

İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET

Arife AZAK

Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Yüksekokulu
Öğretim Görevlisi

SUNUM PLANI

1.GİRİŞ

2.İNSÜLİN

3.İNSÜLİN DİRENCİ

4.İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

5.İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET

6.İNSÜLİN DİRENCİ TEDAVİSİ



GİRİŞ

- * **İnsülin Direnci (İD)**, insüline fizyolojik cevabın bozulmasıyla karakterize, giderek daha sık rastlanan bir metabolik bozukluktur.
- * Abdominal obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve genetik faktörler İD'nin başlamasına ve gelişimine katkıda bulunurlar.
- * Tip2 diyabet, metabolik sendrom, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi bir çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar.

ORTA GELİR SEVİYESİNDEKİ ÜLKELERDE ENFEKSİYON DİŐİNDAKİ İLK 10 SIRADAKİ ÖLÜM NEDENLERİ*

İNS
DİRENCİ

1. Koroner kalp hastalığı

2. Kanser

İNS
DİRENCİ

3. İnme ve diđer serebrovasküler

4. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

İNS
DİRENCİ

5 . Diabetes mellitus

İNS
DİRENCİ

6 Hipertansif kalp hastalığı

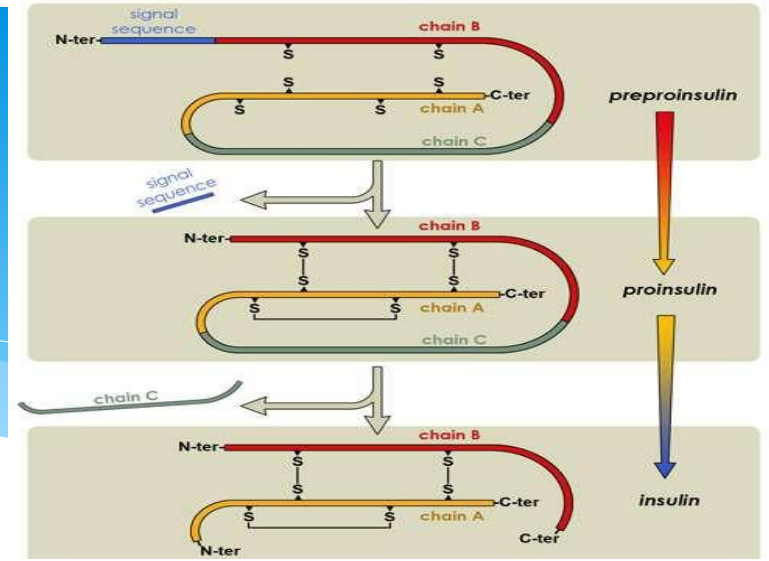
*Enfeksiyon ve hastalık dışı nedenler listede gösterilmemiştir

İnsülin direnci sıklığı;

- Normal OGTT'lı sağlıklı kişilerde %25
- BGT'1 olanlarda %59
- **Tip 2 DM** **%88**
- Esansiyel HT %50
- Obezite %80

İNSÜLİN

İNSÜLİN

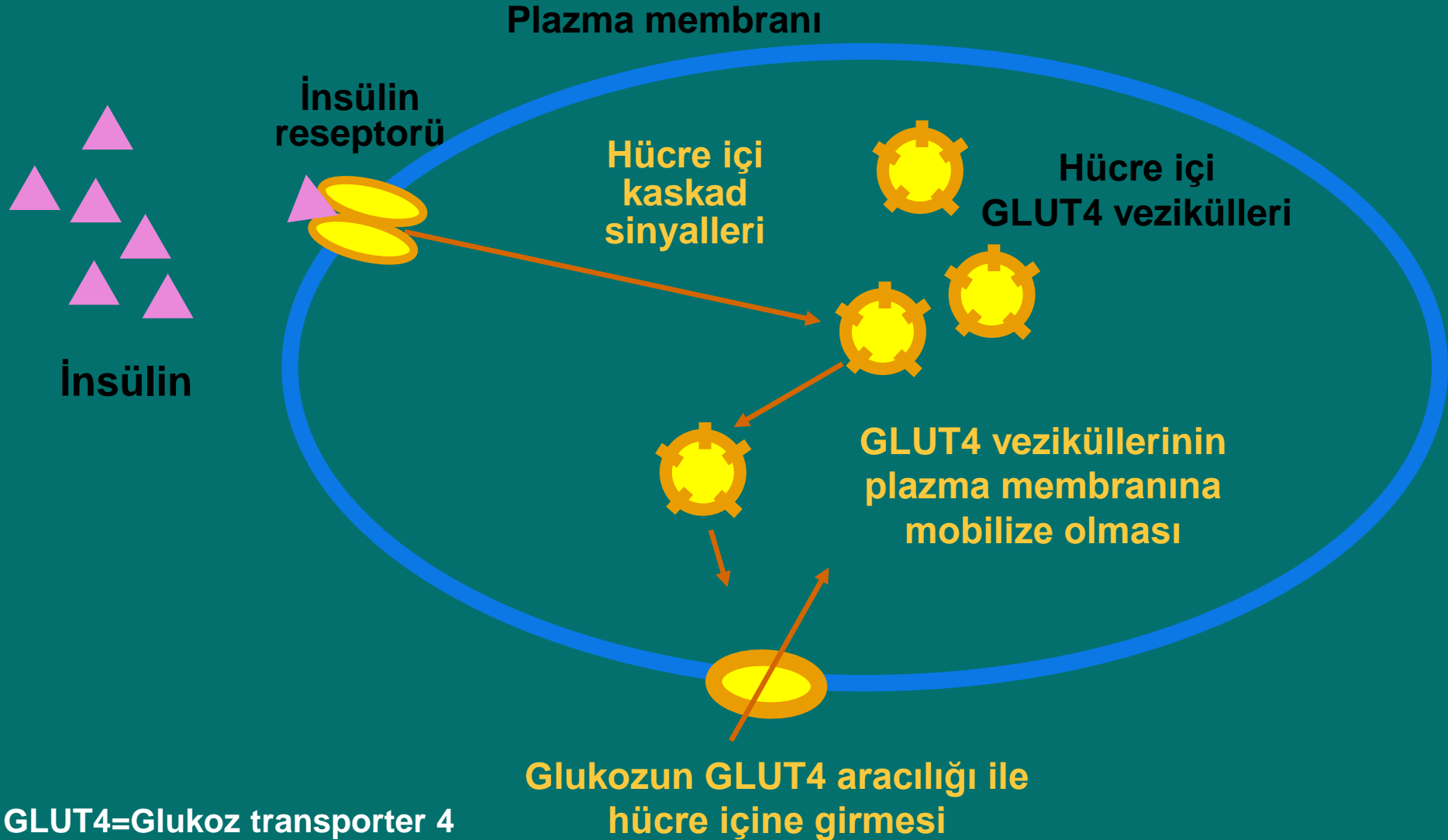


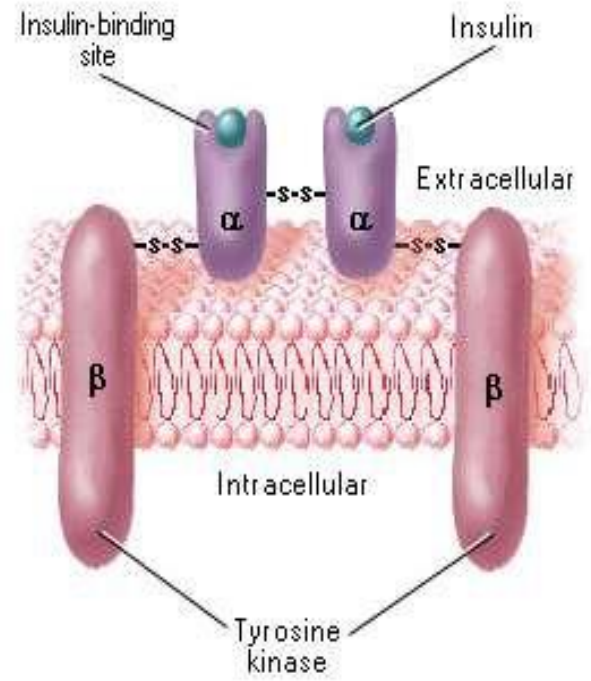
İnsülin pankreasta beta hücreleri tarafından üretilen, karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur.

İnsülin Etkileri

- **Karaciğer,**
 - **Kas,**
 - **Yağ dokularında hücre reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.**
-
- **Glikojen yapımını ve depolanmasını ↑ , yıkımını ↓**
 - **Protein ve Lipit metabolizmasında önemli role sahiptir**
 - **Kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini, depolanmasını ve kullanımını düzenler.**

Kas ve Yağ Hücrelerinde İnsülinin Etkisi





İnsülinin etki mekanizmaları;

- * insülinin reseptöre bağlanması,
- * hücre içi sinyal iletimi ve
- * hormon efektör sistemleridir.

- * Bu mekanizmalardan herhangi birindeki defekt insülin direncine ne yol açabilir.

İNSÜLİN DİRENCİ

İNSÜLİN DİRENCİ

Hedef dokularda, endojen ve eksojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır.

✓ Genetik ve çevresel etkenler rol oynar.

✓ Cinsiyet farkı gözetmeksizin her yaşta ortaya çıkabilir.

İNSÜLİN DİRENCİ

* İlk kez 1936'da HIMS WORTH

insüline duyarlı olan ve olmayan iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek “insülin direnci” kavramını gündeme getirmiştir.

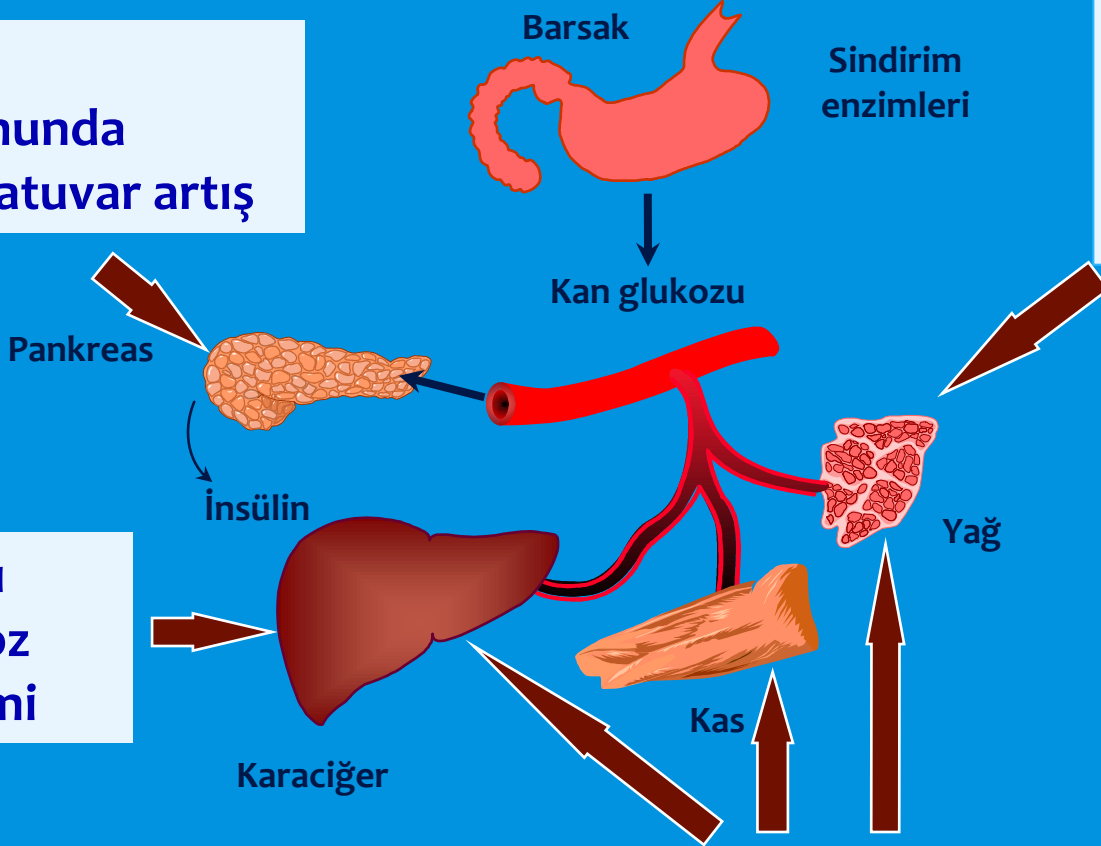
İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin sekresyonunda Kompensatuvar artış

Serbest yağ asitlerinde artışa yol açan aşırı yağ yıkımı

Aşırı glukoz üretimi

İnsüline bağımlı glukoz alımında azalma



İNSÜLİN DİRENCİ

Günümüz toplumlarında özellikle

**sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli
ve obezite**

başta olmak üzere pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir.

İNSÜLİN DİRENCİNİN VASKÜLER, METABOLİK VE KLİNİK SONUÇLARI

Metabolikler ve Vasküler Anomaliler

Klinik Özellikler

Obezite
Genetik faktörler
Aile öyküsü
Fiziksel İnaktive
İleri yaş

İnsülin Direnci

- Hemostatik bozukluklar
- Vasküler inflamasyon
- Vasküler disfonksiyon
- Anormal serbest yağ asidi ve VLDL metabolizması + yağ depolanması
- Bozulmuş glukoz toleransı

Hipertansiyon



İnme

Ateroskleroz



Periferik vasküler hastalık

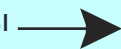
Yüksek trigliserid

Düşük HDL



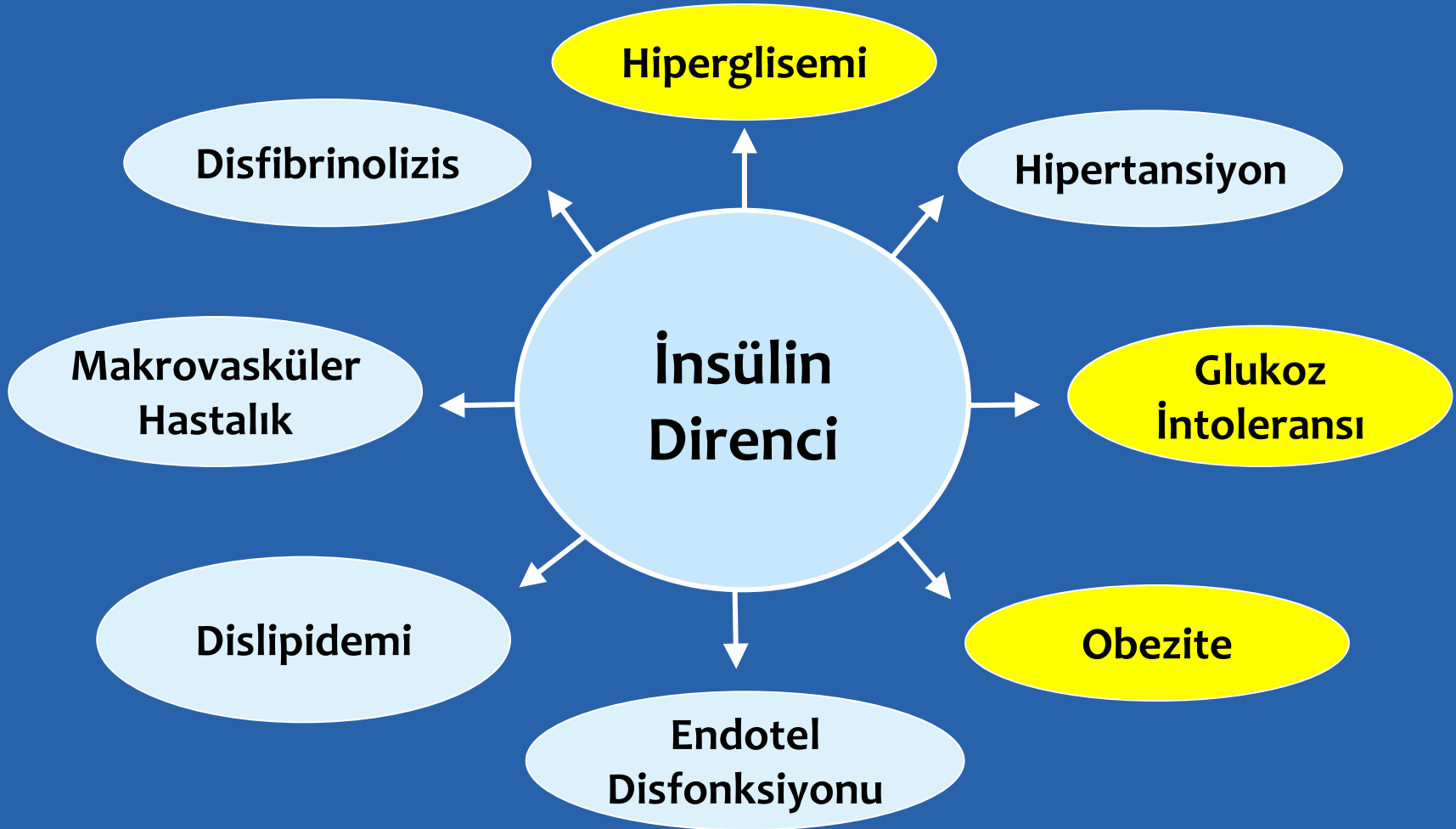
Koroner arter hastalığı

Glukoz intoleransı



Diabetes mellitus

İNSÜLİN DİRENCİ



METABOLİK SENDROM

KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ KÜMESİ

**İNSÜLİN
DİRENCİ**

- Obezite
- Hiperinsülinemi
- Diyabet
- Hipertansiyon
- Hipertrigliseridemi
- Küçük, yoğun LDL
- Düşük HDL
- Hiperkoagülabilite
(PAI-1 ↑, fibrinojen ↑)

Endotel
disfonksiyonu



ATEROSKLEROZ

Dislipidemi
Kolesterol ↑
LDL-C ↑
Trigliserid ↑
Apo-B ↑ • HDL-C ↓

Hipertansiyon
Sol ventrikül
hipertrofisi
Konjestif kalp yetm.

**Endotelyal
disfonksiyon**

İnsülin direnci
Glukoz intoleransı
Tip 2 diyabet

Obezite

Fibrinojen ↑
PAI-1 ↑

**Renal
hiperfiltrasyon**
Albüminüri

**İnflamatuvar
yanıt ↑**

İNSÜLİN DİRENCİ

İD olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır.

✓ **İD hiperünsilinemiyle birlikte.**

İNSÜLİN DİRENCİ

Hedef dokular, insüline uygun yanıt vermeyerek hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülinin sekrete edilmesine neden olurlar

- ✓ **Hiperglisemi, İD'nin ileri evresidir.**

Ciddi İD hastaların çoğunda;

- akantosis nigrikans,
- alopesi,
- otoimmün hastalık bulguları,
- over kaynaklı hiperandrojenizm,
- amenore, hirsutizm,
- büyüme-gelişme bozuklukları,
- obezite, hipertrigliseridemi,
- lipoatrofi, lipodistrofi,
- psodoakromegali bulunabilir

İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

1. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)

2. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

3. İnsülin Duyarlılık İndeksleri
4. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
5. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)
6. Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
7. Minimal Model
8. İnsülin Tolerans Testi (ITT)

İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

HOMA: Glukoz (mg/dl) x İnsülin (µu/ml)

405

➤ 2.5 : İnsülin direnci

ORIGINAL

Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy

Kohei Okita, Hiromi Iwahashi, Junji Kozawa, Yuki Yoshi Okauchi, Tohru Funahashi, Akihisa Imagawa and Iichiro Shimomura

Department of Metabolic Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita 565-0871, Japan

Abstract. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) is a simple and useful method for evaluating insulin sensitivity. But it is difficult to apply to type 2 diabetes patients treated with insulin. We have devised a method for measuring HOMA-IR and investigated the validity of HOMA-IR for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. In the first arm of the study, 19 poorly controlled diabetic subjects were treated with insulin and underwent euglycemic clamp study. Then the relationship between insulin resistance index assessed by the clamp test (clamp-IR) and HOMA-IR was investigated in these subjects. Log transformed HOMA-IR correlated with log transformed M/I values derived from the standard euglycemic clamp ($r=-0.753$, $p=0.002$). In the second arm of the study, we investigated the relationship between HOMA-IR and various clinical parameters in 156 patients with poorly controlled diabetes after glycemic control. Log transformed HOMA-IR correlated negatively with age ($r=-0.292$, $p=0.0002$), HDL-C ($r=-0.342$, $p<0.0001$), log transformed serum adiponectin ($r=-0.309$, $p=0.0006$) and log transformed KITT ($r=-0.264$, $p=0.0009$), and positively with body mass index ($r=0.499$, $p<0.0001$), waist circumference ($r=0.461$, $p<0.0001$), visceral fat area ($r=0.401$, $p<0.0001$), diastolic blood pressure ($r=0.223$, $p=0.0054$), log transformed triglyceride ($r=0.497$, $p<0.0001$), urinary CPR ($r=0.216$, $p=0.0099$), Δ CPR of glucagon stimulation test ($r=0.496$, $p<0.0001$) and log transformed insulinogenic index ($r=0.325$, $p=0.0002$). These results suggest that HOMA-IR is a useful test for the evaluation of insulin sensitivity even in patients with type 2 diabetes treated with insulin.

Çalışma sonuçları HOMA testinin, insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda insülin duyarlılığının değerlendirilmesi için yararlı olduğunu göstermektedir.

İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET

DİYABET

Diyabetes Mellitus (DM),

insülin sekresyonunda ya da insülinin etkisinde

veya her ikisinde defektler sonucu

karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında

bozukluklar ile karakterize olan heterojen bir grup

metabolizma bozukluğunu kapsar.

DİYABET

Bireyin çevresel ve genetik olarak beta hücre yetmezliğine yol açacak alt yapısı var ise, yıllar içerisinde beta hücrenin insülin salgılama yeteneği azalır, yükselen kan şekerleri ile beraber

BAG, BGT ve DİYABET gelişir.

Tip 1 DM

- ◆ **Tip 1 DM**, esas olarak β -hücre harabiyeti ve insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır.
- ◆ DeFronzo ve ark. 1982'de Tip 2 ve Tip 1 DM hastalarında, insülin klemp tekniği kullanarak insülin direnci olduğunu göstermişlerdir.



Glucose Toxicity



Lciano Rossetti, MD, Andrea Giaccari, MD and Ralph A DeFronzo, MD

+ Author Affiliations

Address correspondence and reprint requests to Ralph A. DeFronzo, MD, Diabetes Division, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78284.

Abstract

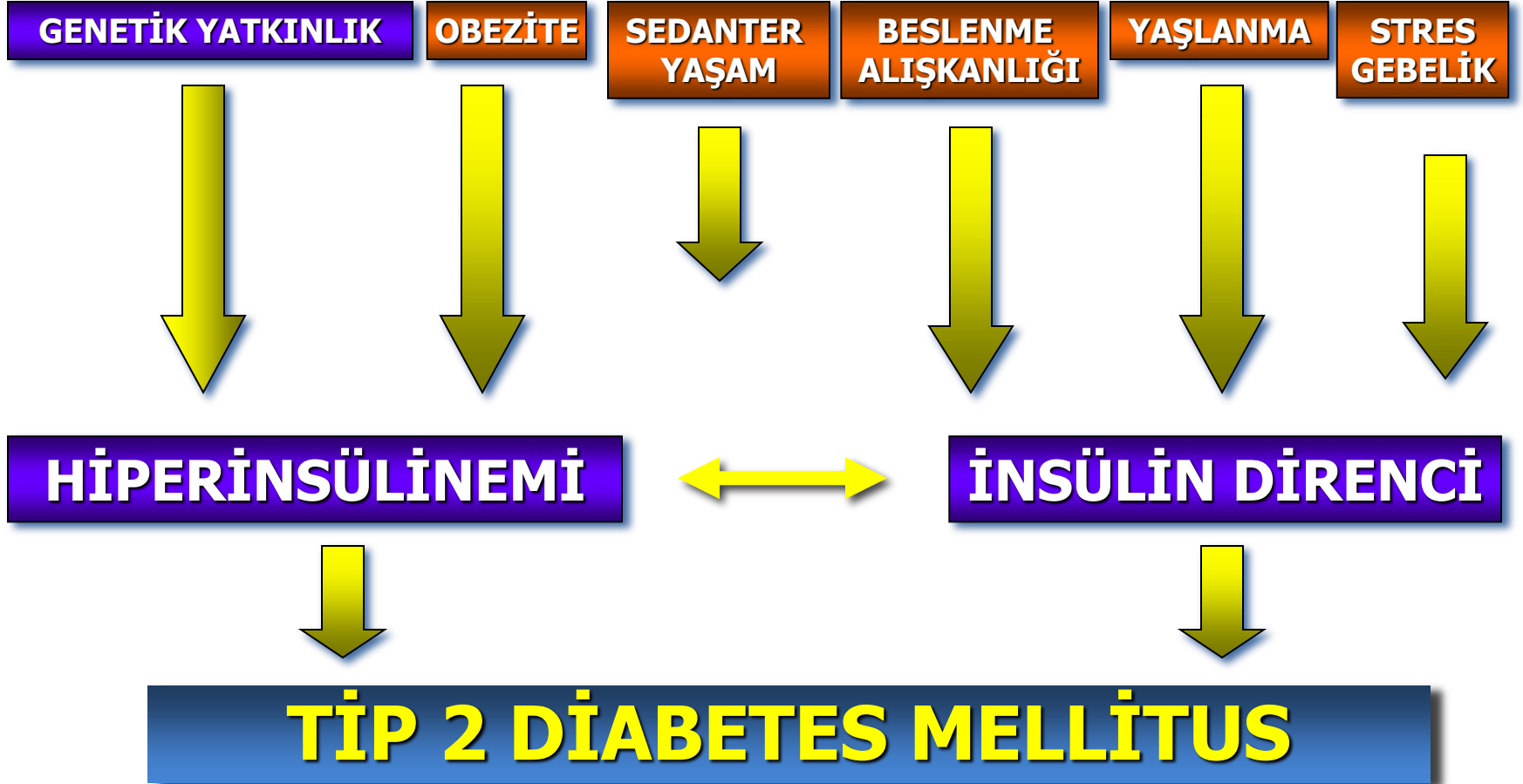
Glucose toxicity is a well-established entity that has been shown in animal models of diabetes to contribute to development of insulin resistance and impaired insulin secretion. In type II (non-insulin-dependent) diabetes in humans, a considerable body of evidence has accumulated indicating that a chronic physiological increment in the plasma glucose concentration leads to progressive impairment in insulin secretion and may contribute to insulin resistance as well. The precise biochemical mechanism(s) responsible for the hyperglycemia-induced defect in insulin secretion remains to be defined but may be related to a defect in phosphoinositide metabolism. In animal models of diabetes, development of insulin resistance is related to downregulation of

Kronik hipergliseminin Tip 1 diyabetiklerde görülen insülin direncinden büyük ölçüde sorumlu olduğuna inanılmaktadır.

Tip 2 DM

- ◆ **Tip 2 DM**, insüline bağımlı olmayan erişkin diyabet olarakta adlandırılır.
- ◆ Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının % 90'ından fazlasını Tip 2 DM oluşturmaktadır.

TİP 2 DİABETES MELLİTUS



Tip 2 DM

- Yapılan prospektif çalışmalar, insülin direncinin Tip 2 DM gelişiminden 10-20 yıl önce bulunduğunu ve Tip 2 DM gelişiminin en önemli ön bulgusu olduğunu göstermektedir.

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg, which is visible above the water, is small and jagged. The much larger part of the iceberg is submerged below the water surface, representing the hidden complications of Type 2 Diabetes Mellitus. A horizontal red line separates the visible tip from the submerged part.

Tip 2 DM

İnsülin Direnci

Obezite

Bozulmuş Glikoz Toleransı

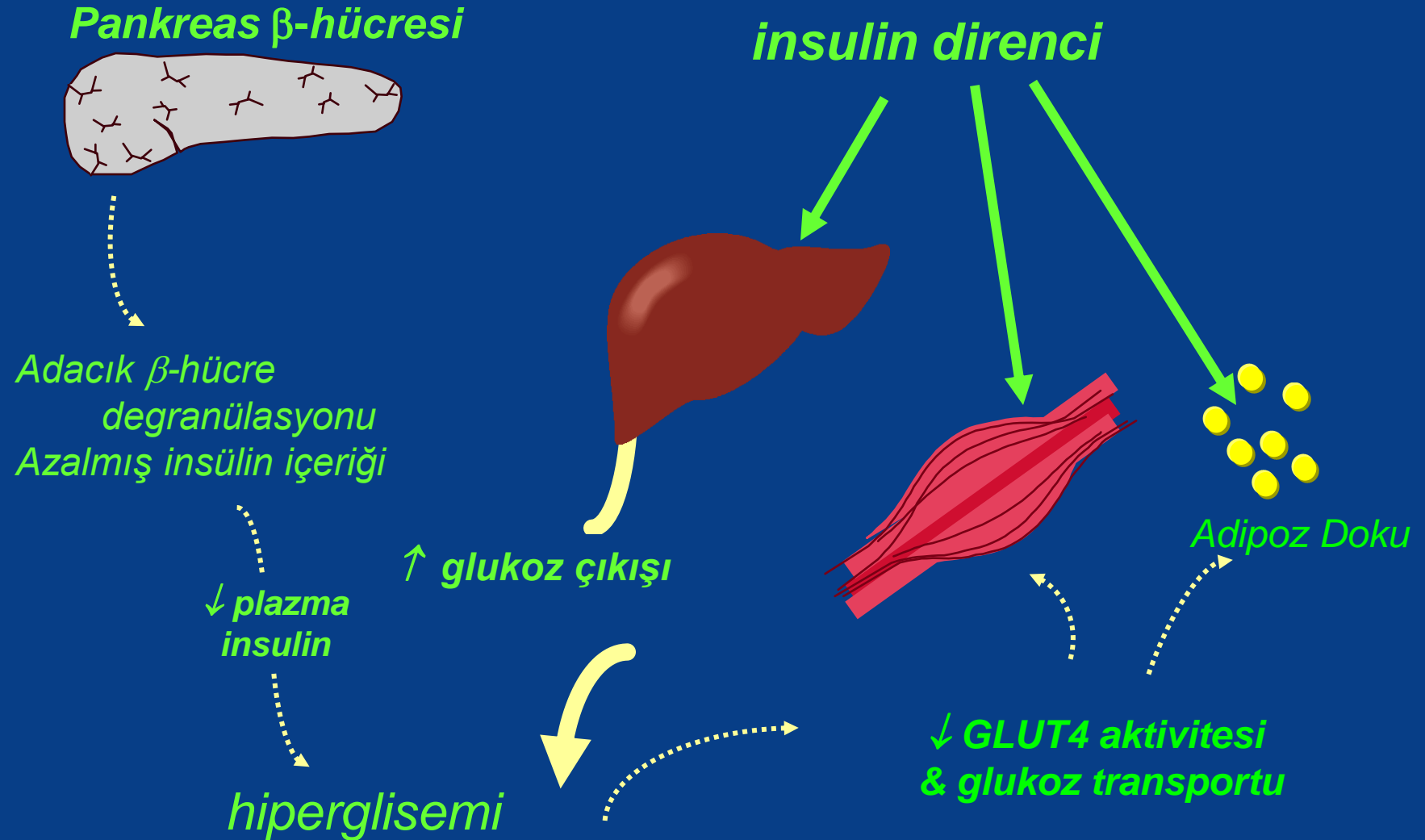
Dislipidemi

Hiperinsülinemi

Ateroskleroz

Hipertansiyon

İD ve β -hücre disfonksiyonu Tip2 DM'da hiperglisemi oluşmasına yol açar



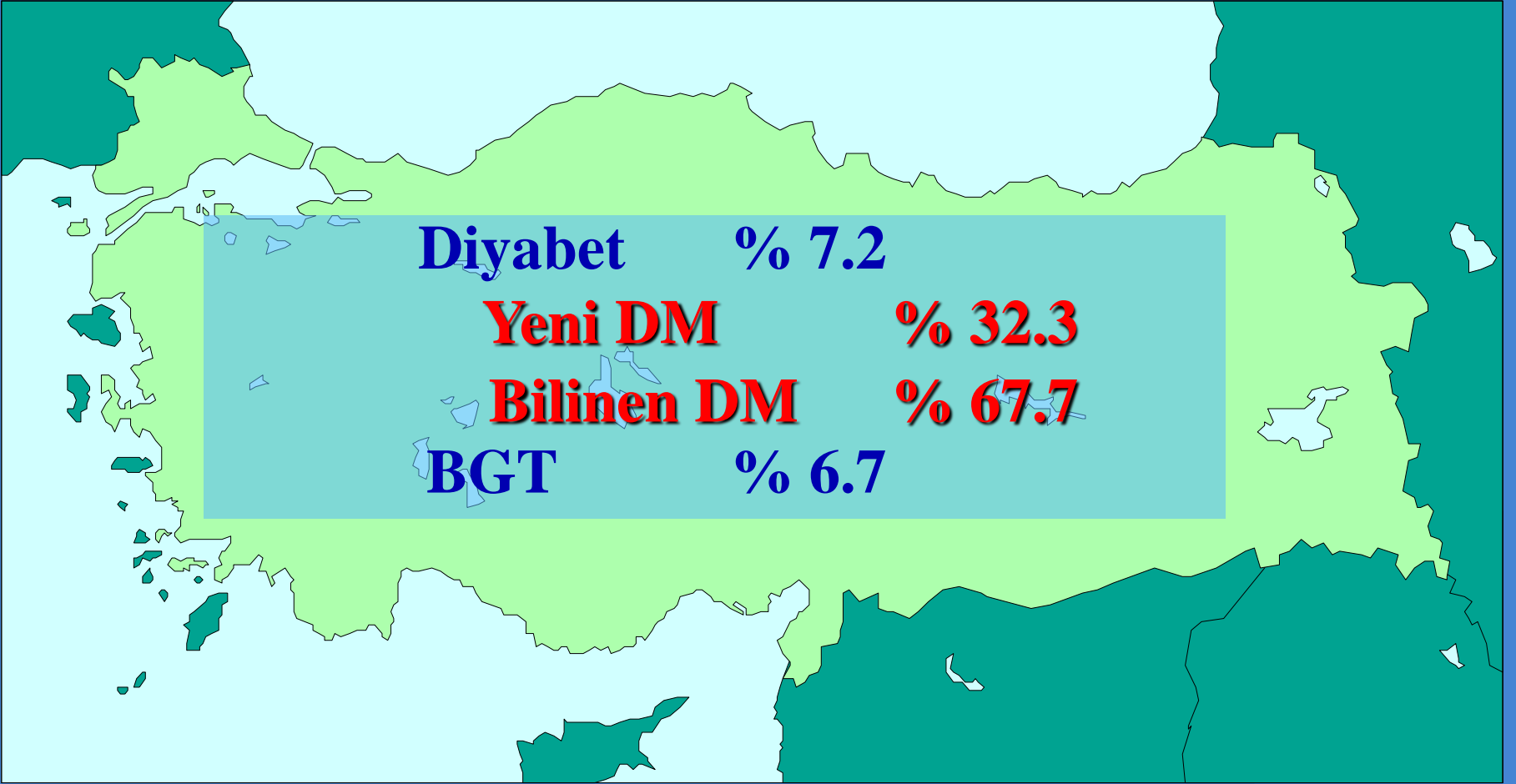
DÜNYADA DİYABET

2010 & 2030

	<u>2010</u>	<u>2030</u>	<u>Artış oranı</u>
Diyabet	% 6.4	% 7.7	% 20

TURDEP Çalışması 1997-1999

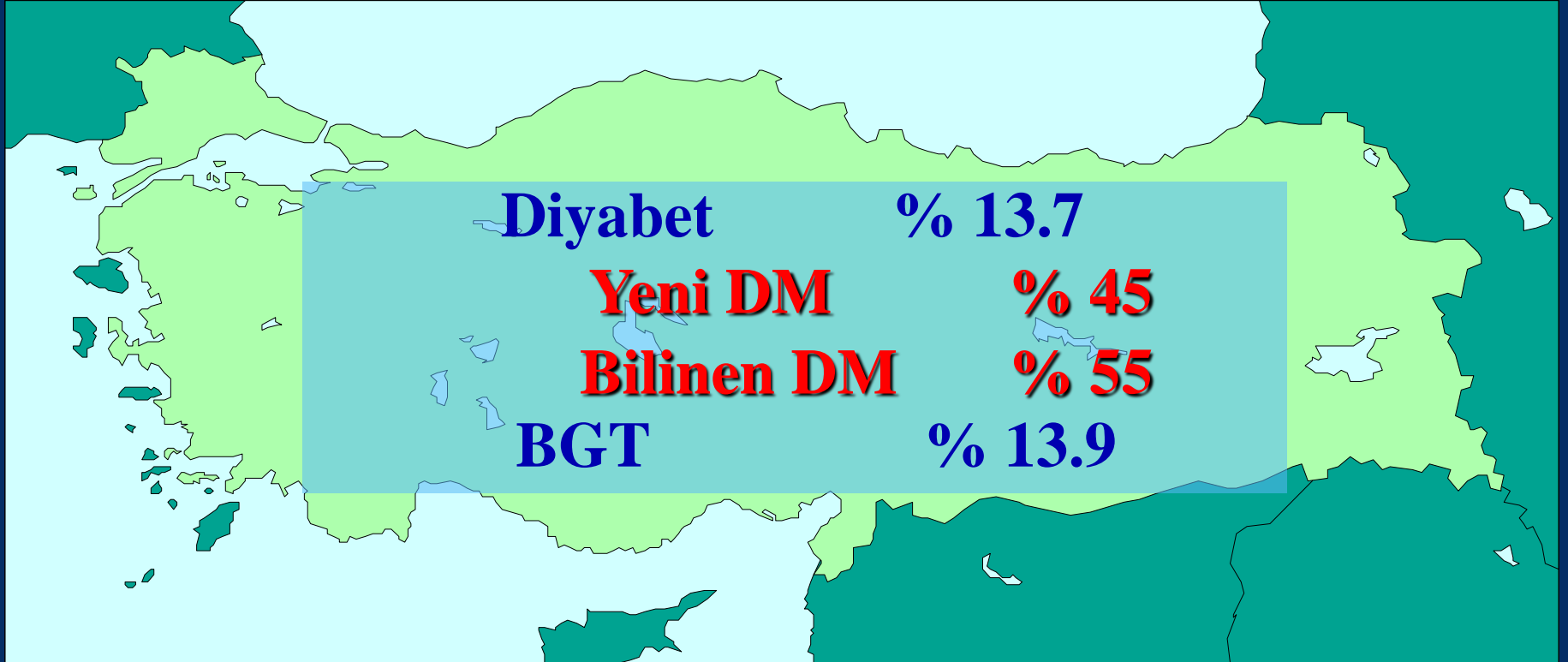
Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması



Diyabet % 7.2
Yeni DM % 32.3
Bilinen DM % 67.7
BGT % 6.7

TURDEP-2 Çalışması-2010

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması



TURDEP 1 (1997) & TURDEP 2 (2010)

	<u>TURDEP 1</u>	<u>TURDEP 2</u>	<u>Artış oranı</u>
Diyabet	% 7.2	% 13.7	% 90
BGT	% 6.7	% 13.9	% 110

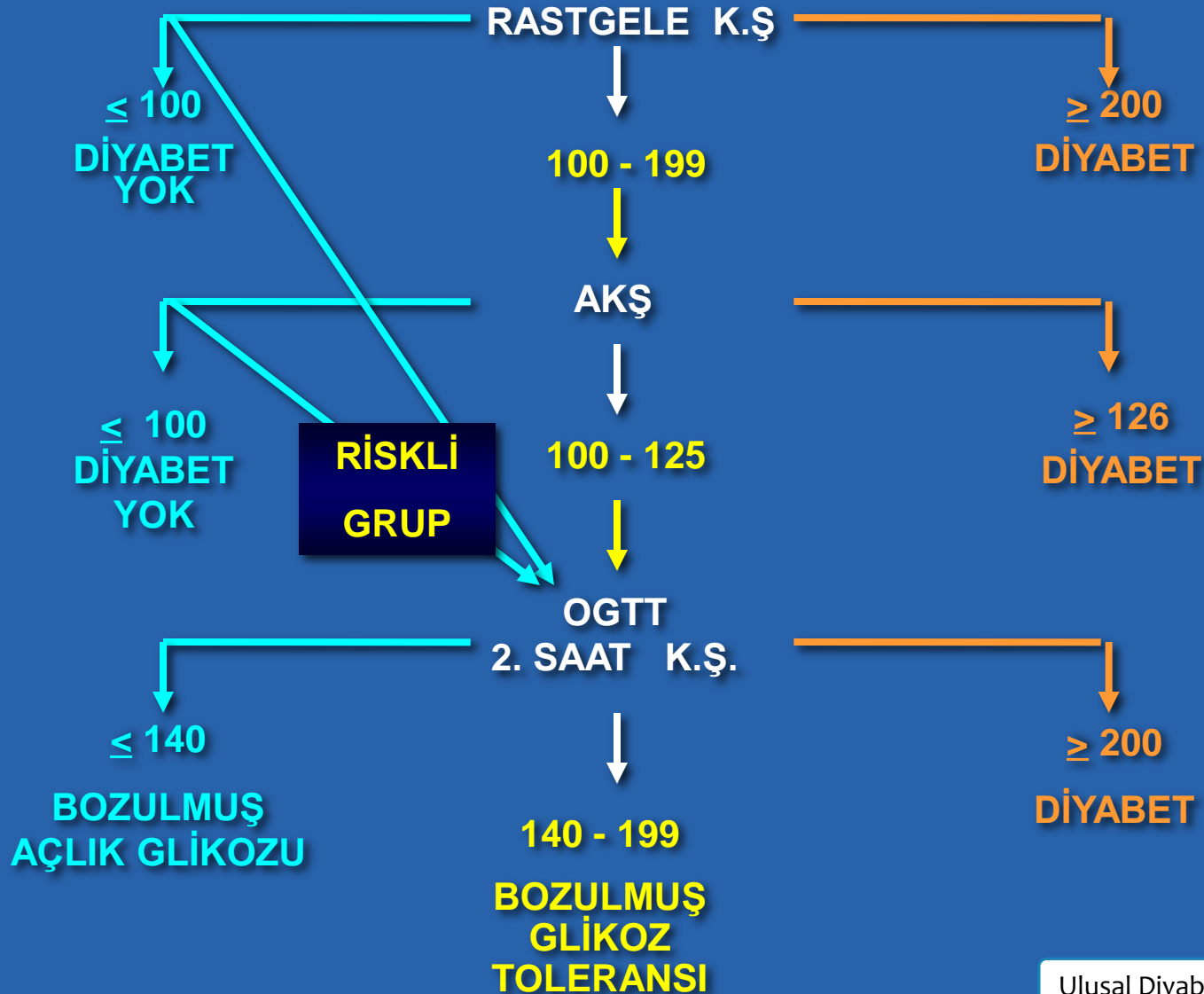
DİYABET TANI KRİTERLERİ

(Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir)

Açlık plazma glukozu	126 mg/dl
Rastlantısal plazma glukozu+ diyabet semptomları	200 mg/dl
OGTT'de 2. saat plazma glukozu	200 mg/dl
HbA1c	% 6.5

Diabetes Mellitus'un Tanı Testleri

DIYABET ŞÜPHESİ



DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

➤ **Mikrovasküler komplikasyonlar**

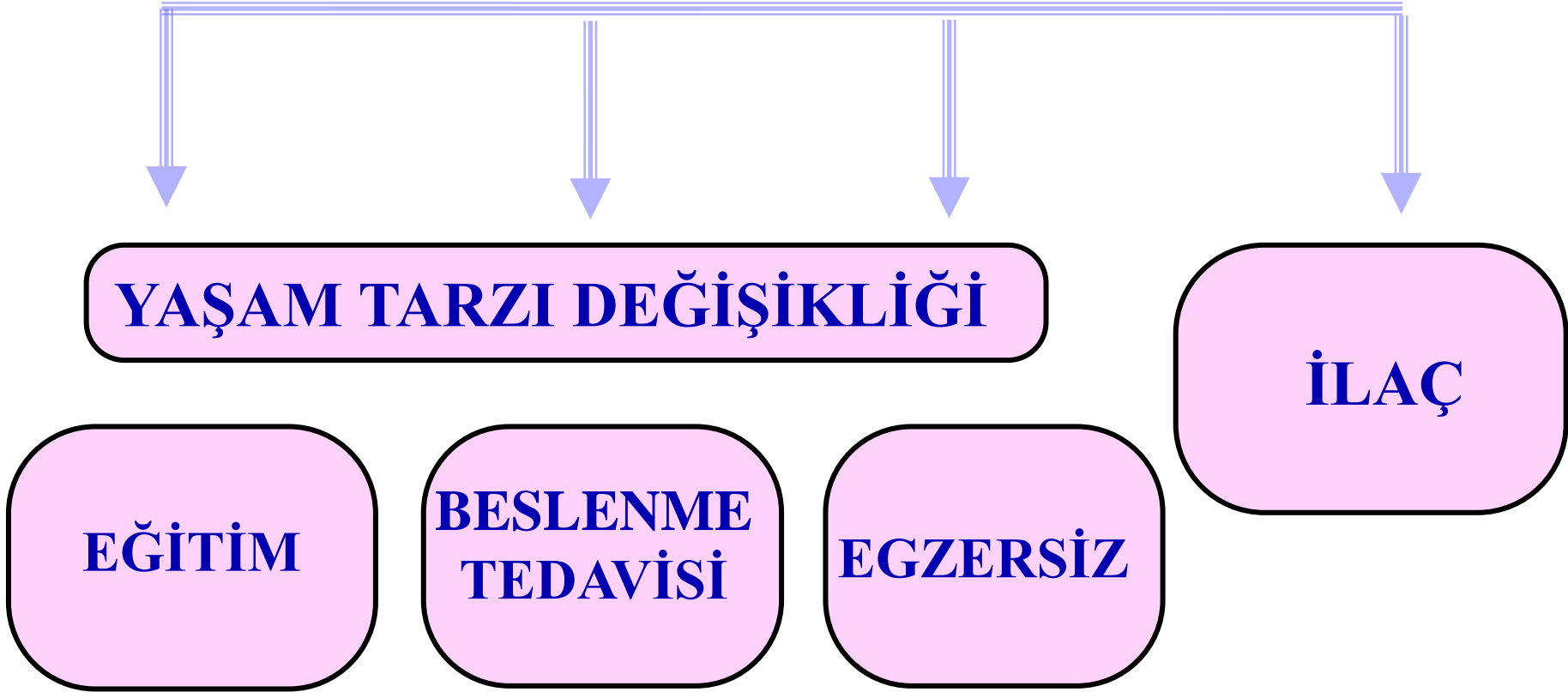
- * Diyabetik retinopati
- * Diyabetik nefropati
- * Diyabetik nöropati

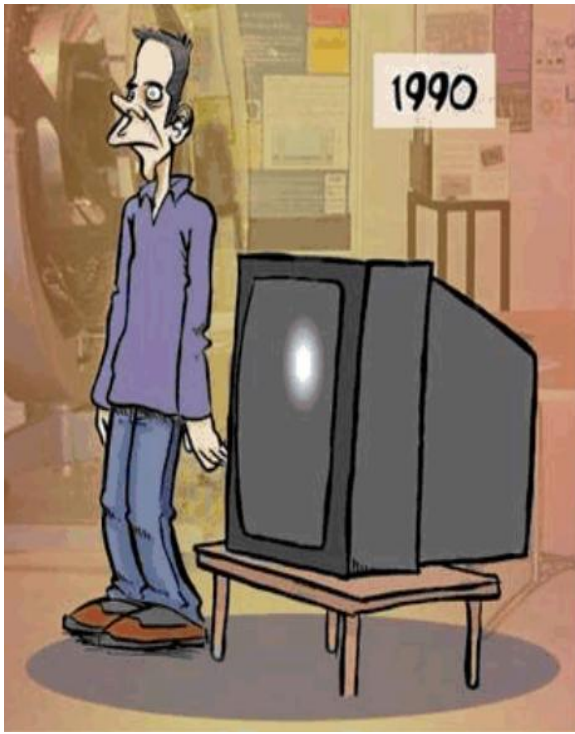
➤ **Makrovasküler komplikasyonları**

- * Koroner arter hastalığı
- * Serebral arter hastalığı
- * Periferik arter hastalığı
- * Renal arter hastalığı

İNSÜLİN DİRENCİ TEDAVİSİ

İNSÜLİN DİRENCİ TEDAVİ PLANI





EĞİTİM



- ✓ Yaşam Tarzı Değişiklikleri
- ✓ Beslenme Tedavisi
- ✓ Egzersiz

EĞİTİM

- * Tip 2 diyabetlilerin %80'inden fazlası obezdir;
OBEZİTE ile İD arasında mutlak bir ilişki vardır.
- * Obezite ve İD'ini azaltabilmek için toplumun bilgilendirilmesi çok önemlidir. Özellikle abdominal bölgedeki yağlanma oranı yüksek olan bireyler, diyabet, kalp-damar, hipertansiyon vb. hastalık riskleri açısından daha sıkı takip edilmelidir.

BESLENME TEDAVİSİ

- Beslenme tedavisinin amacı insülin direncini düzeltmek ve bağlı bozuklukları önlemektir.
- %5-7 oranında kilo kaybı, haftada en az 150 dk. olmak üzere fiziksel aktivite artışı ile diyabet gelişim riski %50'den fazla azalmaktadır.

BESLENME TEDAVİSİ

- ✓ **Zayıflama programında hedef;**
ideal vücut ağırlığına ulaşmaktan çok,
var olan vücut ağırlığının % 5-10'unun
6 ay içerisinde kaybedilmesi esasına
dayanmalıdır.

ESKİNİN ÇOK YİYENİ...



İNSÜLİN DİRENCİ

ŞİMDİNİN ÇOK YİYENİ...



BESLENME TEDAVİSİ

- ✓ Diyetteki kaloringin %55'i karbonhidratlardan sağlanmalı bunlar da tam tahıl ürünlerini içermelidir.
- ✓ %15-20'si proteinlerden oluşmalı, balık ve bitkisel kaynaklardan zengin olmalıdır.
- ✓ Yağlar toplam kaloringin %25-30'ini oluşturur,
 - ✓ kaloringin %15-20'si tekli doymamış yağlardan oluşmalı,
 - ✓ çoklu doymamışlar %10'u geçmemelidir.

EGZERSİZ

- * Fiziksel aktivite yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde, insülin direncinin önlenmesinde en önemli faktördür.
- * Düzenli aerobik (yürüme, yüzme, bisiklet) ve anaerobik (kas güçlendirici) egzersizler, İD ve bağlı klinik tablolarda tedavi edici etki göstermektedir.
- * Düzenli egzersiz en az **5 gün/hafta, 30 dak/gün** önerilmektedir.



İLAC TEDAVİSİ

İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

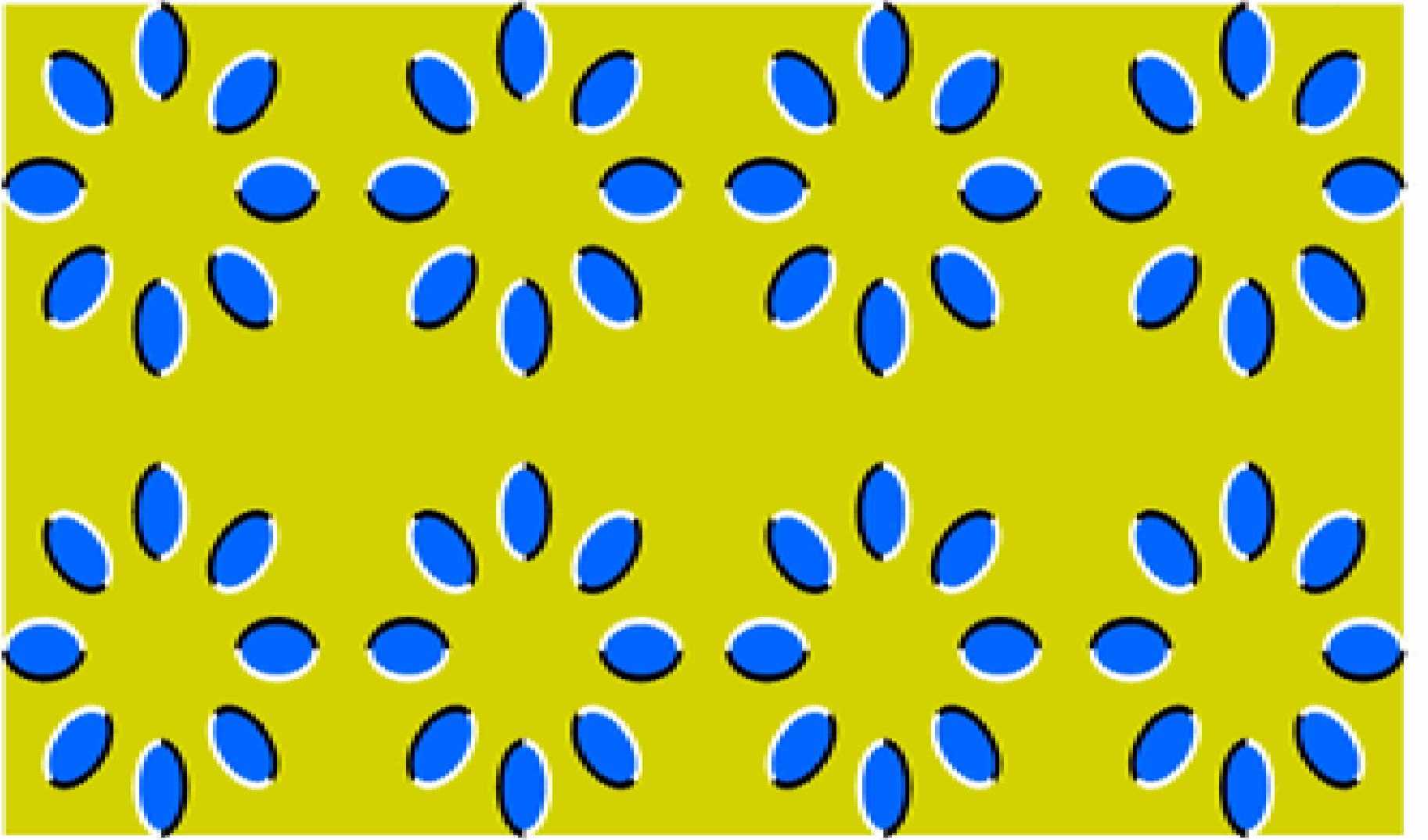
* Metformin

* Tiazolidindionlar (TZD)

İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Glukofen, Matofin 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg tb	500-2550 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Metformin uzun salımlı	Glucophage XR 500, 1000 mg tb, Diaformin XR 500mg	500-2000 mg	Günde 1 kez, yemekte veya tok, tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dropia, Glifix, Piogtan, Piondia 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız





TEŞEKKÜR EDERİM..