



Obesity- Insulin Resistance and Diabetes

Obezite - İnsülin Direnci ve Diyabet

Turkish Journal of Family
Medicine & Primary Care
2015;9 (2):36-39.
doi: 10.5455/tjfmpe.172673

A.Kürşat Özşahin
Süheyl Asma
Aydan Aksöyek
Çiğdem Gereklioğlu
Aşlı Korur

Başkent Üniversitesi Tıp
Fakültesi Aile Hekimliği
Anabilim Dalı Adana/ Türkiye

Corresponding author:
Akath Kürşat Özşahin
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Adana/ Türkiye
E-mail: kozsahin@gmail.com
Received : November 12, 2014
Accepted : March 18, 2015

ABSTRACT

The rate of diabetes is increasing. Links between obesity, insulin resistance, and diabetes have also been determined clearly. The strong association between obesity (particularly central obesity) and impaired insulin action is underlined as another important point in this article. The insulin- signalling pathways, the adipocytokine-related molecular mechanisms which are popular recently and its treatment are also discussed.

Key words: Obesity, insulin resistance, diabetes mellitus

ÖZET

Diyabet prevalansı artmaktadır. Bu derlemede obezite, insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişki net bir şekilde açıklanmaktadır. Ayrıca bu makalede bir başka önemli odak noktası olarak, obezite (özellikle santral obezite) ve bozulmuş insülin etkinliği arasındaki güçlü ilişkinin altı çizilmektedir. İnsülin sinyal yolları, insülin rezistansının son dönemlerde gündemde olan adipositokinlerle ilgili moleküler mekanizmaları ve tedavisi de tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, insülin direnci, diabetes mellitus

GİRİŞ

Obezite bedenın yağ kütesinin yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu vücut ağırlığının bilimsel olarak öngörülen düzeyin üstüne çıkmasıdır. Kronik, ilerleyici ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Bir dönem sadece gelişmiş ülkelerin bir sorunu olarak görülse de günümüzde düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde, özellikle kırsal bölgelerde belirgin olarak artmıştır. Obezite sadece bir erişkin sorunu olmakla kalmamış, çocuklardaki prevalansı da son dört dekatta dikkati çekecek şekilde artmıştır.¹ Çocukluk çağı obezitesi erişkin obezitesinin en önemli göstergelerinden biri olması açısından klinik olarak değerlidir.² Çocukluk çağı obezitesinin ekonomik olarak nispeten zayıf durumda olan ailelerin çocuklarında görülüyor olması ilgi çekicidir.³ Bu çalışmada obezitenin önlenmesi yoluyla diyabet gelişiminin önlenmesi ve obezite ile savaşta birinci basamak sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünce yedi coğrafik bölgeden seçilen yedi ilde 14 sağlık ocağında 30 yaş üzerindeki 15 468 birey üzerinde yapılan “Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım” çalışmasına göre, obezite görülme sıklığı; erkeklerde %21.2, kadınlarda ise %41.5 olarak saptanmıştır.⁴ Obezite değerlendirmesi açısından Vücut Kütle İndeksi (VKİ) en yaygın kullanılan standarttır. Vücut ağırlığı (kg)/boy (m²) formülünden hesaplanarak kişilerin vücut ağırlığı durumları değerlendirilir⁵ (Tablo 1).

Obezite; özellikle trunkal obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık prevalansları ile yakından ilişkilidir. Tip 1 diyabette temel etyolojik sebep insülin yokluğu veya ileri derecede eksikliği iken tip 2 diyabette (T2DM) temel sebep insülin direncidir. Önemli çalışmalar T2DM’nin fazla kilolu kişilerde daha sık görüldüğünü ve hastalık gelişme riskinin VKİ olarak ölçülen yağ kitlesindeki artışa paralel olarak seyrettiğini ortaya koymuştur. VKİ<24 kg/m² olan bireyler ile karşılaştırıldığında VKİ>35 kg/m² olan bireylerde diyabet görülme oranı yaklaşık 80 kata ulaşmaktadır. Mutlak yağ dokusu miktarı bu durum üzerinde etkili gibi görünmektedir.⁶ VKİ değerleri 10 yıldan uzun süre 30 kg/m² üzerinde kalanların diyabete yakalanma risklerinin aynı değerlere beş yıldır sahip olanlara göre iki kat fazla olduğu görülmüştür. Diyabet ve obezitenin bu denli yakın bir ilişki içinde olması, diyabetin obezite bağlamı içinde gelişebilmesi nedeniyle “diabezite” kavramı ortaya atılmıştır.⁷ Bu fenomen tam sağlıklı olma durumu ve diyabet arasındaki süreçte yer almaktadır.

T2DM dünyada yaklaşık 382 milyon kişiyi etkilemektedir.⁸ Normal ağırlıktaki şahıslarda (VKİ<25 kg/m²) görülen T2DM ise normal kilolu ancak metabolik

obez olarak adlandırılan bir hasta popülasyonunu temsil etmekte ve belirsiz mortalite sonuçlarına işaret etmektedir.⁹

Diyabet gelişimi ve glukoz intoleransında insülin direnci önemli bir rol oynamaktadır ve T2DM hastalarında sık görülen bir bulgu olup diyabetin ortaya çıkmasından yıllar öncesinde varlığı gösterilmiştir. Prospektif çalışmalarla insülin direncinin diyabetin önemli bir öngördürücüsü olduğu ortaya konmuştur.¹⁰ İnsülin direncine pankreatik beta hücre disfonksiyonu eşlik etmeye başladığı zaman kan glukoz düzeyini kontrol yetersizliği ortaya çıkar.¹¹ Obezitede gliserol hormonları, proinflatuar sitokinler, plazma leptin, ve non-esterifiye yağ asit seviyeleri artar.¹¹⁻¹² Hayvan modellerinde yakın dönemlerde yapılan çalışmalar TNF- α ’nın da yağ dokusunda aşırı ekspresyonu sonucu obezitede görülen insülin direncine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.¹³

Santral veya intraabdominal adipozite insülin direnci ile güçlü bir ilişki gösterir. Bunun nedenleri tam olarak bilinemesine de geçerli hipotezler arasında abdominal yağ dokunun muhtemelen adrenerejik reseptör içeriğine bağlı olarak lipolitik olarak daha aktif olması, yine bu dokunun insülinin antilipolitik etkisine dirençli olması ve son olarak da mezenterik yağ dokuda yüksek miktarlarda 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip1’in inaktif kortizonun aktif kortizole dönüşümünü artırması ile lokal kortizol üretiminin artıp bunun da adipozitlerde lipolizi artırıp adiponektin üretimini azaltması sayılabilir. Yüksek serbest yağ asidi düzeylerinin karaciğer ve kas gibi insüline

Tablo 1. Vücut kitle indeksinin değerlendirilmesi

Değer (kg/m ²)	Tanım
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal Kilolu
25-29.9	Kilolu
30-34.99	Evre 1 Obezite
35-39.9	Evre 2 Obezite
>40	Morbid Obezite

duyarlı nonadipoz dokularda insülin direncini indüklediği düşünülmektedir. Kas dokuda serbest yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan intramitokondrial asetil KoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanılmasının azalmasına yol açar. Karaciğerde asetil KoA birikimi piruvat karboksilazı inhibe ederek glukoneogenezi uyarıp hepatik glukoz üretiminin artmasına yol açar.¹⁴⁻¹⁵ Bu değişimlerin olduğu ortamda, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç gelişir ve gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse de kas ve yağ dokusu içine alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) ile hiperglisemi gelişir. Hiperglisemiyi kompanse etmek için

beta hücrelerinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir. Fakat beta hücreleri de fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca insülin salınımının eksikliği ve sonuçta diyabet gelişir. Buradan da anlaşılacağı gibi insülin direnci ile başlayan preklinik bozulmuş glukoz toleransı dönemi, insülin sekresyonunun azalması ile diyabetle sonuçlanır.¹⁶ İnsülin salgı duyarlılığı sekonder olarak da hiperglisemi ve hiperinsülinemi tarafından bozulabilmektedir.¹⁷ İnsülin direncinin neden olduğu açlık ve tokluk hiperinsülinemisi ve bozulmuş glukoz toleransı sonrası ortaya çıkan hiperglisemi ek olarak sekonder diyabetik sebep gibi görünmektedir.

Araştırmalar T2DM ve insulin direnci patogenezinde diğer mekanizmaların yanında düşük düzeyde bir inflamasyon ve mitokondrial disfonksiyonun da anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle tümör nekrozis faktör alfa, endoplazmik retikulum ve oksidatif stres obezite ile ilişkili görülmekte ve c-jun N-terminal kinaz, NF-KB kinaz inhibitörü ve protein kinaz gibi insulin sinyallerini inhibe eden inflamatuvar kinazları uyarmaktadır. İskelet kasındaki mitokondrial işlev bozukluğu da T2DM patogenezinde ya yağ asit oksidasyonunu azaltıp zararlı lipid türlerinin iskelet kası ve karaciğer gibi periferik dokularda birikimini sağlayarak ya da hücrel redoks durumunu değiştirerek rol oynar.¹⁸ Sonuç olarak nondiyabetik obez ve tip II diyabetlilerin her ikisinde de insülin direnci olmasına rağmen, yıllar içinde giderek artan beta hücre yetmezliği ve diyabetin ortaya çıkması, T2DM’da beta hücre fonksiyonunu olumsuz etkileyen henüz ortaya konamamış genetik kusurların da olduğunu düşündürmektedir.

Kilo kaybı, hem yaşam kalitesi hem de yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir. Bu kayıp orta dereceli ya da

ciddi obez hastalarda ideal düzeylere yaklaşmasa bile son derece yararlı etkilere sahip olabilir. T2DM’li hastaların çoğu ve obez hipertansif hastaların yaklaşık yarısı yeterli kilo kaybından sonra medikal tedaviyi bırakabilirler.¹⁹ Unutmamak gerekir ki; kilo kaybı ve kontrolü nadiren sürdürülebilir. Kilo kaybı ile elde edilen etkileyici kazanımların sıklıkla hayal kırıklığına uğratan uzun dönem sonuçlarının mevcut olduğu hatırlanmalıdır.

Günümüzde bir epidemi halini almış olan obezitenin erken tespiti, tespit edildiğinde gerekli önlemlerin alınması, özellikle çocukluk çağı obezitesinin önlenmesine yönelik çalışmaların yapılmasında birinci basamak hekimleri anahtar rol oynamaktadır. Koruyucu hekimlik hizmetlerinin birinci basamakta çok önemli yer tuttuğu düşünüldüğünde obezitenin önlenmesi yoluyla diyabet gelişiminin önlenmesi aynı zamanda sağlık harcamalarını da azaltacaktır. Obezite ile savaşta birinci basamak sağlık çalışanlarına toplumsal farkındalığın artırılması noktasında da büyük bir görev düşmektedir. Bu bilinç kazanıldıktan sonra toplum kökenli koruma ve tedavi programlarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Birch LL, Anzman-Frasca S, Paul IM. Starting early: obesity prevention during infancy. Nestle Nutr Inst Workshop 2012; 73:81-94.
2. Özbek MN, Topaloğlu AK. Obesity in childhood. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3(6):47-50.
3. Ahrens W, Pigeot I, Pohlabeln H, De Henauw S, Lissner L, Molnár D. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. Int J Obes (Lond) 2014; 38(2): 99-107.
4. ‘Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım’ Projesi Araştırma Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Gıda Güvenliği Daire Başkanlığı Toplum Beslenmesi Şubesi. Ankara, 2004.
5. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index (Erişim tarihi: 21.12.2014)
6. Chan SM, Stampfer MJ, Ribb EB, Willett WC, Colditz GA. Obesity, fat distribution, and weight gain

- as risk factors for clinical diabetes in man. Diabetes Care 1994; 17: 961-8.
7. Riobo Servan P. Obesity and Diabetes. Nutr Hosp 2013; 28(5):138-43.
8. Gerdes JM, Christou-Savina S, Xiong Y, Moede T, Moruzzi N, Karlsson-Edlund P. Ciliary dysfunction impairs beta-cell insulin secretion and promotes development of type 2 diabetes in rodents. Nat Commun 2014; 6(5):5308.
9. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, Golden SH. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012; 308(6):581-90.
10. Warram JH, Martin BC, Krowelski AS. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 1990; 113:909-15.
11. Steven E. Kahn, Rebecca L. Hull, Kristina M. Utzschneider. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2006; 444:840-46.

12. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Volume 13, Issue 2, July 1999; 13(2): 221–37.
13. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. Clin Invest 1995; 95(5): 2409–15.
14. Kraegen FW, Cooney GJ. The role of free fatty acids in muscle insulin resistance. Diabetes Ann 1999;12:141–59.
15. Hegarty BD, Furler SM, Ye J. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. Acta Physiol Scand 2003;178: 373–83.
16. Yki-Jaervinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. Endoc Rev 1992; 13: 415–31.
17. Type2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association Pediatrics 2000; 105:671-980.
18. Henstridge DC, Whitham M, Febbraio MA. Chaperoning to the metabolic party: The emerging therapeutic role of heat-shock proteins in obesity and type 2 diabetes. Mol Metab 2014; 3(8):781-93.
19. Goldstein DJ. Beneficial health-effect of modest weight loss. Int J Obesity 1992;16:397-415.