

Metabolik Sendrom

The Metabolic Syndrome: Review

Dr. Başak GÖREN,^a
Dr. Turgay FEN^b

^aDahiliye Kliniği, ^bHematoloji Kliniği,
Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara
Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.09.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 16.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Başak GÖREN
Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dahiliye Kliniği, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
goren.perinur@vatechydio.com

ÖZET Metabolik sendrom insülin direnci ve diğer birkaç metabolik, vasküler hastalığın bir araya gelmesi ile oluşur. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, vasküler inflamasyon ve protrombotik durumdur. İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. İnsülin periferik kas, yağ ve karaciğer dokusunda glukozun alımı ve metabolizmasını kolaylaştırır. İnsülin direnci, insülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulduğu bir durumdur. Santral obezite, fiziksel inaktivite ve genetik faktörler insülin direncinin başlamasına ve gelişimine katkıda bulunurlar. İnsülin direnci çoğunlukla tip 2 Diabetes mellitus olan kişilerde bulunmasına rağmen, genellikle glukoz metabolizmasındaki değişimler ortaya çıkmadan yıllar önce mevcuttur. İnsülin direncinin metabolik sendromun birçok özellikleri ile ilgili önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromun komponentleri ve inflamatuvar sistemin aktivasyonu, mikroalbuminüri, fibrinoliz ve koagülasyon bozuklukları gibi diğer bazı özellikleri ile insülin direnci ilişkilendirilmektedir. Günümüzde inflamasyonun kardiyovasküler hastalık patogenezinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durum metabolik sendromu olan kişilerin niçin kardiyovasküler hastalık ve Diabetes mellitus gelişimi için yüksek riskli olduğunu açıklayabilir. Eğer metabolik sendromu hedefleyen erken ve agresif tedavi başarılı ise tip 2 Diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gelişimi riski azaltılabilir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavinin büyük potansiyel faydası vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı; insülin direnci; metabolik sendrom

ABSTRACT The methabolic syndrome comprises constallation of insulin resistance and several other metabolic, vascular disorders. The characteristic features of the methabolic syndrome include central obesity, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, vascular inflammation and prothrombotic state. Insulin is a hormone necessary for the normal metabolism and provision of energy from carbohydrate, fat, and protein molecules. Insulin facilitates the uptake and metabolism of glucose in peripheral muscle, fat and hepatic tissue. Insulin resistance is a state that impaired physiologic response to the normal actions of insulin. Central obesity, physical inactivity and genetic factors contribute to the onset or development of insulin resistance. Although insulin resistance is present in most people who develop type 2 Diabetes mellitus, it is generally present for many years before changes in glucose metabolism are evident. Insulin resistance has been considered an important factor connecting many of the features of the metabolic syndrome. Components of the metabolic syndrome and some other features such as, activation of inflammatory system, microalbuminuria, fibrinolysis and coagulation have been associated with insulin resistance. Inflammation is now thought to play a key role in the pathophysiology of cardiovascular disease. This condition may explain why people with the metabolic syndrome are at increased risk for developing Diabetes mellitus and cardiovascular disease. If early and aggressive treatment targeting the metabolic syndrome is successful, the risk of development of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease can be reduced. Lifestyle changes and pharmacological therapy have enormous potential benefit.

Key Words: Coronary arteriosclerosis; insulin resistance;
metabolic syndrome X

Metabolik sendromun karakteristik özellikleri santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, vasküler inflamasyon ve protrombotik durumdur. Toplumun yaşlanması, fiziksel inaktivite ve santral obezite prevalansında artış ile birlikte metabolik sendromun prevalansı artmaktadır.¹

İnsülin direnci (İD) insüline fizyolojik cevabın bozulmasıyla karakterize, giderek daha sık rastlanan bir metabolik bozukluktur. İD çoğunlukla tip 2 Diabetes mellitus (tip 2 DM) olan kişilerde bulunmasına rağmen, genellikle glukoz metabolizmasındaki değişimler ortaya çıkmadan yıllar önce mevcuttur. İD olan kişilerde koroner arter hastalığı (KAH) riski yüksektir. Metabolik sendromun erken ve agresif tedavisi ile gelecekte tip 2 DM ve KAH gelişecek kişilerin sayısı azaltılabilir. Metabolik sendrom tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavinin büyük önemi vardır.^{2,3}

İNSÜLİN VE İD

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve kullanımını uyarır. İnsülin ayrıca protein ve lipid metabolizmasında önemli role sahiptir. İnsülinin diğer etkileri ise kaslarda potasyum transportunun, adipositlerde hücre sel farklılaşmanın, overlerden androjen üretiminin uyarılması ve böbrekte sodyum tutulumudur.⁴

İnsülin etkisi, hedef hücrelerin plazma membranındaki özel yüksek afiniteli transmembran glikoprotein yapısında olan reseptörleri ile etkileşime girmesi ile başlar. Bunu hedef hücredeki transport, metabolik ve sentez yollarını içine alan anabolik hücre içi olaylar takip eder. İnsülinin pleiotropik etkileri heksokinazın stimülasyonu, hücre içine aminoasit ve iyon girmesi, glukoz taşıyıcıları, insülin benzeri büyüme faktörü 1-2 reseptörleri ve transferin reseptörleri gibi membranla ilişkili proteinlerin hücre sel dağılımı, fosforilasyon enzimleri sitrat liyaz, asetil koenzim A karboksilaz ile defosforilasyon enzimleri glikojen sentetaz, pirü-

vat dehidrojenaz, hormon duyarlı lipazın, hücre içi enzim aktivitelerinin modülasyonu, pirüvat kinaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz için gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve hücre büyümesinin sağlanmasını içerir.

İnsülin etki mekanizmaları 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar insülinin reseptöre bağlanması, hücre içi sinyal iletimi, hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birindeki defekt İD'e yol açabilir.^{5,6}

İD, insülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulduğu bir durumdur. Ayrıca, glukoz homeostazisinde insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen yanıtta eksiklik de denebilir. İnsülinin hedef dokularda pleiotropik etkileri vardır. Tanımlamanın yapıldığı ilk yıllarda İD hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin sayısında veya aktivitesinde azalma sonucu oluşan bir fenomen olarak düşünülmüştü. İD nedeni tam olarak bilinmeyen ve insülinin pleiotropik etkilerinden herhangi birine veya birden fazla sebebe bağlı olabilen, gerek moleküler defektler gerekse insülinin hedef dokularındaki etkilenmelerin farklı düzeylerde olması gibi, karmaşık mekanizmalara bağlıdır. İD'nin tedavi edilmesindeki başarı mekanizmanın anlaşılmasında yatmaktadır. İD klinik açıdan, %80'i kas ve %5-10'u yağ dokusunda glukoz tutulumu ve metabolizması üzerinde insülin etkisinin bozulmasıdır.^{7,8}

Günümüzde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı fizyopatolojisindeki temel etken olan İD, toplumun %25'in de bulunan ve genetik olarak geçen hücre içi bir patolojidir. İnsülinin glukoneojenik prekürsörleri ve glukagonu baskılayarak indirekt yolla hepatik glukoz üretimini engellediği ve tip 2 DM'de açlık hiperglisemisi gelişiminin hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğer spesifik insülin reseptörleri olmayan farelerde karaciğerde insülin etkisi engellenirse, ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Bu bize karaciğerin postprandial glukoz dengesinde indirekt etkiden daha çok direkt etki yaptığını ve insülinin kan şekerinin düşürücü etkisinde, kas glukoz kullanımının artmasından çok karaciğerde glukoz

üretimini baskılanmasının önemli rol oynadığını göstermektedir. Fare çalışmaları primer hepatik İD'de belirginleşen hiperinsülinemisinin bir süre sonra pankreatik insülin sekresyonunda herhangi bir defekt olmaksızın insülin reseptör "down-regulation" mekanizmasıyla sekonder ekstrahepatik bir İD'nin gelişimine, hiperinsülinemiye ve glukoz intoleransına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca kronik hiperinsülinemi, karaciğerde insülin reseptör substrat (IRS)-2 ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu durum glukoneojenik yolun aktive olarak karaciğerde glukoz üretiminin baskılanamaması, lipojenik yolun aktive olarak trigliserid üretiminin artmasına yol açmaktadır.^{9,10}

Periferik İD, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiye belirleyen faktör beta hücrelerinin yeterliliğidir. Eğer beta hücrelerinde bir defekt yoksa, İD hiperinsülinemi ile aşılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücrelerinde düzensizlik başladığında, düzensizlik ve yetersizliğe paralel olarak glukoz intoleransı da başlar. Sonuç olarak, beta hücre düzeyinde İD tip 2 DM'de insülin sekresyonunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır.^{11,12}

İnsülinin kas hücresi ve yağ hücresi biyolojisinde önemli bir yeri vardır. Bu hücrelerdeki insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmanın ana göstergesinin insüline bağlı glukoz transportundaki defekt olduğu saptanmıştır. Yağ hücresinde glukoz taşıyıcı (GLUT-4) ekspresyonunda bir bozukluk, kas hücresinde ise ekspresyonda değil GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin sitozolden plazma membranına translokasyonunda ve plazma membranıyla füzyonunda bozukluk vardır. İD durumunda her iki dokuda insülinin reseptörüne bağlanmasında ve IRS'lerinin fosforilasyonunda azalma bulunur. Doku spesifik özelliklerden bir başkası ise yağ hücresinde IRS-1 ekspresyonunun azalmış olması ve buna bağlı olarak fosfoinositid-3 kinaz (PI-3K)'ın IRS-1 ile ilişkili aktivitesinde azalma görülmesi ama IRS-2 ile ilişkili aktivitesinin devam etmesidir. Kas hücresinde ise IRS-1 ve IRS-2 proteinlerinin düzeylerinin normal olmasına karşın her iki IRS'lar ile ilişkili PI-3K aktivitesinde azalma bulunmaktadır.^{13,14}

Yağ hücresindeki İD bu hücreden birçok humoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ

hücresinden salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve adiponektinin İD gelişmesinde rol oynadıklarını göstermektedir. Yağ hücresindeki İD varlığı adipositlerden salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusunda İD gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür.¹⁵

İD hiperglisemi ortaya çıkmadan yıllarca önce mevcuttur. İD geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu İD'nin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz ve sonuçta diyabet ortaya çıkar. Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede İD'nin etkileri ortaya çıkar. Vasküler ve metabolik değişimler KAH riskini artırır.^{11,12,16}

Sık rastlanan ve kolay tanınan birkaç klinik özellik İD gelişimi ile ilgilidir. Santral obesite, fiziksel inaktivite, ileri yaş ve genetik faktörler İD'nin başlamasına katkıda bulunmaktadır. Bozulmuş insülin toleransı tip 2 DM olan kişilerin birinci derece yakınlarında, gestasyonel diyabet hikayesi olan kişiler ve polikistik over sendromlu bayanlarda sıklıkla bulunur.^{17,18} İD'e neden olan genetik defektin çoğu kişide poligenik olduğu kabul edilen bir görüştür. Şiddetli İD ve tip 2 DM'li hastaların bir kısmında peroksizom proliferatörleri tarafından etkinleştirilen reseptör (PPAR) gama'da dominant mutasyonlar tanımlanmıştır.¹⁹

METABOLİK SENDROM VE KAH İLİŞKİSİ

Birçok epidemiyolojik çalışmada açlık hiperinsülinemisi kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunduğu başlangıçta insülinin aterosjenik olduğu düşünülmüştür. Hiperinsülinemi, aslında İD'ni yansıttığı için günümüzde hiperinsülinemiden çok İD'nin aterosjenik olduğu kabul edilmektedir. İD hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve albuminüri gelişimine dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır.^{20,21}

Aterogenezin başlangıcındaki ilk basamaklar dolaşımdaki mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve endotel disfonksiyonudur. Hayvan ve insan deneylerinde İD derecesi arttıkça mononükleer

hücrelerin endotele yapışma oranının da arttığı görülmüştür. Dolaşımdaki mononükleer hücreler ile endotel arasındaki ilişki hücrel adezyon molekülleri (CAMs)'nce ayarlanmaktadır. İD hücrel adezyon molekülleri olan E selektin, hücre içi adezyon molekülü (İCAM) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM) salınımını arttırmaktadır. Bu durum aterosenezin başlamasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Endojen nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörü olan ve kardiyovasküler hastalıklar için risk göstergesi olan asimetrik dimetil arginin (ADMA)'de İD ile paralel olarak artmaktadır. Tıpkı mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve hücrel adezyon moleküllerinin artışı gibi esansiyel hipertansiyonda ADMA düzeylerinin artışı da kan basıncı artışından çok İD ile ilişkilidir. Hipertansif hastalardaki mortalite ve morbiditenin en büyük nedeni KAH olsa da her hipertansif hasta eşit riske sahip değildir. Aynı derecede kan basıncı yüksekliği olsa bile İD olanlar ile olmayanlar arasında kardiyovasküler hastalık riski farklı olmaktadır. Yüksek açlık insülin düzeyi iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.^{22,23}

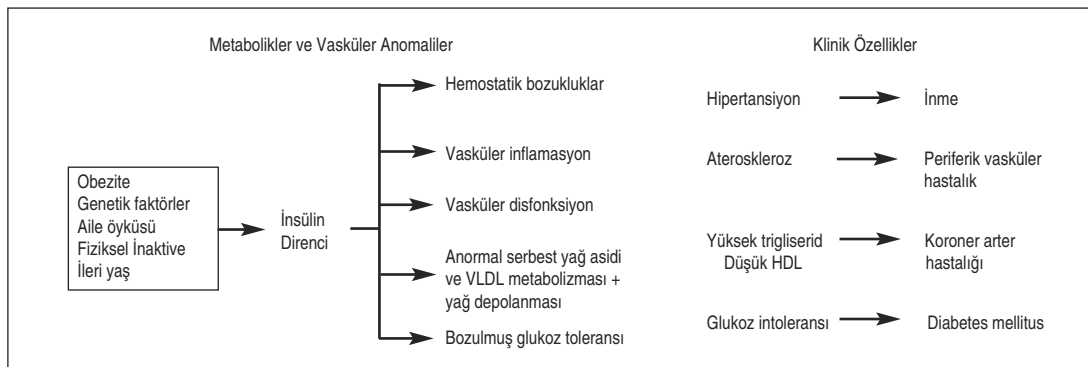
Glukoz intoleransı gelişmeden önce açlık insülin düzeyi yüksek kişilerde KAH riskinin arttığı gösterilmiştir.²⁴ Metabolik sendromun varlığı ile KAH ve ölüm riski 3 kat artmaktadır.²⁵ Amerikan toplumunun yaklaşık %25'inde metabolik sendrom tanısının konabileceği bildirilmiştir.^{26,27}

Metabolik sendromda tip 2 DM ve KAH riski artmaktadır. Metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunan faktörler ve İD'nin vasküler, metabolik ve klinik sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir.²⁸

İD SENDROMUNUN KOMPONENTLERİ

Santral obezite, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde sıklıkla metabolik kaynaklı klinik özellikler bulunur. Metabolik sendromun Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından tanımlanan özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.^{29,30}

NCEP raporuna göre metabolik sendrom tanımı ile İD arasında yakın bir ilgi vardır. Metabolik sendrom gerçekte metabolik kaynaklı KAH risk faktörlerinin bir araya gelmesi olup bu faktörlerin tamamı temelinde İD'nin olduğu genel metabolik bozuklukla yakından ilgilidir.²⁰ Tek başına İD veya kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendrom olan kişileri tespit etmek için yetersiz bir bulgudur. Metabolik sendrom olan kişilerin hepsinde bu sendromun bütün özelliklerinin ortaya çıkmayabileceğinin bilinmesi önemlidir. Metabolik sendromun İD için genetik risk faktörü olan kişilerde geliştiği gösterilmiştir. Hastaların çoğu obez değildir. Ek olarak Şekil 1'de gösterilen metabolik ve klinik anomaliler herhangi bir sıra ile gelişebilir. Örnek olarak prematür ateroskleroz ve KAH glukoz intoleransı ortaya çıkmadan önce gelişebilir. Hipertansiyon, dislipidemi gibi eşlik eden birçok risk faktörü vasküler disfonksiyon ortaya çıkmadan önce sıklıkla mevcuttur. Metabolik sendrom risk faktörlerinin toplamıdır. Ne kadar çok sayıda risk faktörü varsa KAH riski o kadar artar. Metabolik sendromun toplumda artan prevalansı ve KAH riskindeki artış ile yakın ilişkisi nedeniyle erken tanı ve tedavisinin potansiyel önemi artmaktadır. Metabolik sendromun klasik bileşenleri aterosjenik



ŞEKİL 1: Metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunan faktörler ve insülin direncinin vasküler, metabolik ve klinik sonuçları.

TABLO 1: Metabolik sendrom tanı kriterleri.

	WHO	NCEP
Hipertansiyon:	Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 140/90$ mm/Hg olması	Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 130/85$ mm/Hg olması
Dislipidemi:	Plazma trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL Erkeklerde HDL* kolesterol < 35 mg/dL Kadınlarda HDL kolesterol < 40 mg/dL	Plazma trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL Erkeklerde HDL kolesterol < 40 mg/dL Kadınlarda HDL kolesterol < 50 mg/dL
Obezite:	Beden kitle indeksi > 30 kg/m ² Erkeklerde bel/kalça oranı > 0.90 Kadınlarda bel/ kalça oranı > 0.85	Erkeklerde bel çevresi > 102 cm Kadınlarda bel çevresi > 88 cm
Glukoz:	Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz tolerans testi	Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dL
Tanı:	Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz tolerans testi varsa yukarıdaki kriterlerden 2 veya fazlası, glukoz tolerans testi normale en az 3 kriterin bulunması	Yukarıdaki kriterlerden 3'ünün bulunması

*HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)

dislipidemi, hipertansiyon, vasküler inflamasyon, protrombotik ortam, glukoz intoleransı ve obezitedir. Bu komponentler sendromun tanısı ve potansiyel tedavi hedeflerini ortaya koyar.^{1,2,23-25,28,29}

ATEROJENİK DİSLİPIDEMİ

Metabolik sendromda serumda trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol artmış, HDL kolesterol azalmıştır. İD nedeni ile karaciğere çok fazla miktarda serbest yağ asidi gelmesi Apo-B lipoprotein katabolizmasını azaltmakta, trigliserid sentezini ve karaciğerin VLDL sekresyonunu arttırmaktadır. Kanda VLDL miktarının artması, VLDL ile HDL ve LDL arasında kolesterol ester transfer protein aracılığı ile trigliserid ve kolesterol ester transferine yol açmaktadır. LDL'de trigliserid miktarının artması ve bunda hepatik lipaz enzimi ile yıkılması sonucu LDL küçülmekte ve çok aterosjenik olan, kolaylıkla okside olan küçük yoğun LDL meydana gelmektedir. Aynı şekilde HDL'de küçülmekte ve miktarı azalmaktadır. Karaciğere fazla miktarda gelen serbest yağ asidlerinin apoprotein-A sentezini bozması da HDL'de azalmaya neden olabilmektedir.³⁰ İD'de postprandial hiperlipidemi de meydana gelmektedir.³¹

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon ve İD metabolik sendromu olan kişilerde sıklıkla birlikte bulunurlar.⁹ İD endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu İD spektrumunda erken evrede henüz belir-

gin glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkmadan önce oluşabilmektedir. İnsülin aslında bir vazodilatatördür. İnsülin hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanıp PI-3K sistemini aktive ederek glukozun hücre içine alınımını sağlar. PI-3K aktivasyonu insülin bağımlı endotelial NO yapımında regüle eder. İD'de PI-3K sisteminin aktive olmaması glukozun hücre içine alınmasını, insülinle stimüle olan NO yapımını ve vazodilatasyonu bozar. İD'de artmış sempatik aktivite, trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretiminde artış sonucu damar düz kas hücrelerinde proliferasyon, böbrekte sodyum tutulumu, adipositlerden salgılanan bazı adipokinler nedeniyle kan basıncı yükselmektedir. İnsülin trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin etkisini arttırarak düz kas hücre proliferasyonunu uyarır ve arteriyel elastisiteyi azaltır.^{32,33}

Klinik çalışmalar diyabetik hastalarda yüksek kan basıncı ile KAH riskinin arttığını göstermektedir.^{34,35} Ramipril ve losartan ile yapılan antihipertansif tedavilerin diyabet gelişimi ve kan glukoz düzeylerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir.^{36,37}

Diyabetik hastalarda ilerleyici böbrek hasarını gösteren mikroalbuminüri, İD olan kan şekeri normal kişilerde gelişebilir. İD sonucu hiperglisemi ortaya çıktığında koagülasyon sisteminde anormaller ortaya çıkmaktadır. Trombosit disfonksiyonu ve trombin oluşumu protrombotik bir durum oluşturmaktadır. İD'e eşlik eden mikroalbuminüri renal glomerüllerdeki endotel disfonksiyonunun

göstergesidir. Mikroalbuminüri diyabetikler ve diyabetik olmayan kişilerde KAH için bağımsız bir göstergedir. Mikroalbuminürinin obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi KAH risk faktörlerine sıklıkla eşlik ettiği gösterilmiştir.³³

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesini geciktirmektedirler.^{38,39} Tip 2 DM ve mikroalbuminürisi olan hastalarda birden fazla risk faktörünün ortadan kaldırılması ile kardiyovasküler ve mikrovasküler olaylarda yaklaşık %50 azalma olmuştur.⁴⁰

VASKÜLER İNFLAMASYON VE PROTROMBOTİK DURUM

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık açısından birden çok risk faktörünü içerir. Tanı için belirlenmiş olan 5 klasik risk faktörünün dışında bu hastalarda inflamasyona ve tromboza eğilim vardır. Proinflamatuvar ve protrombotik ortam aterosklerotik sürecin alevlenmesi ve gürültülü klinik tabloların oluşumunda çok önemli rol oynarlar. Metabolik sendromu yaratan en önemli patogenetik mekanizmaların başında gelen İD özellikle proinflamatuvar durumla yakından ilgilidir. protrombotik durumla ilişkisi ise biraz daha zayıftır.^{41,42}

Metabolik sendromun en önemli komponentlerinden birisi olan obezitede artmış olan adipöz dokunun basitçe yağ depolanan bir doku olmanın çok ötesinde endokrin bir doku olduğu artık bilinmektedir. Bu dokudan başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çok sayıda madde salgılanır. IL-6 inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden birisidir. IL-6 yapımı ve dolaşımdaki düzeyi yağ dokusu ile paralel olarak artar. IL-6, C-reaktif protein (CRP) yapımının da en güçlü uyarıcısıdır. Proinflamatuvar durumun metabolik sendromlu hastalardaki en önemli ve pratik göstergesi CRP düzeyi yüksekliğidir. Dolaşımdaki IL-6'nın en az 1/3'ü adipöz dokudan kaynaklanır. Sitokinlerin hemen hepsi parakrin veya otokrin mekanizmayla etki yaparken IL-6 endokrin etki yapan ve dolaşımda bulunan bir sitokin olarak diğerlerinden ayrılır. Bunun dışında TNF- α ve birçok inflamatuvar sitokin adipöz doku tarafından salgılanır. TNF- α lipogenezi inhibe edip, lipolizi ve apoptotik adiposit ölümünü arttırarak obeziteyi önler. Bir kısmı endokrin, bir kısmı otokrin ve parakrin etkili olan bu madde-

ler aterosklerotik sürecin en önemli parçası olan inflamatuvar aktiviteyi sürekli uyarırlar.^{15,43,44}

Protrombotik veya prokoagülan durumu en iyi yansıtan göstergeler ise bu hastalarda saptanan fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksekliğidir. Obez kişilerde hem fibrinojen düzeyi hem de adipöz doku tarafından da salgılanan PAI-1 düzeyi artmıştır. Bu durum hem aterogenezi hızlandırır hem de akut koroner olayların gelişimine neden olan trombüs oluşumuna eğilim yaratır. Öte yandan fibrinojen hem bir akut faz reaktanı olarak inflamatuvar aktiviteyi yansıtır hem de son yıllarda artık bağımsız olarak etkili kabul edilen yeni risk faktörleri arasında yerini almaktadır.⁴⁴ Bu hastalarda muhtemelen diğer koagülasyon faktörlerinde de artış vardır. Metabolik sendromda ortaya çıkan bu iki eğilim yani proinflamatuvar ve protrombotik durum bu hastalarda tedavi ve korunma açısından da önemli sonuçlar doğurur. Hem tromboz hem de inflamasyon açısından önemli bir rezervuar olan trombositlere yönelik antitrombositler tedavi hem tromboz eğilimini azaltmada hem de inflamasyonu baskılamada etkilidir. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde özellikle aspirin ve klopidogrel önemli yeri vardır. Yine bu hastalarda dislipideminin tedavisinde kullanılan özellikle statin grubu ilaçların ve fibratların proinflamatuvar ve kısmen protrombotik eğilimi düzeltmekte yarar sağladıkları düşünülmektedir.^{45,46}

GLUKOZ İNTOLERANSI

İD bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM gelişiminde anahtar bir rol oynar. İD başladığında plazma insülin seviyesi artarak normal glukoz metabolizması devam ettirilir. İD'nin neden olduğu insülin artışı pankreası tarafından karşılanamayan kişilerde glukoz intoleransı gelişir.^{11,12} Glukoz intoleransı KAH risk faktörüdür.¹⁶ Epidemiyolojik çalışmalar kan şekeri artışı ile KAH riskinin arttığını gösterse de, kan şekerinin düşürülmesi KAH riskini azaltmamaktadır.⁴⁷⁻⁵⁰

OBEZİTE

Epidemiyolojik çalışmalar santral obezitenin erkek ve kadınlarda metabolik sendromun en önemli özelliklerinden biri olduğunu göstermektedir. Santral obezitenin tespiti için hasta ayakta iken spina

iliyaka süperior seviyesinde bel çevresi ölçülmelidir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması santral obeziteyi gösterir. Beden kitle indeksi (BKİ) 35 kg/m² den büyük olanlarda bel çevresi daima yukarıda belirtilen değerlerin üstünde ölçülmektedir.⁵¹

İD olan çocuk ve adolesanlarda santral obezitenin bulunmayabileceği bilinmelidir. BKİ gibi basit ölçümler İD'nin varlığını gösterebilir. Klinik uygulamada BKİ ölçümü, bel çevresi ölçümünde daha kullanışlı olabilir. BKİ 30 kg/m² den fazla olan kişilerin çoğunda İD gelişmektedir.⁵²

METABOLİK SENDROMUN TANISI

Günümüzde metabolik sendromun tanısı Tablo 1'de gösterildiği gibi obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransının bulunması ile konur.²⁹

Kan basıncı, açlık lipid ve glukoz düzeyi ölçümü İD'i tespit etmede yardımcı olabilir. 150 mg/dL üzerinde yükselmiş trigliserid, 40 mg/dL'den düşük HDL kolesterol seviyesi sıklıkla metabolik sendromun varlığını gösterir. Açlık kan şekeri yüksekliği daha seyrek görülen bir parametre olup, açlık kan şekerinin 100 mg/dL üzerinde olmasının İD'i ve KAH riskini yükseltebileceği bildirilmiştir.^{49,50}

Polikistik over sendromu hikayesi veya akan-tozis nigrikans gibi karakteristik cilt değişimleri İD varlığını düşündüren diğer klinik bulgulardır.^{17,18}

Serum insülin veya C peptid yüksekliği İD varlığını gösterebilir. CRP, fibrinojen, PAI-1'in metabolik sendrom olan kişilerde vasküler inflamasyon ve trombozis ile KAH riskini arttırmada rolü olsa da, günümüzde bu testler tanı koymada kriter olarak kullanılmamaktadır.^{43,44,53}

METABOLİK SENDROMUN TEDAVİSİ

Metabolik sendromun tedavisi üç stratejiye dayanır.

- İD'i azaltabilen fiziksel aktivite, kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri.
- Dislipidemi, hipertansiyon, trombotik risk gibi KAH risk faktörlerinin tedavisi.
- Glukoz intoleransı ve DM tedavisi.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşam tarzı değişiklikleri metabolik sendrom tedavisinin en önemli unsurları olup diyet, fiziksel aktivitenin artırılması, sigara içiminin bırakılması ve kilonun normale getirilmesidir. Bu yaşam tarzı değişikliklerinin her biri tip 2 DM olan ve tip 2 DM olmayan metabolik sendromlu kişilerde İD'i azaltırlar.

Kolesterol düzeyleri yüksek ve/veya aterosklerotik hastalığı bulunan kişilerde diyet içeriğinin yağlardan, özellikle de doymuş yağlardan fakir olmasının büyük önemi vardır.⁵⁴

Fiziksel aktivite azlığının koroner kalp hastalığı için önemli, bağımsız bir risk faktörü olduğu konusunda kanıtlar artmaktadır. Sedarter yaşam tarzı nedeniyle harcanan kalori azaldığında şişmanlığın yanı sıra İD, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır. Fiziksel aktivite artışının olumlu etkileri KAH riskini azaltmaktadır. Fizik aktivite azaldığında ise KAH riski artmaktadır.⁵⁵

Kilo kaybı olmadan, sadece fiziksel aktivite artışı bile insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını düzeltir.³³ Yaşam tarzı değişimleri yaşlı hastalarda bile başarıyla ve güvenle uygulanabilirler. Bu değişimler birden fazla ilaç kullanması gereken kişilerde kritik öneme sahip olabilir. %5-7 oranında kilo kaybı, haftada en az 150 dk. olmak üzere fiziksel aktivite artışı ile diyabet gelişim riski %50' den fazla azalmaktadır.^{56,57}

Kilo kaybı, fiziksel aktivite artışı, sigara içiminin bırakılmasının kardiyovasküler riski azaltma, yaşam kalitesini yükseltmede büyük önemi vardır.⁵⁸⁻⁶⁰

DISLİPIDEMİ TEDAVİSİ

Yaşam tarzı değişikliklerinin dislipidemi tedavisinde büyük önemi olması yanında, İD olan birçok hastada tedavi hedeflerine ulaşmak için ilaç tedavisinde gerekli olabilir. Metabolik sendrom olan has-

olar her yıl kan lipidlerini ölçtürmelidir LDL kolesterolün 100 mg/dL'den düşük, HDL kolesterolün 40 mg/dL'den yüksek, trigliserid seviyesinin 150 mg/dL'den düşük olması idealdir. Metabolik sendrom olan kişilerde yüksek KAH riski nedeniyle LDL-kolesterolün 100 mg/dL altında tutulması için diyet ve ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Metabolik sendrom ve yüksek KAH riski olanlarda statinler en etkili ilaçlardır.⁶¹⁻⁶³ Bu hastaların LDL kolesterol seviyesi 100 mg/dL altında olsa bile statin tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir.⁶⁴

Metabolik sendromda dislipideminin özelliği yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol olduğu için, LDL kolesterol yüksekliğinin tek başına düşürülmesi tedavi amacı değildir. Fibratlar düşük HDL kolesterolü olan kişilerde KAH riskini azaltmaktadır.⁶⁵ Tip 2 DM veya yüksek plazma insülin seviyesi olan kişilerde bu etki daha belirgin olmaktadır.⁶⁶

Düşük HDL, yüksek trigliserid seviyesi olan hastalar tek başına statin tedavisi veya statin, fibrat ve niasinin birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisinden yarar görebilirler.⁶³ Metabolik sendromda insülin duyarlılığını arttıran ilaçların kullanımını lipid profilini olumlu etkiler. Niasin ve thiazolidinedion (TZD) grubu ilaçların birlikte kullanımını HDL kolesterol düzeyini önemli ölçüde arttırmaktadır. Statin ve fibratların birlikte kullanımını miyozit riskini arttırmaktadır. TZD'lerin kullanımını HDL kolesterol seviyesini artırması yanında, fibrat ve statin kullanımının neden olduğu potansiyel miyozit riskinden korunma sağlar. TZD'ler trigliserid ve LDL kolesterol seviyesini düşürebilirler. Bu özellikleri nedeniyle TZD'ler yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol seviyesi ile birlikte İD olan hastaların tedavisinde kullanılabilirler.^{67,68}

HİPERTANSİYON

Diyabetik kişiler için kan basıncı hedefi 130/80 mm/Hg'dır.⁶⁹ Hipertansiyon tedavisinin diyabetik hastalarda KAH riskini azalttığı, mortalite ve morbiditeyi düşürdüğü gösterilmiştir.⁷⁰

Non-farmakolojik tedavi ilk seçenek tedavi olsa da, olguların çoğunda bir veya daha fazla ilaç kullanımı gereklidir. Antihipertansif ilaçlardan diüretik ve beta blokerler İD'i arttırmaktadır. Ancak atenolol, tip 2 DM'de olumlu etki göstermiştir.

Non-selektif beta blokerlerin HDL'yi %10-20 azalttığı, trigliseridi %20-50 arttırdığı hatırlanmalıdır.⁷¹ Ramipril diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve diyabete bağlı komplikasyonlarda risk azalması sağlamıştır.⁷²

Atenolol ile kıyaslandığında losartan alanlarda yeni DM gelişimi riskinin %25 daha az olduğu gösterilmiştir. Bu etki kan basıncı düşmesinden bağımsızdır.³⁷

Telmisartan kan basıncını düşüren ve PPAR gama agonisti olarak insülin duyarlılığını arttıran bir ilaç olarak metabolik sendrom tedavisinde son derece yararlıdır.^{73,74}

Candesartan yeni tip 2 DM gelişimi riskini azaltmaktadır.^{75,76} Tip 2 diyabetik nefropatide ARB'nin kan basıncı düşürmenin ötesinde proteinüride ve son dönem renal yetmezlik gelişiminde olumlu, anlamlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır.⁷⁷⁻⁷⁹

TROMBOTİK RİSK

Metabolik sendrom ve KAH riski olan kişilerde antitrombotik tedavi endikedir. Fibrinoliz ve trombosit fonksiyon kusurları nedeniyle aspirin veya klopidoğrel kullanımı önerilmektedir.^{46,80}

İD VE GLUKOZ İNTOLERANSI TEDAVİSİ

Açlık kan şekeri 100 mg/dL üzerinde, hafif glukoz intoleransı olan kişilerde KAH riski artmaktadır. Uzun dönemli çalışmalar ile diyabetik hastalarda kan şekerinin düşürülmesi ile KAH riskinde azalma olmadığı gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişimleri ve farmakolojik tedaviler tip 2 DM gelişme riskini azaltsa da, KAH riskini azaltıp, azaltmayacakları günümüzde bilinmemektedir. Günümüzde metformin ve TZD'lerin tip 2 DM tanısı konmamış hastalarda kullanımını tartışmalı olsada, glukoz intoleransı ve diyabet tanısı almış kişilerde bu ilaçların kullanımını kesinlikle endikedir.⁵⁰

Metformin

Metformin tip 2 DM tedavisinde etkilidir. Esas etkisini karaciğerde glukoz üretimini azaltarak gösterir. Periferel İD'e sınırlı etkisi vardır.⁸¹ Metformin metabolik sendrom olan kişilerde tip 2 DM gelişimi riskini azaltır. 45 yaş altı, BKİ 27 kg/m²'den büyük olan kişilerde kan şekeri düşür-

cü etkisi daha belirgindir. Adolesan dönemde tip 2 DM tedavisinde güvenli ve etkilidir. Bu etki ile İD olan gençlerde diyabeti önlemek için kullanışlı olabilir.^{82,83}

Metformin mekanizması tam olarak anlaşılmasa da trigliserid, LDL kolesterol ve PAI-1 düzeyini düşürebilmektedir.⁸⁴

TZD'ler

Troglitazone, rosiglatazone ve pioglitazone tip 2 DM tedavisinde etkili olmalarının yanında, İD olan kişilerde tip 2 DM gelişimi oranını azalttıkları bilinmektedir. TZD'ler insülin duyarlılığını arttırırlar. Troglitazonun daha önce gestasyonel diyabeti olan bayanlarda diyabet gelişimi riskini %56 azalttığı bildirilmiştir.⁸⁵ TZD'ler İD ve tip 2 DM'si olan hastalarda lipid profilini olumlu etkilemelerinin yanında kan basıncını azaltıcı etkiye de

sahiptirler. TZD'ler ateroskleroza neden olan inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu düşürmekte, İD ve tip 2 DM olan hastalarda endotel fonksiyonlarını düzeltmekte ve arteriyel kalınlaşmanın ilerlemesini azaltmaktadırlar. TZD'ler kan da PAI-1 konsantrasyonunu düşürürler.⁸⁶

İnsülin duyarlılığını arttırılan ilaçlar özellikle KAH riskini azaltmada yardımcı olabilir. Bu hipotezin doğrulanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metabolik sendrom KAH için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendrom başlangıcı sessiz bir hastalık olduğu için tanı ve tedavi için özel dikkat gerektirir. Kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı ile insülin duyarlılığı düzeltilebildiği için, KAH ve tip 2 DM'den korunma amacı ile yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulayan toplumsal eğitim programlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297-303.
2. Marks V. The metabolic syndrome. *Nurs Stand* 2003;17:37-44.
3. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
4. Gerich JE, Dailey G. Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):11.
5. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Legare DJ, Reid MA, Guarino MP. Pharmaceutical reversal of insulin resistance. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:30-2.
6. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005;54:275-83.
7. Bohlooly-Y M, Olsson B, Bruder CE, Lindén D, Sjögren K, Bjursell M, et al. Growth hormone overexpression in the central nervous system results in hyperphagia-induced obesity associated with insulin resistance and dyslipidemia. *Diabetes* 2005;54:51-62.
8. Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Rivellese AA, Ussitupa M, Vessby B, et al. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. *Metabolism* 2004;53:1522-6.
9. Puljak L, Pagliassotti MJ, Wei Y, Qadri I, Parameswara V, Esser V, et al. Inhibition of cellular responses to insulin in a rat liver cell line. A role for PKC in insulin resistance. *J Physiol* 2005;563(Pt 2):471-82.
10. Reid MA, Lutt WW. Pattern of insulin delivery affects hepatic insulin sensitizing substance (HISS) action and insulin resistance. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:1068-74.
11. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:2-8.
12. Wittmann I, Soltész G, Jermendy G, Nagy J. [Decreased first-phase secretion of insulin may play a role in the development of insulin resistance] *Orv Hetil* 2004;145:2267-72.
13. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Sten-vinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 2005;15:131-6.
14. Danielsson A, Ost A, Lystedt E, Kjolhede P, Gustavsson J, Nyström FH, et al. Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes. *FEBS J* 2005;272:141-51.
15. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 2005;51:578-85.
16. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S34-8.
17. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-5.
18. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkänen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:742-8.
19. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-90.
20. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2293-300.
21. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:487-96.
22. Bell DS. Advances in diabetes for the millennium: the heart and diabetes. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):7.

23. Inchiostro S. Measurement of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus: comparison between KITT and HOMA-%S indices and evaluation of their relationship with the components of the insulin resistance syndrome. *Diabet Med* 2005;22:39-44.
24. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
25. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-17.
26. Muhammad S. Epidemiology of diabetes and obesity in the United States. *Compend Contin Educ Dent* 2004;25:195-8.
27. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
28. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Peters Harmel AL, McLean BK, Peragallo-Dittko V, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:335-48.
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
30. 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.
31. Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:322-9.
32. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S9-13.
33. Desouza C, Pendergrass M, Fonseca V. The insulin resistance syndrome and its vascular complications. *Am J Cardiol* 1999;32:16-20.
34. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
35. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-12.
36. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
37. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
38. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):S80-2.
39. McFarlane SI, Sowers JR. Cardiovascular endocrinology 1: aldosterone function in diabetes mellitus: effects on cardiovascular and renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:516-23.
40. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
41. Hori Y, Nakatani K, Morioka K, Katsuki A, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin enhanced thrombin-activable fibrinolysis inhibitor expression through PI3 kinase/Akt pathway. *Int J Mol Med* 2005;15:265-8.
42. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290-3.
43. Hayes MG, Sobel BE, Taatjes DJ, Rincon M, Schneider DJ. Attenuation of migration of vascular smooth muscle cells by overexpression of plasminogen activator inhibitor type 1. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:203-5.
44. Vaughan DE. PAI-1 and cellular migration: dabbling in paradox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1522-3.
45. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
46. Bergenstal RM, Kendall DM, Franz MJ, Rubenstein AH. Management of type 2 diabetes: a systematic approach to meeting the standards of management education medical nutrition therapy and exercise. In: De Groot LJ, Jameson L, eds. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.810-20.
47. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
48. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
49. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
50. Smith DO, LeRoith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clin Cornerstone* 2004;6:7-6.
51. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, Maruyama T, Kaji Y, Harada M, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:232-7.
52. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarria A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002;91:1307-12.
53. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-34.
54. Schwenke DC. Insulin resistance, low-fat diets, and low-carbohydrate diets: time to test new menus. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:55-60.
55. Biolo G, Ciochi B, Stulle M, Piccoli A, Lorenzon S, Dal Mas V, et al. Metabolic consequences of physical inactivity. *J Ren Nutr* 2005;15:49-53.
56. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005;118:51-7.
57. Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med* 2005;28:9-18.
58. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990;39:905-12.
59. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005;365:36-42.

60. Robinson LE, Graham TE. Metabolic syndrome, a cardiovascular disease risk factor: role of adipocytokines and impact of diet and physical activity. *Can J Appl Physiol* 2004;29:808-29.
61. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
62. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-9.
63. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998;279:1615-22.
64. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
65. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group*. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
66. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
67. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
68. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:708-11.
69. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
70. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
71. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:690-6.
72. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
73. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002.
74. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054-7.
75. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004;30:487-96.
76. Gleiter CH, Jägle C, Gresser U, Mörike K. Candesartan. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22:263-84.
77. Doggrell SA. Class benefits of AT(1) antagonists in Type 2 diabetes with nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:625-8.
78. Suzuki K, Souda S, Ikarashi T, Kaneko S, Nakagawa O, Aizawa Y. Renoprotective effects of low-dose valsartan in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:179-83.
79. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Dimitrov BD, de Zeeuw D, Hille DA, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3117-25.
80. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
81. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
82. Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 (Suppl 2):737-44.
83. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:89-94.
84. Lebovitz HE. Effects of oral antihyperglycemic agents in modifying macrovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl 3):C41-4.
85. Del Prato S, Marchetti P. Targeting insulin resistance and beta-cell dysfunction: the role of thiazolidinediones. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:719-31.
86. Hung YJ, Hsieh CH, Pei D, Kuo SW, Lee JT, Wu LY, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:85-91.