhope KL, 2015).

Eskiden D vitamininin sadece sağlıklı kemik gelişimi üzerine etkisinin olduğu düşünülürdü. Fakat şu an tüm yaşamsal fonksiyonlarda rol aldığı, eksikliğinin kanserden depresyona kadar pek çok hastalığa zemin hazırladığı biliniyor. 2014’te yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinin pre-diyabet ve tip 2 diyabet hastası olma ihtimalinin arttığı ortaya konmuştur ve D vitamininin, hücrelerin insülin hassasiyetini %60 oranda arttırdığı vurgulanmaktadır (Clemente-Postigo M, 2015, Deluca HF, 2004). Tüm insülin direnci ve pre-diabet hastalarının tedavisinde D vitamini değeri ölçümü artık altın kural haline getirilmelidir.

Yine yaşlanmayı hızlandıran, hücrel faaliyetlerin bozulmasına sebep olan toksinlere oksidanlara karşı savunma hattımız antioksidanlardır. Aldığımız besinlerin antioksidan değerleri de bizim için önem taşımaktadır. İnsülin direncinden kurtulmada sadece kan glikozunu dengede tutmak değil, serbest radikal hasarını da önlemek önemlidir. Hücreleriniz ne kadar sağlıklı olursa insülin direnci ve diyabetle o kadar etkin bir şekilde savaşırınız.

Kan glikozunu dengelemede en önemli yardımcınız egzersizdir. Bilimsel araştırmalar egzersizin insülin direncini kırmakta son derece etkili olduğunu gösteriyor. Hatta 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre egzersiz süresi arttıkça hücrelerin insülin hassasiyeti de doğru oranda artmaktadır (Nelson RK, 2013).

Yine marketten satın aldığınız ve raf ömrü uzun olan hemen hemen tüm yiyeceklerin içinde pek çok farklı isimde tehlikeli koruyucular bulunmaktadır ve bunların gizli tehlikeleri henüz açığa çıkmamıştır. Bu paketdeki gizli tehlikelerden de uzak durmak gerekmektedir.

Çalışmalar, egzersiz yaptıktan sonra kasların insüline karşı daha duyarlı olduğunu, insülin direncini tersine çevirdiğini ve kan glikoz düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir (Bach D, 2005, Sigal RJ, 2006). Egzersiz ayrıca kasların insüline ihtiyaç duymadan daha fazla glikoz emmesine yardımcı olur.

İnsülin direnci tedavi sürecinde, direnç kırılmaya başladıkça hastalar daha az acıktıklarını, daha az tatlı ve karbonhidrat ihtiyacı hissettiklerini, kilo kaybetmeye başladıklarını, enerjilerinin arttığını fark eder. İnsülin direncini doğal yollardan kıran ve tedavi eden en basit şey düzenli spor yapmaktır. Çünkü spor, insülin duyarlılığını artırarak insülin direncinin kırılmasına neden olur.

İnsülin direncinde temel husus, uzun dönem monitorizasyondur ve kan glikoz seviyelerinin, kan lipit profilinin, gerektiği hallerde glikoz yükleme testlerinin periyodik olarak yapılması tedavi takibi açısından önemlidir.

Bizleri daha az harekete ve daha fazla karbonhidrat tüketmeye iten, çağdaş hayatın hediyesi insülin direncini yenmenin yolu hareket etmekten ve doğru beslenmekten geçiyor. Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam için yediğimiz gıdalar, egzersiz ve hormonal dengenin bir düzen içinde olması şarttır.

Unutmayalım ki insülinin yokluğu da çokluğu da hastalık...

KAYNAKÇA

- Satman İ. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP II) Çalışması Genel Sonuçları (20 yaş üstü). 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, TURDEP Paneli, 13-17 Ekim, Antalya, Kongre Kitabı. 2010.
- Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji (çeviri: H. Çavuşoğlu, B. Çağlayan Yeğen). 11.basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2006;968-70.
- Betacell Biology Consortium, 2004. http://www.betacell.org/content/briefview/brief_id/40.

- Pacini G, Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide: effects alone and in combination on insulin secretion and glucose disappearance in mice. *Physiol Rep.* 2017 Jun;5(11).
- Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr Opin. Cell Biol.* 2007;19:117-123.
- Thong F, Dugani C, Klip A. Turning Signals On and Off: GLUT4 Traffic in the Insulin-Signaling Highway. *Physiology* 2005;20:271-84.
- Litwack G, Schmidt TJ. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 6th edn. *Biochemistry of Hormones.* 2006;891-948.
- Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 243-58.
- Kasuga M. Insulin Resistance and Pancreatic β Cell Failure. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1756-1760.
- Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 160-4.
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2015 Sep;72(9):1013-20.
- Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013;93:993-1017.
- Bach D, Naon D, Pich S, et al. Expression of Mfn2, the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle: effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Diabetes* 2005;54:2685-93.
- Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, et al. Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 651-7.
- Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: e18-23.
- Leung PS. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2016; 8: 147.
- Szosland K, Lewiński A. In quest for method of insulin resistance assessment in everyday clinical practice – insulin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2016; 10S: S120-5.
- World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. WHO 2008;3110-17.
- Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 911-9.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-92.
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83: 1454-60.
- Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Dis* 2013; 13: 47.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct 4;490(7418):55-60.
- Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jun;101(6):1144-54.
- Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):E591-5.

Güncel Biyokimya Çalışmaları II

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-96S.
- Nelson RK, Horowitz JF, Holleman RG, et al. Daily physical activity predicts degree of insulin resistance: a cross-sectional observational study using the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013 Jan 28;10:10.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1433-8.