

Metabolik sendrom ve insülin direnci

Mehlika Işıldak¹, Gülay Sain Güven², Alper Gürlek³

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Uzman Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi, Ankara

³Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi, Ankara

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır.

Yapılan çalışmalar, metabolik sendrom bileşenleri içinde insülin direncinin diğerleri üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır. İnsülin direncinin, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile olan karışık ilişkileri hala tam aydınlatılamasa da, mevcut bilgiler ışığında, metabolik sendromun insülin direncinin boynuzları üzerinde taşındığını söylemek yanlış olmayacaktır. Biz de bu makalede metabolik sendroma insülin direnci penceresinden baktık.

METABOLİK SENDROMUN TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (> 160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımladı [1]. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırladı [2]. Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirildi (Tablo 1).

ATP III, bu kriterlerden ayrı olarak metabolik sendrom bileşenlerini de tanımlamıştır ki bu bileşenler arasında kriterlere yansımamış olan, ama her yeni çalış-

Tablo 1. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri*

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu	110-125 mg/dL

* Beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

mayla artan bir ilgiyle karşılanan iki konu daha vardır: Bunlar; proinflatuvar durum ve protrombotik durumdur.

“National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)” çalışmasının verilerinden yararlanılarak yapılan bir analizde, metabolik sendrom tanımı DSÖ kriterlerine göre yapılmış olan hastalar ile, ATP III raporuna göre yapılanlar arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı [3].

METABOLİK SENDROMDA PATOGENEZ

Metabolik sendromun etyolojisi üç kategoride incelenebilir: Obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Biz bu makalede insülin direnci üzerinde durduk.

1. İnsülin direnci ve glikoz metabolizması

Metabolik sendrom bileşenlerini taşıyan birçok insanda, insülin aracılı glikoz metabolizması bozuklukları olduğu epidemiyolojik çalışmalarla desteklendi. Fakat her obez olanda insülin direnci olmadığı veya insülin direnci olanlarda da metabolik sendrom prezentasyonunun değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik mirasın etkisinin araştırılması önem kazandı. Gerçekten de farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bunu doğrular niteliktedir.

Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde; tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansı yüksek değildir [4-6]. Metabolik sendrom bileşenlerinin değişkenliğini başka etnik gruplarda da gösteren çalışmalar vardır [7,8]. Bütün bu veriler, insülin direncinden başlayıp metabolik sendroma giden yolda -henüz hepsinin anlamını bilmesek de- başka yol işaretlerinin olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glikoz yıkımı azalır ve bu, postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu daha belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glikoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır hale gelir [9].

2. İnsülin direnci ve lipid metabolizması

İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogenezinde iş birliği içinde görünmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) ak-

tivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir.

İnsülin direnci obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliğindedir. Normal insülin etkisi insülini hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp, reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, SYA'nın insülin direnci patogenezindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. Görülmüştür ki; SYA'lar hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemektedirler. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşıldı [10]. Obez insanlardaki “ektopik adipoz doku” (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açıl CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır [11]. Adipoz dokudan salınan interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır.

Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Yukarıda sözü geçen moleküllerin tersine adiponektin, plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar [12]. Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır [13]. Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapıldı. Obezitenin “android” ve “jinoid” tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile -jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla- ilintili olduğu saptandı [14]. İzleyen çalışmalar da bu bulguları destekledi. Yaşları 5 ila 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptandı [15]. Viseral obezitenin in-

insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir [16,17]. Daha önce de söz edildiği gibi, asil CoA'nın önemli bir kaynağı olmanın yanı sıra, viseral yağ; adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir.

Bunların dışında, metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarılmaktadır; bu ikisi de aterogeneze rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır [18].

İNSÜLİN DİRENCİ AÇISINDAN METABOLİK SENDROMDA TEDAVİ

Metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü için günümüzde güvenli farmakolojik ajanlar mevcuttur. Kan basıncının; Birleşik Ulusal Komite'nin VII. raporunda (JNC VII) öngörülen sınırlara düşürülmesi, aşikar diyabeti olan hastalarda HbA1c'nin Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzunda öngörüldüğü üzere %7 düzeyine çekilmesi ve lipid profilinin NCEP rehberine uygun hale getirilmesi için hekimlerin elinde birçok ilaç hazır bulunmaktadır. Fakat belki bunlardan daha güç olanı, hastayı, egzersiz yapmaya ve diyetine uymaya ikna etmektir.

Sağlıklı yaşam konusunda hastanın eğitilmesi şarttır. Obezitenin tedavisi ve insülin direnci ile başa çıkılması ancak böyle mümkün olabilir. Obezite tedavisinde "gerçekçi hedef" ideal vücut ağırlığı değil, o anki vücut ağırlığının %10'unun altı ay süresince kaybedilmesidir. Hem yağ oranının hem de günlük kalori alımının kısıtlandığı bir diyet, metabolizmayı olumlu etkileyerek dengeli bir kilo kontrolünü sağlayabilir. Düzenli fiziksel aktivite hedeflenen kiloya ulaşmayı kolaylaştıracak ve bu kilonun korunmasında yardımcı olacaktır. Beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30 kg/m² olanlarda santral etkili bir zayıflama ilacı olan sibutramin-hipertansif yan etkileri konusunda dikkatli olunarak ve pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat kullanılabilir. BKİ > 40 kg/m² veya ≥ 35 kg/m² olup da eşlik eden hastalığı olan vakalarda kilo azaltıcı cerrahi girişimler de gündeme gelebilir.

Diyetteki yağ oranı artıp kalori azaltıldığında, insülin direncinin arttığını gösteren çalışmalar vardır [19]. İntravenöz glikoz tolerans testi ile insülin duyarlılığını ölçen ve 1,625 vakayı kapsayan IRAS çalışmasında top-

lam yağ alımı ile insülin duyarlılığı arasında ters ilişki saptandı, ancak BKİ farkları dışında tutulduğunda bu ilişki istatistiksel anlamını kaybetti [20]. Diyetin içeriği, karbonhidrat-yağ etkisinin de ötesinde, metabolik sendrom bileşenlerini doğrudan etkiliyor da olabilir. Tekli doymamış yağın ağırlıklı olduğu geleneksel diyeti benimseyen Akdeniz popülasyonunda, koroner arter hastalığının ve diyabetin daha az görülmesinin altında yatan mekanizmalar keşfedilmeyi beklemektedir.

İnsülin direncinin kırılmasında egzersizin yararı konusunda çalışmalar vardır. Thorell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, egzersizin, GLUT-4 reseptörlerinin plazma membranına taşınması yoluyla, iskelet kasında glikoz transportunu arttırdığı gösterildi [21]. IRAS çalışması da, egzersizin insülin aktivitesi üzerine olumlu etkilerini onayladı [20]. Tip 2 DM hastalarında insülin duyarlılığını arttırıcı ilaç olarak biguanidlerin ve ti-azolidinedionların kullanımı da diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için iyi bir seçenektir. Tiazolidinedionların bir etkisi de dolaşımda adiponektin düzeylerini arttırmaktır.

Protrombotik durumun önlenmesi için fibrinojeni ve PAI-1'i hedef alan bir tedavi seçeneği henüz yoksa da, antiplatelet tedavi olarak aspirin oldukça etkili görünmektedir. Aspirin, koroner olayların birincil ve ikincil korumasında etkilidir ve metabolik sendromda birincil korumada ümit vadeden bir ajandır. Metabolik sendromun proinflamatuvar bileşeni ile savaş konusuna ilgi artmaktadır. Bazı lipid düşürücü ajanların C-reaktif protein düzeyini azaltması onların antiinflamatuvar etkisini yansıtmaktadır [22].

İnsülin direnci penceresinden bakıldığında metabolik sendromun görünen yüzü, gerek insülin direnci gerekse diğer patofizyolojik mekanizmalar üzerine yapılacak araştırmalarla yeni boyutlar kazanacaktır. Metabolik sendromu her yönüyle anlamak ise hekimlerin topluma daha yararlı olmalarını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
2. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001-NIH publ. no. 01-3670.
3. Ford ES, et al. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-81.

4. Bennett PH. Diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet* 1971; 2:488-9.
5. Howard BV, Lee ET, Pettit DJ, Knowler WC, Bennet PH. Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians: distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 1983; 68:714-24.
6. Howard BW, Lee ET, Yeh JL, et al. Hypertension in adult American Indians. The Strong Heart Study. *Hypertension* 1996; 28:256-64.
7. Collins V, Dowse G, Finch C, Zimmet P. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific island populations. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:1369-78.
8. Saad MF, Lillioja S, Nyomba B, et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324:733-9.
9. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998; 5:177-269.
10. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-6.
11. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-78.
12. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:84-9.
13. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5662-7.
14. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34.
15. Maffei C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57:566-72.
16. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19:629-37.
17. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273:425-32.
18. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22:562-8.
19. Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, Howard BW, Bogardus C. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:156-65.
20. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279:669-74.
21. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999; 277:733-41.
22. Grundy SM, Brewer BH Jr, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433-8.