

TÜRKİYE DİYABET VAKFI, İNSÜLİN DİRENCİ ÇALIŞTAYI

İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu

2017

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu

2017

KÜNYE

ISBN: 978-975-98038-6-5

Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri

Tel: 0212 213 11 56

e-posta: info@adrhpozitif.com

Görsel Yönetmen

Halis Çalışkan

Baskı

1. Baskı Ağustos 2017

Basım ve Çoğaltım Yeri

Elit Ofset Ambalaj Sanayi ve Tic. A.Ş.

İkitelli OSB Mah. İpkas Sanayi Sitesi

B Blok Sokak No: 5-6

34306 Başakşehir - İSTANBUL

Tel: 0212 549 88 60 Pbx

Faks: 0212 549 88 65

info@elitofset.com • www.elitofset.com

Telif Hakkı

İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu 2017, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

© Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

TÜRKİYE DİYABET VAKFI İNSÜLİN DİRENCİ ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU EDİTÖR

Editör

Prof. Dr. Ahmet Kaya

1. İNSÜLİN DİRENCİ NEDİR? TANI YÖNTEMLERİ NELERDİR?

Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

Prof. Dr. Metin ARSLAN

Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK

Prof. Dr. Berrin ÇETİNDARSLAN

Prof. Dr. Ramiz ÇOLAK

Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN

Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU

Prof. Dr. Ayşe Çıkım SERTKAYA

Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHİZARCI

Prof. Dr. M. Temel YILMAZ

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

2. İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI NELERDİR?

Doç. Dr. Müjde AKTÜRK

Prof. Dr. Ömer AZAL

Doç. Dr. Okan BAKINER

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI

Doç. Dr. Cavit ÇULHA

Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ

Doç. Dr. Oğuz DİKBAŞ

Doç. Dr. Levent KEBAPÇILAR

Doç. Dr. Abdullah TAŞLIPINAR

Prof. Dr. Füsün Baloş TÖRÜNER

Prof. Dr. Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ

3. İNSÜLİN DİRENCİNDE PRİMER DEFEKT;

KASTADIR, KARACİĞERDEDİR,
YAĞ DOKUSUNDADIR.

Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETAS

Prof. Dr. Melek Eda ERTÖRER

Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Prof. Dr. Ramazan SARI

Prof. Dr. Fikret SİPAHİOĞLU

Doç. Dr. Mustafa ŞAHİN

Prof. Dr. İlhan TARKUN

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

4. İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Ydr. Doç. Dr. Semra AYTÜRK

Prof. Dr. Nilgün BAŞKAL

Doç. Dr. Adnan GÖKÇEL

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU

Prof. Dr. Feridun KARAKURT

Doç. Dr. Seda SANCAK

Prof. Dr. Füsün SAYGILI

Prof. Dr. Zeynep Oşar SİVA

Doç. Dr. Pelin TÜTÜNCÜOĞLU

Prof. Dr. İlhan YETKİN

5. İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Doç. Dr. Alev Eroğlu ALTINOVA

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Prof. Dr. Nuri ÇAKIR

Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU

Prof. Dr. Rüştü SERTER

Uzm. Dr. Aslı Doğruk ÜNAL

Prof. Dr. Murat YILMAZ

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

Değerli Meslektaşlarım,

Obezite, prediyabet ve diyabetin hızla artması, toplumun her kesiminde ve sağlık çalışanları arasında yeni bir kavramın da dillendirilmesine neden olmuştur: İnsülin Direnci.

Günlük pratiğimizde kilo verememelerinin gerekçesi olarak “ben de insülin direnci var” diyerek kendince haklı bir gerekçe gösterdiğine inananların yanında, “insülin direncini ölçtürmek” isteyen kilolu kişilerin talepleri ile de karşılaşmaktayız. Bu nedenle konuya yeterli açıklık getirebilmek amacıyla 9-10 Nisan 2016 tarihleri arasında Türkiye Diyabet Vakfı konusunda uzman hekimlerin katılımı ile Sapanca’da insülin direncini her yönü ile araştıran bir çalıştay düzenlemiştir.

Elinizdeki kitapçık bu çalıştayda sunulan bilgilerin özetini içermektedir.

Umarım yararlı olur...

Prof. Dr. Ahmet Kaya

TDV Başkanı

İNSÜLİN DİRENCİ VE TANI YÖNTEMLERİ

İnsülin direnci (İD) dolaşımda insülin bulunmasına rağmen biyolojik etkilerini gösterememesi olarak tanımlanır. İnsülinin pek çok biyolojik etkileri arasında (büyüme-gelişme, lipid ve protein metabolizması vb.) özellikle dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğer glukoz yapımının artması şeklinde ortaya çıkan metabolik bozukluk insülin direncinin temelini oluşturur. İnsülin direnci yağ ve protein metabolizması, kas-iskelet sistemi, adipoz doku, üreme sistemi, bağışıklık sistemi ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistemi etkiler. Puberte ve gebelik hallerinde geçici/fizyolojik İD bulunmakla birlikte insülin direnci çeşitli patolojik hallerde karşımıza çıkar (Tablo 1).

Tablo 1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Obezite	Gebelik
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Puberte
Hipertansiyon	Polikistik over sendromu
Hiperlipidemi	Enfeksiyonlar
Metabolik sendrom	Psödoakromegali
Bazı ilaçlar	Üremi, siroz
İmmun aracılı sendromlar	Stres

İnsülin direnci, doğrudan ve dolaylı yöntemler yanında bazı formüller kullanarak hesaplanan indeksler ile de ölçülebilir. Hangi ölçüm metodunun kullanılacağını belirlemede amacın ne olacağı (epidemiyolojik araştırmalar, ilaç etkinliği, patofizyolojiye yönelik araştırmalar vb), maliyet ve personel/ekipman şartları gibi faktörler de çok önemlidir. İnsülin direncine yönelik herhangi bir test uygulamadan önce kişi/kişilerin glukoz tolerans durumu bilinmeli, bu amaçla en azından açlık/tokluk kan şekeri, HbA1c değerleri bakılmalıdır.

İNSÜLİN DİRENCİ VE TANI YÖNTEMLERİ

İnsülin direncini değerlendiren testler arasında bazıları [açlık insülini, açlık insülin/glukoz oranı, HOMA (homeostasis model assessment), QUICKI (Quantitative insüline sensitivity check index), oral glukoz tolerans testi (OGTT), Matsuda indeksi, Belfioreine indeksi] ucuz, kolay uygulanabilir ve karmaşık işlemler için ekipman gerektirmezken, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği, insülin süpresyon testi, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi, insülin hipoglisemi testi gibi testler daha komplike testlerdir. Son yıllarda çok farklı indeksler de farklı formüllerle gündeme gelmiştir ancak literatürde en sık kullanılan insülin direnci testleri ve bunlarla ilgili bazı detaylar tablo 2’de sunulmuştur.

İnsülin direnci ile ilgili yukarıda bahsedilen testlerin klinik araştırmalarda kullanılması uygundur. İnsülin direnci ile ilişkili durumların bilinmesi amacı ile açlık kan şekeri, HbA1c veya standart karışım yemek testi uygulanabilir. Glukoz tolerans durumunu gösteren OGTT (ve bazı durumlarda beraberinde ölçülebilecek insülin cevapları) diabetes tanısı amacı ile rutinde de kullanılmaktadır ancak OGTT tek başına insülin direnci testi olarak değerlendirilmemelidir. Yukarıda adı geçen testlerin günlük poliklinik ortamında kullanılması; hasta tedavi ve takibine yön vermesi uygun değildir. Obezite pratikte en önemli insülin direnci nedenidir, ama bilinmelidir ki obezite İD’ye neden olur, insülin direnci nedeni ile obezite gelişmez. Hastanın muayenesinde akantozis nigrikans varlığı insülin direnci için önemli bir bulgudur. Günlük hayatta metabolik sendrom kriterlerini taşıyan vakalarda insülin direncinin olduğu kabul edilmelidir [(2005 IDF kriterlerine göre bel çevresinin o toplum için belirlenen değerlerin üzerinde olması yanında şu üç kriterden ikisinin varlığı: a) kan şekerinin 100 mg/dl veya üzeri, b) kan basıncının 130/85 mmHg üzeri veya antihipertansif tedavi alıyor olması, c) trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması veya HDL-K erkeklerde 40 mg/dl-kadınlarda 50 mg/dl altında olması veya antihiperlipidemik tedavi altında bulunmak)].

İNSÜLİN DİRENCİ VE TANI YÖNTEMLERİ

Tablo 2. İnsülin direnci ölçme metodları

Metod	Yöntem	Avantaj	Dezavantaj	Kullanım yeri	Yorumu
Glukoz / İnsülin	Açlıkta ölçüm	Basit-ucuz	Diyabetiklerde güvenilir değil.	Çok vakalı araştırmalar	Oran azaldıkça direnç yüksektir.
Bazal insülin	Sabah açlıkta ölçüm	Basit-ucuz	Genel kabul edilebilir bir rakam verilemez, kullanılan kite göre rakam değişir.	İnsülin direnci ölçümünün primer hedef olmadığı çalışmalarda	Rakam arttıkça direnç lehinedir.
HOMA	$\frac{[\text{Glukoz (mg/dl)} \times \text{insülin (}\mu\text{U/ml)}]}{405}$	Basit-ucuz	1. Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda yanıtıcıdır. 2. Karaciğer ve kas insülin direncini eşit kabul eder.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam arttıkça direnç yüksektir. Her toplum kendi normalini bulması gerekir ama >2.7 genel olarak direnç kabul edilir.
QUICKI	$1 / \left[\frac{\text{log(açlık ins (}\mu\text{U/mL)} + \text{log (açlık gluk (mg/dl))}}{\text{log(açlık ins (}\mu\text{U/mL)} + \text{log (açlık gluk (mg/dl))}} \right]$	Basit-ucuz	Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda testin duyarlılığı azdır.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam arttıkça insülin duyarlılığı artar.
Matsuda indeksi	$10000 / \sqrt{[\text{açlık gluk x açlık ins} \times (\text{ortalama gluk x ortalama ins})]}$	OGTT'den türetilir. ilave test gerektirmez. Kas ve karaciğer insülin direncinin bir arada değerlendirir.	Diyabetik hastalarda sonuçlar güvenilir değildir.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam küçüldükçe insülin direnci artar.

İNSÜLİN DİRENCİ VE TANI YÖNTEMLERİ

OGTT	75 gram glukoz öncesi ve takiben 30-60-90-120 dk glukoz (bazen beraberinde insülin) ölçümü	Diyabet tanısında da kullanılır.	İncretin etkisi, barsaklardan emilim gibi faktörler sonucu etkiler.	Klinik araştırmalar ve rutin insülin ölçümü yapmaksızın günlük pratikte	Pik insülin cevabı ne kadar yüksekse veya egrisi altında alan hesaplandığında ne kadar yüksekse direnç lehinedir.
Çok örneklemlili intravenöz glukoz tolerans testi	Glukozun füzyonunu takiben belirli dakikalarda glukoz ve insülin ölçümü	Klemp tekniği gibi sabit glukoz aralığı periyodu gerektirmez (test daha basittir). Beraberinde beta hücre fonksiyonu da değerlendirilmiş olur.	Özel bilgisayar programı ve deneyimli personel gerektirir.	Vaka sayısı az klinik araştırmalarda	Komputerize sistem aracılığı ile yorumlanır.
İnsülin supresyon testi	Somatostatin infüzyonu ile endojen insülin ve glukoz sekresyonu baskılanır. 3 saat süre ile glukoz ve insülinin füzyonu. Testin son 30 dakikasında her 10 dakikada bir şeker ve insülin ölçümü.	Sabit bir infüzyon hızı vardır, klemp gibi ince ayar gerektirmez.	İnsülin düzeylerinin sabit değerlerde olduğu ve endojen üretimin baskılandığı farzediliyor. Kas insülin duyarlılığını gösterir. Glukozürinin varlığı sonuçları etkiler.	Klemp yerine de kullanılabilir. Klemp görece kısmen daha pratik olduğundan vaka sayıları biraz daha fazla araştırmalarda kullanılabilir.	Plato (sabit) şeker düzeyi elde edildiğinde daha düşük şeker değerleri duyarlılığı gösterir.
Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği	Aynı anda glukoz ve insülin infüzyonu ile sabit şeker düzeyini koruma. Dolayısıyla infüzyon edilen glukoz duyarlılığın bir göstergesi	Doku glukoz kullanımını doğrudan ölçülüyor.	Suprafizy, insülin dozu kullanılıyor. Farklı infüzyon oranlarında farklı sonuçlar veriliyor. Zaman alıcı, özel ekipman ve maliyet ister.	Altın standart kabul edilir. Az vakalı araştırmalarda kullanılır.	M= mg glukoz/kg-dk Duyarlılık arttıkça "M değeri" yüksek çıkacaktır.

İNSÜLİN DİRENCİ VE TANI YÖNTEMLERİ

İnsülin ölçümünde kullanılan kitlerde aynı kan örneği için farklı rakamsal değerler (2 misline kadar fark) elde edilebilmektedir, dolayısı ile özellikle klinik çalışmalarda farklı zaman periyodlarındaki ölçümlerde aynı kitin kullanılmasına özen gösterilmelidir (aynı çalışmada farklı kitlerle ölçüm yapılmamalı). Aşık diyabeti bilinmeyen vakalarda herhangi bir insülin direnci testi uygulamadan önce kişinin glukoz tolerans durumu bilinmelidir. Uzun zamana yayılan klinik araştırmalarda ölçülen insülin dirençlerinde aradan geçen zamanda glukoz intoleransının gelişip gelişmediği mutlaka değerlendirilmelidir.

İnsülin direnci çalıştayının tanı yöntemleri ile ilgili çalışma grubunun vermek istediği üç temel mesaj şudur:

1. İnsülin direnci ile ilgili yukarıda bahsedilen testlerin klinik araştırmalarda kullanılması uygundur.
2. Yukarıda geçen testlerin günlük poliklinik ortamında kullanılması, hasta tedavi ve takibine yön vermesi uygun değildir.
3. Obezite pratikte en önemli insülin direnci nedenidir, ama bilinmelidir ki obezite insülin direncine neden olur, İD nedeni ile obezite gelişmez.

Referanslar

1. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret et al. How can we measure insulin sensitivity and resistance Diabetes Metab 37: 179-188, 2011.
2. Borai A, Livingstone C, Kaddam I et al. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. BMC Med Res Method 11.158-168,2011.
3. Dube S, Errazuriz I, Cobelli C et al. DiabetMed 30: 664-667, 2013.
4. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab. 294: E15-E26, 2008.
5. Semple RK. How does insulin resistance arise, and how does it cause disease ? Human genetic lessons. Eur J Endocrinol 2016 (Baskıda)

İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları 3 grupta incelenebilir.

A. Prereseptör bozukluklar

- İnsülin hormon molekülünde polimorfizm ve mutant insülin
- İnsülin antikoru

B. İnsülin reseptör bozuklukları

- Reseptör mutasyonu
- Reseptöre karşı antikor

Postreseptör bozukluklar

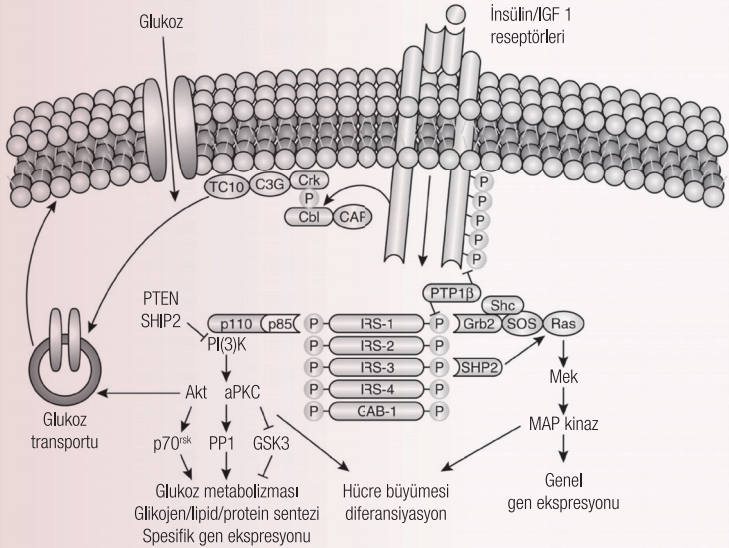
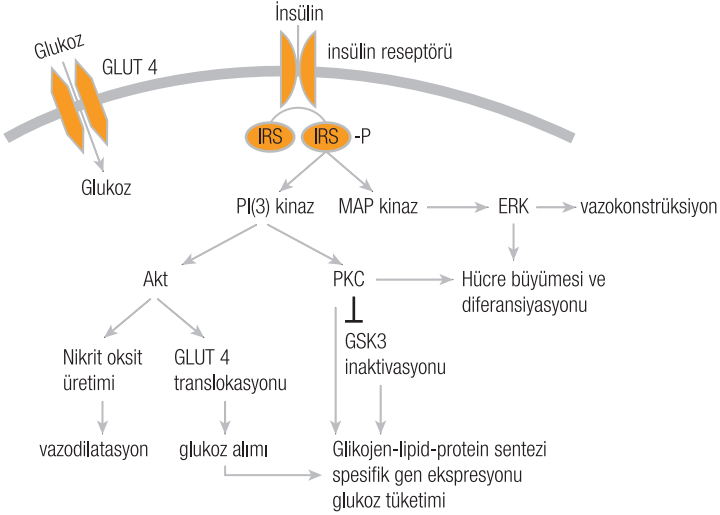
- Sinyal ileti sisteminde defektler (İnsülin Reseptör Substrat (IRS) fosforilasyon ve defosforilasyon bozuklukları, adipokin ve proinflamatuvar sitokinler, Nükleer faktör kappa-B (NFkB) ve İnhibitör kappa beta kinase (IKK) aktivite bozuklukları, mitokondrial reaktif oksijen ürünleri artışı)
- GLUT4 mutasyonları
- Diğerleri

İnsülin reseptörü 2 alfa ve 2 beta subunitten oluşmaktadır. İnsülinin bağlanması sonrası insülin hücre içi sinyal ileti sistemini başlatmaktadır. İnsülinin reseptöre bağlanması, alfa subünitte konformasyonel (yapısal) değişikliğe neden olarak beta subünitin tirozin kinaz aktivitesi kazanmasını sağlar. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi hem insülin reseptöründe diğer tirozin rezidülerinin otofosforilasyonuna hem de sitoplazmadaki inaktif IRS'lerin tirozin rezidülerinin fosforlanarak aktif hale geçmesine neden olur. Bugün için bilinen 4 adet IRS subtipi (IRS1, IRS2, IRS3, IRS4) vardır. IRS1 ve IRS2 insülin direncinin oluşmasında etkili olan ve en çok araştırılmış subtiplerdir.

Tirozin rezidülerinin fosforlanması sonucu aktif tirozin kinaz haline geçen insülin reseptörü, sitoplazmadaki inaktif IRS1-4'leri tirozin rezidülerinden fosforlayarak aktiveleştirir. Aktif IRS'ler hücre içinde 2 farklı sinyal yolağının akışını tetikler. Bunlar fosfoinositol-3 fosfat (PI3K) ve Ras-Mitojen aktive Protein (MAP) Kinaz yolağıdır (Şekil 1).

İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Şekil 1. İnsülinin hücre içi etkileri ve sinyal yolları



Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

PI3K yolağı: Tirozin rezidülerinden fosforlanmış IRS1 ve IRS2 aktiftir ve PI3K'ı fosforlayarak aktiveleştirir. Bu yolak hücre içinde nükleusa kadar giden yollar ile (Akt, mTORc, vb) insülinin metabolik etkilerini oluşturur. Farklı hücrelerde bir miktar değişiklikler olmakla birlikte protein sentezi, lipogenez ve glikojen sentezinin uyarılması, glukojenoliz ve glukoneogenezin inhibisyonu, proliferasyonun ve diferansiyasyonun uyarılması, otofajinin inhibisyonu ve Nitrik Oksit (NO) sentezinin artması bu yolla ilgili mekanizmalardır. Hücre zarından glukozu alarak hücre içine taşıyan glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT) hücre yüzeyine taşınarak glukozun hücre içine alınması ve hücre içinde enerji kaynağı olarak kullanılması da bu yolağın uyardığı ve yürüttüğü en önemli mekanizmalardan birisidir.

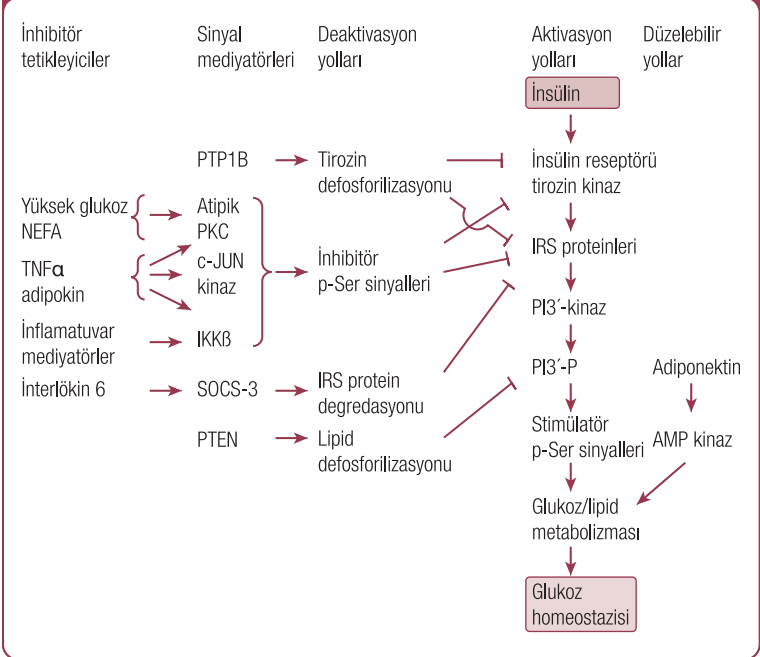
Ras-MAPK yolağı: Aktive olmuş insülin reseptörü sayesinde aktiveleşen IRS'ler Ras (küçük GTPaz) molekülünü fosforlar ve aktif hale geçirir. Ras daha sonra mitojen aktive protein (MAP, MAPKinaz, MAPKinazKinaz) gibi moleküllerin ardışık olarak fosforlanmasına yol açarak aktiveleştirir ve c-Jun gibi transkripsiyon faktörlerini aktiveleştirerek bunların nükleusa geçmesini ve proliferasyon ile ilgili mekanizmaları başlatmasını sağlar. Bu yolak insülinin farklı hücrelerde (düz kas gibi) mitojenik ve vasküler etkilerini oluşturur. Bu etkilerle hücre büyümesi ve farklılaşması da sağlanmış olmaktadır.

Hücre içinde hiperglisemi ve hiperlipideminin (glukolipotoksisite) neden olduğu seramid yükselmesi ve serbest oksijen radikallerinin artması uzun zincirli yağ asitlerinin artmasına ve diaçil gliserol üretiminin (DAG) oluşumuna neden olmaktadır. Bu DAG, protein kinaz-C'nin (PKC) farklı subtiplerini aktive ederek (PKC-Beta, PKC-delta, PKC-teta), IRS'lerin serin/threonin aminoasitlerinden fosforlanmasına sebep olur. Bu fosforlanma, hücre içi sinyal iletimini duraksatır. IRS1 ve IRS2'deki tirozin fosforilasyonundaki herhangi bir bozukluk alt sinyal yollarında iletimin engellenmesine

İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

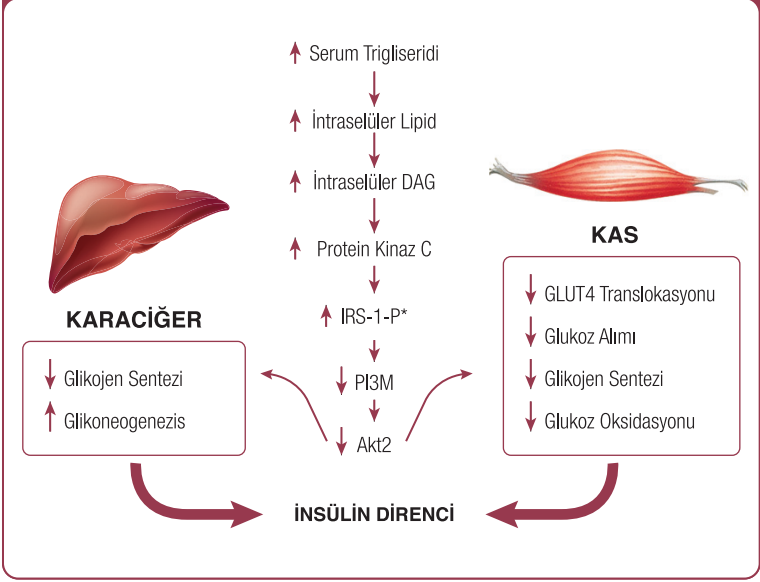
neden olur. Bunlardan birisi glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen forkhead/winghead helix transcription factor O (FOXO) yolağıdır. IRS1 ve IRS2 normalde stoplazmada Foxa2, Foxo1 transkripsiyon faktörlerini inhibe ederler ve böylelikle karaciğerdeki glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol ederler. IRS yolağındaki zayıflama öncelikle Foxo1 üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olur ki bu durumda glukoneogenez ve lipogenez artar. Sonuç olarak, insülin direnci bu yolla hepatik steatoza neden olmaktadır. İD'deki daha ciddi bozukluklar IRS1 ve IRS2'nin hem Foxo1 üzerinde hem de Foxa2 üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasına neden olur. Bu durumda lipid oksidasyonunda ve ketoasit oluşumunda da artış gözlenir. Gerek hiperglisemi gerek insülin karşıt hormonları da karaciğer üzerinde aynı yolağı kullanarak insülin direncine sebep olmaktadır. Bunun dışında hiperglisemi ve

Şekil 2. Çevresel faktörlerin insülin direnci oluşumundaki etki mekanizmaları



İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Şekil 3. Karaciğer ve kasta insülin direnci oluşumunun mekanizmaları



hiperlipidemi doğrudan alım veya giriş fazlalığı nedeni ile de benzer etkilere neden olurlar (substrat hipotezi). Sonuçta glukoneogenesis ile lipogenesis artmaktadır (Şekil 2).

Kas dokusunda ise, IRS1'in serin/threonin fosforilasyonu PI3K'nın inaktif hale geçmesine neden olur ve GLUT4'lerin stoplazmadan kas membranına transportu engellenir. Bu durumda kas hücresine glukozun girişi gerçekleşemez ve kas hücre içinde glukoz kullanımı ile glikojen sentezi engellenmiş olur. Glukozun kullanılmaması serbest yağ asitlerinin kasa geçişini ve enerji kaynağı olarak kullanımını artırdığı gibi GLUT4 transportunu engelleyerek insülin direncini artıran bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır (Randle siklusu). Bu süreçte DAG birikir ve buna bağlı olarak PKC-teta kas hücresinde aktifleşir. Bu olaylar zinciri kas kitlesinde yağlanmaya, dejenerasyona ve hipotrofiye neden olur. İnsülin direnci bu durumda artarak devam eder (Şekil 3).

Son yıllarda özellikle egzersiz sonrası kas hücrelerinden birtakım miyokinlerin salgılandığı ve metabolizma üzerinde etki gösterdiği gösterilmiştir. Egzersiz sonra kas hücresinden salgılan IL-6, makrofajlardan salgılananın aksine anti-inflamatuvar ve insülin hassasiyetini artırıcı etki göstermektedir. IL-6 kas hücresinden glukojen depolarının azalması sonucu Ca/nuklear faktör of activated T-lymphocytes (NFAT) ve Glycogen /p38 mitojen activated protein kinaz (MAPK) aracılığı ile salgılanır ve parakrin, otokrin ve endokrin etki ile insülin etkinliğini artırır. IL-6 kendi reseptörü olan IL-6 reseptör (glikoprotein 130) bağlanarak AMPK (AMP kinaz) ve PI3K yolağını aktiveştirerek glukozun hücre içine alınmasını ve yağ oksidasyonunu artırır. Kas dokusundan salgılanan diğer myokinler arasında IL-15 ve IL-8 kas dokusu ve yağ dokusu arasındaki iletişimi sağlar. Kas kitlesinde azalma veya sedanter yaşam kas hücrelerinden salgılanan bu miyokinlerde eksikliğe neden olarak insülin direncinin artmasına neden olur.

Referanslar

1. Guo s. Insulin signaling, resistance and metabolic syndrome insights from Mouse models into disease mechanisms. Journal of Endocrinology. (2014) 220, T1-T23
2. Samue VT, Shuman GD. Integrating mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. Cell (2012) 148(5): 852-871.
3. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. Journal of Clinical Investigation. (2000) 106, 171-176.
4. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften T. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. Lancet. (2005) 365, 1333-1346.
5. Pedersen BK, Metabolic responses and unique environmental adaptations. Muscles and their myokines. Journal of Experimental Biology(2011) 214, 337-346.

İNSÜLİN DİRENCİNDE PRİMER DEFECT; KASTADIR, KARACİĞERDEDİR, YAĞ DOKUSUNDADIR...

İnsülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastaların birinci derece yakınlarında İD daha sık görülür. Bu durum genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca aşırı beslenme ve sedanter yaşam gibi çevresel faktörler de insülin direnci gelişimine yol açan faktörler arasındadır. Aşırı beslenme veya metabolizma bozuklukları sonucu dolaşımda artan serbest yağ asit düzeyleri (lipotoksisite) ve hiperglisemi (glukotoksisite) de insülin direncini başlatan ve devam ettiren faktörlerdir. Tip 2 diyabeti gelişimi sürecinde insülin direncinin önce hangi dokuda başladığını saptamak kolay değildir.

Obezite İlişkili İnsülin Direnci

Tip 2 diyabetli bireylerin çoğu obezdir. Obezite özellikle adipoz dokuda aşırı yağ depolanması ve bunun sonucunda inflamatuvar bir sürecin başlaması ile karakterizedir. Adipoz dokuda ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu ile dolaşıma serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Dolaşımda aşırı artan serbest yağ asitleri kas, karaciğer, kalp gibi dokular tarafından alınmaktadır. Yüksek düzeylerde serbest yağ asitleri bu dokularda lipotoksisite gelişimine neden olmaktadır. Lipotoksisite lipid ara ürünlerinin aracılığı ile insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve insülin direncine neden olmaktadır. Obezite ilişkili insülin direncinin lipotoksisite ve inflamasyon ile oluştuğu düşünülmektedir.

Yağ Dokusu İnsülin Direnci

Yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri kas ve karaciğerde insülin direnci oluşturmakta ve pankreasta beta hücre fonksiyonunu bozmaktadır. Bu teoriye göre özellikle obezite ile ilişkili insülin direncinin primer bölgesinin yağ dokusu olduğu iddia edilmektedir. Adipöz doku miktarının artması insülin direnci gelişiminde önemlidir. Lipodistrofiler gibi adipöz doku eksikliği olan olgularda da insülin direnci izlenmesi ve yapılan çalışmalar, insülin direncinin, organizmanın “yağ dokusu depolama kapasitesi yetersizliği” sonucu

İNSÜLİN DİRENCİNDE PRİMER DEFECT; KASTADIR, KARACİĞERDEDİR, YAĞ DOKUSUNDADIR...

geliştğini düşündürmektedir. Adipöz doku fazla enerji alımının önünde bir tampon olarak görev yapar. Beyaz adipöz doku, alınan fazla enerjiyi bir noktaya kadar normal şekilde depolar. Belirleyicisi bilinmeyen bir sınır noktadan sonra adipöz dokuda depolanma yetersiz kalabilmektedir. Bu durumlarda fazla yağ periferik yönlenebilir ve kas ve karaciğerde yağ birikimi izlenmektedir. Bu koşul ise ektopik yağlanma olarak tanımlanmaktadır. Farklı havuzlarda bulunan yağ dokusunun, yağ asidi metabolizmaları ve metabolik etkinlikleri farklıdır. Plazma non-esterifiye yağ asitlerinin (NEFA) yüksekliği ektopik adipöz doku yağ depolarının miktarı ile ilişkilidir. Ektopik yağ dokusunda yerleşimli adipozitler olgunlaşmamış ve küçüktür. Proinflamatuvar sitokin salınım kapasiteleri de yüksektir. Fazla kalori alımı ile ektopik yağ birikimi arasında sıkı bir ilişki vardır. Ektopik yağ depolanması kas ve karaciğer dokusunda insülin direncine sebep olur.

Karaciğer İnsülin Direnci

İnsülin direnci bazı bireylerde ilk olarak karaciğerde başlayabilir. Endojen veya ekzojen kaynaklardan karaciğere gelen yağlar hepatik yağlanmayı artırarak insülin direncini başlatabilmektedir. Fruktoz ve şekerli içeceklerin fazla tüketilmesi sonucunda da hepatostatoz, insülin direnci ve ileri dönemlerde tip 2 diyabet gelişebilmektedir.

İskelet Kası İnsülin Direnci

İskelet kası glukoz metabolizmasında çok önemlidir ve postprandiyal durumda insülinle uyarılmış glukoz uzaklaştırılmasının yaklaşık %80-90'ını sağlar. Bu nedenle insülin direnci bölgelerinden biri olarak iskelet kası ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Obezitenin neden olduğu insülin direnci faktörünün ortadan kaldırılması için her iki ebeveyni de tip 2 diyabetli olan hastaların zayıf normal glukoz toleranslı çocuklarında iskelet kası İD çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda insülin etkisindeki bozukluğun primer

İNSÜLİN DİRENCİNDE PRİMER DEFECT; KASTADIR, KARACİĞERDEDİR, YAĞ DOKUSUNDADIR...

olarak iskelet kasında olduğu ve glikojen sentez yolağını kapsadığını ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda dikkat çeken diğer bir unsur bu bireylerde açlıkta var olan veya çalışma sırasında oluşturulan hiperinsülinemisine rağmen hepatik glukoz çıkışının baskılanmaması ve dolaşımda yüksek olarak bulunan yağ asit seviyeleridir. Bu bulgular bu bireylerde aynı zamanda hepatik ve adipoz doku insülin direncinin varlığını da düşündürmektedir.

İskelet kasında lipidle uyarılmış insülin direncinin önemi fazladır. Kas hücreleri içerisindeki toksik lipid metabolitleri kas dokusunda ki insülin direnci patogeneğinde önemli rol oynar. Adipoz dokudan artan lipoliz sonucu dolaşıma geçen ya da gıdalarla fazla miktarda alınan yağ asitleri insülin direncini tetikleyebilirler. Çalışmalarda akut ya da kronik şekilde lipid maruziyetinin kas dokusunda insülin direncini tetikleyebildiğini göstermiştir. İskelet kası çalışmalarında incelenen bireyler her ne kadar zayıf da olsalar bebeklik döneminden itibaren ebeveynleri ile benzer beslendiklerine göre yağlı beslenmenin yol açmış olabileceği lipotoksitenin adipozit-karaciğer-iskelet kası insülin direncini tetikleyici etkisi ekarte edilemez.

Pankreas Etkilenimi

Daha önce bahsedilen diyabeti olmayan ancak diyabete yatkın bireylerdeki insülin direnci çalışmaları Tip 2 diyabet gelişiminde en erken bozukluğun İD olduğunu, insülin eksikliğinin daha sonra geliştiğini göstermiştir. Ancak yine de diyabet gelişimi için progresif pankreas beta-hücre kaybı gerektiği unutulmamalıdır. Son yıllarda beta hücrelerinde gelişen fonksiyon kaybından ve beta hücre ölümünden lipotoksiste ve inflamasyonun sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak literatürdeki insan çalışmaları insülin direncinin primer olarak nerede başladığından çok daha sonraki evreleri ile ilişkilidir ve farklı sonuçlara varabilmektedir. İlk defekti belirlemek

İNSÜLİN DİRENCİNDE PRİMER DEFİKT; KASTADIR, KARACİĞERDEDİR, YAĞ DOKUSUNDADIR...

en azından insanlarda řu an için mümkün değildir. İnsülin direncinin birçok farklı sebebi mevcuttur. İlk bozukluğun yeri bireysel farklılık gösterebilir. Kas, adipoz doku ya da karaciğer ilk etkilenen bölge olabilir.

İNSÜLİN DİRENCİNDE PRİMER DEFİKT; KASTADIR, KARACİĞERDEDİR, YAĞ DOKUSUNDADIR...

Referanslar

1. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013 March; 7(1): 14-24
2. Defronzo R.A., Tripathy D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. Diab Care 2009; 32 (Supp 2): 5157-5163
3. Ritter O., Jelenik T., Roden M. Lipid-mediated muscle insulin resistance: different fat, different pathways? J Mol Med 2015; 93:831-843
4. Deer J., Koska J., Ozias M., Reaven P. Dietary models of insulin resistance. Metab Clin Experimental 2015; 64: 163-171
5. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2014 June 5; 510(7503): 84-91.
6. Sharma R.B. and Alonso L.C. Lipotoxicity in the Pancreatic Beta Cell: Not Just Survival and Function, but Proliferation as Well? Curr Diab Rep. 2014 June; 14(6): 492.
7. Otero Y.F., Stafford J.M. , McGuinness O.P. Pathway-selective Insulin Resistance and Metabolic Disease: The Importance of Nutrient Flux. J Biol Chem 2014; 289 (30): 20462-20469

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Bilinen en güçlü anabolik hormon olan insülin önemli bir metabolik düzenleyicidir. İnsülin bir yandan glikojen, lipid ve protein sentezinde yer alan enzimlerin ekspresyonunu artırırken, diğer yandan da bu moleküllerin yıkımından sorumlu enzimleri bloke ederek glukoz, aminosit ve yağ asitlerinin depolanmasını sağlar. İnsülinin hücre düzeyindeki etkileri ilgili bölümde de özetlendiği gibi, insülin reseptörünün (İR) aktivasyonu ile başlar. Ardından devreye giren sinyal yolağı nutrient metabolizması, mitokondri biyosentezi, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonu gibi pekçok olayı düzenler. Obez olgular-da İD ile hipergliseminin ilişkisini gösteren ilk çalışmalar, hiperinsüline-minin kardiyovasküler sonuçlarına da dikkat çekmeye başlamıştır. Bugün için, insülinin sadece metabolik değil, aynı zamanda bir endok-rin hemodinamik düzenleyici olarak çeşitli kardivasküler etkileri oldu-ğunu gösteren ve İD ile artmış kardiyovasküler (KV) risk arasındaki ilişkiyi kanıtlayan pekçok çalışma bulunmaktadır. Bu bölümde İD'nin yol açtığı metabolik ve KV risk özetlenmiştir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde (ölümcül olan ve olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olan ve olmayan inme) risk oluşturduğu kabul edilen majör faktörler yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, diabetes mellitus ve sigara olarak tanımlanmıştır. Bunlara ilave olarak bazı biyolojik gösterge-ler (hs-CRP, ApoB, kreatinin veya eGFR mikroalbuminüri), subkli-nik kardiyovasküler hastalık ölçütleri (Bacak kol indeksi, koroner arter kalsifikasyon skoru ve karotis intima medya kalınlığı), aile öyküsü ve kardiyovasküler fitness derecesi de KV risk değerlendirilmesinde yardımcı olarak kabul edilmektedir.

Kardiyovasküler hastalık hastalık gelişiminden çoğunlukla tek bir major risk faktörünün değil, birden fazla risk faktörünün birlikte sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, yüksek KV riskin metabo-lik sendrom (MS) tanımını kullanılarak vurgulanması ve KV risk ile insülin direnci ilişkisinin ortaya koyulması büyük önem taşımaktadır.

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

MS'un karakteristik özellikleri abdominal obezite, aterojenik dislipidemi (trigliserid yüksekliği, küçük LDL partikülleri, düşük HDL-kolesterol), kan basıncı yüksekliği, insülin direnci (glukoz normal veya yüksek), ve protrombotik/proinflammatuar durum olarak sıralanmaktadır. Metabolik sendromun farklı organizasyonlarca farklı tanımları olsa da, ortak olarak kabul edilen obezite ve yağ doku disfonksiyonu ile ilişkilendirilen insülin direncinin, endotel disfonksiyonu, protrombotik /proinflammatuar durum, glukoz regülasyonu bozukluğu, hipertansiyon ve dislipidemi üzerinden KV hastalık riskini arttırdığıdır. Tablo 1'de Adult Treatment Panel III ve WHO metabolik sendrom tanı kriterleri özetlenmiştir. Framingham Çalışması popü-

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Kriter	Değer
Adult Treatment Panel III* * Tanı için en az üç kriter pozitif olmalıdır. • Abdominal obezite • Trigliserid yüksekliği • Düşük HDL-kolesterol • Hipertansiyon • Yüksek açlık plazma glukozu	Kadın: >88 cm; Erkek: >102 cm ≥150 mg/dl Kadın: <50 mg/dl; Erkek: <40 mg/dl ≥130/85 mmHg ≥110 mg/dl
WHO* * Tanı için 1. gruptan en az bir ve 2. gruptan en az iki kriter pozitif olmalıdır. 1. İnsülin direncinin göstergeleri • Tip 2 diyabet • Bozulmuş açlık glukozu • Bozulmuş glukoz toleransı 2. Diğer • Antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya yüksek kan basıncı • Trigliserid yüksekliği • Düşük HDL-kolesterol • Obezite • Mikroalbuminüri	Açlık plazma glukozu: ≥126 mg/dl Açlık plazma glukozu: 100-125 mg/dl OGTT 2. saat glukozu: 140-199 mg/dl ≥140 mmHg sistolik veya 90 mmHg diastolik ≥150 mg/dl Kadın: <40 mg/dl; Erkek: <35 mg/dl BMI >30 kg/m ² ve/veya Bel/kalça oranı: Kadında >0.85; Erkek > 0.9 Albumin/kreatinin oranı: ≥20 µg/g veya idrarda albümin: ≥20 µg/dak

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

lasyonunda MS varlığının yeni ortaya çıkan KV olayların %25'ini belirlediği gösterilmiştir. Metabolik sendrom tanımının parametreleri içinde KV risk açısından en belirleyici olan tip 2 diyabetin varlığıdır. Bu durumda genel olarak kabul gören, tip 2 diyabetin, yaş, kan basıncı, total kolesterol ve HDL ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskile en anlamlı ilişkiyi gösteren faktörler olduğudur. KV hastalık gelişiminde risk oluşturan tüm faktörlerinin insülin direnci ile ilişkisini daha ayrıntılı olarak ele alalım.

Abdominal Obezite ve İnsülin Direnci İlişkisi

Beden kütle indeksi artışı ile beraber metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinin de arttığı net olarak ortaya koyulmuştur. Ancak, subkutan yağ doku miktarından ziyade, özellikle santral (visseral, abdominal, omental) yerleşimli yağ dokusunun (VAD) bu belirtilen risk artışından sorumlu olduğu bilinmektedir. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok adipokin ve TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1/IL-1Ra gibi sitokinleri salgılayan aktif bir endokrin organdır. Visseral adipoz dokunun hipertrofik disfonksiyonel adipozitlerinden İD ile ilişkilendirilen leptin ve rezistin salınımı artarken, insülin duyarlılığını arttıran adiponektin azalır. Visseral yağ dokusu lipolitik aktivitesi yüksektir ve buna bağlı olarak dolaşıma serbest yağ asitleri (FFA) salınımı artar. Bu yolla karaciğer, pankreas, böbrek, kas gibi organlara artan FFA akışı, ektopik yağ birikimini, lipotoksisteyi ve insülin direncini tetikler. Nonadipoz dokunun yüksek FFA miktarlarını metabolize etme ve kullanma kapasitesinin sınırlıdır. Bu nedenle yağ dışı doku ve organlarda FFA artışı mitokondriyal disfonksiyona ve nonoksidatif FFA metabolizmasının artışına, diacilgliserol ve seramidler gibi yan ürünlerin oluşumuna neden olur. Bütün bu değişimler lipotoksik etkiyle insülin duyarlılığındaki azalmaya katkıda bulunur.

Hipertrofik adipozitlerde artan hipoksi ve oksidatif stres, reaktif oksijen ürünlerinin artışını (ROS) tetikleyerek, adiposit ölümü, makrofaj infiltrasyonu ve sonuçta da TNF- α and interlökin (IL)-6

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

and monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 gibi inflammatuvar sitokinlerin artışına yolaçar. Ortaya çıkan bu düşük dereceli inflamasyon insülin direncini daha da artırır. Visseral adipoz doku içindeki hücrelerin %40'ına yakını makrofajlar oluşturmaktadır. Endoplazmik retikulum stresi ve protein katlanmasında ortaya çıkan bozukluklar, DNA hasarı ve tamirindeki yetersizlikler yine lipid peroksidasyonu ve ROS artışının sonucu gelişen diğer sorunlardır.

Abdominal obezlerde hipotalamo-pituitar-adrenal aksın işleyişi etkilenir ve kortizol salınımının diurnal varyasyonu bozulur. Visseral adipoz doku hem kortizolün etkilerine karşı daha duyarlıdır hem de kendisi kortizol üretme kapasitesine sahiptir. Sonuçta kortizol üzerinden adipogenez, lipoliz ve adipokin salınımı etkilenir ve insülin direnci artışına katkıda bulunur.

Visseral adipoz doku sempatik sinir aktivitesi artmıştır ve bu faktör lipolizi hızlandırarak sirkülasyona FFA akışını etkiler. Sempatik aktivite artışı ayrıca beyaz yağ dokunun, kahverengi yağ dokuya dönüşümünü de engeller. Hem FFA artışı hem de kahverengi yağ doku azalması insülin direncini artırır.

Sonuçta visseral obezitenin yukarıda özetlendiği şekilde, pekçok mekanizma üzerinden insülin duyarlılığını etkilediği bilinmektedir. Obezitenin insülin direnci üzerinden tip 2 diyabet, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, protrombotik durum ve endotel disfonksiyonu gibi komplikasyonlara yol açtığını gösteren yeterli düzeyde kanıt bulunmaktadır. Aşağıdaki bölümde bu kanıtlara kısaca değinilmesi amaçlanmıştır.

1. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet İlişkisi

T2DM'un temel fizyopatolojik özellikleri kas, karaciğer ve β -hücreleri glukoz duyarlılığında azalma ve insülin sekresyonundaki kompensatuvar artış ile karakterizedir. β hücre insülin üretiminin, yüksek

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

insülin direncine bağlı olarak artan insülin gereksinimini karşılayamaması, normal glukoz toleransının bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabete progresyonuna neden olur. İnsülin direnci ile ilişkili kas, karaciğer ve yağ dokuda intrasellüler lipid, ön planda da diacilgliserol (DAG) birikimi, bu dokuların insülin sinyalizasyon yolağını bozar ve insülinle uyarılmış glukoz transportunu engeller. Kas doku glukoz taşıyıcısı GLUT-4'ün membrane translokasyonu ve aktivitesi yetersizdir, bu nedenle glukoz tüketimi zayıflar. Ayrıca karaciğerde yine aynı nedenle glukoz alımı ve glikojen sentezi bozulur, glukoz üretiminde insülin bağlı supresyon zayıflar ve hepatik glukoz atılımı artar. Hepatik glukoneojenik proteinlerin ekspresyonuna saptanan artış bu verileri destekler niteliktedir. Bütün bu özellikler tip 2 diyabet gelişimine neden olur, diyabetik olguda ise hem açlık hem de toklukta hiperglisemisine katkıda bulunur.

2. Hipertansiyon ve İnsülin Direnci

İnsülin hemodinamik etkileri olan ve kardiyovasküler fonksiyonların endokrin regülasyonda rol oynayan bir hormondur. İnsüline bağlı vazodilatasyon, insülin direnci varlığında vazokonstrüksiyon yönüne kaymaktadır. Bunun yanı sıra, VAD artışı, RAS ve sempatik sinir sistem aktivasyonu ile arttırarak sodyum ve su tutulmasına neden olur ve intravasküler volüm artışı sonucu hipertansiyon meydana gelir. İnsüline bağlı glukoz alımı ile ortalama kan basıncının negatif korelasyon gösterdiği ve insülin direnci arttıkça sistemik vasküler direncin arttığı bildirilmiştir. İnsülin direnci olan obezlerde norepinefrinin kontraktıl etkilerine duyarlılık artmış ve klirensi azalmıştır. Endotel disfonksiyon sonucu ortaya çıkan NO azalması da yine vazodilatasyonu azaltarak kan basıncını yükseltir.

3. Dislipidemi ve İnsülin Direnci

İnsülin direncinde gözlenen ve yüksek derecede aterojenik potansiyel taşıyan dislipideminin üç komponenti bulunur: trigli-

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

serid artışı, HDL-kolesterol azalması ve küçük-yoğun LDL-kolesterol artışı. Kas ve karaciğer dokusunda ektopik DAG birikimi, proteinkinaz C aktivasyonu ve gelişen insülin direnci aterosklerotik dislipidemiden sorumlu temel defektlerdir. Karbonhidrat alımını takiben olması gereken fizyolojik kas glikojenezisi, yerini hepatik lipogenezis ve trigliserid sentezine bırakmıştır. Sonuçta trigliserid düzeyleri yükselir, HDL-kolesterol düşer ve LDL-kolesterolün trigliserid içeriği artarak küçük yoğun LDL ortaya çıkar.

4. Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörleri sekrete eden aktif bir endokrin organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. İnsülin direncinde, intrasellüler sinyal yolağının bozulması sonucunda L-Arginin transportu ve NO sentezi azalmaktadır. Aynı zamanda antioksidan kapasitenin azalması ve ROS'nin artışı da NO biyoyararlanımının azalmasına katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci endotel bağımlı vazodilatasyonu bozarak ve NE gibi vazokonstriktörlere duyarlılığı arttırarak KVH riskini arttırır. Voltaj bağımlı K⁺ iyon kanal aktivitesindeki uzun dönem değişiklikler sonucu gelişen ventriküler elektriksel remodeling, diyabetik kardiyak miyopatinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca, insülin direnci PI3K sinyalini de etki ederek uzamış QT ve aritmilere neden olmaktadır. İnsülin direnci ayrıca, kardiyak hipertrofi ve sol ventrikülün patolojik remodeline yol açmaktadır. Tüm bunların sonucunda ise, sadece aterosklerotik KVH değil, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm riski de artmaktadır.

5. Hiperkoagülabilité-Protrombotik Durum

İnsülin direnci; plazminogen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), koagülasyon sistem bileşenleri Faktör-VII, Faktör-VIII ve von-Willeb-

İNSÜLİN DİRENCİNİN KARDİYOMETABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

rand Faktör ve fibrinojen düzeylerini yükselterek hiperkoagülabileteye eğilim oluşturmaktadır.

Özetle, özellikle abdominal obezitenin tetiklediği insülin direnci major bir fizyopatolojik bozukluktur ve başta tip 2 diyabet olmak üzere, hipertansiyon, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabilete ve protrombotik duruma yol açmaktadır. Bütün bu faktörler ise ciddi bir kardiyovasküler hastalık riski oluşturmaktadır.

Referanslar

1. Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline. Journal of the American College of Cardiology
2. Goff et al. 2013 ACC/AHA Cardiovascular Risk Assessment Guideline. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.
3. Dubó S et al. Cardiovascular Action of Insulin in Health and Disease. Front Physiol. 2016 Mar 15;7:74.
4. John Beilby. Definition of Metabolic Syndrome. Circulation 2004;109:433-8.
5. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care. 1999 Sep;22(9):1462-70.
6. Lorenzo C et al. Insulin resistance, beta-cell dysfunction, and conversion to type 2 diabetes in a multiethnic population: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 2010 Jan;33(1):67-72.
7. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. Diabetes Metab Res Rev. 2006 Nov-Dec;22(6):423-36.

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Tedavi Yöntemleri

İnsülin direnci olan her hastanın tedavisine, **bireysel değerlendirme** sonrası karar verilmelidir.

A. Yaşam Tarzı Değişikliği (YTD): Etkin bir yaşam tarzı değişikliği, insülin direnci olan olguların diyabete geçişini yaklaşık %50 oranında azaltabilir (DPP ve Finnish Diabetes Prevention Study çalışmalarında risk azaltımı %58). İnsülin direnci tedavisinde asıl hedef, kilo kaybının sağlanması ve fiziksel aktivitenin artırılmasına odaklanmış yaşam tarzı değişikliğinin gerçekleşmesidir. Birey sigara içiyorsa sigaranın bırakılması gerekir. Uygulanan yaşam tarzı değişikliği programının, düzenli kontrollerle gerekli değişiklikler yapılarak 6 aydan uzun süre (mümkünse hayat boyu) sürdürülmesi önemlidir.

1. Tıbbi Beslenme Tedavisi
2. Egzersiz
3. Uyku düzeninin sağlanması

B. Farmakolojik Tedavi

C. Cerrahi Tedavi

A-1 Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisinde esas olan, beslenme düzeninin:

- Bireyin yaşına, cinsiyetine, fiziksel aktivitesine, yaşam şekli ve fizyolojik durumuna uygun olması,
- Bireyin gereksinimlerini yeterli ve dengeli bir şekilde sağlayabilecek tüm besin öğelerini kapsamaması,
- Lezzet ve uygulanabilirlik açısından birey tarafından kabul edilebilmesi,
- Vücut ağırlığını, 6-12 ay içerisinde (en az %3-5'i olmak üzere, %5-10'u) hedeflenen düzeye indirmesi ve sonradan korumayı sağlaması,
- Kişiye özgün planlanmış olmasıdır.

Beslenme programı beslenme alışkanlıklarını uzun dönemde de-

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

ğıştirecek şekilde olmalı, kısa dönemli (şok) programlar uygulanmamalıdır.

KALORİ DÜZENLEMESİ

- İnsülin direnci olan bireylerin çoğu fazla kiloludur ve sağlanacak kilo kaybı insülin duyarlılığını artırır. Bu nedenle beslenme programının en önemli hedefi, kilo fazlalığı olanlarda **kilo kaybına yol açacak** kalori düzenlemesi olmalıdır.
- Bireyin 3 günlük gıda alımından ortalama günlük kalori alımı hesap edilmeli ve günlük enerji alımı ortalama 400-600 kcal azaltılarak, haftada 0.5-1 kg ağırlık kaybı hedeflenmelidir.
- Mümkün olduğunca düşük kalori (en az bazal metabolizma hızı düzeyinde) içeren beslenme programları ile uzun sürede kilo kaybı sağlanmalıdır.
- Çok kısıtlanmış kalorili veya çok hazırlık ve masraf gerektiren beslenme programlarının birey tarafından uzun süre uygulanmasının mümkün olmadığı hatırlanarak, böyle programları uzun süreli öneri olarak sunmamak gerekir.

PROTEİN

- Total kalori alımının **%20-35'i proteinden alınmalıdır**. Glomerüler filtrasyon hızı belirgin düşük, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda bu oran daha düşük olmalıdır. Çünkü fazla protein alımı fosfor yükünü arttırarak asidoza neden olur ve insülin direncini artırır.
- Toplam proteinin %30-40'ı hayvansal proteinlerden karşılanmalıdır.
- Proteinin yeterli miktarda alınması tokluk hissi sağlaması ve yağsız vücut kitlesinin korunması açısından önemlidir. Proteinden zengin veya protein temelli beslenme önerilmemelidir.

YAĞ

- Günlük enerji miktarının **%25-35'i yağlardan alınmalıdır**.

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Yağ oranı %35'in üzerine çıktığı zaman satüre yağ alımı artarak LDL-kolesterol artışı olur.
- Yağ oranı %25'in altına düştüğünde ise, trigliserid yükselebilir ve HDL-kolesterol düşüklüğü gelişebilir (yani çok düşük yağlı diyetler aterosjenik dislipidemi artırabilir).
- Tekli doymamış yağ asitlerinin (zeytin yağı, fındık yağı, soya yağı, kanola yağı) kullanımı, aterosjenik dislipidemi düzelttiği için faydalı olabilir.
- Çoklu doymamış yağ asitlerinin de (esas olarak balık) benzer kardiyoprotektif etkileri vardır.
- Bu nedenle dengeli beslenme programındaki yağ içeriğinde, doymuş yağ asit oranı %10'un altında, çoklu doymamış yağ asitleri yaklaşık %10 ve tekli doymamış yağ asitleri de %10-15 oranında olmalıdır.
- Günlük kolesterol miktarı <300 mg olmalıdır.
- Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) emilimi olumsuz etkilenebileceğinden yağ oranı çok azaltılmamalıdır.
- Oda ısısında katı olan yağlar mümkün oldukça tüketilmemelidir.

KARBONHİDRAT

- Günlük kalori alımının %50-65'i karbonhidrattan oluşmalıdır.
- Yüksek glisemik indeksi olan gıdalar (pirinç, patates gibi) yerine düşük glisemik indeksi olan gıdalar (meyve ve sebzeler) tercih edilmelidir.
- Şeker gibi basit karbonhidratların tüketimi total kalorisinin %10'dan az olmalıdır. İnsülin dirençli hastada diyabet gelişirse, glisemik indeksi yüksek gıdalar daha da azaltılmalıdır.
- Basit karbonhidratlar yerine, kuru baklagiller, tam tahıl ürünleri ve bulgur gibi kompleks karbonhidrat içeren besinler tüketilmelidir.

LİF

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Günlük tüketilmesi gereken posa miktarı 1000 kaloriye karşılık 14 g'dır.
- Hastalar lif oranı yüksek olduğu için işlenmiş tahıl (beyaz pirinç, beyaz un gibi) yerine tam tahıllı gıdalar (esmer pirinç, tam tahıl ekmeği gibi) seçilmelidir.
- Lifli gıdanın tercihen fazla alınması, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser riskini ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltır.

DİĞER BESİN ÖĞELERİ

- Sodyum; günlük önerilen miktar 100 mEq'dan azdır (2.3 g sodyum veya 6 g sodyum klorür). Daha fazla alındığında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk oluşturur.
- Vitaminler; dengeli beslenme programında vitamin ve mineral yetersizliği oluşmaz. Ancak kadınlar için 1200 kcal, erkekler için 1500 kcal'den düşük beslenme programlarında ek multivitamin kullanımına gereksinim duyulabilir.
- Günlük sebze-meyve alımı olağan sınırlarda olan hastaların vitamin takviyesine gereksinim duymayacakları da unutulmamalıdır.

BESİN TİPİ TERCİHLERİ

- Dengeli beslenme programında bireyler 2.5 porsiyon sebze ve 2 porsiyon meyve (her seferde 100 gr.'ı geçmemek üzere) tüketmelidir. Meyve ve sebze zengin lif, vitamin ve mineral içeriği ve düşük glikemik indeksi olan karbonhidrat grubundandır. Yüksek miktarda tüketilmesi glikemi regülasyonunu bozar ve kilo artışına neden olur.
- Meyve olarak: Yeşil elma, yerli muz, şeftali, nektarin, çağla, kayısı, armut, erik, ayva tercih edilmelidir. Meyvelerin çok şıralı olanlarından (kavun, karpuz, üzüm, Trabzon hurması, yaş incir vb) kaçınmak gerekir.
- Kabuklu kuru yemiş ve kurutulmuş meyveler: Zamanı, miktarı

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

ve kalorisi dikkate alınarak az miktarda tercih edilebilecek besin öğelerindendir.

- **Tahıllar:** Bireyler tahılların en az yarısını tam tahıl almalıdır. Rafine tahıllarda (beyaz pirinç, beyaz ekmek, rafine ve tatlandırılmış kahvaltılık gevrek gibi) işlendiği için lif, demir ve B vitaminlerinden fakirdir. Zenginleştirilmiş tahıl ürünlerinde demir ve B vitamini eklenmiştir ama çoğunda lif yoktur.
- **Bireye özel günlük hesaplanmış kalori ihtiyacı esas olmak üzere** erkeklerde en fazla 6 dilim (her öğün 2 dilim), kadınlarda en fazla 5 dilim tam tahıllı ekmek olarak önerilir. 1 dilim ekmek=25 gr ağırlığında tam tahıl ekmeğidir. Ceviz, kakao, ayçekirdeği, patates gibi kalorili besinlerle zenginleştirilmiş olmalıdır.
- **Süt ve süt ürünleri:** Dengeli beslenme programında 3 su bardağı süt ürünü (süt, peynir, yoğurt ve kefir gibi) bulunmalıdır. Protein, kalsiyum, D vitamini ve potasyum açısından zengindirler.
- **Et ve et ürünleri:** Günlük 2-3 porsiyon tüketilmelidir. Et, deniz ürünleri, yumurta, bakla, bezelye, fındık ve tahıl tohumu proteinden zengin besin öğeleridir. Kırmızı yağlı et ve işlenmiş et ürünü (hot dog gibi) yerine yağsız et tercih edilmelidir. Haftada 2-3 porsiyon yağlı balık tüketilmelidir.
- **Tatlandırıcılar:** Şu ana kadar insanlarda tatlandırıcı ile ilgili yan etki bildirilmemesine rağmen, uzun dönem güvenlik sonuçları elimizde yoktur. O nedenle genel olarak tatlandırıcı kullanmak önerilmemektedir. Ancak basit şekerden vazgeçilemiyorsa günlük 8-10 taneyi geçmeyecek şekilde kullanılabilir.

SIVI

- Kilo kaybettirme programlarına dahil edilen hastalarda, günlük yeterli sıvı alınmalı ve 1-1,5 litresi sudan karşılanmalıdır. En faydalı sıvı sudur. Kalp, böbrek yetmezliği olanlarda sıvı alımı kısıtlanabilir.
- Gazlı ve gazsız meşrubatlar ve diğer tatlandırılmış içecekler

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

(meyve suyu gibi) tüketilmemelidir. Hazır meyve suları yerine taze sıkılmış meyve suları (glisemik indeksi yüksektir!) tercih edilmeli ama bundan daha iyisi meyveyi bütün olarak posasıyla tüketmektir. Günde 20 ml doğal maden suyu tüketilebilir.

- Alkol, uygun lipid profili olmak koşulu ile aç olmamak kaydıyla, nöropati ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yokluğunda, kadınlarda günlük en fazla 1 birim, erkeklerde 2 birim olacak şekilde tüketilebilir. Bir birim içki 8 g /10 ml alkol içerir. (1 birim içki= 250 ml bira, 80 ml kırmızı şarap, 120 ml beyaz şarap, 25 ml rakı, votka veya viski). Kilo fazlalığı ve obezite varsa önerilmez.

ÖĞÜN DÜZENİ

- Dengeli beslenme programı 4-6 öğünden oluşmalıdır. Öğünler arasında en az 3-4 saat olmalıdır.
- Sık aralıklarla beslenme, bir sonraki öğünde fazla yemeyi önler, daha geç acıkmaya ve bir sonraki öğünde daha az besin alınmasına neden olur.
- Akşam öğününü geciktirmemek, kalori ve içeriğinin uygun olması kilo vermeyi kolaylaştırabilir.

GENEL OLARAK DİKKAT EDİLMESİ

GEREKEN NOKTALAR

- Etkin kilo kaybının sağlanması için kalori kısıtlaması, uygun fiziksel aktivite ve motivasyonun birlikte devamı gereklidir.
- Kilo kaybı sağlandıktan sonra korunması için motivasyonun devamı ve fiziksel aktivitenin sürdürülmesi önemlidir.
- Kardiyovasküler ve diyabet risklerinin azaltılması için en gerçekçi tedavi yaşam tarzı değişikliğidir. Bu tedavi gerçekleştirilemezse uygun farmakolojik tedavi verilebilir.
- Bitkisel kaynaklı ve/veya diğer besin takviyeleri kullanılmamalıdır.
- Kısa sürede hızlı kilo vermeyi sağlayan, şok diyetler yapılmamalıdır.

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Tek besin ögesinin ağırlıklı olduğu, karbonhidrat ve proteini ayıran proteinden zengin diyetler yapılmamalıdır.
- Diyabetik ürünler yağ içeriği uygun olmadığı için önerilmemektedir.
- Kronik diyaresi olan hastaların beslenme programı ise ileri tetkik edilmeli ve tanıya göre düzenlenmeli ve tedavi edilmelidir.
- Düşük kalorili yağdan fakir beslenme programı, hastanın yaşam tarzı, tercihleri ve ko-morbiditelerine göre düzenlenmelidir

A-2 EGZERSİZ

- Egzersiz yapmadan önce doktoru tarafından değerlendirilip egzersize engel bir durum bulunmadığı belirtilmelidir.
- Egzersiz günlük rutinin bir parçası haline gelmelidir.
- Bir aktivitenin egzersiz sayılabilmesi için 10 dakika ve üzerinde olması gereklidir. Günlük rutin işler egzersiz sayılmamaktadır.
- Hastalar;
 - Haftada en az 150 dakika,
 - Her bir seans en az 30 dakika olacak şekilde,
 - İki egzersiz arasında 48 saatten fazla süre olmaması mümkünse haftanın her günü yapması kaydıyla,
 - Orta şiddette (egzersiz şiddeti; maksimum kalp hızının %50-70'i kadardır, hastanın yaşına göre hesaplanır: $220 - \text{yaş} / \%50 - 70$) aerobik (yürüyüş, hafif koşu, bisiklet, yüzme, hızlı dans) egzersiz yapmaları konusunda cesaretlendirilmelidir.
 - Haftada 1-2 gün yük bindirici (izometrik) egzersizler (itme, çekme, kaldırma, germe) eklenmelidir.
 - Egzersiz zamanı hastaya en uygun zaman olarak tespit edilir. Mümkün olduğunca sabah açken, çok sıcak ve soğuk ortamlarda yapılmaması, öğünlerden 1-2 saat sonra yapılması tercih edilmelidir.

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Kan şekeri ve tansiyon düşüklüğü veya yüksekliği durumunda, retinopati, ağır periferik ve otonom nöropati varlığında endokrinoloji uzmanının izniyle uygun egzersiz programı belirlenmelidir.
- Egzersiz zamanı hastaya en uygun zaman olarak tespit edilir. Mümkün olduğunca sabah açken, çok sıcak ve soğuk ortamlarda yapılmaması, öğünlerden 1-2 saat sonra yapılması tercih edilmelidir.
- Kan şekeri ve tansiyon düşüklüğü veya yüksekliği durumunda, retinopati, ağır periferik ve otonom nöropati varlığında endokrinoloji uzmanının izniyle uygun egzersiz programı belirlenmelidir.
- Egzersiz kilo kaybettirme programının bir parçası olarak uygulanacaksa, egzersizle kilo kaybetmek için günlük 45 dk'nın üzerinde egzersiz yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Böyle bir egzersiz programı, hastaya ayda yaklaşık bir kg kaybettirir.

A-3 UYKU

- Erişkinlerin günlük uyku ihtiyacı 7-8 saattir. Uygun süreli ve kaliteli uyku, hastaların vasküler ve metabolik sağlıklarının daha iyi olmasını sağlayacaktır.

B. Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliğini uygulayamayan veya sonuç alınamayan insülin direnci vakalarında aşağıdaki durumlar varlığında hastanın durumuna göre metformin önerilebilir. Metforminin buradaki **etkisi muhtemelen yaratabileceği iştah kaybı ve sağlanacak hafif kilo kaybıdır**. Metformin **DPP çalışmasında**, prediyabetiklerde, diyabet gelişme riskin, **%31** azaltmıştır.

- Bozulmuş açlık glukozu olan
- Bozulmuş glukoz toleransı olan
- HbA1c % 5,7-6,4 arasında olan
- VKİ >35 kg/m² olan

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- 60 yaş altı olan
- Gestasyonel diyabet öyküsü varlığında
- Antidiyabetik bir ajan olan akarbozun prediyabetik hastalarda diyabeti önlemede ve kardiyovasküler sonuçlar üzerine olumlu etkisi (**STOP-NIDDM study; risk azaltımı %25**) gösterilmiştir. Bu sebeple prediyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliği esas olmak üzere diyabet gelişimini önlemede akarboz kullanılabilir. Ancak bu ilacın, insülin direnci olan hastalardaki etkisiyle ilgili veri yoktur.
- Antidiyabetik bir ajan olan pioglitazonun, yüksek kardiyovasküler riske sahip **insülin dirençli olan fakat diyabeti olmayan hastalarda** kardiyovasküler riski azalttığı (**IRIS trial, KV risk azaltımı %24**), prediyabetik hastalarda insülin direncini azaltarak diyabet insidansını azalttığı (**ACT-NOW study; diyabet gelişme riski azaltımı %72**) ve diyabetlilerde olumlu kardiyovasküler ve pleotropik etkiler gösterdiği (**PROACTIVE study; KV risk azaltımı %16**) kanıtlanmıştır. Ülkemizde diyabet tedavisinde kullanım onayı olan ilaçlardan, sadece pioglitazon insülin duyarlılığını artırmaktadır (ADA-EASD kılavuzu, 2016). Yan etkileri dikkate alınarak uygun olgularda pioglitazon kullanılabilir. Ülkemizde diyabeti olmayanlarda ruhsatı yoktur.

Ko-morbidite durumuna göre insülin direnci olan vakalardaki öneriler

- Obezitesi olanlarda orlistat önerilebilir.
- Bozulmuş açlık glukozu olanlarda ilk doz akşam başlanmak üzere 1000-2000 mg/gün dozunda metformin tercih edilebilir.
- Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda metformin ve akarboz kullanılabilir.
- Diabetes mellitusu olanlarda farmakolojik önerilere uygun olarak, bireysel tedavi planlanmalıdır.
- PKOS da kontraendikasyon yoksa metformin kullanılabilir.

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Nonalkolik hepatosteatoz veya steatohepatitte öncelikle yaşam tarzı değişikliği olmak üzere uygun vakalarda pioglitazon tercih edilebilir.
- Hipertansif olanlarda ACE/ARB tercih edilebilir. ACE/ARB kullanılamayan olgularda kalsiyum-kanal blokleri ve β -blokerlerden karvedilol veya nebivolol tercih edilebilir.
- Dislipidemik vakalarda statinler ve/veya fibratlar kullanılabilir. Statin ve fibratların birlikte kullanıldığı durumlarda kas-iskelet sistemi yan etkileri açısından çok dikkat edilmelidir. Statin ve gemfibrozil birlikte kullanılmamalıdır. İntestinal kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden ezetimibe gibi ilaçlar statin ile birlikte kullanılabilir.

Antikoagülan Tedavi

- 65 yaş ve üzeri tüm hastalara kontrendikasyon yok ise düşük doz (75-100 mg) aspirin verilmelidir.
- 65 yaş altında kardiyovasküler hastalık açısından orta ve yüksek riskli olgulara düşük doz aspirin kontrendikasyon yoksa verilebilir. Aspirin kullanımında GİS kanama riski bakımından dikkatli olunmalıdır.

Cerrahi tedavi (Bariyatrik Cerrahi)

Son dönemlerde kullanımı, medyanın da etkisiyle fazlasıyla artan bir tedavi modalitesidir. Ancak post-operatif izlemin çok yakından yapılması ve vitamin-mineral-besin desteğinin endokrinolog ve diyet uzmanı tarafından yapılması şarttır. Aksi takdirde ciddi morbidite-mortalite yaşanabileceği unutulmamalıdır. Post-operatif izlemedeki eksiklikler ve malabsorptif prosedürlerin postoperatif morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle son zamanlarda tüm dünyada, restriktif bir prosedür olan sleeve gastrectomy'ye doğru bir yönelim görülmektedir. Bariyatrik cerrahiye verilecek hastaların seçimi de aşağıdaki ilkelerle dikkatle yapılmalıdır:

- 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri olgulara önerilmemelidir.

İNSÜLİN DİRENCİNİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedaviye yanıt vermemiş, emosyonel olarak stabil olan, operasyon sonrası yeni beslenme rejimine uyum gösterebilecek hastalarda;
- Ko-morbid (DM, hipertansiyon, ciddi ve familyal dislipidemi ve obstrüktif uyku apnesi gibi) durumlardan biri olan ve VKİ ≥ 35 Kg/m² ise,
- Ko-morbid durumlar olmadığında VKİ ≥ 40 kg/m² ise ek bir tedavi modalitesi olarak düşünülebilir.

Referanslar

1. Jaspinder Kaur-2014 cardiology Research and practice-Review Article
2. Hanefeld Markolf et al-J Metabolic synd 2014,3:4-Review Article
3. Hanefeld Markolf et al, Rev Endoc. Metab. Disord-2016 (doi10.1007s:1154-016-9345-4)
4. Scott M. 'Diagnosis ang management of the metabolic syndrome: AHA/NHLBI Circulation-2005
5. Julian Halcox. 'metabolic syndrome: overview and current guidelines'
6. ADA. Prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care, 2016; 39: suppl 1: 36-38
7. Uptodate 2016. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X)
8. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL ve ark. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. NEJM 2016; 374:1321-31.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9493):1279- 89.
10. De Fronzo et all, Pioglitazone for Diabetes Preventio in Impaired Glucose Tolerance; New England Journal of Medicin. 2011 Mar 24;364(12):1104-15. doi: 10.1056/NEJMoa1010949
11. Chiasson JL et all, The STOP-NIDDM Trial; Diabetes Care. 1998 Oct;21(10):1720-5.

[illegible]

NOTLAR

TÜRKİYE DİYABET VAKFI, İNSÜLİN DİRENCİ ÇALIŞTAYI