

Hasta ve hekimlerin efsanesi: İnsülin direnci

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş



1961 yılında İstanbul'da doğdu. Pertevniyal Lisesinin ardından 1985'te İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1996 yılında doçent oldu. 1999'da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefliğine atandı. 2003-2005 arasında aynı hastanede başhekimlik görevini yürüttü. Metabolik Sendrom Derneği kurucu üyesidir. Öncelikli ilgi alanı insülin direnci ve metabolik sendrom ve tip 2 diyabet tedavisidir. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Metabolizma ve İç Hastalıkları Kliniklerinde eğitim sorumlusu olarak görev yapmakta, aynı hastanede Klinik Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığını yürütmektedir. Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Kurulu Üyesi de olan Dr. Altuntaş evli ve 3 çocuk babasıdır.

Bir tanı düşünün ki hekim her sıkıştığı durumda onu dillendiriyor olsun. Bir hasta düşünün ki kendisinde genellikle hiçbir şey bulunmadığında veya obezitesi nedeni ile yeterince kilo veremediğinde o tanı için arayışa girerek gereksiz endişeye kapılsın. İşte o tanının adı insülin direncidir. Peki nedir insülin direnci? İnsülin direncinde insülin hormonuna karşı çeşitli dokuların vermesi gereken normal biyolojik cevaba bir direnç söz konusudur. Bunun sonucunda insülin etkisiz kalır. Bu etkisizliği giderebilmek için de pankreas daha fazla insülin salgılayarak durumu kurtarmaya çalışır. Sonuçta olması gerekenden daha fazla insülin ile aynı etki başarılmaya çalışılır. Böylelikle kişinin diyabet olması bir dereceye kadar engellenir. Bu sürecin faturası ise kilo artışıdır. İlerleyen dönemde devreye giren telafi mekanizmaları artık işe yaramaz ve kişi tip 2 diyabet olur. İşte bu süreç insülin direnci olarak adlandırılır. İnsülin direnci tip 2 diyabet ve şişmanlıkta sık görülmekle beraber şişman olmayan ve sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansiyonlu bireylerin de %25'inde görülmektedir (1, 2). Tüm bu nedenler ile insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomen olarak karşımıza çıkar.

Kan şekeri hücreler için yakıttır. Bu nedenle kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi önemli dokuların enerjisini sağlamak üzere hücre içerisine girer.

Bu girişi sağlayan ise belirli organlar için insülin hormonudur. Kan şekerinin hücre içerisine alınmasına aracılık eden insülin hormonunun görevini yaparken zorlanması, yani kan şekerinin hücre içerisine girişindeki zorluk veya direnç insülin miktarının artırılması ile karşılanır. Bir diğer ifadeyle insülin direnci vücudun bir koruma mekanizmasıdır. İnsülin direncinden sorumlu dokular ve organlar önceleri karaciğer, kas ve yağ dokusu olarak belirlenmişken daha sonraları bunlara beyin de eklenmiştir.

Kan şekerinin hücre içerisine girmemesinden dolayı hücre dışında birikmesi bir anlamda kan şekeri düzeyinin yükselmesi anlamına gelir ki bu durum şeker hastalığı (tip 2 diyabet) olarak adlandırılır. İnsülindeki işlevsel bozukluğun en önemli nedenlerinden biri aşırı karbonhidratlı beslenme sonucu organizmanın kapasitesinin üzerinde kan şekere maruz kalması ve fiziksel aktivite azlığıdır. Her iki durum kan şekerinin hücre içine alınmasından sorumlu insülin hormonunun etkisini azaltır.

Diyabete giden yolda diyabet gelişmeden önceki ilk durak prediyabet dediğimiz bozulmuş glikoz toleransdır (BGT). Normoglisemiden BGT gelişiminde insülin direnci baş rol oynarken bozulmuş glikoz toleransından, tip 2 diyabet gelişiminde ise pankreas beta hücresinden salgılanan insülinin salgılama bozukluğu baş rolü oynar. Açlık kan şekeri 90 mg/dl geçtiği zaman pankreasta birinci faz

insülin salgısı bozulmaya başlar. Açlık kan şekeri > 110mg/dl olduğunda ise birinci faz insülin salgısı hemen çoğunlukla kaybolur. Aslında kan şekeri 90 mg/dl geçtiği andan itibaren en basit tanımı ile insülin direnci başlamıştır diyebiliriz. Yani tüm bu nedenlerle diyabete giden süreçte insülin direnci başlatıcı bir faktördür, pankreas insülin salgılama bozukluğu ise tamamlayıcı bir faktördür. Sonuç olarak ilerleyici pankreas insülin salgılama bozukluğu olmadan diyabet oluşmamaktadır.

Karaciğerde insülin direnci: Karaciğer kan şekeri yapımında önemli rol oynar. Tip 2 diyabetteki açlık kan şekerindeki yüksekliğin nedeni karaciğerin kontrolsüz olarak kan şekerini yapmasıdır. Bunun nedeni insülin hormonunun karaciğerde kan şekerini baskılamadaki yetersizliğidir.

İskelet kasında insülin direnci: Kan şekerinin insülin aracılığı ile kullanıldığı en büyük organ kasıdır. Obezitede kas hücreleri arasında (intermyosellüler) ve kas dokusu etrafındaki (perimusküler) yağ dokusunda gelişen enflamasyon insülin direncine yol açmaktadır. İnsülin dirençli insanlarda iskelet kası kılcal damar yoğunluğu (kapiller dansite) azalmıştır.

Yağ dokusunda insülin direnci: İnsülinin en önemli etkilerinden biri de yağ dokusunda lipolizi baskılamaktır. İnsülin direnci olduğunda bu baskılama yetersiz

olur ve kana bol miktarda yağ asidi çıkar. Bu durum insülin direncini daha da artırır ve diyabete gidiş hızlanır.

Beyinde İnsülin direnci: İnsülin gıda alımını kontrol eder. Kognitif fonksiyonları özellikle hafızayı düzenler. Hipotalamusta insülin, leptin ve GLP-1 reseptörleri vardır. Hipotalamik insülin direnci pankreatik hiperinsülinemiye katkıda bulunur. Yüksek yağlı ve karbonhidratlı diyetin beyin insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Aşırı kalori alımı ve yüksek yağlı beslenme hipotalamusta mitokondriyal disfonksiyon ve endoplasmik retikulum stresi üzerinden insülin ve leptin direncine yol açmaktadır. Bu şekilde nöronlarda amiloid nörofibril birikimi olmaktadır. Egzersiz, beyin ve hipotalamik insülin duyarlılığını artırır. Obezite, diyabet ve demans azalır.

Yağlı Beslenme ile İnsülin Direnci Oluşur Mu?

Doymuş yağ asitleri ile beslenme kasta diaçil gliserol artışına, bu da insülin direncine yol açar. Obez ve diyabetiklerdeki artmış olan gram negatif bakteriler barsak mukozal bütünlüğünü bozar. Yüksek yağlı beslenmede mukozal bütünlük bozulduğundan plasmatik lipopolisakkarit düzeyi artar. LPS, bir inflamasyon reseptörü olan Toll-like reseptör 4'e bağlanarak aktive eder ve insülin sinyal yolağı aktive olur. Sonuçta insülin direnci gelişir.

İnsülin Direnci ile İlişkili Durumlar

1. Besinler: Hızla emilerek kan şekerinin normalden daha fazla yükselmesine yol açan yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar (rafine beyaz undan yapılan ekmekek ve unlu mamuller, bôrek, kek, pasta, şekerliler, tatlılar, meyve suları), doymuş yağlar sayılabilir.

2. Hareketsizlik: Yeterince hareket etmeyenlerde veya sedanter yaşayanlarda kas kitlesi azalır. Azalan kas kitlesi kas içerisinde kılcal damar yoğunluğunun azalmasına bu durum da kasın daha az kan şekeri kullanmasına yol açar ki bu durum başlı başına bir insülin direnci nedenidir.

3. İlaçlar: En belli başlı olanları kortizonlu ilaçlardır.

İnsülin Direnci ile İlişkili Hastalıklar

- Obezite
- Tip 2 diyabet

- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- Karaciğer yağlanması
- Polikistik Over hastalığı
- Ateroskleroz
- Kanser
- Alzheimer

İnsülin Direnci Tek Başına Bir Hastalık Mıdır?

Aşırı insülin direnci sendromları olarak adlandırılan ve de nadir görülen hastalıkları saymazsak, insülin direnci bir hastalık olmayıp çoğunlukla geriye döndürülebilir ara bir durumdur. Beslenmenin düzenlenmesi, kilo verilmesi ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile kolaylıkla geriye döndürülebileceği açıktır.

İnsülin Direnci Ölçüm Metotları

Altın standart ölçüm metodu öglisemik hiperinsülinemik klemp adı verilen özellikli cihaz gerektiren ve de zaman alan karışık bir metottur. Bu metot da kan şekerinin normal düzeyde tutacak şekilde insülin verilerek vücudun kullandığı toplam glikoz miktarı hesaplanır. Sürekli kullanılacak bir yöntem olmayıp ancak araştırma amaçlı kullanılır (3). Tek bir kan örneğinde kan şekeri ve insülin düzeyine bakarak hesaplanan yöntemlerin en tanınmışlarından biri HOMA yöntemidir. HOMA, insülin direncinin en basit şekilde ölçümü konusunda bir fikir vermekle beraber değişken sonuçları ve kesin bir referans değeri olmaması nedeni ile kullanılmamalıdır. Ayrıca rutin olarak bu testleri yaptırmak gereksizdir.

Klinik Olarak İnsülin Direncinin Göstergeleri Var Mıdır?

İnsülin direncine eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgular da değerlidir. Tek başına metabolik sendrom toplu olarak klinik pratikte iyi bir insülin direnci göstergesidir. Yine bel çevresinin geniş olması (erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm üzeri olması), kan trigliserid düzeylerinin 150 mg/dl üzerinde olması, karaciğer yağlanması, deride esmerleşme (akan-tozis) ve papilloma benzeri oluşumların bir ve birden fazlasının bir arada olması gibi durumlar sayılabilir (4).

İnsülin Direncinin Tedavisi

Yaşam tarzı değişikliği: Karbonhidrat alımının azaltılması, sağlıklı dengeli beslenme ve düzenli fiziksel aktivite

azalmış olan insülin duyarlılığını düzeltir. Sigaranın kesilmesi de insülin duyarlaştırıcı bir yaklaşımdır.

Besinler: Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar tercih edilmelidir (beyaz ekmekek yerine tam tahıl ekmeği, meyve sebze) Doymuş yağların azaltılması insülin direncini kırar. Akdeniz diyetinin de insülin duyarlılığını azaltıcı etkisi gösterilmiştir.

Egzersiz: Düzenli yapılan aerobik ve anaerobik egzersizler etkili insülin duyarlaştırıcı bir yaklaşım olarak görülür. Etkili kilo verimi için beslenmeye ilave olarak önerilen egzersiz, aerobik ve anaerobik egzersizin her ikisinin birlikte olmasıdır.

Aerobik egzersizler: Yürüme, yüzme, koşma gibi aktiviteler olup aerobik olarak kabul edilebilmesi için haftada beş gün en az 30 dakika süreli, kesintisiz ve tempolu olması gerekmektedir. Kalp ve solunum kondisyonunu artırır.

Anaerobik egzersizler (Direnci egzersizleri): Ağırlık kaldırma gibi kas kuvvetlendirici aktiviteler olup aynı zamanda bazal metabolizmayı artırıp kilo vermeyi kolaylaştırır.

Sonuç

İnsülin direnci çoğunlukla bir sebep değil geriye döndürülebilir bir sonuçtur. Nadir olan genetik nedenler dışında bir hastalık hiç değildir. Bu nedenle insülin direnci testleri yaptırmak gereksizdir ve kaynak israfıdır. Aynı zamanda hastalar için gereksiz bir endişe kaynağıdır. Sağlıklı ve dengeli beslenme ve de fiziksel aktivitenin artırılması ile gerilemektedir.

Kaynaklar

1) Hollenbeck C., Reaven GM., Variations in Insulin Stimulated Glucose Uptake in Healthy Individuals with Normal Glucose Tolerance, J Clin Endocrinol Metab, 1987, 64:11, syf. 69-73.

2) Ferranini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., vd. Insulin Resistance in Essential Hypertension, N. Engl. J. Med., 1987, 317, syf. 350-57.

3) DeFronzo RA., Tobin JD., Andres R., Glucose Clamp Technique: A Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance, AM J Physiol 1979, 237 (3): E214-223.

4) Altuntaş, Y., İnsülin Direnci ve Ölçüm Metotları, Kitap: Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Editörler: Mustafa Yenigün, Yüksel Altuntaş. 2001, Nobel Kitabevi, syf. 839.