

Diyabet, Hipertansiyon, Dislipidemi Metabolik Sendrom Endokrinolojik Yaklaşım

Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Diyabetes Mellitusta Mezuniyet Sonrası Güncelleme Toplantısı
6 Şubat 2010 - Bursa

Diyabet, Hipertansiyon, Dislipidemi Metabolik Sendrom Kişisel Yaklaşım

Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Diyabetes Mellitusta Mezuniyet Sonrası Güncelleme Toplantısı
6 Şubat 2010 - Bursa



Diyabet, Hipertansiyon, Dislipidemi Obezite

- Metabolik Sendrom
- Plurimetabolik sendrom
- Sendrom X
- Ölümcül dördlü
- İnsülin rezistansı sendromu

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 , diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya anti-hipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite ($VKİ > 30$ kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.



Metabolik sendrom tanısı

(Türk Kardiyoloji Derneği)

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| 1. Abdominal obezite (BÇ) | E > 102cm, K > 88 cm |
| 2. Trigliserid | >150 mg/Dl |
| 3. HDL-kolesterol | E < 40 mg/dL, K < 50 mg/dL |
| 4. Kan basıncı | ≥130/85 mm Hg |
| 5. Açlık kan şekeri | ≥110 mg/dL |

MetS

- Tanımlamanın amacı
- Tanımlama
- Tarihçe
 - 1988 Reaven
- Epidemiyoloji
 - Kriter, yaş, cinsiyet, etnisite, sosyoekonomik durum, eğitim , sigara
- Patofizyoloji
- Tedavi yaklaşımı



Sorular

- Sendrom tanımı
- Metabolik sendrom tanımı
- Altta yatan patogenetik mekanizma tek midir?
- KVH riskini hangi oranda yansıtmaktadır?
- MetS tedavisi, komponentlerinin tedavilerinden farklı mıdır?

Sendrom tanımı

- Nedeni tam olarak açıklanamamış çeşitli belirtilerin ve/veya fizik muayene ve laboratuvar bulgularının birarada olmasının morbiditeye neden olması
 - Komponentlerin genel olasılıktan daha sık birlikte görülmesi
 - Morbiditeye neden olması
 - Patogenezin açıklanamamış olması

TABLE 1. Criteria for the MetS definitions

WHO, 1998 (15)	EGIR, 1999 (12)	NCEP:ATPIII, 2001 (1)	AACE, 2003 (18)	IDF, 2006 (13)
High insulin levels, IFG or IGT, and two of the following:	Top 25% of the fasting insulin values among nondiabetic individuals and two of the following:	Three or more of the following:	IGT and two or more of the following:	Central obesity as defined by ethnic/racial, specific WC, and two of the following:
Abdominal obesity: WHR >0.9, BMI ≥ 30 kg/m ² , WC > 37 inches	WC: ≥ 94 cm for men, ≥ 80 cm for women	WC: >40 inches for men, >35 inches for women	Triglycerides ≥ 150 mg/dl	Triglycerides ≥ 150 mg/dl
Lipid panel with triglycerides > 150 mg/dl, HDL-C <35 mg/dl	Triglycerides ≥ 2.0 mmol/liter and HDL-C <1.0 mg/dl	Triglycerides ≥ 150 mg/dl	HDL-C: <40 mg/dl for men, <50 mg/dl for women	HDL-C: <40 mg/dl for men, <50 mg/dl for women
BP >140/90 mm Hg	BP $\geq 140/90$ mm Hg or antihypertensive medication	HDL-C: <40 mg/dl for men, <50 mg/dl for women	BP $\geq 130/85$ mm Hg	BP $\geq 130/85$ mm Hg
	Fasting glucose ≥ 6.1 mmol/liter	BP $\geq 130/85$ mm Hg		FPG ≥ 100 mg/dl
		FPG ≥ 110 mg/dl ^a		

Reference numbers are shown in *parentheses*. WHR, Waist-to-hip ratio; BP, blood pressure; FPG, fasting plasma glucose.

^a In 2003, the ADA changed the criteria for IFG tolerance from >110 mg/dl to <100 mg/dl (16, 17).

Metabolik sendrom tanımı

- Derneklerin tanımlamaları farklı
- Kriterlerin tanımlanmaları farklı
- Komponentlerin hepsi eşit risk mi oluşturur
- Komponentlerin kombinasyonları
- Dahil edilmeyen kriterler
 - Aile öyküsü, yaş, cinsiyet, sedanter yaşam, sigara, LDL kolesterol, proimflamatuar risk faktörleri



İnsülinin etkileri

- Kas ve yağ dokusunda glukoz uptake
- Kas ve karaciğerde glikojen sentezi
- Aminoasid transportu
- Protein sentezi
- Lipoprotein lipaz aktivitesi
- Yağ dokusunda trigliserit depolanması
- Na reabsorbsiyonu
- Sempatik sistem aktivasyonu
- Anabolik etki

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 , diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya anti-hipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite ($VKİ > 30$ kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

1. İnsülin direnci

- Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal mal-nütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur.
- Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür.
- Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır.
- İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.
- Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz.
- Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

[HOMA: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)]

2. Diabetes mellitus

- Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.
- Diabetes mellitus tanı kriterleri:
 - A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;
 - Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal
 - Açlık plazma glukozu $100-125$ mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)
 - Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus
 - B. OGTT değerlerine göre;
 - 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal
 - 2. saat plazma glukozu $140-199$ mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
 - 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus
- Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.
- Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

3. Hipertansiyon

- Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır.
- İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.

4. Dislipidemi

- Metabolik sendrom'da trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır.
- İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir.
- Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır.

5. Obezite

- TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görülmektedir.
- Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir.
- Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF- α , IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır.
- Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır.
- Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.

6. Koroner arter hastalığı

- Metabolik sendrom erken oluşan atheroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır.
- Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir.

7. Non-alkolik yağlı karaciğer

- İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler.
- Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenir.

8. Polikistik over sendromu

- İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir.
- % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür.
- Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır.

9. Subklinik İnflamasyon

- C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir.
- Metabolik sendrom'lu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar.
- Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.



10. Endotel Disfonksiyonu

- Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır.
- Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir.
- Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulanan noninvazif yöntem, brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler US ile ölçümüdür.

11. Hiperkoagülabilité

- İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır.

Kilo kaybı	• %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. • %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır. • Total kaloringin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kaloringin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmaktadır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. • Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip gerekir.
Fizik aktivite	• Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir. • Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir.

İnsülin direnci	• Metformin insülin direncini düzeltir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. • Glitazonlar ise PPAR-γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır. Kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Koroner arter hastalığı ve osteoporozu olanlar dikkatle izlenmelidir. • DM olmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur.
Tip 2 diabetes mellitus	• Metabolik sendromlu hastalarda diabetes mellitusun tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar insülin direncini azaltanlar olmalıdır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir. • Metformin ve akarboz hariç tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.



Dislipidemi	• Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. • Aşık DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler. • HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigara kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemidir.
Obezite	• Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. • Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.
Hipertansiyon	• Diyetle tuz kısıtlanmalıdır. • ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve Tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar. • Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. • Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.
Antiinflamatuvar tedavi	• Aşık tip 2 DM veya koroner arter hastalığı gelişmiş tüm bireylerin asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir.

Örnek hastalarda tedavi

- Hepsi 50 Y, E, KVH belirtisi yok, ailede DM, KVH öyküsü yok, FM doğal

BÇ	110	103	114
TG	143	30	118
KB	170/95	135/90	125/80
HDL	41	65	50
AKŞ	95	110	130
LDL	180	70	75
Diğer	Sigara	-	MI öyküsü

Sonuç

- Metabolik sendromu KVH değerlendirmesinde tek başına ele almak problemlidir
- İnsülin direnci metabolik sendromun en önemli komponentidir
- Komponentleri ayrı ayrı ele almak gerekir
- Tanımlama kriterlerinde yer almayan kriterleri de göz önüne almak gerekir
- Diyabetes mellitus metabolik sendrom dışında tutulmalıdır
- Klinik KVH metabolik sendrom dışında tutulmalıdır
- Tedavi, komponentleri hedef almalıdır

