

İÇİNDEKİLER



Sempozyum Daveti	3
Sempozyum Düzenleme Kurulu	4
Oturum Başkanları ve Konuşmacılar	5
Davetli Yabancı Konuşmacılar	6

BİLİMSEL PROGRAM 7

KONUŞMA ÖZETLERİ 17

• K01 HİPERTANSİYONDA BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ İÇİN ÖNERİLER <i>Prof. Dr. Mustafa Arıcı</i>	19
• K02 METABOLİK SENDROMDA SEÇKİN ANTİHİPERTANSİF HANGİSİ <i>Y. Doç. Dr. Şevki Çetinkalp</i>	21
• K03 JNC VII'DEN SONRA NELER ÖĞRENDİK? <i>Prof. Dr. Dilek Ural</i>	25
• K04 İNSULİN ANALOGLARI KLASİK İNSULİNLERİ TAMAMEN TARİHE KARIŞTIRDI MI? <i>Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi</i>	27
• K05 CLINICAL IMPORTANCE OF ENDOPLASMIC RETICULAR STRESS <i>MD, Umut Özcan</i>	29
• K06 HİPERTANSİF ACİL KRİZ <i>Prof. Dr. Kerim Güler</i>	33
• K07 OLGULARLA ANTIAGREGAN TEDAVİ: ASPİRİN, KLOPİDOGREL... HASTAMDA ASPİRİN DİRENCİ VAR NE YAPAYIM? <i>Doç. Dr. Ahmet Temizhan</i>	41
• K08 OLGULARLA ANTIKOAGÜLAN TEDAVİ: HEPARİN, KUMADİN... KANAYAN HASTADA YENİDEN ANTIKOAGULASYONA NASIL BAŞLANMALI? <i>Doç. Dr. İzzet Tandoğan</i>	43
• K09 LDL, KÜÇÜK YOĞUN LDL, APO B: HANGİSİ? KLİNİK ÖNEMİ VE TEDAVİNİN ETKİLERİ <i>Doç. Dr. İlke Sipahi</i>	45
• K10 OPTİMAL STATİN TEDAVİSİ NEDİR? HANGİ DOZ? KOMBİNASYONUN YERİ NEDİR? <i>Prof. Dr. Yağız Üresin</i>	49
• K11 NON HDL KOLESTEROL VE TRİGLİSERİDLER <i>Prof. Dr. Tevfik Sabuncu</i>	55
• K12 WHAT DID WE LEARN FORM LIPID STUDIES PERFORMED AFTER ATP III? <i>MD, Claude Benedict</i>	59
• K13 PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF INCRETIN HORMONES AND THEIR ROLE IN METABOLIC SYNDROME <i>MD, Carolyn F. Deacon</i>	61
• K14 INSULIN RESISTANCE IN THE METABOLIC SYNDROME <i>MD, Umut Özcan</i>	65
• K15 EFFECTS OF WEIGHT LOSS ON THE METABOLIC SYNDROME <i>MD, Stephan Rössner</i>	67

İÇİNDEKİLER (devam)

• K16 İNSÜLİN DİRENCİ VE KARACİĞER <i>Prof. Dr. Ethem Tankurt</i>	73
• K17 ROLE OF COMBINATION TREATMENT IN HYPERLIPIDEMIA <i>MD, Claude Benedict</i>	77
• K18 BİTKİSEL STANOL VE STEROLLER NE KADAR FAYDALI? <i>Doç. Dr. Meral Kayıkçıoğlu</i>	79
• K19 POLİKİSTİK OVER SENDROMU <i>Doç. Dr. Bülent Okan Yıldız</i>	81
• K20 TİP 2 DİYABET: ERKEN AGRESİF TEDAVİ Mİ? BASAMAK TEDAVİSİ Mİ? <i>Prof. Dr. M. Temel Yılmaz</i>	83
• K21 ABDOMİNAL OBEZİTE 'OMENTAL CUSHING' MİDİR? <i>Prof. Dr. Volkan Yumuk</i>	85
• K22 ÇOCUK VE ADOLESANLARDA METABOLİK SENDROM <i>Prof. Dr. Selim Kurtoğlu</i>	87
• K23 KORONER ARTER HASTALIĞI VE KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE DİYABET YÖNETİMİ <i>Doç. Dr. Tuncay Delibaşı</i>	93
• K24 DİYABETİK HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI VE KALP YETERSİZLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİNDEKİ ÖZELLİKLER <i>Prof. Dr. Barış İlerigelen</i>	111
• K25 SİGARA, METABOLİK SENDROM VE YENİ TÜTÜN YASASI <i>Prof. Dr. Can Öztürk</i>	113
• K26 METABOLİK SENDROMA BAKIŞLAR NETLEŞİYOR MU? YENİ KILAVUZLARDA METABOLİK SENDROM <i>Y. Doç. Dr. Mustafa Kanat</i>	125
• K27 METABOLİK SENDROMDA KANSER RİSKİ ARTIYOR MU? NEDEN? <i>Doç. Dr. Gülay Sain Güven</i>	129
• K28 FRAMINGHAM SKORU YENİLENDİ! ŞİMDİ HANGİ RİSK SKORLAMASI KULLANILMALI? <i>MD, Hilal Maradit-Kremers</i>	135
• K29 KADINLARIMIZDA METABOLİK SENDROM: NEDEN DAHA FAZLA? NASIL AZALTILABİLİR? <i>Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu</i>	137
• K30 OKUL ÇAĞINDA METABOLİK SENDROM: SORUNLAR, ÖNERİLER <i>Doç. Dr. Ayla Güven</i>	141
GENEL BİLGİLER	151
• Genel Bilgiler	153
• Destekleyen Firmalar	154
• Sosyal Aktiviteler	155
• Antalya	156

SEMPOZYUM DAVETİ



Değerli meslektaşlarım,

Beşinci Metabolik Sendrom Sempozyumu ve Kardiyometabolik Risk Yönetimi Kursuna hoş geldiniz.

Bu yıl da organizasyon kurulumuzun yoğun çalışmaları ile hazırlanan, beğeneceğinizi ve yararlanacağınızı umduğumuz bir bilimsel programla karşınızdayız.

Sempozyumumuzun başarısı için asıl önemli olanın sizlerin katılımı ve ilgisi olduğunu biliyoruz. Metabolik sendrom bir çok bilim dalının birlikte uğraşısını gerektiriyor. Amacımız toplumumuzun bugününü ve yarınını yakından ilgilendiren metabolik sendrom konusunda güncel bilgilerin paylaşılması, her zaman bir araya gelemeyen değerli arkadaşlarımız arasında üst düzey bir mesleki ve sosyal iletişimin sağlanmasıdır.

Beşinci Metabolik Sendrom Sempozyumunda sunulmak üzere kabul edilen bildiriler “Obesity Reviews” dergisi Mayıs 2008 sayısında yayınlanacaktır. Poster alanında sergilenecek bildirileri öğle yemeği ve kahve molaları esnasında araştırmacılarıyla tartışma imkanı bulabilirsiniz.

Başarılı bir sempozyumun ardından sağlık ve esenlik içinde evinize dönmeniz dileğiyle sevgi ve saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Sempozyum Düzenleme Kurulu Adına

Yüksel ALTUNTAŞ

Abdullah BEREKET

Sadi GÜLEÇ

Kubilay KARŞIDAĞ

Ömer KOZAN

Aytekin OĞUZ (*Başkan*)

Umut ÖZCAN

Gültekin SÜLEYMANLAR

Ahmet TEMİZHAN

Nurdan TÖZÜN

Volkan YUMUK

OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR



- Adnan Abacı, Prof. Dr.,** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
- Yüksel Altuntaş, Doç. Dr.,** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul
- Mustafa Arıcı, Prof. Dr.,** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara
- Göksun Ayvaz, Prof. Dr.,** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara
- Abdullah Bereket, Prof. Dr.,** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Nail Çağlar, Prof. Dr.,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
- Şevki Çetinkalp, Y. Doç. Dr.,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
- Abdurrahman Çömlekçi, Doç. Dr.,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
- Taner Damcı, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Tuncay Delibaşı, Doç. Dr.,** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
- Çetin Erol, Prof. Dr.,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
- H. Önder Ersöz, Prof. Dr.,** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Trabzon
- Fatih Sinan Ertaş, Prof. Dr.,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
- Kerim Güler, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Bilim Dalı, İstanbul
- Serdar Güler, Doç. Dr.,** S.B. Ankara Numune Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
- Ayla Güven, Doç. Dr.,** Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Endokrinoloji, İstanbul
- Gülay Sain Güven, Doç. Dr.,** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
- Nilgün Güvener, Doç. Dr.,** İstanbul Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Hüsrev Hatemi, Prof. Dr.,** Alman Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul
- Barış İlerigelen, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- Mustafa Kanat, Y. Doç. Dr.,** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu
- M. Akif Karan, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul
- Ümit Karayalçın, Prof. Dr.,** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya
- Kubilay Karşıdağ, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Meral Kayıkcıoğlu, Doç. Dr.,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
- Nevres Koylan, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- Selim Kurtoglu, Prof. Dr.,** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri
- Aytekin Oğuz, Prof. Dr.,** Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
- Zeynep Oşar, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Ali Oto, Prof. Dr.,** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
- Zeki Öngen, Prof. Dr.,** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- Can Öztürk, Prof. Dr.,** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr., *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Urfa*

Gültekin Süleymanlar, Prof. Dr., *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya*

İzzet Tandoğan, Doç. Dr., *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas*

Ethem Tankurt, Prof. Dr., *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir*

İlhan Tarkun, Doç. Dr., *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli*

Ahmet Temizhan, Doç. Dr., *Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara*

Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr., *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Nurdan Tözün, Prof. Dr., *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul*

Dilek Ural, Prof. Dr., *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli*

Mehmet Uzunlulu, Doç. Dr., *Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

A.Yağız Üresin, Prof. Dr., *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Mustafa Yenigün, Doç. Dr., *Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

Bülent Okan Yıldız, Doç. Dr., *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara*

M. Temel Yılmaz, Prof. Dr., *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

Volkan Yumuk, Prof. Dr., *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

DAVETLİ YABANCI KONUŞMACILAR

Claude Benedict, MD, *University of Texas Medical School, Houston, TX, USA*

Carolyn F Deacon, MD, *Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen, DENMARK*

Hilal Maradit-Kremers, MD, *Mayo Clinic, Department of Health Sciences Research Division of Epidemiology Rochester, MN, USA*

Umut Özcan, MD, *Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, USA*

Stephan Rössner, MD, *Obesity Unit, M 73, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, SWEDEN*

İlke Sipahi, MD, *Clinical Scholar Cleveland Clinic Foundation Department of Cardiovascular Medicine Cleveland, OH, USA*

***BİLİMSEL
PROGRAM***

09:00-12:00 **KARDİYOMETABOLİK RİSK YÖNETİMİ KURSU: Diabetes Mellitus**

09:00-10:15 Workshop

10:15-10:30 **ARA**

10:30-12:00 **İnteraktif olgu tartışması**

12:00-13:30 **Öğle Yemeği ve ARA**

SALON A

13:30-14:45 Uydu Sempozyum



14:45 - 15:00 **ARA**

15:00-16:15 Uydu sempozyum



16:15-16:30 **ARA**

16:30-17:45 Uydu sempozyum



17:45-18:00 **ARA**

18:00-18:45 **AÇILIŞ VE KONFERANS: Prof. Dr. Eric Frank Anısına**

Oturum Başkanı: Yüksel Altuntaş

Metabolik sendromun bugünü ve yarını

Kubilay Karşıdağ

19:00 **Açılış Kokteyli**



11 NİSAN 2008 CUMA - SALON A

09:00-10:30 HİPERTANSİYON PANELİ

Oturma Başkanları: Çetin Erol, Gültekin Süleymanlar

09:00-09:15	Hipertansiyonda başlangıç tedavisi için öneriler	Mustafa Arıcı
09:15-09:30	Antihipertansiflerde farklı kombinasyonların avantajları-dezavantajları	Fatih Sinan Ertaş
09:30-09:45	Metabolik sendromda seçkin antihipertansif hangisi	Şevki Çetinkalp
09:45-10:00	Kardiyovasküler ve renal korunmada antihipertansif seçimi	Zeki Öngen
10:00-10:15	JNC VII'den beri hipertansiyon tedavi çalışmalarından neler öğrendik	Dilek Ural
10:15-10:30	Tartışma	

10:30-11:00 ARA

11:00-12:15 Uydu sempozyum



12:15-13:30 Öğle yemeği

13:30-14:45 Diyabette Tartışmalı Konular

Oturma Başkanları: Kubilay Karşıdağ, Serdar Güler

13:30-13:50	Glitazonlar: İnsülin direncini tedavi etmek her şeyi çözüyor mu?	H. Önder Ersöz
13:50-14:10	İnsülin analogları, klasik insülinleri tamamen tarihe karıştırdı mı?	Abdurrahman Çömlekçi
14:10-14:40	Endoplazmik retikulum stresinin klinik anlamı ve önemi	Umut Özcan
14:40-14:45	Tartışma	

14:45-15:00 ARA

15:00-16:15 Uydu sempozyum



16:15-16:30 ARA

16:30-18:00 LİPİD PANELİ

Oturma Başkanları: Lale Tokgözoğlu, Ümit Karayalçın

16:30-16:45	LDL, küçük yoğun LDL, Apo B/A: Hangisi? Klinik önemi ve tedavinin etkileri	İlke Sipahi
16:45-17:00	Optimal statin tedavisi nedir? Hangi doz? Kombinasyonun yeri?	A. Yağız Üresin
17:00-17:15	HDL-K önemi; torsetrapib sonrası HDL-K'e bakışımız değişti mi?	Adnan Abacı
17:15-17:30	Non-HDL kolesterol ve trigliseridler	Tevfik Sabuncu
17:30-17:45	ATP III'ten beri lipid tedavi çalışmalarından neler öğrendik?	Claude Benedict
17:45-18:00	Tartışma	

12:15-13:30 *Öğle yemeği*

13:30-14:45 Kritik Olgular Kritik Kararlar

Oturum Başkanları: Nail Çağlar, Barış İlerigelen

13:30-13:50 Olgularla hipertansif acillere yaklaşım

Kerim Güler

13:50-14:10 Olgularla antiagregan tedavi: Aspirin, klopidoğrel...
Hastamda aspirin direnci var! Ne yapayım?

Ahmet Temizhan

14:10-14:30 Olgularla antikoagülan tedavi: Heparin, kumadin...
Kanayan hastada yeniden antikoagülasyona
nasıl başlanmalı?

İzzet Tandoğan

14:30-14:45 Tartışma

14:45-15:00 *ARA*

12 NİSAN 2008 CUMARTESİ - SALON A

09:00-10:30 OBEZİTE-İNSÜLİN DİRENCİ - DİYABET PANELİ

Oturum Başkanları: Ali Oto, Hüsrev Hatemi

- | | | |
|-------------|---|------------------------|
| 09:00-09:20 | Inkretinlerin fizyolojisi, patofizyolojisi ve metabolik sendromdaki rolleri | <i>Carolyn Deacon</i> |
| 09:20-09:40 | Metabolik sendromda neden obezite değil de abdominal obezite? | <i>Taner Damcı</i> |
| 09:40-10:00 | Metabolik sendromda insülin direnci | <i>Umut Özcan</i> |
| 10:00-10:20 | Kilo kaybının uzun dönemde metabolik sendrom komponentlerine etkisi | <i>Stephan Rössner</i> |
| 10:20-10:30 | Tartışma | |

10:30-11:00 ARA

11:00-12:15 Uydu sempozyum



12:15-13:30 Öğle yemeği

13:30-14:45 PANEL

Oturum Başkanları: Nurdan Tözün, Nevres Koylan

- | | | |
|-------------|--|--------------------------|
| 13:30-13:50 | İnsülin direnci ve karaciğer | <i>Ethem Tankurt</i> |
| 13:50-14:10 | Dislipidemide kombinasyon tedavisi | <i>Claude Benedict</i> |
| 14:10-14:30 | Bitkisel stanol ve steroller ne kadar faydalı? | <i>Meral Kayıkcıoğlu</i> |
| 14:30-14:45 | Tartışma | |

14:45-15:00 ARA

15:00-16:15 Uydu sempozyum



16:15-16:30 ARA

16:30-18:00 PANEL

Oturum Başkanları: Abdullah Bereket, Mustafa Yenigün

- | | | |
|-------------|--|-------------------------|
| 16:30-16:50 | Çocuk ve adolesanda metabolik sendrom | <i>Selim Kurtoğlu</i> |
| 16:50-17:10 | Koroner arter hastalığında ve kronik kalp yetersizliğinde diyabet yönetimi | <i>Tuncay Delibaşı</i> |
| 17:10-17:30 | Diyabetik hastada koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi ve tedavisindeki özellikler | <i>Barış İlerigelen</i> |
| 17:30-17:50 | Sigara, metabolik sendrom ve yeni tütün yasası | <i>Can Öztürk</i> |
| 17:50-18:00 | Tartışma | |

20:00

Gala Gecesi



12:15-13:30 *Öğle yemeği*

13:30-14:45 PANEL

Oturum Başkanları: Nilgün Güvener, M. Temel Yılmaz

13:30-13:50 Polikistik over sendromu *Bülent Okan Yıldız*

13:50-14:10 Tıp 2 diyabet: Erken agresif tedavi mi?

Basamak tedavisi mi?

M. Temel Yılmaz

14:10-14:30 Abdominal obezite "omental Cushing" midir?

Volkan Yumuk

14:30-14:45 Tartışma

14:45-15:00 *ARA*



13 NİSAN 2008 PAZAR - SALON A

09:00-11:00 Metabolik Sendroma Global Bakış

Oturum Başkanları: Aytekin Oğuz, M. Akif Karan

09:00-09:20 Metabolik sendroma bakışlar netleşiyor mu?

Yeni kılavuzlarda metabolik sendrom

Mustafa Kanat

09:20-09:40 Metabolik sendromda kanser riski artıyor mu?

Neden?

Gülay Sain Güven

09:40-10:00 Framingham skoru yenilendi! Şimdi hangi risk skorlaması kullanılmalı?

Hilal Maradit

10:00-10:20 Kadınlarımızda metabolik sendrom: Neden daha fazla?

Nasıl azaltılabilir?

Mehmet Uzunlulu

10:20-10:40 Okul çağında metabolik sendrom; sorunlar, öneriler

Ayla Güven

10:40-11:00 Tartışma

11:00 - 11:15 Kapanış

10 NİSAN 2008, PERŞEMBE

13:30-14:45 Uydu sempozyum

13:30 13:40 Açılış

13:40 14:25 "Neden Farklı Bir Statin" İlke Sipahi

14:25 14:45 Soru Cevap

AstraZeneca 

**15:00-16:15 Uydu sempozyum
MetS'da Sağlıklı Karar
Her 9 dakikada 1 çözüm**

 **SANDOZ**

Oturum başkanı: Aytekin Oğuz
Konuşmacılar: Zeynep Osar
Göksun Ayvaz
Zeki Ongen
Hakan Karpuz
Kubilay Karşıdağ

**16:30-17:45 Uydu sempozyum
Şeker daha ne kadar gizlenebilir?
Gizli şeker ve beslenme yolları**

 Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma
www.bayer.com.tr

Merak eden: Sadi Güleç
Aydınlatan: Göksun Ayvaz

11 NİSAN 2008, CUMA

11:00-12:15 Uydu sempozyum

 **MERCK SHARP & DOHME**

Tip II diyabette Fizyolojik Kontrol

Oturum Başkanı: Kubilay Karşıdağ

Tip II diyabette İncretin hormonlarının
fizyolojik etkileri ve patofizyolojisi
DPP IV İnhibitörü Sitagliptin ve Çalışmaları

Carolyn Deacon
Harvey Katzeff

15:00-16:15 Uydu sempozyum

 **NOVARTIS**

Sorularınız Yanıtsız Kalmayacak!

Konuşmacılar: Aytekin Oğuz
Sadi Güleç
Yağız Üresin

12 NİSAN 2008, CUMARTESİ

11:00-12:15 Uydu sempozyum

**ONTARGET Kardiyak & Vasküler
Korunmada Yeni bir Dönem**

 **Boehringer
Ingelheim**

Oturum Başkanı: Nail Çağlar
Konuşmacılar: Sadi Güleç
Mustafa Arıcı
Fatih Sinan Ertaş

**15:00-16:15 Uydu sempozyum
"Türkiyem Farket !"**

 **Abbott**
A Promise for Life

" Kan Basıncı Kontrolünde Farkındalık Oluşturalım!"
" Metabolik Sendromda Farkındalık Oluşturalım! "
" Mikroalbuminürde Farkındalık Oluşturalım!"

Serap Erdine
Aytekin Oğuz
Tevfik Ecder

ÖZETLER

HİPERTANSİYONDA BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ İÇİN ÖNERİLER

Prof. Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Nefroloji, Ankara



Avrupa Hipertansiyon Kılavuzu'nun 2007 yılında yayınlanan en son kılavuzu, antihipertansif tedaviye başlamak için 2 temel kritere ihtiyaç olduğunu söylemektedir:

- 1) Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, ve
- 2) Toplam kardiyovasküler risk düzeyleri

Bu iki kriter tedaviye başlama gereksinimini gösterme yanında tedavi hedeflerini de tanımlamaktadır. Kan basıncı değerinin evresi ne olursa olsun, hastaların tümüne başlangıçta ve tedavi süresince yaşam tarzı değişikliklerini önermek ve sürekliliğini sağlamak mutlaka gereklidir.

Evre 3 (sistolik ≥ 180 veya diyastolik ≥ 110 mmHg) hipertansiyonu olanlarda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte hemen ilaç tedavisine başlanması önerilmektedir. Evre 1 (sistolik: 140-159 veya diyastolik: 90-99 mmHg) ve Evre 2 (sistolik: 160-179 veya diyastolik: 100-109 mmHg) hipertansiflerde, eğer toplam kardiyovasküler risk yüksek ya da çok yüksekse, ilaç tedavisine yine hemen başlanmalıdır. Riskin yüksek olmadığı Evre 1 hipertansiflerde ilaç tedavisine başlamadan önce birkaç ay, Evre 2 hipertansiflerde ise birkaç hafta beklenebilir. Ancak son yıllarda elde edilen veriler, kan basıncında kontrol ne kadar kısa sürede sağlanırsa kardiyovasküler riskin o denli azaldığını göstermiştir.

Kan basıncı yüksek-normal (sistolik: 130-139 veya diyastolik: 85-89 mmHg) olanlarda antihipertansif tedaviye başlama kriteri eşlik eden hastalık ve risk durumuna göre belirlenmektedir. Eğer bu değerleri olan bir hastanın diyabeti varsa, ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır. Benzer şekilde bu değerleri olan bir hastada kalp ve damar hastalığı öyküsü veya böbrek hastalığı varsa da ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır.

Antihipertansif tedavide temel hedef kan basıncını düşürmek ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmektir. Kan basıncı hedefi, kardiyovasküler riskin düşük olduğu hipertansiflerde $<140/90$ mmHg ve riskin yüksek olduğu hipertansiflerde $<130/80$ mmHg ve eğer tolere edilebiliyorsa daha düşük değerlerdir.

Tedavi başlangıcında hangi ilaç seçilmelidir? Bu soru, hem değişik kılavuzlarda, hem de klinik çalışmaların çoğunda tartışılan ama hala kesin cevabı olmayan bir sorudur. Avrupa Hipertansiyon Kılavuzu (2007), antihipertansif tedavide sağlanan yararın ilaç grubuna ait özelliklerden daha çok ilacın kan basıncı düşürme etkisine bağlı olduğunun altını çizmektedir. Bu nedenle, klinik çalışmalarla etkinliği ve yararı kanıtlanmış 5 temel ilaç grubunun (ACE inhibitörleri, ARB'ler, β -blokerler, Kalsiyum kana blokerleri, Diüretikler) başlangıç tedavisi için uygun olduğu söylenebilir. Ancak kılavuzların hepsi, kan basıncında hedefin yakalanması açısından tek ilacın çoğu hastada yeterli olmayacağını, bu nedenle ilk ilaç ne olursa olsun çoğunlukla iki ya da daha çok ilaç kombinasyonunun kullanılacağını altını çizmektedir. Yine de çalışma verilerinden elde edilen sonuç ve özel endikasyonlar, hipertansiyonla birlikte farklı durumları olan hastalarda bazı ilaç gruplarının daha çok tercih edilmesini önermektedirler. Bu açıdan örnek vermek gerekirse diyabeti ve proteinürisi olan bir hastada başlangıç tedavisi için ilaç ya ACE inhibitörü ya da ARB olmalıdır. Bazı ilaçlar ise kontrendikasyonları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda tercih edilmemelidir.

Sonuç olarak antihipertansif tedavide başlangıç tedavisi için ilaç seçerken:

- Hastanın ilaca ilişkin olumlu ya da olumsuz deneyimlerini,
- İlacın o hastada toplam kardiyovasküler riski azaltma potansiyelini,
- Hastada var olan kalp, damar hastalığı, böbrek hastalığı veya subklinik organ hasarını,
- İlacın kullanımını kısıtlayabilecek diğer durum ve hastalıkları veya potansiyel ilaç etkileşimlerini,
- İlacın kullanım kolaylığını ve etki süresini, ve
- İlacın maliyetini

göz önünde bulundurmak gerekir. Bütün bu kriterleri dikkate alarak yapılacak bir seçim ve olumlu hekim-hasta iletişimi, antihipertansif tedavide arzu edilen başarıyı getirecektir.

Okunması Önerilen Kaynak:

The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2007;25:11-05-87.

METABOLİK SENDROMDA SEÇKİN ANTİHİPERTANSİF HANGİSİ

Y. Doç. Dr. Şevki Çetinkalp

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı, İzmir*



Metabolik sendrom insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsada, sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun gelişiminde temel oluşturmaktadır. Temel komponentler santral obezite, yükselmiş glukoz seviyesi, trigliserid, düşük HDL-kolesterol düzeyleri ve kan basıncı yüksekliğidir. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda ise %40, ortalama olarak genel popülasyonda %35 düzeyindedir. Hipertansiyon, Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %55-60'ında mevcuttur. Hipertansiyonlular arasında glukoz tolerans bozukluğu ve diabetes mellitus 2-3 kat daha sık görülmektedir. Bu grup hastada hipertansiyon gelişiminde kardinal komponent insülin rezistans sendromudur. Esansiyel hipertansiyonluların %30-50'sinde insülin rezistansı vardır.

Metabolik sendromda hipertansiyon gelişim mekanizmaları şunlardır:

1. Plazma serbest yağ asitlerinin artışına bağlı gelişen hipertansiyon mekanizmaları:
 - a. Endotele bağımlı vazodilatasyonun inhibisyonu
 - b. Alfa-1-adrenoseptör aracılı vasküler reaktivitenin artışı
 - c. Vasküler düz kas migrasyon ve proliferasyonunda artış
2. İnsülin rezistansına bağlı gelişen hipertansiyon mekanizmaları:
 - a. İnsülin, küçük ve orta çaplı arteriollerde endotel üzerine direkt etki ile vazodilatasyon yapmaktadır. İnsülin, insülin reseptör substrat-PI3 kinaz yolu ile endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesini artırmaktadır. Nitrik oksid, vasküler düz kas hücreleri içine difüze olur. GTP den siklik GMP oluşur. Siklik GMP düz kas hücrelerinde relaksasyona ve sonuçta vazodilatasyona yol açar. İnsülin rezistans durumlarında, insülin sinyal sisteminde PI3 kinaz basamağı bloke olur ve vazodilatasyona direnç gelişir. Endotel üzerine vazokonstrüktör moleküllerin (endotelin, anjiotensin II, tromboksan A2) baskısı artar.
 - b. İnsülin rezistans durumlarında arter duvarı düz kaslarında bulunan Na-K-ATPaz ve Ca-ATPaz iyon pompalarının aktivi-

teleri azalır. Bu durum damar düz kas hücrelerinde intraselüler kalsiyum ve sodyum artışına yol açar. Sonuçta vasküler düz kas duyarlılığında artış gelişir.

- c. İnsülin, normal serum düzeylerinde bile distal nefronda doğrudan etkisi ile Na geri emilimini uyarmaktadır. Akut insülin infüzyonu böbrekten Na rezorpsiyonunu %30-40 arttırmaktadır. Hiperinsülinemi durumunda bu olay daha da belirgin hale gelmektedir. Aynı zamanda hiperglisemi proksimal tüplerden zorunlu Na reabsorpsiyonunda artışa yol açmaktadır. Sonuçta Na retansiyonu ekstraselüler boşlukta sıvı artışına neden olarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.
- d. İnsülin vasküler düz kas proliferasyonunu artırır. İnsülin rezistansı sonucu gelişen hiperinsülinemi, endotel ve damar düz kaslarının proliferasyonunu uyarır.
- e. Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırmaktadır. Artan aktivite ile plazmada norepinefrin düzeyleri yükselir. Norepinefrin arteriollerde vazokonstrüksiyona sebep olur. Buna renal vazokonstrüksiyon, renal sodyum emiliminde artış, renin salınımında artış eşlik eder.
- f. Hiperinsülinemi ile anjiotensin II salınımı artmaktadır. Anjiotensin II'nin, kuvvetli vazokonstrüktif etkisi vardır. Aldosteron salınımını ve damar düz kas proliferasyonunu artırır. Anjiotensin II, bu olumsuz etkilerini AT1 reseptörleri üzerinden gerçekleştirir.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 2007 şu şekildedir:

Aşağıdakilerden en az biri:

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

Ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:

- TA > 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi almak
- Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Abdominal obezite (VKİ>30 veya bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda 80 cm

Metabolik Sendromda Seçkin Antihipertansif hangisidir?

Metabolik sendromlu hipertansif hastada seçilecek antihipertansif ajan tüm gruplardan olabilir. Ancak metabolik sendrom komponent-

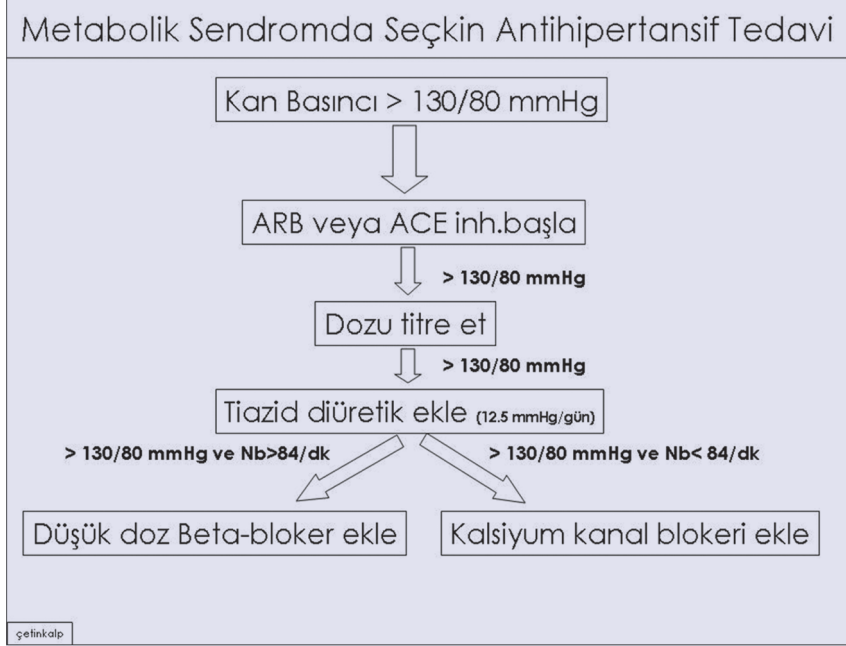
lerinin ağırlık derecesine göre antihipertansif ilacın seçimi şekillenir. Metabolik sendrom hipertansiyon gelişim mekanizmaları üzerine etkili antihipertansif ajanlar öncelikli düşünülmelidir. Bu seçimde antihipertansif ajanların yan etki profillerinin metabolik sendrom komponentlerine olan olumsuz etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Metabolik sendrom temel tanı kriteri olan Diabetes Mellitus/ Bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direncine öncelikli olarak olumsuz yönde etki etmemelidir. Ayrıca lipidler üzerine ağırlaştırıcı yan etki profili oluşturmamalıdır. Bu anlamda beta blokerler, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet ve lipidlere olan olumsuz yan etkileri sebebiyle ilk planda düşünülmemelidir. Ancak koroner arter hastalığı gelişmiş olgularda kullanımından kaçınılmamalıdır. Benzer durum potent diüretik furasemid içinde geçerlidir. Ancak hiperinsülineminin yarattığı artmış renal sodyum emilimi düşünüldüğünde, metabolik sendromun hipertansiyon tedavisinde bir diüretik ajana ihtiyaç vardır. Bu ihtiyacı, tiazidler karşılamaktadır. Tiazid grubu diüretiklerden hidroklorotiazid, 12.5 miligram'a kadar olan dozlarda glisemi ve lipid düzeylerine nötr etkilidir. Ancak daha yüksek dozlarda olumsuzlukları belirlemektedir. Kalsiyum kanal blokerleri metabolik sendrom komponentleri üzerine nötr etkilidir. Kombinasyon tedavileri için en uygun ajanlardır.

WHO'nun metabolik sendrom tanı kriterleri arasında mikroalbüminüri ayrıca yer almaktadır. Mikroalbüminüri, glisemiden bağımsız olarak da kardiyovasküler risk faktörüdür. Gerek metabolik sendromda gerekse diyabette, kardiyak ve renal korunma açısından ACE inhibitörleri ve ARB 'ler ön plana çıkmaktadır. Bu grup ajanlar hiperinsülineminin yarattığı hipertansiyonun önemli sebeplerinden angiotensinojen II'nin olumsuz etkilerini gerek oluşum gerekse reseptör düzeyinde engellemektedir. Kanıta dayalı çalışmalar sonucu diyabetik hipertansif hasta grubunda kardiyovasküler korunma açısından ACE inhibitörleri, renal korunma açısından ARB'ler ön plana çıkmaktadır. ACE inh + ARB 'lerin birlikte kullanımına ait çalışmalar olsa da, bunlar henüz yeterli hasta sayısına ve süreye sahip değildir.

Metabolik sendrom patogenezinde insülin direnç mekanizmaları merkezde yer almaktadır. İnsülin direncinin aşılmasında peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (özellikle PPAR gama) uyarılması en önemli süreçtir. PPARgama agonistik etki insülin duyarlılığının sağlanmasında, trigliserid düzeylerinin düşürülmesinde; dolayısıyla aterosklerozun yavaşlatılmasında önemlidir. ARB'ler içinde yer alan telmisartan, bu anlamda parsiyel agonistik etki göstermektedir. KBY'si olan hastalarda da olmesartan'ın insülin direncini azaltıcı özelliği gösterilmiştir. Vasküler inflamasyonun göstergesi olan hsCRP, TNFalfa ve

IL-6 düzeyleri metabolik sendromda artmaktadır. ARB grubundan olmesartan'ın bu markerların düzeyini azaltmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 2007 göz önüne alındığında metabolik sendromda seçkin antihipertansif hangisidir sorusuna yanıt olarak aşağıdaki algoritım göz önünde bulundurulmalıdır:



Referanslar

1. Andrea Natali, Ele Ferrannini. Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 417-429
2. Insulin Resistance. Ed. HE Lebovitz. Published by Science Press, UK, 2002
3. Metin Arslan, İlhan Yetkin. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon. Klinik Endokrinoloji 5(1): 55-61, 2001
4. JNC VII. JAMA 2003;289:2560-2572
5. ESH/ESC 2007. Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Genişletilmiş ve Güncelleştirilmiş 2.baskı.2007
7. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARγ-modulating activity. Hypertens 2004;43:993-1002.
8. J Am Soc Nephrol. 2006 Dec;17(12 Suppl 3):S206-12 Insulin Resistance, Inflammatory Biomarkers, and Adipokines in Patients with Chronic Kidney Disease: Effects of Angiotensin II Blockade.
9. Fliser D, et al. Circulation 2004;110:1103-1107
10. DeFRONZO. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2005

JNC VII'DEN SONRA NELER ÖĞRENDİK?

Prof. Dr. Dilek Ural

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmit



Birleşik Ulusal Komitenin kan basıncından korunma, tanı, değerlendirme ve tedavi konusundaki 7. raporunun (*Joint National Committee VII - JNC VII*) 2003 yılında basımından 6 yıl sonra, 2009 yılında, JNC VIII'in açıklanması bekleniyor. ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün bildirisine göre kılavuz yazım komitesi 2008 Şubat ayı itibarı ile toplantılarına başladı. Son kılavuzun yazımından itibaren ABD'de hipertansiyon sıklığı yönünden anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Buna karşılık hipertansiyonun farkındalık, tedavi ve kontrol oranlarında artış kaydedildi. Ancak kan basıncı kontrol oranı kardiyovasküler hastalığı olan olgularda hala önemli ölçüde düşüktü.

JNC VII'de ortaya atılan "prehipertansiyon" kavramı ilk yıllarda zaman zaman tepki aldıysa da, izleyen 6 yıllık dönemde birçok deneysel, klinik ve farmakolojik çalışmalara konu oldu. Bugün için prehipertansiyon kavramı daha yaygın kabul görüyorsa da, tedavisi konusunda yaşam tarzı değişikliği uygulanması dışında kesin bir görüş birliği oluşmadı.

Hipertansiyonun etyolojisi ve genetiği konusundaki çalışmalar hız kazandı ve birçok veriler elde edildi. Bununla birlikte hipertansiyonun multifaktöryel ve poligenetik bir hastalık olması nedeniyle, incelenen çeşitli parametrelerin hipertansiyon patogenezi konusundaki önemleri kesinlik kazanmadı.

Hipertansiyonun ve eşlik eden risk faktörlerinin tedavisi konusunda birçok meta-analiz ve randomize kontrollü çalışma açıklandı. Bu çalışmaların JNC-VIII kılavuz yazım komitesi tarafından nasıl karşılandığı ve daha ucuz ilaç politikası ile kanıta dayalı ilaç kullanımı arasındaki dengenin nasıl sağlanacağı önemli bir tartışma konusu olacak.

İNSULİN ANALOGLARI KLASİK İNSULİNLERİ TAMAMEN TARİHE KARIŞTIRDI MI?

Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir



İnsulin tedavisi tip 1 diyabetik hastaların tümünde tanı ile birlikte başlayan tip 2 diyabetik hastaları ise önemli bir kısmında hastalığın seyrinde gerekli olan önemli bir tedavi seçeneğidir. Banting ve Best'in 1921'de insulini keşfinden sonra insulin tedavisi birçok hastanın hayatına kalmasını sağlamıştır. 1930'lu yıllarda ilk uzun etkili insulin protamin zinc insulin kullanılmıştır. 1950'li yıllarda NPH insulin ve insullin zinc (lente) kullanıma girdi. Sonraki yıllarda günde 2 doz NPH uygulaması veya kristalize insulinle birlikte karışım günümüze kadar gelmiştir.

İnsulinlerin ilk kullanıma girdiği dönemlerde sığırdan ve domuzdan elde edilen insulinlerde saflaştırma ve standart etki elde etme sorunu söz konusu idi. 1980'li yıllarda saflaştırılmış domuz insulini ve rekombinant insan insulinin keşfi ile insulin allerjisi ve immun mekanizmaların yol açtığı lipoatrofi gibi problemlerin azalmasına yol açmıştır.

DCCT ve UKPDS çalışmaları ile iyi kan şekeri kontrolünün önemi gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabetik hastalarda kanıtlanmıştır. Standart insulin preparatlarının sınırlayıcı farmakokinetik özellikleri nedeniyle daha iyi kan şekeri kontrolü sağlamaya çalışılırken hipoglisemi ataklarının daha sık görülmesi daha emniyetli insulin preparatlarının keşfine yol açmıştır. İnsulin analogları günümüzde giderek daha yaygın bir oranda kullanılmaktadır. Etkinlik, maliyet ve güvenlik bakımından insulin analoglarının güncel durumu ele alınacaktır.

CLINICAL IMPORTANCE OF ENDOPLASMIC RETICULAR STRESS

MD, Umut Özcan

Harvard Medical School, Children's Hospital Boston, Division of Endocrinology, USA



The severe epidemic surge in the incidence of obesity is one of the most threatening public health problems in the world. Obesity leads to insulin resistance and type 2 diabetes, hypertension, atherosclerosis, cardiovascular diseases and stroke. It is also associated with several neurodegenerative diseases including Alzheimer's and Parkinson's disease, and it significantly increases the risk of several lines of cancer.

Obesity constitutes the highest risk factor for development of insulin resistance and type 2 diabetes. Environmental and physiological stresses appear to cause insulin resistance through heterologous signaling cascades. Despite the great advances in modern science, convincing treatment plan(s) or a cure has not been established yet for insulin resistance and type 2 diabetes.

The Endoplasmic reticulum (ER) is a tubular network where protein synthesis, maturation, folding and transport occur. Perturbations in these processes and several different pathological conditions, such as glucose deprivation, viral infections, increased protein trafficking, expression of mutant proteins that are incompatible for folding, exposure to chemical agents such as tunicamycin and thapsigargin and cholesterol accumulation interfere with proper functioning of ER, create a condition defined as ER stress and lead to activation of a complex signaling network called the unfolded protein response (UPR).

The UPR signaling is initiated by ER transmembrane proteins, which have luminal portions that sense the protein-folding environment in the ER, and cytoplasmic effector portions that interact with the transcriptional or translational apparatus. Three different classes of ER stress transducers have been identified. Each class defines a distinct arm of the UPR that is mediated by protein kinase RNA (PKR) like ER kinase (PERK), inositol-requiring enzyme-1 (IRE1) and activating transcription factor-6 (ATF6). Activation of PERK leads to phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha (eIF2 α) at Ser51 and consequently results in global translational attenuation (15, 16).

IRE1 has both kinase and endoribonuclease activity (17, 18). Kinase domain of IRE1 activates c-Jun amino terminal kinase (JNK) through a pathway involving tumor necrosis factor (TNF) receptor associated factor-2 (TRAF2) and apoptosis signal-regulating kinase-1 (ASK1).

Our initial work has demonstrated that obesity leads to the development of ER stress, activates the UPR in liver and adipose tissues and this, in turn, plays an important role in the development of insulin resistance and type-2 diabetes. Signaling experiments have shown that ER stress increases phosphorylation of IRS1 at Ser307 and also inhibits insulin-induced IRS1 tyrosine phosphorylation mainly through IRE-1 mediated JNK activation.

Furthermore, manipulation of total ER folding capacity with XBP-1 through gain and loss of function experiments revealed that there is a very close correlation between the folding capacity of ER and insulin sensitivity. In this context, we have shown that XBP-1 deficient cells are hypersensitive to ER stress, and insulin receptor signaling can be inhibited with the doses of tunicamycin, which is not capable of activating UPR in XBP-1^{+/+} cells. Over-expression of XBP-1s increases resistance to the development of ER stress, blocks ER stress-induced insulin resistance, and greatly enhances the insulin sensitivity in cellular systems.

To test the role of ER folding capacity and UPR signaling *in vivo* we have used XBP-1^{+/+} model because XBP-1^{-/-} mice die around embryonic day 11 due to severe developmental defects in the liver. Our hypothesis at the beginning of this study was that haploinsufficiency of XBP-1 will accelerate the development of insulin resistance and type-2 diabetes under high fat diet (HFD) feeding because of the decreased ER folding capacity. Indeed, XBP-1^{+/+} mice developed significantly higher levels of glucose intolerance, insulin resistance and ultimately type-2 diabetes under high fat diet feeding conditions on a background (BALB/C) which is highly resistant to diet induced obesity, insulin resistance and type 2 diabetes.

Following our initial report, independent groups have also reported that ER stress is increased in obesity and showed a causal relationship between ER folding capacity and insulin sensitivity in obesity. For example, Nakatani et. al has shown that ER stress is increased in obesity, and when ER folding capacity in an obese diabetic model (*db/db*) is increased in the liver by adenovirus-mediated over-expression of a chaperone, oxygen-regulated protein 150 (ORP150), the insulin sensitivity and glucose tolerance are significantly improved, hepatic glucose output is decreased and insulin induced IRS1 tyrosine

phosphorylation and downstream signaling events, such as Akt serine 473 phosphorylation are significantly up-regulated. Knocking down the ORP150 in the livers of lean (wt) mice by adenoviral mediated expression of antisense nucleotides directed against ORP150 mRNA was enough to cause glucose intolerance and a significant decrease in insulin sensitivity. Another report has also shown a role for ORP150 and consequently ER folding capacity in regulation of insulin sensitivity.

Recently it has been shown that free fatty acids (FFA) and $\text{TNF}\alpha$, which are both implicated in development of insulin resistance in obesity, cause ER stress and activate UPR. Palmitate, which is a saturated FFA, leads to the development of ER stress in pancreatic beta cells, hepatocytes and cardiomyoblasts; it causes perturbations in the ER system and activates UPR by changing the ER membrane integrity. Although it is not known how $\text{TNF}\alpha$ activates ER stress, it is interesting to note that ER stress also regulates $\text{TNF}\alpha$ action, which indicates that a close circuit is formed when UPR is initiated.

Chemical or pharmaceutical chaperones are a group of low molecular-weight compounds that have been shown to increase ER folding capacity and decrease the accumulation and aggregation of misfolded proteins in the ER lumen and consequently decrease ER stress. 4-Phenyl butyrate (4-PBA), trimethylamine N-Oxide (TMAO), glycerol, dimethyl sulfoxide (DMSO) and taurine-conjugated ursodeoxycholic acid (TUDCA) have been reported to have chemical chaperone activities. It is still not understood how these chemical chaperones act, but it is believed that these agents induce the stabilization of misfolded proteins and reduce accumulation by preventing the interactions between the hydrophobic patches, which is one of the characteristics of unfolded proteins.

If the hypothesis that ER stress is a major player in development of insulin resistance and obesity-induced type-2 diabetes is correct, then attempts to increase ER folding capacity by chemicals and decrease ER stress would be an attractive therapeutic model for treatment of type 2 diabetes. Our recent work has demonstrated that 4-PBA and TUDCA, two different chemical structures that have chemical chaperone activity in common, relieve ER stress in obesity, greatly enhance insulin sensitivity, and maintain euglycemia in a severe mouse model of obesity (*ob/ob*) and type 2 diabetes. These observations constitute an important proof of principle that manipulation of the ER system by decreasing ER stress via chemical agents may have therapeutic implications for insulin resistance and type 2 diabetes.

Recently, it has been reported that there is also a correlation between the susceptibility of Pima Indians to develop type 2 diabetes and three point mutations in the amino terminus of ATF-6. The amino terminus of ATF-6 encodes the active transcription factor, which increases ER folding capacity. Although this study was done in a small cohort, it is very important because it is the first link between ER folding capacity in humans and their susceptibility to obesity and type 2 diabetes.

Taken together, ER stress and activation of UPR signaling pathways in obesity are important regulators of insulin sensitivity and glucose homeostasis; understanding the molecular mechanisms of this complex pathway and targeting this system to decrease ER stress may provide novel therapeutic approaches for the treatment of type 2 diabetes.

In my talk, I will review the above-mentioned studies and discuss how we could carry these observations to the clinical practice for treatment of insulin resistance and type 2 diabetes.

HİPERTANSİF ACİL KRİZ

Prof. Dr. Kerim Güler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Bilim Dalı, İstanbul



Hipertansif acil krizleri oluşturan hastalıklar, kısa sürede müdahale edilmezse çok ciddi komplikasyonlara yol açan tablolardan oluşurlar. Genellikle kabul edilen ciddi yüksek kan basıncı değeri; diyastolik basıncın 120-130 mmHg üzerinde olmasıdır. Tehlikeli olan, kan basıncının mutlak değeri değil yükselme hızıdır. Yani kronik hipertansiyonlu bir kişi, diyastolik basıncın 140 mm Hg ve üzerine çıkmasını tolere edebilirken, daha önce normotansif olan bir kişide diyastolik basıncın 110 mm Hg'nın üzerine çıkması çok ciddi seyredebilir. Hipertansif kriz, beraberinde organ işlev bozukluğu olup olmamasına göre *hipertansif acil* ve *hipertansif öncelikli durum* olarak iki farklı görünümde olabilir.

Tablo 1. Hipertansif acil durumlar

Hipertansif ensefalopati

Malin hipertansiyon (bazı olgularda)

Serebrovasküler olaylar

- Intraserebral kanama
- Subaraknoid kanama
- Akut aterosklerotik beyin infarktı (şiddetli hipertansiyonla)

Kardiyak

- Akut aort diseksiyonu
- Akciğer ödemli akut sol ventrikül yetersizliği
- Akut miyokard infarktüsü
- Kararsız "unstable" anjina

Renal

- Akut glomerulonefrit
- Hızlı ilerleyen böbrek yetersizliği

Eklampsi veya gebelik sırasında şiddetli hipertansiyon

Dolaşımdaki katekolaminlerin aşırı artışı

- Feokromositoma krizi
- Monoamino oksidaz inhibitörleriyle gıda veya ilaç etkileşimi (tiramin)
- Antihipertansif ilacın ani kesilmesinden sonra bazı olgularda "rebound" hipertansiyon

İlaça bağlı hipertansiyon (bazı olgularda)

- Sempatomimetiklerle veya benzer etkili ilaçlarla aşırı doz (fensiklidin, lizerjik asid dietilamid, kokain, amfetamin, fenilpropanolamin, ecstasy vb.)

Kafa travması

Postkoroner arter "by-pass" operasyonu hipertansiyonu

Tablo 2. Hipertansif öncelikli durumlar

Hızlanmış ve malin hipertansiyon
 Şiddetli hipertansiyonlu akut glomerulonefrit*
 Kollajen vasküler hastalıklar (skleroderma krizi vb.)
 Cerrahiyle ilişkili hipertansiyon
 Acil cerrahi gerektiren hastalarda şiddetli hipertansiyon*
 Postoperatif hipertansiyon*
 Böbrek nakli sonrası şiddetli hipertansiyon
 Şiddetli epistaksis
 Antihipertansif ilacın ani kesilmesinden sonraki “rebound” hipertansiyon
 İlaça bağlı hipertansiyon*
 Aşırı dozda sempatomimetik ajanlar
 Kronik spinal kord hasarıyla ilişkili epizodik ve şiddetli hipertansiyon

Tablo 3. Hipertansif acil ve hipertansif ivedi durum arasındaki başlıca farklar

	Hipertansif acil	Hipertansif ivedi durum
Organ hasarı	Var	Yok
Tedavi yeri	Yoğun bakım	Servis
Tedavi yolu	IV	Oral, nadiren IV
Kan basıncını normale düşürme zamanı	Hızla (saatler, hatta dakikalar içinde)	Çabuk (günler içinde)

Acil tedavi nasıl yapılmalıdır?

Tedavinin amacı; hedef organ hasarından korunmak için hemen fakat kontrollü bir biçimde, klinik duruma göre birkaç dakika ile birkaç saat içinde kan basıncını düşürmektir. Genellikle kabul edilen hedef, diyastolik basıncı 100-110 mmHg değerine indirmek veya ortalama arteriyel basıncı % 25 azaltmaktır. Kan basıncının hızla normal veya hipotansif düzeylere indirilmesinden kaçınılmalıdır. Çünkü bu durum, hedef organ iskemisine ve infarktüslere neden olabilir. Kan basıncındaki ani düşmelerden özellikle yaşlı hastalarda ve serebrovasküler hastalığı olanlarda sakınılmalıdır. Akut inme geçiren hastalarda kan basıncı yalnızca aşırı yüksekse ve nörolojik hasara katkıda bulunuyorsa düşürülmelidir. Tedavinin başlangıcında bir hedef değer tayin edilerek kan basıncı ilk birkaç gün için bu değerde tutulmalı ve daha sonraki haftalarda normal değerlere indirilmelidir.

Parenteral İlaçlar

Parenteral tedavide kullanılabilecek olan ilaçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hipertansif acillerin parenteral tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz	Etki Başlaması	Etki Süresi	Yan Etkiler	Özellikle endike olduğu durumlar
Nitroprussid	0.25-10 ug/kg/dak. İnfüzyon.	Hemen	1-2 dakika.	Hipotansiyon, bulantı, kusma, siyanid ve tiyosiyanat toksisitesi, terleme, kas seyirmeleri.	Hipertansif acillerin çoğunda ilk tercih. Kafa içi basınç artışı ve azotemide dikkat!
Nitrogliserin	5-100 ug/dak. İnfüzyon.	2-5 dakika.	3-5 dakika.	Hipotansiyon, baş ağrısı, bulantı, kusma, tolerans gelişmesi, methemoglobinemi	Koroner iskemi
Nikardipin	5-15 mg/saat İV	5-10 dakika	1-4 saat	Kalp hızı artışı, baş ağrısı, bulantı, kusma, lokal flebit	Akut kalp yetersizliği ve koroner iskemi hariç hipertansif acillerin çoğu.
Enalaprilat	1.25-5 mg her 6 saatte bir İV	15-30 dakika	6 saat	Hipotansiyon, angioödem, deri döküntüsü	Akut sol kalp yetersizliği
Hidralazin	10-20 mg İV 10-50mg İM	10-20 dakika 20-30 dakika	3-8 saat	Kalp hızı artışı, sıvı retansiyonu, yüzde kızamıklık, baş ağrısı, baş dönmesi, angina	Eklampsi
Labetolol	0.5-2 mg/dakika infüzyon veya her 5 dakikada bir 20-80 mg İV	5-10 dakika	3-6 saat	Hipotansiyon, ileti bozukluğu, bronkospazm, bulantı, yüzde kızamıklık, baş ağrısı, saçlı deride karıncalanma hissi,	Akut kalp yetersizliği hariç hipertansif acillerin çoğu
Esmolol	250-500 ug/kg yükleme dozu 1 dakikada verilir, sonra 50-100 ug/kg/dakika 4 dakikada İV	1-2 dakika	10-20 dakika	Hipotansiyon, bulantı, ileti bozuklukları, kalp yetersizliği, apne, bronkospazm, ağız kuruluğu	Aort disseksiyonu, perioperatif hipertansiyon
Fentolamin	2-5 mg 5-10 dakikada bir İV	1-2 dakika	3-10 dakika	Hipotansiyon, taşikardi, angina, baş ağrısı, bulantı, yüzde kızarma.	Katekolamin fazlalığı olan durumlar

Hipertansif acil durumlar hangi klinik tablolar ile karşımıza çıkar?

Hipertansif Ensefalopati

Daha önce normotansif olan bir kişide birden bire hipertansiyon ortaya çıkarsa ensefalopati gelişebilir (örneğin akut glomerülofrit ve eklampsi). Kronik hipertansiyonu olanlarda ise ensefalopati daha seyrek fakat çok yüksek kan basınçlarında görülür. Hipertansif ensefalopati semptomları, bulantı, görme bozuklukları, kasılmalar ve fokal nörolojik semptomlardır. Muayenede oryantasyon bozukluğu, retinopati ve papilla ödemi bulunabilir. Ayırıcı tanıda; inme, subaraknoid kanama, konvülfif hastalıklar, ensefalit ve ilaç zehirlenmeleri ekarte edilmelidir.

Tedavide ilk seçenek nitroprussid ve ikinci seçenek labetalol olabilir. Serebral kan akımını artıran nikardipin, hidralazin ve nitroglicerinden kaçınılmalıdır. Tedavi hedefi 1-2 saat içinde ortalama arter basıncını % 25 düşürmektir.

Subaraknoidal kanama

Arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma rüptürüne bağlı olarak gelişen subaraknoidal kanama kan basıncında ciddi bir yükselme ile birlikte olabilir. Gelişen nörolojik semptomların beyin tabanındaki büyük arterlerin spazmına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu durumda kan basıncının akut olarak düşürülmesinin morbidite ve mortaliteyi değiştirdiği gösterilememiştir. Bu nedenle antihipertansif tedavi, diğer organlar için bir risk olmadıkça başlanmamalıdır. Subaraknoid kanamada bir kalsiyum antagonisti olan nimodipinin kullanımı ölüm, sekele ve vejetatif durum gelişen vakaların sayısını % 40 azaltmaktadır. Nimodipin, subaraknoid kanamanın ilk 96 saatinde başlanarak 21 gün süreyle 4 saatte bir 60 mg oral olarak (veya nazogastrik tüpten) verilir. Nimodipinin faydalı etkisinin kan basıncının düşmesine değil serebral vazospazmın önlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

İnme (Stroke)

İnme geçiren hastaların % 80'i başvurduğu sırada hipertandü olup % 30'unun anamnezinde hipertansiyon vardır. Kan basıncı birkaç gün içinde kendiliğinden düşer, hastaların üçte ikisi 10 gün sonra normotansiftir. İnme durumunda kan basıncına küçük bir müdahale bile hipotansiyona yol açabilir. İlk günlerde kan basıncı spontan düşme eğiliminde olduğundan, aşırı bir yükselme olmadıkça (diyastolik > 130 mmHg) veya diğer hedef organ riski söz konusu değilse antihipertansif ilaç verilmemelidir. Eğer gereklyse de kan basıncı ilk 24 saat içinde % 20-25 oranında düşürülmelidir. Bu durumda en iyi ilaç, parenteral yoldan ve dozu titrasyon şeklinde ayarlanabilen, serebral kan akımına etkisi minimal olan labetalol ve enalapril'dir. Birçok hastada ise oral yoldan

kaptopril yeterli olabilir. Sublingual kalsiyum antagonisti kullanmaktan kaçınmak gerekir, çünkü hızla absorbe olan ilaç kan basıncında ani ve kontrolsüz düşmelere neden olabilir.

İntraserebral kanama

İntraserebral kanama vakalarında kan basıncını düşürmenin faydalı olup olmadığı tartışılmaktadır. Kan basıncını düşürmek bir yandan daha fazla kanamayı önleyebilecekken diğer yandan serebral hipoperfüzyona neden olabilir. Bu nedenle sadece sistolik kan basıncı 220 mmHg veya diyastolik kan basıncı 130 mmHg üzerinde ise antihipertansif tedavi uygulanmalıdır.

Preeklampsi ve Eklampsi

Bu iki durumda da daha önce normotansif olan kadınlarda hamileliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan proteinüri, ödem ve hipertansiyon (diyastolik kan basıncı > 85 mmHg) mevcuttur. Eklampsiye gidişi belirleyen ise konvülsiyonların olmasıdır. Preeklampsi ile eklampsinin tam tedavisi fetusun doğumudur. Tedavide ayrıca yatak istirahati ve santral sinir sisteminin iritabilitesini azaltmak için magnezyum sulfat yer alır. Eğer diyastolik kan basıncı 105 mmHg üzerinde ise hidralazin, labetalol veya metildopa kullanılabilir.

Miyokard iskemisi ve infarktüsü

Ciddi hipertansiyon ve angina pectoris ile başvuran hastaların tedavisinde öncelikle nitrogliserin ve eğer kalp yetersizliği ve ileti bozukluğu yoksa beta blokerler yer alır. Nitrogliserin hem koroner arterlerde dilatasyona neden olarak hem de kan basıncını düşürücü etkisi ile faydalı olur. Bu hastalarda beta blokerler ise kalp hızını ve miyokardın oksijen ihtiyacını azaltarak ve kan basıncını düşürerek etkili olurlar. Miyokardın oksijen ihtiyacını refleks olarak artıran kalsiyum antagonistleri ve hidralazinden ise kaçınmak gerekir. Bu hastalarda kan basıncını kontrollü ve kademeli olarak düşürmek gerekir. İntravenöz nitrogliserin dozu, kan basıncı ve kalp hızına göre titrasyon şeklinde artırılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyon varlığı trombolitik tedavi ve primer anjioplasti için rölatif kontrindikasyondur. Tedavi ile diyastolik kan basıncının 110 mmHg'nın altına düşürülmesinden sonra bu girişimler düşünülebilir. Bu şekilde akut hipertansiyon ile başvuran hastalarda trombolitik tedavi sonrasında kanama komplikasyonlarına daha sık rastlanmaktadır.

Akut aort disseksiyonu

Toraksik aortanın akut disseksiyonu, acil hekimlikte karşılaşılan çok ciddi aort hastalıkları arasında en sık rastlanandır. Akut aort disseksiyonu ile başvuran hastalarda hipertansiyon genellikle mevcuttur. Akut disseksiyona uzun süreli kontrolsüz hipertansiyonu bulunan yaşlı has-

talarda daha sık rastlanır. Ani başlayan çok şiddetli sırt veya göğüs ağrısı genellikle hastayı doktora getiren semptomdur. Akut miyokard infarktüsüne benzer bir klinik tablo mevcuttur. Klinik özellikleri çok farklı olabileceğinden teşhiste sıklıkla yanılgılar olabilir. Disseksiyonun koroner, karotis, subklavian ve renal arterlere kadar ilerlemesi durumlarında klinik tabloya miyokard infarktüsü, aort yetersizliği, nörolojik defisitler, üst ekstremitelerde nabızsızlık veya iskele, karın ağrısı, proteinüri, hematüri ve oligüri eklenebilir. Teşhiste ekokardiyografi (transtorasik ve transözofageal), bilgisayarlı tomografi ve MR incelemesi kullanılır.

Tedavide; damar duvarında en büyük hasardan sorumlu olan parametrelerden nabız basıncı genişliği ve maksimal basınç yükselme hızını en iyi düşüren ilaç kombinasyonu olan nitroprusid ve beta blokerler birlikte kullanılır. Direkt vazodilatör ilaçlar, refleks yoldan kalp debisi artışını stimüle ederek duvar gerilim kuvvetini ve disseksiyonu artırabileceğinden kullanılmamalıdır. Medikal tedavi ile hastanın durumu stabilize edildikten sonra cerrahi girişim açısından hasta değerlendirilmelidir. Çıkan aortayı tutan tip I ve tip II disseksiyonlarda erken cerrahi tedavi genellikle gerekli olmaktadır tip II disseksiyonlarda konservatif medikal tedavi ile hastanın izlenmesi daha uygun olacaktır.

Böbrek yetersizliği

Böbrek yetersizliği; renal parenkimal hastalıklar, vaskülitler ve renal arter darlığında görüldüğü üzere hipertansiyonda etyolojik faktör olabileceği gibi uzun süreli ve ciddi hipertansiyonun bir sonucu da olabilir. Böbrek yetersizliği ve ciddi hipertansiyonu olan bir hastanın tedavisinde kan basıncını düşürürken renal kan akımının olumsuz etkilenmemesine dikkat edilmelidir. Yüksek dozda "loop" diüretikleri, nitroprusid, labetalol ve kalsiyum antagonistleri bu hastalarda kullanılabilir. Bu hastalarda (özellikle transplantasyon hastalarında) kalsiyum antagonistleri etkili, iyi tolere edilen seçilecek ilaç grubudur. Nitroprusid kullanıldığında siyanid ve tiyosiyanat toksisitesi erken gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Beta blokerler böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını azaltacağından uygun ilaç değildir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri de kullanılabilir fakat ani hipotansiyon riski ve böbrek fonksiyonlarının daha da bozulması bakımından dikkatli olunmalıdır.

Hipertansif acil durumlarda ağız yoluyla ilaç tedavisinin yeri var mıdır?

Bazı hızlanmış malin hipertansiyon, perioperatif hipertansiyon, "rebound" hipertansiyon vakalarının örnek olarak gösterilebileceği "ge-

cikilmemesi gereken hipertansif acil durumlar“ da kan basıncı genellikle oral yoldan verilen ilaçlar ile tedavi edilir. Bu grup hastalarda kan basıncı önemli ölçüde yüksek olmakla beraber ciddi semptom veya hedef organ hasarı söz konusu değildir. Kan basıncının saatler içinde düşürülmesi yeterlidir.

Nifedipin

Sublingual ve oral kullanılan likid nifedipin ile ilgili en önemli problem çok hızlı ve çok etkin olması, etkisini titre etmenin mümkün olmasıdır. Bu nedenle hipertansif acillerde nifedipin kapsüllerinin oral veya sublingual uygulaması bırakılmıştır. Nifedipinin yavaş salınımlı formu ve diğer yavaş etkili ve daha güvenli kalsiyum kanal blokerleri ise hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kaptopril

Kaptopril en hızlı etki eden oral anjiotensin konverting enzim inhibitörüdür. Oral veya sublingual olarak kullanılabilir. Yüksek reninli hipertansiflerde ön planda olmak üzere ilk dozda hipotansiyon cevabı seyrek de olsa görülebilir. Hipertansif acil durumlarda nonparenteral olarak verilebilen ilaçlar içinde en güvenli olanıdır. Ayrıca, serebral otoregülasyon eğrisini sola kaydırma etkisi bilindiğinden, düşük sistemik basınçlarda bile serebral kan akımının korunması mümkündür. Tabletleri 25 mg olan kaptopril 6.5-50 mg dozlarında oral veya sublingual verilebilir. Etkisi ilk 15 dakikada başlar ve 4-6 saat devam eder.

Acil Tedaviden Sonra nasıl bir yol izlenmelidir?

Hastanın ilk tedavisi yapıp tehlikeli durum atlatıldıktan sonra bu hastalarda daha sık rastlanan sekonder hipertansiyon sebeplerinin olup olmadığı araştırılmalıdır.

Hastaların çoğunda uzun vadeli kullanım için tek ilaçla tedavi yeterli olmayacak, çoklu ilaç tedavisi gerekli olacaktır. Hastanın birlikte bulunan diğer hastalıkları, hipertansiyonun etyolojisi ve yaratmış olduğu komplikasyonları göz önünde bulundurularak oral ilaç seçimi yapılır. Diüretik (furosemid), beta bloker (metoprolol, atenolol gibi), alfa bloker, alfa ve beta kombine bloker (labetolol), ACE inhibitörleri , anjiotensin II antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri arasından hastaya uygun ilaç seçilerek kan basıncı 180/110 mmHg altına ininceye kadar hastanede gözlem yapılmalı ve 24-48 saat sonra kontrole çağrılmalıdır. Özellikle serebral iskemi gibi ciddi yan etkilere sebebiyet vermemek için kan basıncının çok çabuk ve fazla düşürülmemesi her zaman hatırdta bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Black HR: Hypertension. "Conn's Current Therapy". Ed: RE. Rakel, WB Saunders Co., Philadelphia, 1999; p:307-324.
2. Calhoun DA, Oparil S: Hypertensive Emergencies. "Cardiac Intensive Care" Ed: LD Brown, WB Saunders Co., Philadelphia, 1998; p: 447-459.
3. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326-1331.
4. Gifford RW: Treatment of patients with systemic arterial hypertension. "Hurst's The Heart, Arteries and Veins" Eds: RV Alexander, RC Schlant, V Fuster; Mc Graw-Hill Co., 9th edition, 1998; 1673-1696.
5. Grossman E, Messerli FH, Grodzick T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies? JAMA 1996; 276: 1328-1331.
6. Fisher NDL, Williams GH: Hypertensive Vascular Disease (Chapter 230). "Harrison's Principles of Internal Medicine" Eds: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al., 16th edition, McGraw-Hill Co., 2005, p: 1463-1481.
7. Hall WD: Diagnostic evaluation of the patient with systemic arterial hypertension. "Hurst's The Heart, Arteries and Veins" Eds: RV Alexander, RC Schlant, V Fuster; Mc Graw-Hill Co., edition, 1998; 1651-1671.
8. Kaplan NM: Hypertensive Crises. Clinical hypertension. Williams Wilkins, Baltimore, 1998; p: 265-280.
9. Kaplan NM: Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. "Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine" Ed: E. Braunwald, 5th edition, WB Saunders Co., Philadelphia; 1997; p: 807-839.
10. Kaplan NM: Systemic hypertension: Therapy. "Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine" Ed: E. Braunwald, 5th edition, WB Saunders Co., Philadelphia, 1997; p: 840-862.
11. Rudd P, Hagar WR: Hypertension Mechanism, Diagnosis and Therapy. "Textbook of Cardiovascular Medicine". Ed: E.Topol. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998; p:109-143.
12. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P: Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalance and clinical presentation. Hypertension 1996; 27:144-147.
13. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187.

OLGULARLA ANTIAGREGAN TEDAVİ: ASPIRİN, KLOPIDOGREL... HASTAMDA ASPIRİN DİRENCİ VAR NE YAPAYIM?

Doç. Dr. Ahmet Temizhan

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Aspirinin miyokard infarktüsü ile olan ilişkisi ilk defa 1974 yılında gösterilmiştir. O tarihten itibaren akut miyokard infarktüsü başta olmak üzere, kararlı veya kararsız angina, inme, periferik arter hastalığı gibi birçok tıkaçıcı damar hastalığına bağlı olayları azaltmak amacıyla aspirin kullanılmıştır. Özellikle ikincil korumada aspirin ile elde edilen başarı daha belirgindir. Aspirin ikincil korumada ölümcül olmayan miyokard infarktüs riskini %34 oranında engellemektedir. Uzun süreli kullanımda düşük doz aspirin (günlük 75–150 mg) tercih edilirken akut hadiselerde ilk kez verilecekse başlangıç dozunun en az 150 mg olması önerilmektedir.

Antiagregan tedaviye daha sonra yeni geliştirilen başka oral antiplatelet ilaçlar da dâhil olmuştur. Bu ilaçların bir kısmı aspirin kadar etkili bulunmakla birlikte onun yerine kullanmaktan çok aspirine ek olarak verilmiş ve bazı özel durumlarda ilave faydalar elde edilmiştir. Bununla birlikte aspirinin antiagregan etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmemektedir. Bu hastalar klinik olarak aspirin direnci olan hastalar veya aspirine yanıtız hastalar olarak adlandırılmaktadır. Aspirin direncini ortaya koymak için bir takım klinik ve laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemleri kullanarak kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde aspirinin trombosit işlevini baskılayıcı etkinliğinin ölçülmesi mümkün olabilmektedir.

Aspirin direnci prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Kullanılan farklı yöntemler nedeniyle prevalans %5.5–45 arasında değişmektedir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte aspirin direnci kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha yüksek oranda görülmektedir. Aspirin direnci olan hastalarda major kardiyovasküler olay riskinin arttığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu nedenle aspirin direnci olan bireylerin belirlenmesi, aspirin direncine bağlı olarak artan kardiyovasküler olay riskinin azaltılması için gereklidir. Bununla birlikte aspirin direnci olan hastalarda uygulanacak tedavi alternatifleri hakkında henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Aspirin direnci olan hastaların kardiyovasküler olay sıklığını azaltmak için kullanılan ajanlar arasında yüksek doz aspirin tedavisi, tiklopidin, klopidoğrel, prasugrel, ve kangrelor gibi yeni P2Y12 antagonistleri yer almaktadır. Bu ajanların yanı sıra aspirin direnci olan bireylerde nedene yönelik yaklaşımın da tedavide önemli bir yeri vardır.



OLGULARLA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ: HEPARİN, KUMADİN... KANAYAN HASTADA YENİDEN ANTİKOAGULASYONA NASIL BAŞLANMALI?

Doç. Dr. İzzet Tandoğan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

Uzun dönem antikoagülan tedavi kullanımı, kanama epizotları ile birliktelik gösterir. Antikoagülan tedavi için warfarin alan atrial fibrilasyonlu hastaların incelendiği bir çalışmada, yıllık majör kanama oranı % 2,3, intrakraniyal kanama oranı ise % 0,9 olarak bildirilmiştir. Antikoagülan tedavinin kısa dönem kullanımı da majör ve minör kanamalara yol açmaktadır. ESSENCE çalışmasında minör kanama oranları, enoxaparin alan hastalarda %11,9 iken heparin alanlarda ise %7,2 oranında görülmüştür. Majör kanama ise enoxaparin grubunda daha az (%6,5 vs 7,0) tespit edilmiştir.

Kanaması olan hastalarda antikoagülasyonun nasıl yapılması gerektiği konusunda bilgilerimiz, literatürde bu konuda randomize kontrollü bir klinik çalışma olmamasından dolayı olgu raporlarından elde edilen tecrübelerle sınırlıdır. Bu konuda literatürdeki en sık rastlanan olgular mekanik kalp kapağı olan ve intrakraniyal ya da gastrointestinal kanama nedeniyle antikoagülan tedavilerine ara verilen hastalardır. Bu konudaki ilk olgu, Gomez ve arkadaşları tarafından 1988'de yayınlanmıştır. Olgu raporunda, mekanik aort kapaklı hastaya intrakraniyal kanama sonrasında, kanama kontrolü sağlandıktan 10 gün sonra heparin verilmiş ve kötüleşen nörolojik durumun tersine çevrildiği bildirilmiştir. Bunu izleyen diğer olgu sunularında, kanamanın kontrolünün sağlanmasından sonra en erken antikoagülasyon warfarin ile 3. gün, heparin ise ilk 24 saatte başlanmıştır. Yüksek riskli olsalar da, hastalara erken antikoagülasyonun tercih edilmediği olgular da vardır. Wijdicks ve arkadaşları, bu hastaları daha uzun süre izleyerek kanama kontrolünün tam sağlanması için beklenebileceğini iddia etmişlerdir.

Gastrointestinal kanaması olan hastaların bildirildiği bir olgu serisinde ise, 25 hastadan 19'una warfarin tedavisi kanama kontrolünden sonra (15±4 gün) tekrar başlanmış ve bu hastaların 10'unda rekürren kanama izlenmiştir. Kanamalardan sadece 2'si tekrar hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ciddi bulunmuş ve hastalarda 6 aylık izlem sonunda tromboembolik komplikasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak kanaması olan hasta grubunda, antikoagülasyona tekrar başlanması açısından literatürde bir yol gösterici çalışma yoktur. Bu hastalarda tekrar antikoagülasyona başlarken, etkin kanama kontrolü sonrası hastanın risk faktörlerinin dikkatle araştırılması, elde edilmesi planlanan fayda ile tekrar kanama olasılığının iyi mukayese edilerek karar verilmesi önerilebilir.

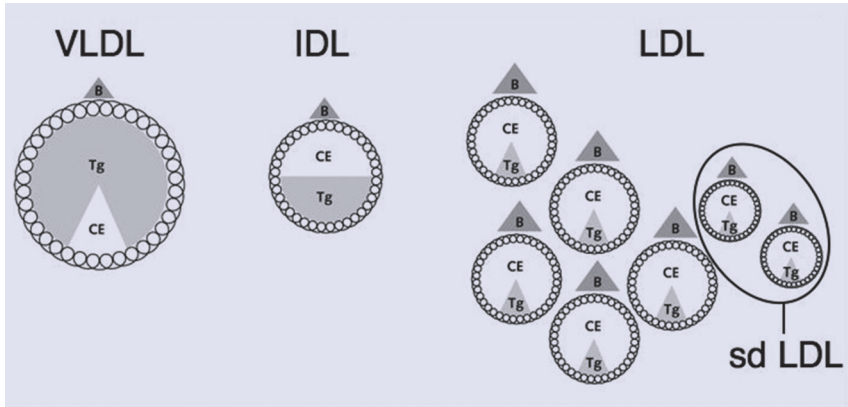
LDL, KÜÇÜK YOĞUN LDL, APO B: HANGİSİ? KLİNİK ÖNEMİ VE TEDAVİNİN ETKİLERİ

Doç. Dr. İlke Sipahi

Kalp Yetersizliği ve Transplantasyon Bölümü, Kardiyovasküler Tıp Bilim Dalı, Kalp ve Damar Enstitüsü, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, ABD

Statinlerin kardiyovasküler olayları azaltmasının altında yatan temel mekanizmanın plazma kolesterol seviyelerindeki düşme olduğuna inanılmaktadır. Damariçi ultrason ile yapılan çalışmalarda elde edilen 'kolesterol seviyeleri ne kadar çok düşürülürse aterosklerozun o kadar çok yavaşlayacağı veya gerileyeceği' bulgusu bu düşüncüyü desteklemektedir. [1]

Kolesterol birçok araştırmacıya Nobel kazandırmış olsa da, bu önemli molekülün insan plazmasında nasıl ölçülmesi gerektiği konusunu halen tartışmalıdır. [2] Bunun altında yatan temel neden, kolesterolün suda (plazmada) çözülmemesi nedeniyle değişik unsurlar içeren lipoprotein partikülleri şeklinde kanda dolaşıyor olmasıdır. Şekil 1'de aterojenik lipoproteinlerin yapıları görülmektedir.



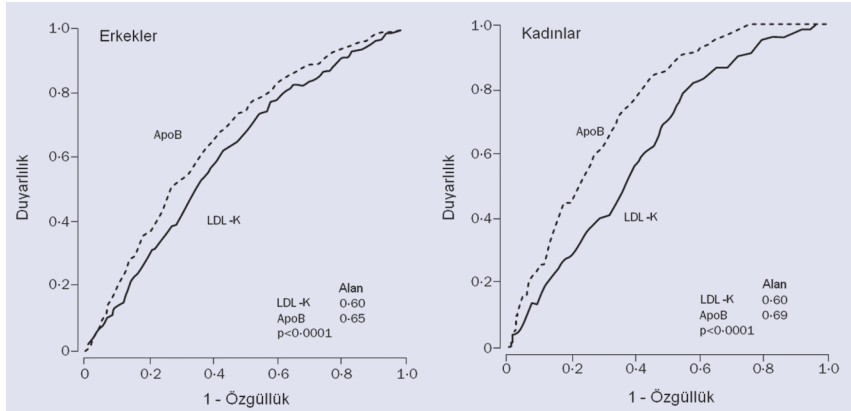
Şekil 1. Aterojenik lipoproteinler. Apolipoprotein B her 3 çeşit aterojenik lipoproteinde de mevcuttur. VLDL partikülleri trigliseridlerden zengin, LDL ise kolesterol esterlerinden zengindir. IDL'de yaklaşık olarak eşit oranda kolesterol ve trigliserid bulunmaktadır.

B, apolipoprotein B; Tg, trigliserid; CE, kolesterol esteri; sd LDL, küçük yoğun (small dense) LDL.

Günümüzdeki ölçümler hemen her zaman bu lipoproteinlerin kolesterol kısmını tespit etmektedir (LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol

vs.). Öte yandan yaklaşık 30 yıldır bu moleküllerin protein içeriklerinin (apolipoproteinler) tesbitinin daha önemli bilgiler verebileceği iddia edilmektedir. [3] Diğer bir nokta da, LDL partiküllerinin yoğunluk ve büyüklük açısından heterojen olduğu ve küçük-yoğun LDL partiküllerinin daha aterojenik olduğudur. Bundan dolayı küçük-yoğun LDL partiküllerinin ölçümünün LDL kolesterol ölçümünden daha yararlı olabileceği iddia edilmiştir.

Apolipoproteinlerin klinik olayları öngörmeye lipoprotein-kolesterollerinden üstün olup olmadığını araştıran en önemli çalışma, kullanılan biyokimyasal metodlar ve örneklem sayısı nedeniyle **AMORIS** (Apolipoprotein-related **M**ortality **R**isk **S**tudy) çalışmasıdır. [4] 175,5-53 erişkinin, 4 yıla yakın bir süre takip edildiği bu çalışmada ölümcül infarktüsü öngörmeye, apolipoprotein-B'nin LDL-kolesterolde istatistiki olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. AMORIS çalışmasındaki ROC (Receiver Operator Characteristics) eğrileri. [4] Kadınlarda daha belirgin olmak üzere her iki cinsiyette de apolipoprotein B'nin ölümcül miyokard infarktüsünü öngörmeye doğru olduğu LDL-kolesterolde daha fazladır. Bu üstünlüğün temel nedeni apolipoprotein B'nin **toplam aterojenik partikül sayısını** (yani LDL+VLDL+IDL'yi) temsil ediyor olmasıdır.

Bilindiği gibi, diyabetik hastalarda LDL-kolesterol seviyelerinin çoğu zaman normal olduğu bir aterojenik dislipidemi (yüksek trigliseridler, yüksek sd-LDL, düşük HDL-kolesterol) profili söz konusudur. Bu hastalarda düşük LDL-kolesterol'e rağmen, tüm aterojenik partikülleri temsil ediyor olması nedeniyle apolipoprotein B seviyeleri yüksektir. Bundan dolayı diyabetiklerde apolipoprotein B seviyesinin ölçümü, LDL'ye kıyasla çok daha önemli prognostik değer taşımaktadır. [5] Öte yandan bu tür hastalarda HDL dışı kolesterolün hesaplanması (total kolesterol-HDL kolesterol) apolipoprotein B'ye alternatif olarak kullanılabilir.

Apolipoprotein B'nin koroner aterosklerozun ilerleme hızını belirlemede LDL-kolesterolden üstün olup olmadığını 1400'ü aşkın hastanın seri damar içi ultrason verileri ile inceleme fırsatını bulmuştuk. [6] Bu verilerin ışığında, aterosklerozun ilerleme hızı ile statin tedavisi esnasındaki LDL-kolesterol arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0.18'dur. Bu değer apo-B için hemen hemen aynı seviyededir (0.19).

Küçük-yoğun LDL ile ilgili olarak, LDL partikül çapının MI riski ilişkisi vardır (küçük çap = yüksek risk). Ancak bu ilişki trigiseridler için düzeltme yapıldığında kaybolur. Ayrıca toplam LDL partikülü sayısı (yani Apo B) normal ise, sd LDL tek başına risk faktörü değildir. [7] Dolayısıyla sd LDL tek başına güçlü bir öngördürücü değil.

Piyasada bulunan tüm lipid düşürücü ilaçlar (statinler, fibratlar ve ezetimib) gerek LDL-kolesterolu, gerekse apolipoprotein B ve sd LDL'yi farklı oranlarda da olsa düşürmektedirler. Ancak mevcut tedavi kılavuzları halen esas olarak LDL-kolesterol seviyelerini hedef olarak göstermektedirler. Bununla birlikte, değişik risk faktörü grupları ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar için ideal apolipoprotein B veya sd-LDL seviyeleri belirlenmemiştir. Ayrıca, kılavuzlarda LDL kolesterole ek olarak önerilen 'HDL dışı kolesterol' hedefleri dolaylı olarak apolipoprotein B ve sd-LDL'yi de hesaba katmaktadır. Sonuç olarak, apolipoproteinlerle ilgili verilerin LDL kolesterol kadar geniş olmaması ve ikincil HDL dışı kolesterol hedeflerinin mevcudiyeti nedeniyle, lipid düşürücü tedavide hedeflerin LDL-kolesterol ile belirlenmeye en azından önümüzdeki 10 yıl için de devam edileceğini öngörmekteyim.

Kaynaklar

1. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556-65.
2. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2005;10:45-54.
3. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. Lancet 2003;361:777-80.
4. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358:2026-33.
5. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 2001;135:447-59.
6. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007;297:499-508.
7. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 1997;95:69-75.

OPTİMAL STATİN TEDAVİSİ NEDİR? HANGİ DOZ? KOMBİNASYONUN YERİ NEDİR?

Prof. Dr. Yağız Üresin

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,
İstanbul*



Kolesterol düşürücü girişimlerin kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışını veya ilerlemesini önlemeye yönelik katkıları son iki dekada elde edilen veriler ışığında kanıtlanmıştır. Yine bu veriler ışığında kardiyovasküler riski oluşturan temel lipid fraksiyonunun LDL olduğu ortaya çıkmıştır. Günümüze kadar yürütülen gerek büyük çaplı gözlem çalışmaları gerekse de tüm prospektif randomize kontrollü çalışmalarda ortaya çıkan sonuç serumda kolesterol ve özellikle de LDL düzeyleri ne kadar düşürülürse kardiyovasküler korumaya yönelik sonuçların o kadar iyi olacağıdır. Bu nedenle son yıllardaki güncellemelerle lipid tedavi kılavuzları hedef LDL değerlerine yönelik daha düşük ve daha agresif hedefler belirlemektedir (1).

NCEP-ATPIII'e yapılan son güncellemelerle sıfır veya bir risk faktörü olan hastalarda LDL kolesterol hedefi 160 mg/dl iken, bu hedef risk faktörlerinin sayısı ikiye çıktığında 130 mg/dl'ye, koroner kalp hastalığı veya eşdeğeri kabul edilen eşlik eden durumların varlığında 100 mg/dl'ye inmekte, çok yüksek riskli kabul edilen hastalarda ise (örneğin hem koroner kalp hastalığı hem de diabeti olanlar) 70 mg/dl'nin altının hedeflenmesi önerilmektedir (2). Monoterapi ile 70 mg/dl altına düşülen ve 40 mg rosuvastatin tedavisi kullanılan Asteroid çalışmasında aterosklerotik plak hacminde görülen azalma, 70 mg/dl'nin altı hedefinin geçerliliğini göstermiştir (3).

Kolesterolün düşürülmesine yönelik tüm kılavuzların önerdiği öncelikli girişim yaşam tarzı değişikliği olsa da, tek başına yaşam tarzına yönelik girişimler güncel tedavi kılavuzlarıncı belirlenen hedeflere ulaşmak bakımından genellikle başarısız olmakta ve farmakoterapi ile desteklenmesi gerekmektedir. NCEP-ATPIII farmakoterapiye mutlaka başlanması gereken eşik değerleri sıfır ya da bir risk faktörü olanlarda 190 mg/dl, 2 risk faktörü olup 10 yıllık riski düşük olanlarda 160 mg/dl, 10 yıllık riski yüksek olanlarda 130 mg/dl, koroner kalp hastalığı veya eşdeğeri bulunanlarda 130 mg/dl olarak belirlemiştir. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta yer alan ve hidroksimetil glutaril koenzim A'nın mevalonata dönüştüğü reaksiyonu katalizleyen enzim olan

3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A redüktazı inhibe eden 'statin'ler günümüzde lipid tedavisinde en başarılı ve bu başarısını kanıtlamış farmakoterapi seçeneğidir.

Statinlerle yürütülmüş klinik çalışmalar bu ilaçların LDL'yi düşürmeye yönelik girişimlerde etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Ülkemizde klinik kullanımda mevcut olan statinler ve dozları şu şekildedir (4):

- Atorvastatin: 10 mg. - 20 mg. – 40 mg. – 80 mg.
- Fluvastatin: 80 mg. (kontrollü salınımlı form)
- Pravastatin: 40 mg.
- Rosuvastatin: 10 mg. – 20 mg.
- Simvastatin: 10 mg. - 20 mg. – 40 mg.

Statinler grup içerisinde lipid düşürücü etkililik bakımından benzer bir profil sunsalar da aralarındaki potens farklılıklarından dolayı farklı statinlerle, uygulandıkları dozlara göre, farklı yüzdelerde LDL düşüşü elde edilebilmektedir. Bu nedenle statinler arasında bir eşdeğer doz kavramından söz etmek mümkün olabileceği gibi, tedavi hedefine göre kullanılacak statin ve dozu önem kazanmaktadır. Standart statin dozlarında (fluvastatin 80 mg, pravastatin 40 mg, lovastatin 40 mg, simvastatin 20 mg, atorvastatin 10 mg) ortalama %35 LDL düşüşü kaydedilebilmektedir. Rosuvastatinin 10 mg dozu ile ise ortalama %47 LDL düşüşü sağlanabilmektedir (5). Maksimum dozlarında statinlerle kaydedilen ortalama % LDL düşüşleri ise atorvastatin 40 mg ve simvastatin 80 mg için sırasıyla %49 ve %47, rosuvastatin 40 mg için %55 olarak gerçekleşmiştir (6).

Güncel kılavuzların getirdiği hedefler göz önünde bulundurulduğunda çok yüksek riskli ve başlangıç değerleri de görece yüksek hastalarda tedavi hedeflerine ulaşmak her zaman mümkün olamamaktadır (7). Klinik veriler göz önünde bulundurulduğunda rosuvastatin gibi görece yüksek potense sahip statinlerin kullanımı veya statin/ezetimib kombinasyonu önemli seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu iki tedavi alternatifinin de henüz klinik faydası sert son noktalı randomize prospektif çalışmalarla kanıtlanmış değildir.

Rosuvastatinin primer korumadaki rolünü araştıran Jupiter çalışması halen devam etmekte olup sonuçların 2009 yılının sonlarında açıklanması beklenmektedir. Rosuvastatinle yürütülen mortalite çalışmalarından günümüze kadar kalp yetersizliği hastalarında statin kullanımının mortalite ve kardiyovasküler olaylara etkisini inceleyen Corona çalışması sonlanmış olup, bu çalışmada rosuvastatin kullanımı ile kardiyovasküler nedenli ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme olarak tanımlanmış primer son noktalarda %8 azalma kaydedilmişse de, bu sonuç plaseboyla karşılaştırmada istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (21).

Statinlerle kombine edilebilecek ilaç seçenekleri ezetimib, fibratlar, niasin ve safra asidi bağlayıcı reçinelerdir.

Barsaklarda kolesterol emilimini engelleyen ezetimib tek başına LDL kolesterolde ortalama olarak % 17'lik bir düşme sağlayabilmektedir (8). Ezetimib'in statin tedavisine eklenmesiyle birlikte ise statin tedavisiyle elde edilen düşüşe ek olarak %25'lik bir düşüş daha sağlanabilmektedir (9). Klinik çalışmalarda simvastatinin 20 mg'lık dozuna eklenen 10 mg ezetimib tedavisi ile elde edilen toplam düşüş %58'e ulaşırken (10), 40 mg. rosuvastatine eklenen 10 mg ezetimib ile %70'e yaklaşan bir LDL kolesterol düşüşü kaydedilmiştir (11).

Ezetimib – statin kombinasyonuna dair klinik sert son noktalı çalışmalar henüz sonlanmamıştır. Son dönemde bir temsilci gösterge çalışması olan ve kamuoyuna henüz bir basın açıklaması ile duyurulmuş olan Enhance çalışmasının sonuçları çok tartışılmaktadır. Bu çalışmada simvastatinin 80 mg.lık dozuna eklenen 10 mg ezetimibin, tek başına simvastatin 80 mg tedavisine göre karotis intima media kalınlığındaki artış üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi LDL kolesterolde beklenen düşüşü sağlamasına rağmen intima media kalınlığında iki grup arasında anlamlı fark görülmemesi tartışmaların kaynağını oluşturmaktadır. Sözü edilen çalışmanın sonuçlarına dair ayrıntılı bilgilendirmenin 2008 ACC kongresinde yapılacağı açıklanmıştır.

Günümüzde klinik kullanımda olan safra asidi bağlayıcılar kolestipol, kolestiramin ve kolesevelamdır. Kolesevelam gerek daha az istenmeyen etki profili sunması gerekse de statinlerle kombinasyonuna yönelik klinik çalışmalarının varlığından dolayı söz edilmeye değerdir. Kolesevelamın (3750 mg) atorvastatin 10 mg. tedavisine ek olarak denendiği bir klinik araştırmada LDL kolesterol seviyelerinde tek başına statin tedavisine göre %10'luk düşüş elde edilmiştir (14). Kolesevelam tek başına uygulandığında trigliserit seviyelerini artırmaktadır. Bu çalışmada tek başına atorvastatin kullanılan kolda trigliserit seviyelerinde yaklaşık %25'lik bir düşüş kaydedilirken kombinasyon tedavisinde trigliserit seviyelerinde başlangıca göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (15). Kolesevelamın diğer statinlere eklendiğinde tek başına statin tedavisine göre sağladığı ek LDL düşüşleri ise şu şekilde kaydedilmiştir (12,13): Kolesevelam (3750 mg) + simvastatin 10 mg; %16, kolesevelam (2300 mg) + simvastatin 20 mg; %8, kolesevelam (2300 mg) + lovastatin 10 mg; %12. Yüksek doz atorvastatine (80 mg) karşı düşük doz atorvastatin (10 mg) ve kolesevelam (3750 mg) kombinasyonu değerlendirildiğinde ise her iki tedavi grubunda eşdeğer LDL kolesterol düşüşü kaydedilmiştir (A80: %56 vs A10+K: %51) (14). Safra asidi

bağlayıcıların tek başına mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmişken kombinasyona dair henüz bir veri bulunmamaktadır.

Yapılan klinik araştırmalarda statinlerle fibratların kombinasyonu LDL seviyeleri üzerinde belirgin fayda sağlamazken beklendiği üzere trigliserit seviyelerinde olumlu etki saptanmıştır. Simvastatine kombine edilen gemfibrozil trigliserit seviyesinde %50 düşüş sağlarken, fenofibrat kombinasyonu %41'lik düşüşle sonlanmıştır. Ayrıca her iki fibrat kombinasyonun da HDL üzerinde artırıcı etkisi gözlenmiştir (15-16).

Atorvastatin 10 mg tedavisine karşı niasin+lovastatin sabit doz kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada kombinasyon tedavisi lehine trigliserit düşüşü (%30 vs %20) ve HDL artışı (%20 vs %3) kaydedilirken aynı kombinasyonun 20 mg simvastatinle karşılaştırılmasında LDL üzerine de artı etki gösterilmiştir (%42 vs %35) (12). Niasinin herhangi bir statin tedavisiyle kombinasyonunu plasebo ile karşılaştıran bir klinik araştırmada koroner kaynaklı ölüm, miyokard enfarktüsü, inme veya revaskülarizasyon gibi klinik son noktalarda anlamlı düşüş kaydedilmiştir (17).

Son dönemde ilgi çekici bir başka gelişme, HDL'de çok önemli artışlar kaydedilmesini sağlayan ve gelecekte büyük umutlar bağlanan torsetrabipin faz III çalışmaları sırasında geliştirilmeden çekilmesi olmuştur. Bir CETP inhibitörü olan torsetrabipin ile %100'e yakın bir HDL artışı sağlanırken kardiyovasküler nedenlerle ölümlerde artış olması HDL'yi dışarıdan müdahale ile artırmakla ilgili tartışmalara yol açmıştır.

Statinler tedavideki etkililikleri ve sağladıkları kanıtlanmış faydaları yanı sıra güvenlilik profilleri de olumlu ilaçlardır. 2006 yılında Statin Güvenliliği Çalışma Grubunun yayınladığı rapora göre statin kullanan hastalarda en sık bildirilen istenmeyen etki kas ağrısıdır. Ancak kasa dair klinik anlamlılığı olan iki istenmeyen olay, miyopati ve rabdomiyoliz oldukça nadirdir. Miyopati 100.000 kişi/yıllık izlemde 5 olarak rapor edilmekte iken rabdomiyoliz için bu oran 1.6'dır. FDA advers olay raporlama sistemi kayıtları da 1.000.000 reçetede miyopati insidansını 0.3-2.2, rabdomiyoliz insidansını 0.3-13.5 olarak göstermektedir (18).

Karaciğer enzimlerinde yükselme standart statin dozlarıyla %1'den az bir oranda ortaya çıkmakta iken yüksek dozlarda %2 - %3 oranında görülebilmektedir. Karaciğer enzimlerinde görülebilecek bu yükselme tedavinin kesilmesi ile ve hatta kimi zaman tedavi kesilmese dahi kendiliğinden gerileyebilmektedir. Statinlerle ciddi karaciğer hasarı arasında gösterilmiş bir nedensellik ilişkisi bulunmamaktadır. FDA advers olay raporlama sistemine göre ciddi karaciğer yetersizliği insidansı 1.000.000 reçetede 1'den azdır. Amerika Birleşik Devletlerine ait ilgi çekici bir veri 1990 - 2002 yılları arasında karaciğer transplantasyonu

gerçekleştirilen 51.741 kişiden yalnızca birisinin hayatı boyunca statin kullanmış olmasıdır. Bu bilgiler ışığında statin güvenliliği çalışma grubu karaciğer enzimlerine yönelik rutin takibi dahi, rastlantısal bir yükseklik tespit edilmesinin hastada tedavinin kesilmesi ve kardiyovasküler riske açık hale getirilmesi nedeniyle, gereksiz bulunduğunu ifade etmektedir (18).

Statinlerin santral sinir sistemine yönelik herhangi bir istenmeyen etkisine dair veri bulunmamaktadır. Plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarda kognitif gerileme veya demans bakımından statin ve plasebo arasında fark saptanmamıştır. Toplumsal kohort çalışmalarında çok düşük LDL kolesterol seviyelerinin hemorajik inme riskini artırabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır. Ancak bu kişiler LDL kolesterolü statin kullanımıyla düşürülmüş kimseler olmayıp, statin tedavisinin böyle bir istenmeye etkiye yol açıp açmayacağı araştırılmamıştır (19). Bununla birlikte statin tedavisi ile engellenen iskemik inme riski değerlendirildiğinde statinlerin fayda / zarar oranının daha yüksek olacağı öne sürülebilir.

Statinlerin fayda / istenmeyen etki oranlarına dair şu veriler ortaya konulabilir: 100.000 kişi/yıllık statin tedavisi 380 miyokard enfarktüsü veya koroner kalp hastalığı nedeni ölümü ve 260 inme vakasını engellerken, 3 rabdomiyoliz görülmektedir. Karaciğer hasarına dair ise klinik anlamlı bir veri bulunmamaktadır (18).

Kombinasyon tedavisinde güvenlilik profilinin genel olarak ilaçların tek başlarına görülebilecek istenmeyen etki insidanslarından farklı olmayacağı düşünülmektedir, aynı zamanda tek tek kullanılacak ilaçlara göre kombinasyonda aynı hedefler için daha düşük dozlar seçilmesi mümkün olduğundan istenmeyen etki insidanslarının daha düşük olacağı öne sürülebilir. Bunun bir istisnası statinler ile fibratlar arasında görülebilecek ilaç etkileşimleridir. Statinlerle görülen miyotoksisite vakalarında tedaviye çoğu zaman bir fibratın da eşlik ediyor oluşu bu görüşü desteklemektedir. Gerçekten de son dönemde yapılan çalışmalarda statinlerin fibratlarla kombinasyonunun kas toksisitesini artırabileceği görülmüşse de kullandıkları farklı metabolizma yollarından dolayı bu durum fenofibrata oranla gemfibrozille çok daha aşikar olarak ortaya çıkmaktadır (20).

Lipid tedavisinde son iki dekada kaydedilen gelişmelere rağmen yetersiz kalınan noktalar mevcuttur. Özellikle çok yüksek riskli hastalar için belirlenen hedeflere ulaşmak açısından güçlü tedavi seçenekleri gerekmektedir. Lipid tedavisinde gelecekte tedavi önerilerinin daha da bireyselleştirilmesine yönelik girişimler, LDL dışında diğer risk faktörlerinin ve risk değerlendirmesinde kullanılabilecek yeni biyobe-

lirteçlerin tanımlanması ve bunlara yönelik tedavi girişimlerinin ortaya konulması ve klinik anlamı giderek daha yoğun olarak anlaşılmakta olan HDL gibi lipid fraksiyonlarına yönelik girişimlerin geliştirilmesi ile kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde daha önemli adımlar atılması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. LaRosa JC et al. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435
2. 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: 3143-3421
3. Nissen S et al. *JAMA* 2006;295 (13):1556-1565
4. TC Sağlık Bakanlığı Güncel İlaç Fiyatları Listesi
5. James W. Blasetto MD et al. The American Journal of Cardiology Volume 91, Issue 5, Supplement 1, 6 March 2003, Pages 3-10
6. Prakash C. Deedwania MD The American Journal of Cardiology Volume 95, Issue 3, 1 February 2005, Pages 360-366
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239
8. Inhibition of Cholesterol Absorption by Ezetimibe -- A New Approach in Lowering Cholesterol lipid-lowering drugs, Journal Article, Cardiovasc Rev Rep, September 2004
9. Ezetimibe add-on to statin therapy for effectiveness trial (EASE) *ACC Current Journal Review, Volume 13, Issue 7, July 2004, Pages 14-15*
10. Lipoprotein and apolipoprotein ratios in the VYTAL trial of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin in type 2 diabetes *Journal of Clinical Lipidology, Volume 2, Issue 1, February 2008, Pages 19-24*
11. Ballantyne CM, et al. World Congress of Cardiology 2006; September 6, 2006; Barcelona, Spain. Poster 5390.
12. Bays H et al. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:779-790.
13. Davidson MH et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2663-2671.
14. Hunninghake D et al. *Atherosclerosis* 2001;158:407-416.
15. Da Col PG et al. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;53:473-482.
16. Ellen RL et al. *Am J Cardiol* 1998;81:60B-65B.
17. Brown BG et al. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
18. Overview: Recommendations of the Statin Safety Task Force and Benefit: Risk Considerations With Statin Therapy Terry A. Jacobson, MD; James M. McKenney, PharmD *Medscape CME* 30.11.2006
19. Systematic Review of Statin Safety CME Author: Malcolm Law, MB BS, FRCP Release Date: January 22, 2007
20. Alberto Corsini, PhD et al., *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:44K-49K
21. Kjekshus J et al. *N Engl J Med* 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

NON HDL KOLESTEROL VE TRİGLİSERİDLER

Prof. Dr. Tevfik Sabuncu

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ş. Urfa



Lipid metabolizmasındaki bozukluklar ateroskleroz için ciddi bir risk oluşturmaktadır. Erken yaşta koroner kalp hastalığı (KKH) geçirenlerin önemli bir kısmında dislipidemi bulunmaktadır. Apo-A içeren HDL ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterirken, LDL, IDL ve VLDL gibi Apo B-100 içeren lipoproteinler subendotelial bölgede birikerek ateroskleroz gelişimini başlatırlar.

Non HDL Kolesterol: Total kolesterolden HDL'nin çıkarılması ile hesaplanır. Aterojenik olduğu düşünülen tüm lipoproteinleri kapsamış olur. Bu grupta LDL, Lp(a), IDL ve VLDL yer alır. 2406 erkeği ve 2056 kadını ortalama 19 yıl süreyle takip eden Lipid Research Clinics Program kardiyovasküler mortaliteyi artırmada LDL'ye göre Non HDL kolesterolün daha fazla rolü olduğunu saptamıştır. Women Health Study de benzer sonuçlar bildirmiştir. Bu nedenle risk belirlemede Non HDL kolesterolün LDL'ye göre daha iyi bir belirteç olduğu düşünülmüştür. Non HDL Kolesterolü oluşturan komponentleri daha detaylı inceleyecek olursak;

LDL (özellikle küçük, yoğun LDL) endotel bariyerini geçerek intima-daki proteoglikanlarla etkileşime girer. Burada uzun süre oksidasyona maruz kalır. LDL aterosklerotik plaktaki köpük hücrelerinde de birikir. LDL'nin oksidasyonu serbest radikallerin (izoprostanların) gelişimine yol açar. Kolesterolden zengin makrofajlar (köpük hücreleri) zamanla parçalanır; okside LDL, hücre içi enzimler ve serbest oksijen radikalleri açığa çıkar, bunlarda damar hasarını daha da artırır. Okside LDL endotel fonsiyonlarının bozulmasına ve endotel hücrelerinin apoptozuna neden olur. Endotel hasarı trombüs oluşumunu ve düz kas proliferasyonunu tetikler.

IDL rutin laboratuvar yöntemlerinde LDL'nin içinde ölçülmektedir. Bu nedenle ateroskleroza katkısı net olarak bilinmemektedir. Ancak bazı çalışmalar IDL'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KKH riskini artırdığını bildirmiştir. MARS çalışması lipoproteinleri özel yöntemle belirlediğinde; karotisteki intima/media kalınlık artışının IDL ile ilişkili olduğunu, LDL ve VLDL ile böyle bir ilişki bulunmadığını saptamıştır. Başka bir çalışma da KKH olan normolipidemili erkeklerde IDL'nin art-

mış olduğu gösterilmiştir. Bu sebeplerle LDL, LDL'nin aterojenik potansiyeline katkıda bulunuyor gözükmetedir.

Lipoprotein (a): LDL'nin özel bir formunu oluşturmaktadır. Apo-(a) LDL'nin yüzeyindeki apo-B100'e disülfid bağları ile bağlanmıştır. Aterosklerozdaki rolü tartışmalı olmakla birlikte plazminojene yapısal olarak benzediği, plazminojen reseptörüne bağlanmada yarışmalı inhibisyon yaptığı, sonuçta trombolizi azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca makrofajlara yüksek afiniteli reseptörlerle bağlanabildiği, böylece köpük hücrelerinde ve aterosklerotik plakta yer alabildiği, LDL'nin oksidasyona duyarlılığını artırabildiği de bildirilmiştir.

VLDL ve Trigliseridler: VLDL endojen trigliseridleri ve daha az miktarda da kolesterol taşır. Ateroskleroz gelişiminde hipertrigliseridemili hastalarda eşlik eden HDL düşüklüğünün rolü olduğu düşünülmüşse de, trigliseridlerin de tek başına aterojenik olduğu kanaati oluşmuştur. Hipertrigliseridemili hastalarda VLDL'nin apo-E ve apo-C3 içeriği değişmekte, bu durumda VLDL'nin plazmadan klirensi gecikmekte, LDL gibi scavenger makrofajlar tarafından tutulmakta ve böylece ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunun dışında hipertrigliseridemili hastalarda apo-B üretiminin arttığı ve bu hastalardaki LDL'nin daha aterojen olan küçük, yoğun LDL şeklinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hipertrigliseridemi kanın viskozitesini ve pıhtılaşabilirliğini artırabilmektedir.

Tablo . Risk Kategorilerine göre LDL ve Non HDL kolesterol Hedefleri (ATP-3 kılavuzu)

Risk kategorisi	LDL Hedefi (mg/dL)	Non HDL Hedefi (mg/dL)
KKH ve KKH eşdeğerleri (10 yıllık risk > %20)	< 100	< 130
2+ Risk faktörü (10 yıllık risk: %10-20)	< 130	< 160
0-1 Risk faktörü (10 yıllık risk < %10)	< 160	< 190

Tedavi: Tedavinin birincil hedefi tablodaki LDL hedeflerine ulaşmaktır. LDL hedefine ulaşıldığı halde Trigliserid değeri ≥ 200 mg/dL ise ikincil hedef Non HDL kolesterolün tablodaki hedef değerlere getirilmesi olmalıdır. Bu amaçla statinler, kolesterol absorpsiyon inhibi-

törleri (ezetimibe), safra asidi bağlayanlar, nikotinik asit preparatları ve fibratlar kullanılabilir. Ayrıca probucol, neomisin ve östrojen preparatlarının da lipid düşürücü etkilerinden bahsedilmekle birlikte klinik yararları (dolayısıyla kullanımları) tartışmalıdır.

Eğer trigliserid düzeyi ≥ 500 mg/dL ise pankreatit gelişimini önlemek için öncelikle trigliserid düzeyi düşürülmelidir. Bunun için çok düşük yağlı diyet ($\leq \%15$ günlük toplam kalori), egzersiz, kilo kontrolü ve ilaçlar (fibratlar, nikotinik asit) uygulanmalıdır.

WHAT DID WE LEARN FORM LIPID STUDIES PERFORMED AFTER ATP III?

MD, Claude Benedict

Professor Of Medicine, University of Texas Medical School, Houston, TX, USA

The ATP III guidelines focused on LDL-C lowering as the primary goal for treatment of hypercholesterolemia, with a recommended level of <100mg/dl as being optimal for all patients with CHD or CHD risk equivalent (such as type II diabetes). In those with 2 or more risk factors the recommendation was to lower the LDL-C to <130mg/dl. The subsequent clinical trials that have examined the benefits of even lower LDL-C reduction (eg TNT, HPS etc) indicate that LDL-C reduction below 100mg/dl continue produce a further reduction in clinical events such as CV deaths. However, these new trials tend to increase the doses of statins used to reach these lower levels. Thus, there is also an accompanying increase in the incidence of side effect(s) with these higher doses of statin use in clinical practice. Thus when the ATP III guidelines were updated in 2004, the recommendation to lower the LDL-C to less than 70mg/dl was restricted to only patients with CHD or type II diabetes.

Other interventional trials such as REVERSAL and ASTROID in CHD patients have focused on regression of atherosclerotic lesions in the coronary artery by intravascular ultrasound and support the clinical trial evidence; ie greater the LDL-C reduction greater the reduction of lesion size in the coronary arteries. In fact these trials have indicated that a 50% reduction in the starting level of LDL-C was required to stabilize the disease progression. Recent COURAGE trial suggest that in none emergent acute coronary syndrome patients who did not need immediate intervention, a stent placement did not confer additional survival benefit beyond that produced by the optimal management of multiple risk factors, including LDL-C.

The data for lipid intervention in type II diabetic patients have shown equally impressive results. UKPDS was the first study to demonstrate the importance of LDL-C cholesterol in progression of macrovascular disease in type II diabetic patients. STENO-2 trial in type II diabetics with microalbuminuria showed that aggressive multifactor intervention reduced CV outcomes by 53%. In fact interaction analysis between all

the risk factors suggested that LDL-C lowering accounted for nearly 70% of the reduction in clinical events.

Type II diabetic patients may also be at an additional risk due to the presence of increased small dense LDL-C particles even when the LDL-C may be relatively “normal” Recent studies have linked the presence of hyper insulinemia to increased production of apoB 48 containing triglyceride rich lipoprotein fraction, This fraction has been shown in other studies to impair endothelial function. Thus, studies published since ATP III (both clinical trials and investigative studies), continue to show the importance of LDL-C as the key risk factor particularly in the high risk patient population. Equally by extrapolation patients with metabolic syndrome are also considered to be at an increased risk. However, specific interventional outcome trials are not available in this patient population.

What about HDL-C cholesterol? ATP III recommends an HDL-C >40mg/dl for males and >50mg/dl for females. The basis for this depends more on the epidemiological data from Framingham study and the PROCAM study and less on the interventional trail data. Niacin or fibrates can increase the HDL-C cholesterol and reduce clinical events. In fact the residual clinical risk observed in patients on maximal doses of statins (who were highly compliant as in the PROVE-IT trial) strongly suggest a role for additional interventions, particularly in the high risk patients to improve survival benefit beyond ATP III recommendations.

PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF INCRETIN HORMONES AND THEIR ROLE IN METABOLIC SYNDROME

MD, Carolyn F. Deacon

Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen, Denmark.

Incretins are peptide hormones released by intestinal endocrine cells in response to a meal, which act to enhance meal-stimulated insulin secretion, and in man, the two main incretin hormones are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). GIP is secreted from K-cells located predominantly in the duodenum whereas GLP-1 is released from L-cells situated more distally in the small intestine and in the colon. Collectively they are responsible for the incretin effect. The incretin effect describes the greater insulin response to oral glucose ingestion compared to an isoglycaemic intravenous glucose infusion, and in healthy humans, it accounts for up to 70% of the rapid postprandial insulin response. GLP-1 stimulates insulin secretion in a glucose-dependent manner, meaning that a certain amount of glucose is a prerequisite for its insulintropic action and that its insulin-stimulating effect becomes less as normoglycaemia is approached. In addition, GLP-1 enhances all steps in insulin biosynthesis, ensuring continued supplies of insulin are available for secretion, and it up-regulates the expression of both the insulin gene and other genes essential for β -cell function, such as glucokinase and the GLUT 2 glucose transporter. It has trophic effects on β -cells, stimulating replication and differentiation and inhibiting apoptosis, and in experimental animal models, this has been demonstrated to lead to expansion of the β -cell mass. GLP-1 inhibits glucagon secretion, also glucose-dependently, so that hepatic glucose production is reduced. In the gastrointestinal tract, GLP-1 decelerates the rate of gastric emptying, resulting in a slower delivery of nutrients for absorption and thereby minimising postprandial glucose excursions. Furthermore, it has central effects to increase the sensation of satiety and to reduce appetite, leading to a reduction in food intake, and in the longer term, weight loss. Like GLP-1, GIP also glucose-dependently stimulates insulin secretion and has proliferative and anti-apoptotic effects on the β -cell, but it has little known effect on gastric emptying or food intake.



Type 2 diabetes (T2DM) is characterised by both α - and β -cell dysfunction, resulting in inappropriate pancreatic islet hormone secretion relative to prevailing blood glucose concentrations. This, together with the presence of insulin resistance, leads to progressive hyperglycaemia. In T2DM, the incretin effect is diminished, with both the enhancement of insulin and the suppression of glucagon secretion by oral glucose being impaired. Secretion of GLP-1 in response to food is decreased, whereas secretion of GIP is relatively normal (or only slightly impaired). Furthermore, the actions of the incretin hormones are also reduced. The effects of GLP-1 are preserved, although its potency is reduced, while the effects of GIP, particularly with respect to second-phase insulin secretion, are absent (or grossly impaired). This has led to speculation that defects in incretin secretion and action contribute to the β -cell incompetence of T2DM, a notion supported by evidence that these changes occur at an early stage in disease development. Thus, obesity, insulin resistance and glucose tolerance each attenuate the incretin effect independently of each other. The GLP-1, but not the GIP, response is inversely correlated with body mass index, insulin resistance and hyperglycaemia, and non-diabetic obese or insulin resistant subjects and those with disturbed glucose tolerance (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) all exhibit blunted meal-induced GLP-1 secretion. Furthermore, impairments in incretin function also correlate inversely with insulin resistance and hyperglycaemia, although the association with obesity is less clear. Nevertheless, when taken together, these results indicate that impairments in incretin hormone secretion and action do not precede altered glucose homeostasis and are not in themselves a cause of type 2 diabetes. However, once insulin resistance develops, the associated disturbances in incretin physiology may exacerbate the deterioration in glucose control and contribute to the progression to type 2 diabetes.

Despite its lower potency, administration of exogenous GLP-1 to patients with T2DM can still restore β -cell sensitivity to glucose so that glucose-induced insulin secretion is improved. This, together with the suppression of endogenous glucose production resulting from inhibition of glucagon secretion, leads to beneficial effects on both fasting and postprandial glucose homeostasis. However, native GLP-1 is rapidly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), limiting its clinical usefulness, but this has been addressed by developing more stable analogues of the peptide (incretin mimetics) and by preventing the degradation of endogenous GLP-1 using small molecule inhibitors (DPP-4 inhibitors, also known as incretin enhancers).

These approaches address the α - and β -cell dysfunction that accompanies T2DM to improve the insulin:glucagon ratio, thereby enhancing glucose uptake and reducing hepatic glucose output. Both fasting and postprandial glucose concentrations are targeted, giving clinically meaningful reductions in glycated haemoglobin, and because these actions are glucose-dependent, any risk of hypoglycaemia is minimised. β -cell function also improves, and insulin sensitivity increases, although the latter is likely to be secondary to reduced glucolipotoxicity and associated general metabolic improvements. Compounds from both classes have now been approved for treatment of T2DM.



INSULIN RESISTANCE IN THE METABOLIC SYNDROME

MD, Umut Özcan

Harvard Medical School, Children's Hospital Boston, Division of Endocrinology, USA



The metabolic syndrome, which was first defined by Reaven in 1988, harbors the most serious threatening pathologies of the century. Recently established criteria indicates that diagnosis of the metabolic syndrome requires the presence of at least three of the following five criteria: elevated fasting plasma glucose levels (>110 mg/dl), visceral obesity (waist circumference >89 cm in women, >101.5 cm in men), hypertension ($>130/85$ mm Hg), hypertriglyceridemia (>150 mg/dL), and low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (<40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women). Other recognized components of the syndrome include, nonalcoholic fatty liver disease, systemic inflammation, a prothrombotic state, sleep apne and increased oxidant stress.

It is well known that sedentary life style coupled to an unhealthy and high-energy food intake is one of the main underlying pathologies for development of metabolic syndrome. When combined with the genetic susceptibility, the 21st century life style creates the most devastating condition of the 21st century; the metabolic syndrome. Although enormous research efforts are given, the initial point that triggers the development of above-mentioned pathologies are not known yet.

It is generally believed that insulin resistance is one of the main *accompanying* figures of the metabolic syndrome. However, recent findings indicate that creation of insulin resistance by genetic manipulation is enough to create metabolic syndrome. These observations bring an important question; does insulin resistance cause the metabolic syndrome or the metabolic syndrome cause the insulin resistance? Which one is the chicken and which one is the egg?

Insulin regulates a variety of processes in different organs of the body and is a crucial component of metabolic homeostasis. It increases glucose transport to muscle and adipose tissues, inhibits hepatic gluconeogenesis and upregulates glycogen synthesis in liver, promotes lipogenesis and inhibits lipolysis in adipose tissue. Insulin mediates its effects through insulin, IGF1 and insulin/IGF1 hybrid receptors.

Insulin and IGF1 receptors are tetrameric proteins composed of two extracellular α -subunits and two intracellular β -subunits, which belong

to a subgroup of the receptor tyrosine kinase (RTK) family. Binding of insulin to juxtaposed α -subunits promotes tyrosine phosphorylation of β -subunits and consequently activation of the insulin receptor. Unlike other RTK's, insulin/IGF1 receptors use docking proteins to mediate their signaling effects to the cell. Tyrosine phosphorylation of the β -subunits recruits several intracellular substrates to the IR and IGF1R. These include insulin receptor substrates (IRS1-6), SHC, CBL, APS, SH2B, GAB1, GAB2, DOCK1 and DOCK2.

When the accumulated data are considered, most, if not all, of the somatic growth and metabolic effects of insulin have been shown to be mediated by IRS1 and IRS2.

IRS1 and IRS2 proteins are composed of NH₂-terminal pleckstrin homology (PH) and phosphotyrosine-binding (PTB) domains followed by a long tail of tyrosine and serine/threonine phosphorylation sites. Binding of IRS proteins to activated receptors results in tyrosine phosphorylation of these proteins and initiates a complex signaling network that is crucial for most of the metabolic actions of insulin. Tyrosine phosphorylation of IRS1 and -2 creates binding sites for different effectors including enzymes (regulatory subunit (p85) of phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), the phosphatase SHP2 or the tyrosine kinase fyn) or other adaptor proteins. Two main signaling cascades, PI3K and GRB2:SOS pathways, play a dominant role in the conversion of signals from IRS1 and -2 to the cellular processes.

Signaling pathways that are activated during chronic metabolic and inflammatory stress conditions, such as obesity, dysregulate IRS proteins through various mechanisms, including proteasome-mediated degradation, phosphotyrosine phosphatases, and Ser/Thr phosphorylation. Recent work suggests that dysregulation of IRS-protein signaling could be a common cause of peripheral insulin resistance.

Both IRS1 and IRS2 harbor more than 100 potential Ser/Thr phosphorylation sites. Increased serine phosphorylation in obesity and metabolic syndrome has been shown to block the activity of the IRS proteins and create insulin resistance.

After discussing the details of the insulin receptor signaling and insulin resistance, as outlined above, I will try to address whether the insulin resistance is the core underlying pathology for development of metabolic syndrome or it is mainly an accompanying condition.

EFFECTS OF WEIGHT LOSS ON THE METABOLIC SYNDROME

MD, Stephan Rössner

Professor of health behaviour research, Karolinska Institute and Obesity unit, Huddinge University Hospital, SE-141 86, Stockholm, Sweden

Prevention strategies a first priority

Obesity has become a rapidly spreading global epidemic (1). Body weights are increasing at an alarming rate in developing as well as industrialised countries. This calls for prevention as well as for treatment.

Recent years have seen the development, marketing the introduction of new anti-obesity drugs. However, most obese patients clearly feel unhappy with such a modest weight reduction and are desperately seeking more effective treatment (2).

Recognising the limitations of treatment, many professionals are now turning to prevention as the key to fighting the escalating epidemic of overweight and obesity. To date, however, preventing obesity in children and adults has not been particularly successful. In a review of the effectiveness of prevention and treatment interventions in children (3), only one study meeting adequate scientific standards showed positive effects.

Inactivity seems to be one of the main factors explaining why body weight has increased over recent decades in the Western world. Re-invention of everyday physical activity as something enjoyable and natural will require a major shift in paradigm, especially for those individuals who use energy saving devices to the extreme.

In discussing the prevention of obesity from a public health perspective, the role of the media is often brought up. Obesity related health messages, particularly on television, are generally negative (4). Furthermore, hours of television watching have been linked to body fatness suggesting that television viewing promotes over-eating and under-exercising.

Mechanisms underlying weight change trends

Inactivity thus is one important risk factor leading to increased body weight in several parts of the world. Several researchers have looked for alternative explanations.

Unfortunately, the undesirable development in weight cannot be ascribed to the theoretically attractive explanation that less people smoke today (5,6). Smoking cessation generally results in a mean body weight increase of 3-4 kg (7). In a country like Sweden, the percentage of the population smoking has fallen during the last 20 years from 32 to 15%, but this fall has not been associated with a weight increase observed during the same time period. Similar findings have been described in Australia (5).

Old and new treatment strategies

As said above prevention will be a major future approach and focus on children a top priority (8,9). Most of antiobesity treatment today however takes place in the adult world. Although new drugs, probably becoming available within the next years, will clearly affect the longterm treatment strategies, the principle treatment modalities are basically still the same now as twenty years ago. The standard conservative treatment programmes still include diet, behavioural modification and exercise, although it should be admitted that these programmes have been better designed and now take into account that obesity is a chronic condition, which requires long term treatment (10). The surgical procedures may have undergone major technical improvements but are in principle still the same, resulting in restriction and to a minor extent in malabsorption and will always be limited to a very small proportion of the huge obese population. Only recently we learnt that the Swedish SOS-study reduced mortality by about 30% 10 years after surgery (11).

Very low calorie diets (VLCD) undergo minor changes in composition, energy contents and regimens. They remain clearly very effective in short term treatment but have not been shown to be a major factor determining the long term outcome of weight control over several years unless as a start for a subsequent other program. To increase an already quite safe type of product there are European recommendations to increase the daily VLCD from 6-800 kcal/day up to 1000 kcal/day, now resulting rather in LCD.

Antiobesity drugs probably have to be administered for several years in this case to result in sustained weight reduction. It has been said that drugs only work as long as they are taken. Long term drug treatment will become possible; addiction which has been a problem

under some circumstances limiting the usefulness, now seems less of a problem (12). Still the most effective drugs we have today do not result in more than up to 5% maintained weight loss after a year.

With weight loss achieved by pharmacotherapy there is improvement in the associated metabolic complications. Generally this is an effect of the weight loss as such, but after orlistat treatment cholesterol level reductions and improvement of glycemic control are above what could be expected by weight loss and rimonabant also has effects on the metabolic syndrome above weight loss effects.

Obesity- a chronic condition

Since a change in energy balance theoretically seems so easy to achieve, both the general public as well as the medical profession have been lead to believe that dramatic changes in body weight could be expected to occur in the same simplistic fashion as pneumonia can be readily cured by a few days treatment with antibiotics. In other fields of medicine such as rheumatism, psoriasis and aids the results are even worse than in obesity treatment, but nobody questions the fact that considerable resources are set aside by our societies in attempts to cope with these chronic, disabling and even lethal conditions.

As it has turned obvious that long term behavioural modification leading to a sustained lower body weight is difficult to achieve the *general population* has given up the fight against their overweight and obesity. The *medical profession*, realising what little it has been able to achieve in obesity treatment, has turned its back to the problem. Frank once stated in an obesity review: "The most common metabolic disease in the United States was treated with scorn, contempt and indifference"(13).

Is obesity therapy meaningful?

The appropriateness of behavioural and dietary treatment of obesity has been questioned in light of what has been considered overwhelming evidence that these treatment techniques are ineffective in producing lasting weight loss (14). It has been stated that

- sustained weight loss for obese individuals does not equal improvement in health and longevity.
- a high, stable weight is safer than repeated weight fluctuations and that weight cycling may indeed even induce obesity.
- for many obese individuals, in particular moderately obese women, the continuous dieting has untoward psychological effects including depression, anxiety, social withdrawal and personality changes.

Although it is possible that in particular women with moderate and benign obesity have a little chance to become slim, other individuals such as high risk males with abdominal obesity may benefit greatly from treatment. Improvement in the conditions of patients with severe sleep apnoea syndrome, pains from weight bearing joints, psychological disturbances and the metabolic syndrome can obviously be considerably improved even by moderate weight loss. This means that *individualisation* is a key element in the decision about obesity treatment strategies (15).

Selfmedication in society is common but figures showing these results are never available, and so we have little knowledge about the general success rate in a society. It has been assumed that actually up to 20% can lose weight and maintain weight loss- a figure which is more optimistic than data from clinical trials in obesity specialist units (16). Weight cycling is today considered more of a psychological than a physiological problem and that maintained weight loss reduces mortality has now amply been demonstrated by the SOS study and other recent research (17).

Attitudes to obesity

The discrimination of overweight and obesity in several educational, occupational, racial, ethnical and geographical areas and in society seems so much more unjustified as it has become clear that overweight individuals do not show more psychological disturbances than is found in the general population (18-25). Obese patients seen for medical or surgical procedures do not exhibit more psychopathology than do non-obese patients. Thus some of the most severe complications of obesity are in fact consequences of the contemptuous attitude of society. Obese children, adolescents and adults are treated contemptuously by their peers as well as by society, the labour market and even within the medical health care system. It is actually easy to understand the problem of the obese patient: No one in our society today benefits from obesity and in fact many obese subjects are willing to sacrifice anything if only they could achieve a more normal body weight. It is not lack of willingness, which explains the obesity problem.

Realistic ways to define "success"?

The patient, the therapist and the environment may hold unrealistic expectations of what constitutes failure and success in the treatment of obesity. Several years ago Atkinson proposed an example of standards for judging the success of a treatment program (26). One approach concerns the evaluation of body weight changes, whether expressed in

kg, percentage of excess body weight, BMI etc. Another way to judge success is to evaluate the maintenance of improvement over time, the attrition rate of a given program and the reductions of complications and the reduction in the need for obesity associated complications. Since success cannot always be defined in simple terms, a new approach using "pattern analysis" is of interest (27). By this technique a pattern of interest can be defined *a priori* and the proportion of patients in different treatment programs attaining the given pattern can be compared.

The future?

Some general progress has been made. Following the first World Health Organization Expert Consultation on Obesity in June 1997, a framework and commitment for co-ordinated world-wide action has emerged and developed into a global alliance.

The International Obesity Task Force (IOTF), today a standing committee of the International Association for the Study of Obesity (IASO) is leading a global initiative to raise awareness, develop policy recommendations and initiate the trial and implementation of prevention and management strategies.

The SCOPE educational program is a net based tool to train health professionals which will improve knowledge, attitudes and skills (www.iaso.org).

The *Milan Declaration*, signed by all 24 member countries of the European Association for the Study of Obesity at the 9th European Congress of Obesity in 1999, represents the first of what is hoped will be a series of regional commitments to this important initiative, also involving medial responsibility.

The recent 2006 *Sydney principles* draw attention to the fact that childhood obesity is a global priority and sets limits for advertisement, in particular to children..

The *Istanbul declaration* was signed in 2006 by all European ministers of health and provides some promise that obesity will be a priority on the agenda of all nations.

References

1. Obesity. (1997): Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
2. Glenny, A.-M., O'Meara, S., Melville, A., Sheldon, T.A., Wilson C. (1997): The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes* **21**, 715-737.
3. Foster, G.D., Wadden, T.A., Vogt, R.A., Brewer, G. (1997): What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* **65**, 79-85.
4. Jeffery, R.W, French, S.A. (1998): Epidemic obesity in the United States: Are fast food and television contributing? *Am J Public Health* **88**, 277-280.

5. Boyle, C.A., Dobson, A.J., Egger, G., Magnus, P. (1994): Can the increasing weight of Australians be explained by the decreasing prevalence of cigarette smoking? *Int J Obesity* **18**, 55-60.
6. Wolk, A., Rössner, S. (1994): Effects of smoking and physical activity on body weight. Development in Sweden. *J Internal Medicine*.
7. Rössner, S. (1986): Cessation of cigarette smoking and body weight increase. Editorial. *Acta Med Scand* **219**, 1-2.
8. Sunnegård, J., Bratteby, L.-E., Hagman, U., Samuelson, G., Sjölin, S. (1986): Physical activity in relation to energy intake and body fat in 8- and 13-year-old children in Sweden. *Acta Paediatr Scand* **75**, 955-963.
9. Gortmaker, S.L., Dietzw, W.H., Sobol, A.M., Wehler, C.A. (1987): Increasing pediatric obesity in the United States. *AJDC* **141**, 535-540.
10. Brownell, K., Jeffery, R. (1987): Improving long-term weight loss: Pushing the limits of treatment. *Behavioural Therapy* **18**, 353-362.
11. Sjöström, L., Narbro, K., Sjöström, C.D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., *et al.* (2007): Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* **357**, 741-752.
12. Bray, G.A. (1993): Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* **119**, 707-713.
13. Frank, A. (1993): Futility and avoidance. Medical professionals in the treatment of obesity. *JAMA* **269**, 2132-2133.
14. Garner, M.D., Wooley, C.S. (1991): Confronting the failure of behavioral and dietary treatments for obesity. *Clinical Psychology Review* **11**, 729-780.
15. Elfhag, K., Rössner, S. (2005): Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev* **6**; 1, 67-85.
16. Wing, R.R., Hill, J.O. (2001): Successful weight loss maintenance. *Annual Review of Nutrition* **21**, 323-341.
17. Bray, G.A. (2007): The missing link – lose weight, live longer. *New Engl J Med* **357**, 818-820.
18. Stunkard, A.J., Grace, J.W., Wolff, H.G. (1955): The night eating syndrome. *Am J Med* **19**, 78-86.
19. Murphree, D. (1994): Patient attitude toward physician treatment of obesity. *J Fam Pract* **38**, 45-48.
20. Harris, M.B., Smith, S.D. (1983): The relationships of age, sex, ethnicity, and weight to stereotypes of obesity and self perception. *Int J Obesity* **1** **7**, 361-371.
21. Rothblum, E.D., Miller, C.T., Garbutt, B. (1988): Stereotypes of obese female job applicants. *Int J Eating Disorders* **7**, 277-283.
22. Klesges, R.C., Klem, M.L., Hansson, C.L., Eck, L.H., Ernst, J., O'Laughlin, D., Garrott, A., Rife, R. (1990): The effects of applicant's health status and qualifications on simulated hiring decisions. *Int J Obesity* **14**, 527-535.
23. Rössner, S. (1990): Television viewing, life style and obesity. *J Internal Medicine* **229**, 301-302.
24. Kauffman, L. (1980): Prime-time nutrition. *J Community Health* **30**, 37-46.
25. Wadden, T.A., Stunkard, A.J. (1985): Social and psychological consequences of obesity. *Ann Int Med* **103**, 1062-1067.
26. Atkinson, R.L. (1993): Proposed standards for judging the success of the treatment of obesity. *Ann Intern Med* **119**, 677-680.
27. Holman, S.L., Goldstein, D.L., Enas, G.G. (1994): Pattern analysis method for assessing successful weight reduction. *Int J Obesity* **18**, 281-285.

İNSÜLİN DİRENCİ VE KARACİĞER

Prof. Dr. Ethem Tankurt

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir



Günümüzde hepatit viruslarıyla etkin mücadele, aşılama programının yaygınlaşması, hastanelerde transfüzyon kontrolü gibi nedenlerle hepatit B ve C azalma trendine girmiştir. Alkol kullanımında bilinçli davranış ise alkolik siroz sıklığını azaltmaktadır. Ancak tüm bu azalan insidanslara rağmen bir karaciğer sorunu, giderek şiddeti artan bir doğal afet gibi insanlığı tehdit eder hale gelmiştir ve kuşkusuz 21. yüzyılın karaciğer hastalığı olmaya adaydır; yağlı karaciğer hastalığı.

Yaklaşık 100 yıldır obes kişilerde otopsi serilerinde karaciğerde yağlanma ve siroz bildirilmiştir. Ama bu sorunun başlı başına bir karaciğer hastalığı olarak ilk kez tanımlanması 1980 yılında Ludwig tarafından yapılmış ve ilk kez “nonalcoholic steatohepatitis (NASH)” deyimi kullanılmıştır. Bu ismin verilmesinin nedeni karaciğer histolojisindeki tablonun aynen yoğun alkol kullanımı olan hastalardaki gibi olması, farklı olarak da bu hastalarda alkol kullanımının olmamasıdır.

Yağlı karaciğer ve insülin direnci

Yağlı karaciğer hastalığı süreci tümüyle bir insülin direnci öyküsüdür. Sorun ilk olarak periferik adipoz dokuda başlar. Normalde periferik adipoz doku, özellikle göbek bölgesindeki yağ dokusu ile karaciğer arasında yoğun bir yağ asidi trafiği vardır; adipositlerde normal metabolik süreç içinde lipoliz olur ve buradan çıkan yağ asitleri karaciğere ulaştıklarında trigliserid sentezine girerler ve VLDL olarak sekrete edilirler. Kuşkusuz bu sürecin bir kapasitesi vardır. Adipositlerdeki lipoliz temel olarak insülinin inhibe edici kontrolü altındadır. İşte obezite ile birlikte önce bu periferik yağ dokusunda insülin direnci oluşur, burada esas sorumlu mekanizmanın TNF-alfa artışı ve adiponektinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu başlangıç, sedanter yaşam süren, yüksek kalori alımı olan ve genetik olarak bu bozukluğu taşıyan yani METABOLİK SENDROM eğilimli kişilerde meydana gelir. Sonuçta insülin direnci nedeniyle lipoliz artar ve periferik yağ dokusundan karaciğere akan yağ asidi miktarı çok fazlalaşır, karaciğerin VLDL sentez kapasitesini aşar. Karaciğer bu fazlalığın öncelikle hepatositlerde trigliserid depolanması şeklinde üstesinden gelmeye çalışır. Bu aşamaya hastalığı patogenezinde “ilk darbe” adı da verilir. Sürecin devam etmesi sonucunda “ikinci darbe” gelir; yani

yağlanmış hepatositler daha fazla yağ asidi akımı karşısında artık daha hassastırlar –vulnerable-, apoptoz ve nekroz oluşmaya başlar, FAS-ligand gibi pek çok sitokin artışı oluşur. Bu sitokinler hem inflamasyonu ve apoptozu hem de fibrozisi indükler. Hasar mekanizması açısından aslında bu aşama bir oksidatif stres sürecidir ve artan oksidasyonun kaynağı yağ asitleridir. Yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu bu süreçte önemli rol oynar. Ayrıca insülin direnci artık karaciğerin kendisinde de oluşmuştur. Aynen alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi mitokondrial hasar oluşmaktadır. Farklı olarak burada alkol yerine artmış miktarlarda yağ asidi söz konusudur yani bir lipotoksisite mevcuttur. Nekroz, iltihabi hücre infiltrasyonu ve fibrozis gibi histopatolojik olaylar sürece katılır.

Hastalığın patogenezinde bu iki darbe hipotezi aslında süreklilik gösteren ve birbirinin içine geçmiş iki mekanizma olarak düşünülmelidir ve bu iki mekanizma “yağ depolama” ve “yağ yakma” süreçleri olarak adlandırılabilir.

Hastalık spektrumu ve epidemiyoloji

Yukarıda anlatılan patogeneze düşünüldüğünde hastalığın başlangıcı ile siroza varan sonu arasında yıllarla ifade edilen bir süreç olduğu görülebilir, bu nedenle bir yağlı karaciğer hastası tanı anında bu sürecin herhangi bir kesitinde bulunabilir. Başlangıç dönemi “basit yağlanma” olarak adlandırılabilir, hastaların çoğunda sorun bu evrede kalır ve ileri evreye geçiş olmaz.. Ancak bazı hastalarda süreç ilerler; hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, nekroz olduğu ve inflamasyonun ilerlediği bu evre “steatohepatit” dönemidir. Bu evrede fibrozis başlar, hastaların bir kısmında ilerler ve siroz ile sonlanır . Bugün biz kriptojenik siroz olgularının %80’inin NASH kökenli olduğunu tahmin etmekteyiz.

Hastalığı böylece geniş bir spektrum olarak düşünürsek epidemiyoloji verileri spektrumun neresine baktığınıza bağlı olarak değişiklik gösterir (Tablo)

Tablo . NAFLD hastalık spektrumuna ait istatistik veriler

Trafik kazalarına bağlı ölümlerde yağlı karaciğer prevalansı	%24
Toplumda usg taraması ile yağlı karaciğer prevalansı	%23
Obes popülasyonda (BMI>30) yağlı karaciğer prevalansı	%75
Cerrahi uygulanan morbid obeslerde yağlı karaciğer prevalansı	%96
Otopsi serilerinde steatohepatit	%2.1-2.4
Genel nüfusta karaciğer enzim yüksekliği	%14-21
Karaciğer biyopsilerinde steatohepatit (genel)	%7
Tipli DM de yağlı karaciğer prevalansı	%50

Tanı ve klinik seyir

Tanıda ALT ve AST de 1-4 kat yükseklik saptanmasının yanı sıra ultrasonografide yağlı karaciğer görünümü bulunması en önemli unsurlardır. Kuşkusuz HBsAg ve anti-HCV tayini zorunludur. Özellikle kronik hepatit C nin seyri sırasında da insülin direnci geliştiği için bu hastalık ayırıcı tanıda önemli yer tutar. Ne yazık ki, bugün non-invaziv yöntemlerin hiçbirisi ile basit steatoz ile steatohepatitin ayrımı yapılamaz. Bu nedenle ilerleyici hastalık için risk faktörlerinin bulunduğu kişilerde, yani obesite, tipl II D.M. ve diğer metabolik sendrom komponentlerinin bulunduğu kişilerde karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Biyopside fibrozis saptama hastaların %33 ünde fibrozis ilerleyici olmakta ve 7 yıl içinde %12 oranında siroz gelişmektedir.

Tedavi

Tedavide yaşam tarzı değişikliği esastır; kalori kısıtlaması, düşük glisemik indeksli az yağlı diyetin yanı sıra düzenli egzersiz temel teşkil eder. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli husus kilo vermenin hızlı (haftada 1 kilodan fazla) olmaması gerekliliğidir, çünkü hızlı kilo vermenin kendisi karaciğer yağlanması nedenidir.

Morbid obes hastalarda obesite cerrahisi ile steatohepatitin, hatta başlamış siroz sürecinin geriletildiği gösterilmiştir.

Yağlı karaciğer tedavisinde çok sayıda ilacın denenmiş olmasına rağmen bugün için yaygın kullanımı önerilecek etkinlikte bir farmakolojik ajan yoktur. En çok gelecek vadede ilaçlar arasında pioglitazon, metformin gibi insülin direncine yönelik ajanlar ve E vitamini gibi antioksidanlar sayılabilir.

ROLE OF COMBINATION TREATMENT IN HYPERLIPIDEMIA

MD, Claude Benedict

Professor Of Medicine, University of Texas Medical School, Houston, TX, USA



The increase of cardiac and vascular risks in patients with hypercholesterolemia, and in particular in the diabetic patient, is well established. In these patients multiple clinical trials have demonstrated the morbidity and mortality reduction, with statin treatment. More recent trials have gone a step further and have demonstrated that if the elevated cholesterol can be reduced by >50% from the starting levels, then atherosclerotic disease progression in the coronary arteries may be reversed. Despite this impressive body of clinical and scientific evidence, many patients with hypercholesterolemia do not reach desired goals for LDL-C with current lipid lowering therapy.

What specific factors are responsible for difficulty in treating patients with statins?

Factors related to the mechanism of action of Statins: I) Clinically the initial dose of statins always produces the biggest reduction in LDL cholesterol levels. With subsequent dose increases there is only an ~6% additional reduction in LDL cholesterol for each dose titration ("rule-of-six"). Thus as dose is increased, the additional reduction in LDL cholesterol is modest but the likelihood of side effects increases significantly; II) Statins inhibit the synthesis of cholesterol in the liver. This accounts for ~ 50% of the daily cholesterol production. The remainder is from the intestinally absorbed cholesterol. Current evidence suggests that the intestinal transporter of cholesterol (NPC1 like transporter) can be up regulated with statin monotherapy. This potentially explains the efficacy limitations with higher doses of statin as well as the need for increasing the dose with long term statin treatment as LDL levels increase due to homeostatic mechanisms

Factors related patients

- I) In some subset of patients with hyperlipidemia, intestinally absorbed cholesterol could be the major contributor to the cholesterol metabolic pool. Studies by Scott Grundy et al have shown that in patients with increased BMI, there is a significant

increase in biliary cholesterol secretion (up to 250% increase) and absorption. Thus statin may only produce limited reductions in plasma cholesterol levels;

- II) Increasing awareness of the statin effects on “liver” and discontinuation due to side effects;
- III) Need for more than one lipid lowering drug to control the increased lipid levels (reduces long term compliance specially in the elderly).

Thus there are multiple factors involved when treating a patient with a lipid lowering agent. The ability to combine selective inhibition of intestinal absorption of cholesterol with statin aims block the two key mechanisms that are responsible for most of the plasma LDL-C concentrations. Ezetimibe is the first drug in a new class of selective cholesterol absorption inhibitors that act locally in the intestine and blocks the intestinal absorption of both biliary and dietary cholesterol through blockade of the cholesterol transporter (Niemann-Pick C1 like 1: NPC1L1) without any gastrointestinal side effects.

Co-administration of Ezetimibe with Simvastatin or other statins in large and varied populations of patients, who were above their NCEP ATP III LDL-C goals, resulted in significant additional reductions in LDL-C and significant improvements in goal attainment. The major and consistent finding in these studies is the ability to reach the desired levels of LDL-C with significantly lower doses of statins which translates into less side effects and greater tolerability, especially desirable for life long treatment. In particular a combination of 20 mg of Simvastatin with 10mg of Ezetimibe produces an ~50-52% reduction in LDL-C which is approximately equivalent to the LDL-C reduction produced by 80 mg of atorvastatin or 20 mg of rosuvastatin. In fact the combination gets approximately 2/3 of the patients treated to a LDL-C goal of <70mg%, the recommended European target for diabetic patients with CVD or for secondary prevention in post MI patients. Generally in diabetic patients it appears that Ezetimibe/simvastatin may be even more effective in reducing the LDL-C cholesterol and possibly other atherogenic particles compared to statin monotherapy.

Moreover, Ezetimibe co-administered with Simvastatin improved other lipoprotein parameters, including triglycerides, HDL-cholesterol, non HDL-cholesterol and inflammatory markers such as hCRP. Globally, Ezetimibe/Simvastatin has been found to have an excellent tolerability profile with over 5 million patient exposures. Details of data from clinical studies with Ezetimibe/Simvastatin or Ezetimibe co-administered with statins and the benefits of this combined approach in clinical practice will be discussed.

BİTKİSEL STANOL VE STEROLLER NE KADAR FAYDALI?

Doç. Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Bitkisel sterol ve stanoller, bitkilerin hücre zarının yapısında yer alırlar. Normalde insan vücudunda üretilemeyen bitkisel sterol ve stanoller, yapısal olarak kolesterole benzediklerinden gıdalarla alındıklarında barsaktan emilim sırasında diyet ve safra kolesterolü ile yarışarak kolesterol emilimini azaltırlar. Diyetisel kolesterolün azalması ise reseptör kaynaklı lipoprotein kolesterol absorpsiyonu artırarak LDL reseptör ekspresyonunun artmasına ve sonuçta serum LDL düzeylerinin azalmasını sağlamaktadır.

Bitkisel sterol ve stanoller günde ortalama 1-3 gr dozda alındıklarında LDL kolesterol düzeyini %5-15 oranında düşürürler. HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini ise etkileri yoktur. LDL kolesterolü az düşürücü etkinin ortaya çıkabilmesi için günde 3,4 gram stanol veya 1,3 gram sterol esterlerinin alınması gerekmektedir. Bunun içinde herhangi bir besinin bir porsiyonunda en az 1,7 gram stanol veya 0,65 gram sterol esterlerinin bulunması gerekmektedir. Normal meyva veya sebzelerin bu miktarda sterol veya stanol sağlayabilmesi için kilolarca yenmesi gerektiğinden yoğurt, yağ gibi ticari besinlere bitkisel sterol ve stanoller karıştırılarak tüketime sunulmaktadır. Yapılan çalışmalar, bitki stanollerinin statin kullanan hastalarda statin tedavisine önerilen miktarlarda eklendiğinde ek LDL düşüşü sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle LDL-kolesterol hedeflerine ulaşmada statinlere yardımcı olarak kullanılması önerilebilir. Ancak, bu ürünler anti-lipid ilaç olarak algılanmamalıdır, tedaviye destek olarak kabul edilmelidirler. Ayrıca, yağda eriyen vitaminlerin de emilimlerini olumsuz etkileyebileceklerinden çocuklarda ve gebelerde kullanımları uygun değildir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Doç. Dr. Bülent Okan Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara



Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlar-
da en sık karşılaşılan endokrin bozukluktur. Androjen fazlalığı, kronik
anovulasyon ve ultrasonografik olarak polikistik overler ile karakterize
sendromda hastalar hirsutizm, akne, oligo-amenore ve infertilite problemleri
nedeniyle doktora başvurmaktadırlar. PKOS, insülin rezistansı
ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir ve PKOS'lu hastalarda tip 2 diyabet ve
kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Son yıllarda PKOS'un kardiyometabolik
özelliklerinin ön plana çıkması ile birlikte sendromun PKOS yerine “kadın metabolik sendromu” ya da “sendrom XX” olarak isimlendirilmesi
konusunu da tartışmaktayız.

PKOS'lu hastalarda glukoz intoleransı görülme sıklığı, sağlıklı kadınlara göre önemli derecede artmıştır. Sendromda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tip 2 diyabet prevalansı %35-40'lara varan oranlarda bildirilmektedir. PKOS, Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve her PKOS hastasında tanı esnasında ve daha sonra belirli aralıklarla glukoz intoleransı yönünden tarama önerilmektedir. Tarama için tercih edilecek en iyi yöntem standart oral glukoz tolerans testidir.

PKOS'lu hastalar artmış sıklıkta dislipidemi ve vasküler fonksiyon bozukluğu belirleyicileri gibi kardiyovasküler risk faktörlerine sahip görünmektedir. Ancak sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma, PKOS'da kardiyovasküler hastalıkların daha sık ya da daha erken ortaya çıktığını ya da artmış kardiyovasküler mortaliteyi desteklememiştir. Bu konuda geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut veriler ışığında, PKOS hastalarında tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık risklerinin azaltılması için yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi önemlidir. PKOS'da insülin-hassaslaştırmacı ajanların da reproduktif, kozmetik ve metabolik bozukluklarda düzelme sağlayabileceğine dair veriler literatürde giderek artmaktadır.

TİP 2 DİYABET: ERKEN AGRESİF TEDAVİ Mİ? BASAMAK TEDAVİSİ Mİ?

Prof. Dr. M. Temel Yılmaz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul



Tip 2 diyabet etyopatogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar, klinik başlangıçtan önce 10-15 yıllık bir asemptomatik preklinik süreç olduğunu göstermektedir. UKPDS çalışmasında semptomik süreci takiben yeni klinik tanı konulan Tip 2 diyabetlilerde % 10-20 oranında mikroanjiopati % 50-70 civarında makroanjiopati, % 80-100 civarında vasküler hasar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma diyabette kronik komplikasyon başlangıçla zamanının klinik tanıdan çok uzun yıllar önce olduğunu göstermiştir.

Son yapılan araştırmalar Tip 2 diyabette aşamalı basamak tedavi stratejisinin glisemi regülasyonunu sağlama sürecini uzatabileceği ve bu nedenle yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu uygulama da sürecin uzaması zatan preklinik dönemde başlayan kronik komplikasyon kontrolünde gecikmeyi beraberinde getirebilir, progresif rol oynayabilir. Türkiye Diyabet Merkezleri Retrospektif çalışmasında, Tip 2 diyabette insüline geçiş ortalama süresinin 9,6 yıl olduğu ve bu süreçte bile insüline geçişte geç kalındığı, hastaların % 72'sinde makroanjiopati, % 61'inde mikroanjiopati komplikasyonu geliştiği gösterilmiştir. Bugün basamak tedavisi ile terapatik hedeflere geç ulaşmanın, hastalık progresyonunda artışın hazırlayıcı nedenlerinden birisi olduğu yönünde konsensus oluşmuştur.

Buna karşın, "Erken Agressif Tedavi" ile terapötik hedeflere daha erken ulaşılmasının proteinüri, retinopati ve nefropati gibi kombinasyon progresyonu geciktirdiğine dair birçok çalışma mevcuttur. Erken Agressif tedavinin önemli kuralı, klasik basamak tedavisinin aksine erken komplikasyon tedavisine geçilmesidir. Rosenstock ve ark'ları "Erken Kombinasyon Tedavisi" ile hedef HbA1C değerlerine daha küçük dozlarla daha erken süre içinde ulaşılacağını göstermiştir. Ayrıca küçük doz kombinasyon tedavisi de, tek ve yüksek doz monoterapiye göre ilaca bağlı yan etkilerinin daha az görüldüğü bildirilmiştir.

Tüm bu bulgulara rağmen ACCORD çalışması sonuçları da intensif tedavi grubunda (HbA1C: % 6,4), standart glisemik kontrol grubunda (HbA1C: % 7) göre kardiovasküler ölüm olaylarının daha yüksek olma-

sı sürpriz olmuştur. Fakat bu çalışmada hedef HbA1C değerleri arasındaki aralığın ve kardiovasküler olay oranı farkının azlığı, bulunan sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir.

Sonuç olarak günümüzde, Erken Kombinasyon ve agresif tedavi Tip 2 diyabette en etkili tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir.

ABDOMİNAL OBEZİTE ‘OMENTAL CUSHING’ MİDİR?

Prof. Dr. Volkan Yumuk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Santral obezite tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, insülin direnci, ve bazı kanserlerden (meme, endometriyum) sorumlu bir klinik durumdur. Glukokortikoidler de fazlalık durumunda (‘Cushing’ sendromu) intraabdominal yağ depolarında artışa neden olurlar ve aynı zamanda buradaki adipositlerin fonksiyonunu etkilerler. Bununla birlikte bazal ve deksametazon supresyonu sonrası serum glukokortikoid düzeylerinin obezlerde normal olduğu görülmüştür. Glukokortikoidlerin etkisi kısmen de olsa 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz (11β -HSD) enziminin iki izoformu tarafından regüle edilir. 11β -HSD1 düşük afiniteli bir NADP(H)-dependan dehidrogenaz/okso-redüktaz’dır, özellikle karaciğer, adipoz doku, gonadlar ve santral sinir sisteminde bulunur ve aktif kortizolün inaktif kortizona dönüşümünü sağlar (veya kortizonu kortizole dönüştürür). Çift yönlü (aktivasyon-inaktivasyon) çalışan bu enzim adipoz dokuda ağırlıklı olarak redüktaz görevi görür (kortizondan aktif hormon kortizolü üretir). 11β -HSD2 ise kortizolü inaktive ederek böbrekteki non-selektif mineralokortikoid reseptörlerini kortizol fazlalığından korur. Bujalska ve arkadaşlarının bir çalışmasında insan omental ve subkütan adipoz stromal hücre kültürlerinde 11β -HSD1 ve HSD 2 ekspresyonu ve aktivitesi araştırılmıştır. Burada subkütan yağda değil de omental yağ dokusunda 11β -HSD1 tarafından inaktif kortizondan aktif kortizol yapılabildiği gösterilmiştir. Bu enzimin ekspresyonunun kortizol ve insülin ile daha da artırıldığı belirlenmiştir. Adipoz dokudaki 11β -HSD1 aktivitesi obezitede hem erkek hem de kadında artmıştır. Paulsen ve arkadaşlarının çalışmasında 11β -HSD1 ekspresyonunun zayıf kadınlarda zayıf erkeklere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. Obezitede görülen ‘up’regülasyon kadınlarda daha şiddetli olup metabolik sendromu olan kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların rölatif riskinin erkeklere oranla daha fazla oluşunun nedenini açıklayabilir. Mariniello ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 11β -HSD1 mRNA ve protein ekspresyonunun obez deneklerde kontrollerle kıyaslandığında 13 kat artmış olduğu fakat ‘Cushing’ sendromu olanlarda ise kontrollardan hiç bir farkın bulunmadığı gösterilmiştir. ‘Cushing’deki bu durum uzun süreli

aşırı stimülasyona bağlı 'down' regülasyon gelişmesiyle açıklanmaktadır. Berger ve arkadaşları 3T3-L1 adiposit kültüründe tiazolidindion olan ve olmayan PPAR γ ('Peroxisome Proliferator Activated Receptor') agonistlerinin 11 β -HSD1 gen ekspresyonunu anlamlı derecede azalttığını ve db/db farelerde rosiglitazonun yağ dokusunda 11 β -HSD1 mRNA ekspresyonunu baskıladığını göstermişlerdir. Transgenik farelerde yağ dokusunda 11 β -HSD1'in aşırı ekspresyonunun metabolik sendrom oluşturmaları ve bunun yanında 11 β -HSD1 yetersizliği olan farelerde diyetin indüklediği visceral obeziteye karşı direncin oluştuğunun gösterilmesi bu enzimin obezite ve metabolik sendromdaki olası rolünü düşündürmektedir. Bu veriler ışığında santral obezitenin omentumun "Cushing"i diye adlandırılmasını yadırgamamak ve selektif 11 β -HSD1 inhibitörleriyle yapılan/yapılacak çalışmaların sonuçlarını izlemek gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bujalska IJ ve ark. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum" ? *Lancet* 1997; 349:1210-1213.
2. Paulsen SK ve ark. 11 β -HSD type 1 expression in human adipose tissue: Impact of gender, obesity, and fat localization. *Obesity* 2007; 15(8): 1954-1960.
3. Mariniello B ve ark. Adipose tissue 11 β -HSD type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 435-441.
4. Berger J ve ark. Peroxisome proliferator activated receptor- γ ligands inhibit adipocyte 11 β -HSD type 1 expression and activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 12629-12635.
5. Morton NM ve ark. Novel adipose tissue mediated resistance to diet induced visceral obesity in 11 β -HSD type 1 deficient mice. *Diabetes* 2004; 53: 931-938.
6. Walker BR, Andrew R. Tissue production of cortisol by 11 β -HSD type 1 and metabolic disease. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1083: 165-184.

ÇOCUK VE ADOLESANLARDA METABOLİK SENDROM

Prof. Dr. Selim Kurtoğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Kayseri



Urbanizasyon, sağlıklı beslenme ve artan sedanter yaşam biçimi çocuklarda obezite oranını ve ağırlığını artırmaktadır. Obezite ile birlikte tip 2 diabetes mellitus (tip 2-DM) ve metabolik sendrom görülme sıklığında paralel şekilde artmaktadır. Obezite ve özellikle santral obezite tip 2-DM etiolojisinde anahtar rol oynar. Bu nedenle obezite ve risklerinin belirlenmesinde vücut kitle indeksine ek olarak aşırı abdominal yağ birikimini yansıtan bel çevresi ölçümünde eklenmiştir.

Erişkin popülasyonda obezite, metabolik sendrom ve tip 2-DM zinciri iyi bilinmektedir. Dünya çapında 250 milyon diabetlinin % 50-80'i kardiyovasküler hastalık riski altındadır. Eğer metabolik sendromla birlikteyse ölüm riski 2 kat, kardiyovasküler komplikasyon riski 3 kat artmaktadır. Dünya erişkin popülasyonunun yaklaşık % 25'i metabolik sendrom (MS) tablosu içindedir. Dünya Sağlık Örgütü 2004 verilerine göre, 5 yaş altı çocuklarda 22 milyon obez veya kilolu, 5-17 yaş çocukların ise % 10'unda ağırlık fazlalığı veya obezite bulunduğu gözlenmektedir. Obezite ve metabolik sendrom çocukluktan erişkine geçiş yapmaktadır.

Prevalans Çalışmaları

Adolesan çocuklarda modifiye ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) ve erişkin tedavi paneli 111 (ATP 111) kriterlerine göre metabolik sendrom oranı % 12 bulunmuştur. Eğer vücut kitle indeksi (VKİ) 95. persentil eşik değeri alınırsa aynı grupta oran % 31.3'e yükselmektedir. Diğer araştırmalarında desteklemesiyle Amerika'da 2 milyon adolesanda metabolik sendrom olduğu hesaplanmaktadır.

Çocuk ve Adolesanlarda Metabolik Sendrom Tanımında Zorluklar

Erişkinlerde abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonla kardiyovasküler ve diabetes risk faktörleri belirlenir. Buna karşılık çocuklarda kan basıncı, lipid düzeyleri ve antropometrik ölçümler yaş ve pubertal evrelerde değişmektedir. Pubertede yağ dağılımı ve insülin duyarlılığı değişmekte, insülin ve adiponektin düzeyi % 30 artmaktadır. Bu nedenle tek bir eşik değeri verilerek metabolik

sendrom tanısına gitmek zorlaşmaktadır ve dünyada tanımlayıcı kriterler açısından tam bir görüş birliği henüz ortaya konulamamıştır.

Metabolik Sendromda Risk Faktörleri

Çocukluk ve adolesan döneminde obezite ve disglisemi için hazırlayıcı faktörler göz ardı edilmemelidir. Gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, bebek beslenme pratikleri, erken yağ dokusu geri dönüşü ve genetik faktörler en önemli hazırlayıcı etkenler arasında yer almaktadır. Postnatal olarak sosyoekonomik etkenler başta olmak üzere obesojenik çevre analiz edilmelidir. Gelişmiş ülkelerde obezite ile birlikte abdominal obezite, metabolik sendroma eşlik etmektedir.

Yeni IDF Tanımlaması

Pediyatrik obezite konusunda önde gelen bilim adamlarının katılımıyla IDF çocuk ve adolesanlar için yeni metabolik sendrom kriterleri belirlemiştir. Ancak yeni araştırmaların sonuçlarıyla birlikte tekrar modifiye edilebilir notu da düşülmüştür. Daha önce belirlenmiş metabolik sendrom kriterleri de göz önüne alınarak yeni bir gruplama yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Çocuk ve adolesanlarda IDF metabolik sendrom kriterleri*

Yaş (yıl)	6-<10 **	10-<16	> 16
Obezite (<i>Bel çevresi,cm</i>)	≥ 90 p	≥ 90 p	Erişkin IDF kriterleri kullanılır (<i>Tablo 2</i>)
Trigliserit (<i>mg/dl</i>)		≥ 150	
HDL-K (<i>mg/dl</i>)		≤ 40	
Kan Basıncı (<i>mm/hg</i>)		≥ 130 sistolik ≥ 85 diyastolik	
Açlık plazma glukozu (<i>mgr/dl</i>)		> 100 mg/dl veya tanı onulmuş Tip 2 DM	
*MS için santral obezite ile birlikte diğer 4 faktörden ikisi pozitif olmalıdır. **Metabolik sendrom tanısı konmaz ancak ailede MS, tip 2DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite varsa ileri çalışmalar yapılır.			

Tanımlamada 6-10, 10-16 ve 16 yaş üzeri olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Önceki yıllarda değişik otoriteler tarafından önerilen ve kullanılan kriterler birbirinden oldukça farklıdır. Yeni IDF tanımlamasında abdominal obezite olmazsa olmaz (sine qua non) kriteri olarak vurgulanmıştır. Özellikle 10 yaş altındaki çocuklarda metabolik sendrom

tanısı konulmamalı, obezite ile mücadele ön plana çıkarılmalıdır. Ancak 10 yaşından büyük çocuklarda MS tanısı konabilir. Bu durumda abdominal obeziteye ek olarak, diğer 4 kriterden (yüksek trigliserid, düşük HDL-K, yüksek açlık plazma glukozu ve hipertansiyon) 2'sinin bulunması tanıya götürmektedir. Adolesan 16 yaşını geçmişse MS tanısı için, IDF adult kriterleri kullanılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. International Diabetes Federation (IDF), Erişkin Metabolik Sendrom Kriterleri*

1. Santral obezite-bel çevresiyle belirlenmiş;

Avrupa kökenli Erkek ≥ 94 cm

Kadın ≥ 80 cm

2. Santral obeziteye aşağıdaki kriterlerden ikisinin eklenmesi

a. Trigliserit ≥ 150 mg/dl veya bu nedenle tedavi alması

b. Düşük HDL-K

Erkek < 40 mg/dl

Kadın < 50 mg/dl

Düşük HDL-K için spesifik tedavi alması

c. Kan basıncı yüksekliği (Sistolik ≥ 130 mm/Hg, diyastolik ≥ 85 mm/Hg) veya hipertansiyon tedavisi görmesi

d. Yüksek açlık plazma glukozu (≥ 100 mg/dl) veya önce tanı konulmuş tip 2 DM, açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dl ise OGTT önerilir ancak tanı için gerekli değildir.

*Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome-a new world-wide definition from the IDF Consensus, Lancet 2005; 366; 1059-1062.

Bel Çevresinin Önemi ve Önerilen Eşik Değerler

Erişkinde insülin direnci ve abdominal obezite MS oluşumunda önemli faktörlerdir. Benzer şekilde çocuklarda da obezite, insülin direnciyle MS oluşumu arasında bağlantılar olduğu düşünülmektedir.

Erişkinlerde VKİ'den çok bel çevresinin abdominal yağlanmayı yansıttığı düşünülmektedir. Aynı yansımanın çocuklarda yapılan çalışmalarda da desteklendiği gözlenmektedir. Çocukluk dönemi obezitesi, ileri yaşlarda kardiyovasküler riski de artırmaktadır. Bogalusa çalışmasında obez çocukların % 77'inin erişkin dönemde de obez kaldığı belirlenmiştir. Çocuklarda bel çevresi, insülin direnci, lipid düzeyleri ve kan basıncı için bağımsız prediktör olabilir. Bel çevresi arttıkça, insülin düzeyi artmakta ve insülin duyarlılığı azalmaktadır. Bu nedenle çocukluk dönemi MS olgularında tanısal kriter olarak abdominal obezite temel taşı özelliğini korumaktadır. Bel çevresi için 90. persentil değeri dikkate alınır. Bel çevresi ile ilgili çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır. Nitekim Kayseri bölgesinde yapılan bir çalışmada 7-17 yaş grubu çocuklarda bel çevresi persentil değerleri elde edilmiştir (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. 7-17 yaş arası Türk erkek çocuklarında bel çevresi persentil değerleri

Yaş	3p	5p	10p	25p	50p	75p	85p	90p	95p	97p
7	46.0	46.9	48.4	50.9	54.2	57.7	59.8	61.3	63.7	65.3
8	47.6	48.5	50.1	52.9	56.4	60.4	62.7	64.4	67.1	68.9
9	49.0	50.0	51.7	54.7	58.5	62.8	65.5	67.3	70.3	72.5
10	50.4	51.5	53.2	56.4	60.5	65.1	67.9	69.9	73.2	75.5
11	51.9	53.0	54.9	58.3	62.5	67.4	70.3	72.5	75.9	78.3
12	53.6	54.7	56.7	60.2	64.6	69.7	72.7	74.9	78.5	80.9
13	55.3	56.6	58.6	62.3	66.8	72.0	75.1	77.3	80.8	83.2
14	57.1	58.4	60.5	64.3	68.9	74.1	77.2	79.5	82.9	85.3
15	58.5	59.9	62.0	65.9	70.6	75.8	78.9	81.1	84.5	86.8
16	59.7	61.0	63.2	67.1	71.8	77.1	80.1	82.3	85.6	87.9
17	60.8	62.2	64.3	68.3	73.0	78.2	81.3	83.4	86.7	88.9

* Yaş rakamları tüm gruplarda tam yılı ifade eder (Örnek: 7 yaş = 7-7,99)

Tablo 4. 7-17 yaş arası Türk kız çocuklarında bel çevresi persentil değerleri

Yaş	3p	5p	10p	25p	50p	75p	85p	90p	95p	97p
7	45.6	46.5	47.9	50.3	53.3	56.7	58.7	60.1	62.3	63.8
8	46.5	47.5	48.9	51.5	54.7	58.4	60.5	61.9	64.4	65.9
9	47.7	48.7	50.2	52.9	56.4	60.2	62.5	64.1	66.6	68.4
10	49.2	50.2	51.8	54.6	58.2	62.2	64.6	66.3	69.0	70.9
11	50.8	51.8	53.4	56.3	59.9	64.1	66.6	68.4	71.2	73.1
12	52.4	53.4	55.0	58.0	61.7	65.9	68.5	70.3	73.2	75.2
13	54.1	55.1	56.7	59.7	63.4	67.6	70.1	71.9	74.9	76.9
14	55.6	56.6	58.2	61.1	64.7	68.9	71.5	73.3	76.3	78.4
15	56.7	57.7	59.2	62.7	65.7	69.8	72.3	74.1	77.1	79.2
16	57.5	58.4	59.9	62.7	66.2	70.2	72.7	74.5	77.4	79.5
17	58.1	59.0	60.5	63.2	66.5	70.5	72.9	74.7	77.6	79.6

* Yaş rakamları tüm gruplarda tam yılı ifade eder (Örnek: 7 yaş = 7-7,99)

Bu değerler sosyoekonomik olarak karma çocuklardan elde edilmiştir ve Türk çocukları için kullanılabilir. Yeni IDF Tanımında Diğer Komponentler: Trigliserit, HDL-K, kan basıncı ve plazma açlık glukozu ile ilgili ATP 111, NCEP ve NHANES 111 çalışmalarına göre farklı rakamlar ve eşik değerler dikkate alınmaktadır.

Yeni Araştırmalar İçin Öneriler

Yeni IDF tanımında yer almayan ancak metabolik sendrom tanısının katkı sağlayacak kriterler arasında bulunması gereken bazı ölçütlere gereksinim vardır.

- a) Vücut yağ oranı ve dağılımının belirlenmesinde bel çevresi, VKİ, DEXA, boy ve ağırlık persentilleri hazırlanmalıdır.
- b) Erken büyüme patterni belirlenmelidir. Özellikle LBW bebeklerin büyümesi yakından izlenmelidir.
- c) Dislipidemi, hiperinsülinemi, hipoadiponektinemi ve insülin direnciyle ilgili çalışmalar artırılmalıdır. İnsülin direnci için kullanılan HOMA-IR eşik değeri erişkinler için 2.5 olarak alınmaktadır. Çocuklarda bu değer 3.16 olması gerektiği Keskin M, Kurtoglu S tarafından önerilmeye başlanmıştır.
- d) Çocuklarda en iyi gösterge olan bel çevresi ve bel çevresi/boy oranıyla ilgili çalışmalar artırılmalıdır.
- e) Adiponektin, leptin ve benzeri ölçümlerin prediktif yerini belirleme çalışmaları artırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabol Clin Exper* 2006; 55: 1002-1006.
2. Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N. Metabolic syndrome in youths. *Pediatr Diab* 2007; 8 (Suppl 9): 48-54.
3. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalance of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diab Res Clin Pract* 2006; 72: 315-321.
4. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 304-310.
5. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008; 152: 160-164.
6. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7-to 17 year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 383-389.
7. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağl Hast Derg* 2005; 48: 257-265.
8. Jessup A, Harrell JS. The metabolic syndrome: Look for it in children and adolescents, too! *Clin Diab* 2005; 23:26-32.

9. Jones K. The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction? *Pediatr Diab* 2006; 7: 311-321.
10. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:500-503.
11. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008; 152: 207-213.
12. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:183-191.
13. Semiz S, Bircan M, Inanc C, Ender S. Metabolic syndrome in childhood obesity. *Indian Pediatr* 2007; 44:657-662.
14. Singh GK. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 2006; 8:403-413.
15. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:555-559.
16. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksalli SE et al. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med* 2004;350:2362.
17. Zimmet P, Alberti K, George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Concensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF concensus report. *Pediatr Diab* 2007;8:299-306.

KORONER ARTER HASTALIĞI VE KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE DİYABET YÖNETİMİ

Doç. Dr. Tuncay Delibaşı

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara



Epidemiyolojik verilere göre tüm ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler halen birinci sırada yer almaktadır. Diabetes Mellitus (DM) önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3 kat, diyabetli kadınlarda 3-5 kat artmıştır (1). Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80 inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (2).

DM, değiştirilemeyen faktörler arasında ateroskleroz açısından en güçlü risk faktörüdür. Bu nedenle 'National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III' (NCEP, ATP III) diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir (3). Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk artışına katkısı olduğu bilinmektedir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlardan otonom nöropati, sempatik aktivite artışı ve yol açtığı istirahat taşikardisi, postural hipotansiyon ile sessiz iskemi/infarktüse yol açarak kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur.

DM da sadece hiperglisemi değil beraberinde diyabet ile ilişkili pek çok faktör kardiyovasküler risk artışından sorumludur; Hiperglisemi: Kan şekeri yüksekliği, özellikle postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak glukoz toleransının bozulduğu erken evrelerden başlayarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaya başlar (4). DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında, tip 1 diyabetik hastalarda sıkı kan şekeri regülasyonu ile kardiyovasküler risk azalması sağlandığı gösterilmiştir (5). UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında ise tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c de %1.0 azalmanın mikrovasküler komplikasyonlarda %25, MI insidansında %16 azalma ile sonlandığı görülmüştür (6). Hiperglisemi, glikolize son ürünlerde artışa yol açarak, poliol yolunda meydana gelen değişiklikler ve protein kinaz C

aktivasyonu yolu ile matriks yapımı, sitotoksite ve vasküler disfonksiyona yolaçarak kardiyovasküler mortaliteyi artırır (7,8).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi: İnsülin, endotelden NO üretimini arttırarak vasküler koruyucu mekanizmalarda rol alırken aynı zamanda özellikle büyüme faktörlerinin etkilerini güçlendirerek, 'mitogen activated protein kinase' (MAPK) sistemi üzerinden etki göstererek vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarır (9). Ancak yinede hiperinsülinemi ile makrovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişki bugüne kadar net olarak gösterilememiştir. İnsülin direnci ise özellikle metabolik sendrom zeminini oluşturması nedeni ile kardiyovasküler risk artışında önemli bir yer tutar (10, 11).

Dislipidemi: Diyabette, insülin direnci nedeni ile periferik dokularca alınamayan serbest yağ asitlerinin karaciğere dönüşü diyabetik dislipideminin temelini oluşturur. Sonuçta postprandiyal hiperlipideminin düzelmesinden sorumlu enzim olan lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasının da katkısı ile diyabetik dislipideminin özelliği olan hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü ve oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun LDL-kolesterol artışı ortaya çıkar (11).

Endotel disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezinde ilk basamağı oluşturur. Koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü pozitif olan kişilerde ve tip 2 DM hastalarında, koroner arterlerde anlamlı bir darlık olmadan sağlıklı kontrollere göre daha fazla koroner olay görülmesi endotel fonksiyonunun koroner arterlerde kan akımının sağlanmasındaki önemini göstermektedir (12). Diyabete eşlik eden hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi (özellikle artmış okside LDL) gibi pek çok durumda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.

Bu risk faktörlerinin yanı sıra vasküler inflamasyon da, vazodilasyon, lökosit adezyonu inhibisyonu, vasküler düz kas hücresi proliferasyonu inhibisyonu ve trombosit agregasyonu önleyici endotel fonksiyonlarını bozarak endotelin koruyuculuğunu yitirmesine; proinflamatuvar, vazokonstriktif ve mitojen faktörler üretmesine yol açar. Yüksek CRP düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13). Fibrinojen, IL-7, IL-8, CD 40 ve CD40 ligandı gibi pek çok inflamatuvar göstergenin seviyesi aterosklerozda yüksektir (13).

Saydığımız mekanizmaların yanı sıra diyabet, gerek endotel yüzeyinin koruyuculuğunu azaltarak, gerekse NO ve prostasiklin gibi antiagregan faktörleri azaltarak; tromboksan A2 gibi trombotik faktörlerle trombosit aktivasyonunu arttırarak, PAI-1 gibi faktörlerle fibrinolizi baskılayarak akut koroner sendromlara yol açan bir "protrombotik durum" oluşturur (14). Diyabet, dolaşımdaki monosit ve T-lenfositlerin kemo-

taksisi için MCP-1, osteopontin gibi kemotaktik maddelerin ve ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon için gerekli maddelerin üretiminin uyarılması, karaciğerde CRP, serum amiloid A ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının büyük miktarlarda üretimini uyarılması ile aterosklerotik sürecin her aşamasında hızlanmaya yol açan ve akut koroner sendromları kolaylaştıran bir "proinflatuvar durum" a da yol açar (15, 16).

Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında Diyabet Yönetimi

Akut miyokard infarktüsü

Miyokard infarktüsü (MI) gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır. Günümüzde mevcut gelişmelere rağmen halen diyabetik hastalarda post-MI 5 yıllık sağkalım oranları %50 düzeylerindedir (16, 18). Diyabeti olmayanlar ile karşılaştırıldığında infarkt alanı yaygınlığında bir fark görülmezken kardiyojenik şok, miyokard rüptürü ve akut aritmilere bağlı erken mortalite diyabetik hastalarda daha fazla görülmektedir. Crackles+S4. Akut miyokard enfarktüsü (AMI) geçiren diyabetik hastaların başvuru şikayetleri sıklıkla atipik vasıfta ve yanlış yönlendirici olabilir. Bu nedenle acil servise başvuru süresi diyabetik hastalarda çok daha uzun olmakta ve sıklıkla koroner yoğun bakım üniteleri yerine servislerde takip edilmektedir. AMI için tipik bir bulgu olan belli bölgele-re yayılımı olan göğüs ağrısı hastaların büyük çoğunluğunda hiç olmayabilir veya belli belirsiz olabilir. AMI geçiren diyabetik hastaların %32-42 si konfüzyon, nefes darlığı, öksürük, yorgunluk, karın ağrısının eşlik ettiği bulantı-kusma gibi atipik şikayetler ile başvurumaktadırlar. Bazı yaşlı hastalarda belirgin bir tetikleyici neden yokluğunda ketoz olmadan hiperozmolar durumlara işaret edebilecek semptomlar olabilirken hastaların yaklaşık %3-4 ü ketoasidoz ile başvurabilirler. Ayrıca, genel popülasyonda genellikle sabahları gözlenen Q dalgalı infarkt insidansındaki pik diyabetik hastalar için geçerli değildir. Hastaların başvuru zamanı genellikle gün içine yayılmıştır. Bu yüzden, bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi başlanması için en önemli şey şüphelenmektir.

DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarctions) çalışmasında, yoğun insulin tedavisinin akut MI lı Tip 2 DM hastalarında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (19). DIGAMI 2 çalışmasında ise DIGAMI 1 çalışmasının aksine tip 2 DM li hastalarda MI sonrası akut dönemde uygulanan veya devam edilen insülin tedavisinin konvansiyonel yöntemler ile benzer seviyelerde glukoz kontrolü ile karşılaştırıldığında sağkalım, nonfatal myokardiyal reinfarkt ve inme sayısında gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (20). DIGAMI 2 de ise 3 tedavi stratejisi karşılaştırılmıştır; Grup 1: akut dönemde insülin-glukoz infüzyonunu takiben normoglisemi sağlan-

dıktan sonra insüline dayalı glisemik kontrol; Grup 2: akut dönemde insülin-glukoz infüzyonunu takiben takip eden kliniğin belirlediği antıglisemik tedavi ile glisemik kontrol; Grup 3: bölgesel uygulamalara göre rutin metabolik kontrol. Bu çalışmada, 2 yıllık takip süresi sonunda gruplar arasında HbA1C açısından (yaklaşık %6.8) belirgin bir fark gözlenmemiş. Mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dolayısı ile, DIGAMI 2 çalışması, DIGAMI 1 çalışmasının tip 2 DM li hastalarda MI sonrası akut dönemde uygulanan veya devam edilen insülin tedavisinin konvansiyonel yöntemler ile benzer seviyelerde glukoz kontrolü ile karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirdiği veya insüline dayalı tedavinin nonfatal myokardiyal reinfarkt veya inme sayısını azalttığı görüşünü desteklememektedir. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar glukoz düzeyinin bu hastalarda uzun dönemde mortalitenin güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğunu teyit etmektedir. Yani, iyi glukoz kontrolünün nasıl sağlandığı önemli değil fakat glisemik kontrolün sağlanması çok önemlidir.

Akut koroner sendromlu hastalarda mevcut stabil olmayan metabolik ve hemodinamik durumları, kullanmakta oldukları veya verilme olasılığı olan antilipidemik, antihipertansif, antiagregan, antikoagülan vb ilaçların oral antidiyabetiklerle etkileşim gösterme riski, insülinin ilaç etkileşimi konusunda daha güvenli olması ve oral antidiyabetik ilaçların olası diğer yan etkileri göz önüne alındığında yoğun bakım ünitesinde ve yoğun bakım sonrası hastanedeki rutin takip sırasında hiperglisemi tedavisi için insülin kullanılması daha uygun olacaktır. Aynı şekilde hastaneden taburcu edilen hastalarda nekahat dönemini de kapsayacak şekilde insülin kullanımına devam edilmelidir. Erken dönemde OAD kullanılması düşünülyorsa, bu ilaçların yan etkileri göz ardı edilmemelidir.

Kronik iskemi

Diyabetik ölümlerin çoğu koroner arter hastalığından (KAH) kaynaklanır. Diyabet KAH için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Ayrıca eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, obezite vb) diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara oranla daha sık görülür. Ek olarak diyabetik hastalarda sessiz iskeminin diğer hastalara göre daha sık görülmesi de zaten artmış kardiyovasküler olayların tanısını zorlaştırarak DM da kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur. Bu nedenle etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte diyabetik hastalarda tarama önerilerinde bulunulmuştur. Bu koruma amaçlı programlar ile antisikemik tedaviye erken başlanması ve revaskülarizasyon gereksinimi olabilecek hastaların erkenden fark edilmesi yolu ile KAH bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir. ADA (American Diabetes Association) ve ACC

(American College of Cardiology) bu doğrultuda bir kılavuz yayınlamıştır (Tablo-2) (21).

Diyabetik hastalara uygulanan perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon işlemlerinin başarı oranı diyabetik olmayanlarla benzer olmasına karşın diyabetik hastalarda erken ve geç dönem komplikasyonlar ile daha fazla karşılaşmaktadır. Diyabetik hastalarda 'restenoz' oranları diyabetik olmayan hastalara göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda ilaç kaplı stentler (DESs, 'drug-eluting stents') kullanılarak stent restenoz oranlarının azaltılmasından sonra stent uygulamalarında diyabetik hastalarda DESs tercih edilmektedir (22). Yine koroner arter by-pass greft (CABG) operasyonlarında komplikasyon oranı ve 'reoperasyon' gereksinimi diyabetiklerde daha fazladır (23).

Tablo 1. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı taraması önerilen durumlar

1. Tipik veya atipik kardiyak bulgular
2. İstirahat EKG sinde iskemi veya infarktüs şüphesi
3. Periferik arterler veya karotid arterde stenoz
4. Sedanter yaşam süren bir diyabetik hasta >35 yaş yoğun egzersize başlayacaksa
5. Diyabete ek olarak aşağıdaki risk faktörlerinden enaz 2 tane bulunması;
 - a. Total kolesterol 240 mg/dl, LDL-K 160 mg/dl, HDL-K 35 mg/dl
 - b. Kan basıncının 140/90 mmHg
 - c. Sigara içimi
 - d. Ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü
 - e. Mikroalbuminüri/makroalbuminüri varlığı

CABG operasyonlarında diyabetiklerde görülen komplikasyon sıklığının azaltılması için kan şekeri regülasyonu mutlaka sağlanmalıdır. CABG operasyonu sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile hipotermi insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltir. Bu hastalarda GlK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir. Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan şekeri düzeyinin daha sık aralar (örneğin yarım saatte bir ölçüm) ile kontrol edilmesi gerekir. Operasyon sırasında glukoz infüzyon hızı düşük tutulmalı, ancak daha sonra hemen konvansiyonel dozlara çıkılmalıdır. Açık kalp ameliyatı sırasında glukoz, insülin ve potasyum verilmeyen hastalar ile karşılaşılırdığında, bu şekilde takip edilen hastalarda inotrop ajan gereksiniminin azaldığı, ventilasyon süresinin kısaldığı, atrial fibrilasyon başta olmak üzere aritmi riskinin daha düşük olduğu ve hastanede kalma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (24).

UKPDS çalışmasında sıkı kan şekeri kontrolü ile makrovasküler komplikasyonları azaltmak mümkün olmamıştır. Halen süren VA Cooperative Study çalışması da sonuçlanınca sıkı kontrolün koroner olaylar üzerine olan etkisi daha iyi aydınlanacaktır. Bunlar sonuçlanana kadar, ADA önerilerine uyarak hastalarda açlık kan şekerini 120 mg/dl ve HbA1c %7' nin altında tutmakta yarar vardır (Tablo-2).

Kalp Yetmezliğinde Diyabet Yönetimi

DM, kalp yetmezliği gelişme riskini artırır, kalp yetmezlikli hastaların prognozunu olumsuz etkiler. Framingham çalışmasında diyabetik bireylerde kalp yetmezliği gelişme riskinin erkekler için 2 kat, kadınlar için 5 kat arttığı gösterilmiştir. UKPDS çalışmasında ise HbA1c de her %1 lik artışın kalp yetmezliğine bağlı morbidite ve mortalitede %12 artışa yol açtığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda mikroangiopati, artmış myokardiyal fibrozis ile birlikte hiperglisemi, insülin direnci ve myokardda serbest yağ asitlerinin artışı gibi metabolik faktörler sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olurlar (25). Hiperinsülinemi, direkt myokardiyal hipertrofi yaparak ve su-tuz tutulumunu artırarak kompanzatuvar olarak, sıklıkla diyabete eşlik eden hipertansiyon ile birlikte sol ventrikül hipertrofisine yol açıp kardiyak kompliyansa azalmaya neden olarak diyastolik kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunur (25).

Tip 1 diyabette insülin bağımlılığı olduğundan kan şekeri regülasyonu ancak insülin tedavisi ile gerçekleştirilir. Tip 2 diyabette ise oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) daha sık kullanılmaktadır. İlaç tedavisinin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisi (MNT, 'medical nutrition treatment'), fiziksel aktivitenin artırılması ve böylece kilo kaybının sağlanması kan şekeri regülasyonunu sağlamada oldukça önemli bir yer tutar. Ancak kilo kaybına yol açarak metabolik kontrole katkı sağlayacak fiziksel aktivite artışını kalp yetmezlikli bir hastanın sağlaması mümkün değildir.

Kalp yetmezliği olan diyabetik hastalarda sıkı metabolik kontrol önerilmez (Tablo-2)(TEMĐ).

Tablo 2. Diyabette glisemik kontrol hedefleri

	İdeal	Kabul edilebilir	Kötü
Açlık kan şekeri (mg/dl)	70-120	<140	>140
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	<140	<200	>200
HbA1c (%)	<7*	<8	>8
*IDF e göre HbA1c <6,5 olmalıdır.			

Ekzojen insülin uygulamasının kalp yetmezliğinde kötüye gidişe ve bununla birlikte mortalite artışına yol açabileceği düşünülmektedir. Çünkü insülin, sempatik aktivite artışına ve endotelial disfonksiyona yol açabilir; kardiyak ve vasküler düz kasta hipertrofi yapabilir (26).

Thiazolidinedionlar(TZD), su-tuz tutucu etkileri nedeni ile özellikle insülin ile birlikte kullanıldıklarında kalp yetmezliğinde dekompanzasyona yol açabilirler. Daha önceleri TZD, New York Heart Association (NYHA) evre III ve IV konjestif kalp yetmezliğinde önerilmemekteydi. Ancak yakın zamanlarda yayınlanan bir metaanalizde rosiglitazon tedavisinin kardiyovasküler riskte artışa yol açabileceği belirtilmiştir (27). Hemen ardından yayınlanan devam etmekte olan RECORD çalışmasının ara değerlendirmesinde rosiglitazon ile ilişkili kardiyovasküler risk artışı bulunmamıştır (28). Rosiglitazonun aksine, pioglitazonun kardiyovasküler etkileri prospektif, randomize bir çalışma 'Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROACTIVE)' ile incelenmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (29). Pioglitazonun lipidler özellikle de trigliseridler üzerine rosiglitazona göre daha olumlu etkileri gözlenmiştir. Sonuç olarak TZD, konjestif kalp yetmezlikli hastalarda özellikle insülin alan hastalarda kullanılmamalıdır.

Sülfonilürelerin (SU), myokarda ATP aracılı potasyum kanallarını etkileyerek kalp yetmezliğinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülse de UKPDS çalışmasında böyle bir olumsuz etki gösterilmemiştir.

En sık kullanılan oral antidiyabetik ajan olan metformininde dahil olduğu biguanidlerin olası laktik asidoz yan etkisi nedeni ile özellikle ciddi kalp yetmezlikli hastalarda kullanımı kontrendikedir (24). Özellikle kalp yetmezliğine sıklıkla eşlik eden renal disfonksiyonun bu yan etki riskini arttırdığı düşünüldüğünde bu düşüncenin yersiz olmadığı anlaşılabılır (30).

Eşlik Eden Durumların Tedavisi

Diyabet tedavisinde başarıya ulaşılması için eşlik eden sorunların özellikle dislipidemi ve hipertansiyonun agresif biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir. Böylece hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyon riski azaltılabilir.

Antilipidemik tedavi

Diyabet kardiyovasküler risk açısından koroner arter hastalığı eş-değeri kabul edilmektedir. Bu nedenle son tedavi kılavuzlarında belirtil-diği gibi diyabetik bir hastada koroner arter hastalığı olmasa bile hiperlipidemi tedavi kılavuzları ışığında agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (Tablo-3) (3). Ancak diyabette lipid kontrolünün temeli antilipidemik ilaç tedavisinden önce kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır.

Tablo 3. Diyabetik dislipidemide tedavi hedefleri

Lipid Fraksiyonları	Hedef değerler
Trigliserid (mg/dl)	<150
LDL-Kolesterol (mg/dl)	<100
HDL-Kolesterol (mg/dl)	Erkeklerde >40, Kadında >50

Stabil KAH veya tip II diyabeti bulunan hastalarda statinler düşük kolesterol düzeylerinde de etkili bulunmuştur. Bu nedenle son zamanlarda LDL-K hedefi, KAH veya eş değeri bulunan yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda < 70 mg/dL olarak önerilmiştir (31, 32). Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, statinlerin KAH veya risk faktörleri olan hastalarda mortaliteyi %13, ölümcül ve ölümcül olmayan Mİ'yi %26, ölümcül ve ölümcül olmayan inmeyi %18 azalttığı gözlenmiştir (31). Geniş çalışmalar, tip II diyabetiklerde statinlere bağlı kardiyovasküler olaylardaki risk azalmasının, nondiyabetiklerle kıyaslandığında benzer olduğunu göstermiştir (33, 34). Statinlerin sistolik kalp yetmezliğinde canlı dokuyu koruyarak EF'de ve dolayısı ile kalp yetmezliğinde düzelmeye neden oldukları gösterilmiştir (35). Yine statinlerin diastolik kalp yetmezliğinde de risk azalması sağladığı gösterilmiştir. İleri kalp yetmezliğinde statin tedavisinin BNP, TNF alfa ve diğer inflamatuvar göstergelerde azalma sağladıkları gösterilmiştir (36).

Gerek statinler gerekse statin dışı tedavi/yöntemlerle benzer oranda LDL-K düşüklüğü sağlansa da, Mİ riski statin tedavisi alanlarda daha azdır. Statin tedavisi ile görülen endotel fonksiyonlarının düzelmesi, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının artması, antioksidan etki, antiinflamatuvar etki, plak stabilizasyonu, endotelial progenitor hücre stimülasyonu, immünosupresif etki vb etkilere 'pleiotropik' etkiler olarak değerlendirilir (37).

Koroner kalp hastalarında (KKH) sıklıkla karşılaştığımız dislipidemi kombine hiperlipidemidir. Özelliği yüksek LDL-K ve yüksek TG düzeyinin birlikte bulunmasıdır. Yüksek LDL/HDL-K oranı ve yüksek TG düzeyinin KKH riskini artırdığını ve aynı zamanda HDL-K'nin koroner olayların kuvvetli bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (34). Hipertrigliseridemi, yüksek LDL-K ve yüksek LDL/HDL-K (>5) oranı ile birlikte olduğunda KKH olaylarında 6 kat artış saptanmıştır (38). KKH olan hastalarda sık rastlanan diğer bir dislipidemi tipi 'aterojenik' lipoprotein fenotipi'dir (39). LDL-K düzeyi genellikle normal olmakla birlikte yapısı daha çok küçük, yoğun LDL partiküllerinden oluşmuştur ve bu nedenle aterojenitesi yüksektir.

İzole hipertrigliserideminin de KKH açısından bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (40). TG'yi düşürmek HDL-K'yi yükseltmek için statinler dışında fibrik asit deriveleri de etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar plazma TG seviyesini aşikar olarak düşürür ve HDL-K düzeyini artırır (41). Fibratlar, heterojen yapıdaki LDL-K'nin altgruplarının dağılımını etkileyerek aterojenitesi yüksek küçük yoğun LDL partiküllerini (LDL-III) daha az aterojenik büyük LDL partiküllerine (LDL-I) dönüştürürler (41). Böylece LDL partiküllerinin LDL reseptörleri ile etkileşimi ve dolayısıyla klirensi artmış olur.

Fibratların da “pleiotropik” etkileri vardır. Gemfibrozil hariç diğer fibratlar plazma fibrinojen düzeyini azaltırlar (42). Gemfibrozil trombosit agregasyonunu artırdığı için protrombotik etkiye sahiptir ve bu nedenle aspirinle birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Gemfibrozilin koagülasyon üzerine olumlu etkisi de vardır, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyini düşürerek fibrinolize yardım eder.

Diyabetik hastalarda sadece açlık trigliserid düzeyinin değil postprandiyal hipertrigliserideminde artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Fibratlar aynı zamanda postprandiyal hiperlipemiyi ve dolayısıyla aterojenik riski azaltırlar (43).

Fibratlar HDL-K'de aşikar bir yükselmeye neden olurlar (41). Bu etki başlangıç HDL düzeyi ile ilişkilidir ve HDL-K <35 mg/dl olduğunda artış çok belirgindir (44).

Fibratlar primer hiperkolesteroleminin tedavisinde ilk seçilecek ilaç olmamakla beraber yeni jenerasyon fibratların LDL-K düzeylerini etkili bir şekilde azalttıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte hiperkolesterolemik kişilerin fibrat tedavisine verdikleri cevap heterojen olup tedaviye cevapsızlık olabildiği gibi bazan da paradoksal olarak LDL-K düzeyini yükseltebilirler (45). Fibratların LDL-K üzerindeki en olumlu etkisi küçük yoğun LDL partiküllerinin konsantrasyonunu azaltması, daha az aterojenik olan büyük daha az yoğun LDL partiküllerinin artmasıdır (41).

Kılavuzlara göre LDL-K >100 mg/dl olan diyabetik hastaların tümüne statin başlamak gerekiyorsa da sınırda yüksek LDL-K (100-130 mg/dl) ve düşük HDL-K'si olan hastalarda statinlerin yararlı olduğuna dair bir klinik kanıt henüz yoktur koroner kalp hastalığı bulunan bir kişide LDL-K < 130 mg/dl ve HDL-K < 40 mg/dl ise statin yerine fibrat kullanılmasının daha yararlı olacağı ifade edilmektedir (46).

Kombine hiperlipidemide sinerjik etki için statin-fibrat kombinasyonunun kullanılabileceği ve lipid düşürücü etkinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak statin-fibrat kombinasyonu ile ağır miyopati ve rabdomiyolizis vakaları görülmüştür (47). Kombine tedavinin yeri ve

güvenirliliği hakkında bir primer korunma çalışması olan ve diyabetiklerde sürdürülen “Lipids in Diabetes Study”(LDS) sonlandığında daha detaylı bilgi elde etmek mümkün olacaktır.

Antihipertansif tedavi

Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (48). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (49). Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Hipertansiyonu olan ve AMI geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu ve kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya CABG operasyonu yapılan hipertansif hastalarda 5 yıllık sağkalım normotansiflere göre daha düşüktür (50). Yüksek-normal kan basıncı olan bireylerde bile kardiyovasküler hastalık risk artışı izlenmiştir (51).

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği vardır. Diyabette hiperinsülineminin su-tuz tutucu etkisi, düz kas proliferasyonunu arttırarak vasküler direnci arttırması, kardiyak hipertrofiye yol açması vb mekanizmalar diyabetik hastalarda daha sık HT görülmesini açıklar. Diyabetik hipertansiflerde tedavi hedefleri 140/90 mmHg'den günümüzde 130/80 mmHg'ye gerilemiştir (52). UKPDS, sistolik KB'de 10 mmHg azalma ile diyabete bağlı tüm sorunlarda %24, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 ve inme riskinde ise %44 oranında azalma sağlanabildiğini ortaya koymuştur (53).

Tablo 4. Hipertansiyonda KAH riskinin arttığını gösteren etkenler

- Nabız basıncında artış (≥ 63 mmHg olması)
- Mikroalbüminüri
- Hiperürisemi
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Dislipidemi
- Diyabet
- Obezitenin varlığı
- C-reaktif protein yüksekliği

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığından korunma ve tedavi yaklaşımının temelini risk faktörlerinin düzeltilmesi oluşturur. Her yaş için hedef kan basıncı JNC 7 rehberliğinde hazırlanmış olan Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Kılavuzu'na göre <140/90 mmHg, hedef kan basıncı tip 2 diyabet varlığında <130/80 mmHg, proteinürisi günde >1gr olan tüm hipertansiyonlularda <125/75 mmHg olmalıdır (54).

1. İlaç dışı tedavi: Risk faktörlerinde belirtilen uygulamalara ek olarak şunlar yapılmaz (13);
 - o Tuz kısıtlaması uygulanmalıdır (günlük tuz alımı 6 gr'dan az olmalıdır)
 - o Diyetle yeterli potasyum ve magnezyum olmalıdır
 - o Alkol kullanımı kısıtlanmalıdır
 - o Fizik aktivite artırılmalıdır (haftada en az 3-4 kez hedef kalp hızının %60-70'ine ulaşacak şekilde, 30-45 dakikalık hızlı yürüyüşler yapılmalıdır)
2. Farmakolojik tedavi: Hipertansiyon tanısı konan ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kan basıncı kontrol altına alınamayan her yaşta ki hastalara farmakolojik tedavi başlatılmalı ve sürekli uygulanmalıdır. İlk ilaç seçimi bireysel olmalı, birlikte bulunan durumlara göre monoterapi veya kombinasyon tedavisi seçilmelidir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ilgili koroner kalp hastalığına yönelik özellikler şu şekilde vurgulanmıştır.

Diüretikler: Özellikle yüksek doz tiazid diüretikler insülin direncini arttırarak lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumsuz etki göstererek kardiyovasküler mortalite artışına yol açabilirler. Ancak düşük dozlarda, ACEI ile kombinasyon halinde diyabetik hastalarda ve yaşlı bireylerde artmış vücut su-tuz tutulumunu natriüretik etki ile azaltarak kan basıncı kontrolünde faydalı olurlar.

Beta-blokerler: Bu gruptaki ilaçların farmakodinamik (intrinsik semptomimetik aktivite, membran stabilize edici aktivite, beta 1-reseptörü selektivitesi vb) ve farmakokinetik (absorpsiyon, etki süresi, biyoyararlılık, plasma konsantrasyonu, proteine bağlanma, suda ya-hut yağda erime) özellikleri birbirinden farklıdır. Ancak, uygun dozlarda kullanıldıkları takdirde, kan basıncını düşürücü etkileri benzerdir. Beta-blokerler ile tedaviden en çok yararlanan hastalar, daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş olanlardır. Beta blokerler, her ne kadar diyabetik hastalarda glukoz toleransı ve lipid profili üzerine olumsuz etkileri ve hipoglisemik semptomları maskeleyici özellikleri olsada MI geçirmiş olan hipertansif veya kan basıncı normal hastalarda, bir kontrendikasyon yoksa betablokerler ilk tercih ilacı olmalıdır (55). Beta-blokerler, ayrıca, angina pectoris, hipertrofik kardiomyopati, hiperdinamik

dolaşım durumları, tremor ve baş ağrısı bulunan hastalarda da tercih edilen ilaçlardır. Hafif-orta kalp yetmezliği New York Heart Association (NYHA) sınıf II-III bulunan, diüretik, ACEI ve digoksin kullanan hastalara ek olarak verilen bisoprolol, carvedilol ve metoprolol'un morbidite ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (56). Beta-blokerler, astım bronşiale, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hasta sinus sendromu ve atriyoventriküler blok bulunanlarda kullanılmamalıdır. Ağır (NYHA sınıf IV) kalp yetersizliğinde ise hasta stabilize olduktan sonra düşük doz betabloker mevcut tedaviye eklenebilir. 'Parsiyel agonist etki' göstermeyen (ISA, intrinsik sempatomimetik aktivite) beta-blokerlerin kan lipidleri üzerine olumsuz etkileri, ISA gösteren ve alfa 1-reseptörü de bloke edenlerde oldukça azdır. Ancak MI sonrası mortalite, re-enfarkt ve anî ölüm riskini azalttığı kanıtlanmış olan beta-bloker ajanlar, ISA göstermeyen beta-blokerlerdir (57).

Alfa-Blokerler: ALLHAT çalışmasında, doksazosin kolunda kombine kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI, kalp yetmezliği) riskinin klortalidona göre %25 fazla olduğu gösterilmiştir (58). Bu nedenle alfa-blokerler koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde mümkün olduğunca tek başına kullanılmamalıdır. Kombinasyon tedavilerinde kullanılmaması yönünde çalışma yoktur. Alfa-blokerler, diyabetik hastalarda metabolik faktörler üzerine nötr veya olumlu etkileri dolayısı ile kardiyovasküler olumsuz deneyimlere rağmen kan basıncı regülasyonu sorunu olan diyabetik hastalarda ilk tercihler arasında yer almadan kullanılabilirler.

Kalsiyum kanal blokerleri: Plasebo-kontrollü büyük çalışmaların meta-analizleri, uzun etkili dihydropyridine türevi kalsiyum antagonistlerinin, izole sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda, inme, majör kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler ölüm riskini %30-40 oranında azalttığı; ancak KAH, kalp yetmezliği ve total mortalite riskinde bir azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir (59). Koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda yapılan, nispeten küçük çaplı çalışmalarda, kısa etkili dihydropyridine türevi (nifedipine) kalsiyum kanal blokerlerinin mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle, hipertansiyon tedavisinde kısa etkili kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (60). Uzun etkili nifedipine (nifedipine GITS) ile diüretiklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise yüksek riskli hipertansif hastalarda, kan basıncını kontrolü ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemede gruplar arasında fark olmadığı, nifedipine GITS ile karotiste aterosklerozun yavaşladığı gözlenmiştir (61). Non-dihidropiridin grubundan verapamil ile miyokard infarktüsli hastalarda yapılan plasebo-kontrollü bir çalışmada, verapamil'in reinfarktüs ve kardiyovasküler

olay riskini azalttığı (62), diltiazem ile yapılan bir diğer çalışmada da, bu ilâcın inme, MI ve kardiyovasküler mortaliteyi önlemede diüretikler ve beta-blokerler kadar etkili olduğu saptanmıştır (63). Özellikle non-dihidropiridin grubu KKB leri diyabetes mellitus ve diyabetik nefropatili hastalarda ACEI kullanamayan hastalarda alternatif olarak veya ACEI kullanan hastalarda antihipertansif gereksinimi olduğunda ikinci tercih olarak kullanılabilirler.

ACE inhibitörleri (ACEI): ACE(*angiotensin converting enzyim*) inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkileri yanı sıra inme, KAH ve majör kardiyovasküler olayların (MI, revaskülarizasyon, kalp yetmezliği, kardiyovasküler ölüm) riskinde %20-30 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (64). HOPE çalışmasında, bir ACE inhibitörü olan ramipril'in hipertansif olan/olmayan kalp yetmezliği bulunmayan yüksek riskli hastalarda, kardiyovasküler ölüm, MI ve inme riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (65). MICRO-HOPE çalışmasında ise benzer kan basıncı düzeylerinde ACE inhibitörlerinin, mikroalbuminüri olan/olmayan tip 2 diyabetik hastalarda, aşık nefropatiye ilerleme ve kardiyovasküler olay riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (66). ACE inhibitörlerinin bu olumlu etkilerinin antihipertansif etkilerinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Kalp yetmezliği tedavisinin temelini ACE inhibitörleri ve betablokerler (özellikle kardiyoselektif olan ve intrinsik semptomimetik etkili olmayan) oluşturur. ACE inhibitörleri, diyabette hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler riskten sorumlu azalmış fibrinoliz, endotel disfonksiyonu, ventriküler remodeling ve hipertrofi gibi pek çok faktör üzerine olumlu etkileri yanı sıra diyabetin kronik komplikasyonlarını engelleyici etkileri nedeni ile ilk sırada tercih edilmesi gereken ilaçlardır.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB): Bu sınıftaki ajanların antihipertansif etkileri, ACE inhibitörlerine benzer olup, yan etkileri daha azdır. RENAAL çalışmasında, losartanın diğer antihipertansiflere oranla, proteinüriyi %35 ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimini %28 oranında azalttığı tespit edilmiştir (67). IRMA-2 ve IDNT çalışmalarında, bir ARB olan irbesartanın, hipertansif tip 2 diyabetik ve nefropatili hastalarda diğer antihipertansiflere (ACE inhibitörleri hariç) göre son dönem böbrek hastalığına gidişi, ölüm oranını ve kalp yetmezliği riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (68, 69). LIFE çalışmasında ise losartanın atenolola göre kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi, inme riskini azalttığı; bu risk azalmasının diyabetik hastalarda daha belirgin olduğu ve diyabetik olmayan hastalarda yeni diyabet oluşumunu da %25 oranında azalttığı tespit edilmiştir (70).

Antiagregan-antitrombotik tedavi

Akut miyokard infarktüslerinin ancak üçte birinde sigara, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi açıklayıcı faktörlerin olması, trombojenik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Trombosit agregasyonunu irreversible olarak önleyen asetilsalisilik asitin (ASA) gerek primer, gerekse sekonder korunmada yeri olduğu düşünülmektedir (71). Genelde kabul edilen 50 yaş üzeri erkeklerde risk faktörleri varsa bir yandan onları modifiye edip öte yandan ASA verilmesidir. Bu arada artmış gastrointestinal kanama ve hemorajik inme riski de göz önünde tutulmalıdır. Kadınlarda aynı öneriyi yapmadan önce 2009 yılında tamamlanması beklenen Womens Health Study sonuçlarını beklemede fayda vardır. Koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde ASA kullanımıyla ilgili daha fazla veri vardır. "Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial"da günde 75 mg ASA'nın miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskini %34 azalttığı gözlenmiştir (72). Antitrombotik ajan olarak kullanılan dipiradomol ün, tek başına veya ASA ile birlikte kullanımının yararı gösterilememiştir. Tiklopidin ile daha az sayıda hastada yapılan çalışmalar bu ilacın koroner olayları önlemede etkin olsa da nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır (13). Klopidoğrelinin daha az yan etki ile koroner olayları azalttığı görülmüşse de, maliyet etkinlik açısından bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Ancak gastrointestinal intolerans nedeni ile ASA kullanmayan KAH da tercih edilebilir (13).

Oral antikoagülanlar yapılan çalışmalara göre kardiyovasküler sekonder korumada koroner olayları azaltırlar. Ancak antiagreganlara belirgin üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle aspirin intoleransı, sol atrium veya ventrikülde gösterilmiş trombus olmadıkça antikoagülan tedavi ilk tercih olmamalıdır (13).

Referanslar

1. American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association;1999:1-29.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-234.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the 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). JAMA. 2001;285:2486-2497.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999 Aug 21;354(9179):617-21.

5. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.* 1995;75:894-903.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al, on behalf of the US Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-412.
7. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000 Apr 13;404(6779):787-90.
8. Keaney JF Jr, Loscalzo J. Diabetes, oxidative stress, and platelet activation. *Circulation.* 1999;99:189-191.
9. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care.* 1991;14:461-469.
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998 Oct;47(10):1643-9.
11. Haffner SM, D'Agostino R Jr, 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;22:562-568.
12. Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop PH et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1996 Sep 15;94(6):1276-82.
13. Erol Ç (editör). *Klinik Kardiyoloji.* Birinci baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004.
14. Tschoepe D. The activated megakaryocyte-platelet-system in vascular disease: focus on diabetes. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21:152-160.
15. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004 Sep 1;63(4):582-92.
16. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor α and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci.* 2000;67:291-3000.
17. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes and long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS registry. *Circulation.* 2000;102:1014-1019.
18. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J.* 2000;21:1750-1758.
19. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997 May 24;314(7093):1512-5.
20. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al; Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005 Apr;26(7):650-61.
21. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998 Sep;21(9):1551-9.
22. Legrand V. Therapy insight: diabetes and drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007 Mar;4(3):143-50.
23. Nesto RW, Libby P. Diabetes Mellitus and the Cardiovascular System. Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6 th ed., W.B.Saunders Company, 2001.

24. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2007.
25. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. 2003 Jan 8;2:1.
26. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
27. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
28. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al; Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007 Jul 5;357(1):28-38.
29. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al; Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
30. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;102:99-110.
31. 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 Jul 6;360(9326):7-22.
32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
33. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). Collaborators Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):117-25.
34. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007 Dec;37(12):925-32.
35. Shanes JG, Minadeo KN, Moret A et al. Statin therapy in heart failure: prognostic effects and potential mechanisms. *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):617-23.
36. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II18-26.
37. Başkurt M, Ökçün B, Ersanlı M. Statinlerin pleiotropik etkileri. *Türkiye Klinikleri Kardioloji* 2006;2/7:66-72.
38. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
39. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al: Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
40. Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-29.
41. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-93.
42. Schonfeld G: The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111: 161-74.
43. Bae JH, Bassenge E, Lee HJ, Park KR, Park CG, Park KY, Lee MS, Schwemmer M. Impact of postprandial hypertriglyceridemia on vascular responses in patients with coronary artery disease: effects of ACE inhibitors and fibrates. *Atherosclerosis*. 2001 Sep;158(1):165-71.

44. Poulter N: The impact of micronised fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-targets in 7098 patients with dyslipidemia. *Br J Cardiol* 1999; 6: 682-5.
45. Pasternak R, Brown L, Stone P et al. Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and normal cholesterol levels: a randomised, placebo-controlled trial: Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 529-40.
46. Haffner SM: Secondary prevention of coronary heart disease. The role of fibric acids. *Circulation* 2000; 102:2-4.
47. Sheek A, Ferrill MJ: Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
48. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-76.
49. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM et al. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*,1989;130:4-69-80.
50. Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Karlson BW et al. Mortality, risk indicators, mode and place of death and symptoms of angina pectoris in the five years after coronary artery bypass grafting in patients with and without a history of hypertension. *Blood Press*,19-99; 8:200-6.
51. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001; 345:1291-7.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
53. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):412-9.
54. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:335-97.
55. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
56. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
57. Gottlieb SS, MacCarter RJ, Vogel RA: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
58. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
59. Gueyffler F, Boutitie F, Boissel JP, et al: Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;126:761-67.
60. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997;15:105-15.

61. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al: Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
62. Jespersen CM, Hansen JF, for the Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on reinfarction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension included in the Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *J Hum Hypertens* 1994;8: 85-8.
63. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al: Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356: 359-65.
64. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
65. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk population. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
66. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* 2000;355:253-9.
67. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
68. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001.345:870-78.
69. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
70. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
71. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983 Aug 18;309(7):396-403.
72. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992 Dec 12;340(883-3):1421-5.

DIYABETİK HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI VE KALP YETERSİZLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİNDEKİ ÖZELLİKLER

Prof. Dr. Barış İlerigelen

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Diyabetiklerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin oranı diyabetik olmayanlara kıyasla 3- 5 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve prognozu yönünden de diyabetik hastalar daha şanssızdır. Diyabetiklerde sessiz miyokard iskemisinin sık olması nedeniyle koroner arter hastalığının erken dönemde saptanması daha güçtür. Tüm bu nedenlerle diyabetik hastalarda erken tanı, koruma ve tedavi ile ilgili yaklaşımlarımız diyabetik olmayanlardakine kıyasla daha agresif olmak zorundadır. Diyabetik hastalarda kalp yetersizliği görülme sıklığı da diyabetik olmayanlara kıyasla daha fazladır. Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi ile ilgili olarak yapılan büyük ölçekli klinik çalışmalarda yer alan hastaların yaklaşık dörtte bir diyabetiktir. Diyabetik kalp yetersizliği hastalarının prognozu daha kötüdür ve bu hastaların uygun ilaç tedavisinden sağlanan yarar diyabetik olmayanlardakine kıyasla daha fazladır.



SİGARA, METABOLİK SENDROM VE YENİ TÜTÜN YASASI

Prof. Dr. Can Öztürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Ankara



Sigara kullanımı, ülkemizde sıklıkla ölüme yol açan hastalıkların başlıca sorumlusu olarak, 15 milyonu aşkın insanımızı tehdit eden bir sorundur. Sigara içen kişilerin yaklaşık % 70'i her yıl en az bir kez, değişik nedenlerle doktora başvurmaktadır. Bu kişilerin çok az bir bölümüne, başvurduğu doktorlar tarafından, sigara bırakma konusunda kuvvetli bir öneri veya yardım yapılmaktadır.. Halbuki Dünya Sağlık Örgütü (WHO), her doktoru, sigara bağımlısı kişilere gerekli önerilerde bulunmakla ve yardımı yapmakla yükümlü kılmaktadır. Çünkü sigara içilmesi bir alışkanlıktan ibaret değil, her yönüyle tam bir bağımlılıktır. İnsanların yaşamının kurtarılmasında , kişisel ve toplumsal sağlığın geliştirilmesinde katkısını ortaya koymak isteyen her hekim için, sigara bağımlılığının tedavisi en iyi fırsattır. Diğer taraftan, nikotin bağımlılığı Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre ; kronik, tekrarlayıcı bir hastalıktır ve tedavisi yasal olarak hekimler tarafından yapılmalıdır. Tıp Doktorlarının konuya gereken önemi göstermesi, sigara bırakma konusunda ,halkımızın bilimsellik dışı yöntemlere başvurmak zorunda kalmasını önleyecektir.

Ülkemizde de Ocak 2008'de TBMM tarafından kabul edilen “ Tütün mamüllerinin Zararlarının Önlenmesi” ne ilişkin yasa , özellikle kapalı ortamlarda, eğitim ve sağlık kurumlarında sigara kullanımına ciddi kısıtlamalar getirmektedir. Bu tip yasaların uygulamaya girdiği ülkelerden elde edilen veri örneklerinden, Türkiye' de bu yıl ve gelecek yıl 50-0.000'e yakın sigara bağımlısının sigarayı bırakma eğilimine gireceği hesaplanmaktadır. Bu durum sigara ile ilişkili hastalıkları olan bireyleri izleyen hekimlere ve bu alanlarda çalışan sivil toplum kuruluşlarına da önemli sorumluluklar yüklemektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; 2000-2025 yılları arasında tütün mamüllerinin kullanımına bağlı olarak 150 milyon insanın yaşamını kaybetmesi, şu an sigara bağımlısı olan 500 milyon kişinin ise başta akciğer kanseri, kardiyovasküler ve serebrovasküler sorunlar ile KOAH olmak üzere sigaraya bağlı sağlık sorunları nedeniyle zamanından önce ölmesi beklenmektedir.

Bu epideminin kontrolunda hekimlere düşen roller oldukça net ve kesindir. Tütün kontrolü; ekonomik ve politik boyutları da olan bir konu olduğu için, hekimlerin bu konuda sadece bilimsel standartlar içinde konuya yaklaşması yeterli olmamaktadır.

Herşeyden önce: sigara ile ilişkili sağlık sorunları 1950’li yıllardan buyana yapılan sayısız araştırmalarla ortaya konmasına karşın, diğer birçok meslek grubu gibi hekimler de bu verilere yeteri kadar ilgi göstermemiştir. Toplumdaki yüksek tütün bağımlılığı oranları, sigara içiminin normal bir davranış olarak algılanması eğilimlerini güçlendirmiş, hekimler de bu eğilimlere karşı duramamışlardır. Halbuki hekimler, toplumda kişilerin, tütün ve tütün ürünleri kullanımına olumsuz bakmalarını sağlayabilecek en güçlü ve avantajlı meslek grubudur.

Hekimlerden Neler Beklenmektedir?

- Bir rol model olarak sigara içmemeleri veya mutlaka bırakmaları
- Hastalarını sigaradan uzaklaşma konusunda ikna edebilmeleri
- Kişileri sigara bağımlılığından kurtulmak için doğru ve bilimsel yollara, yerlere ve yöntemlere yönlendirmeleri
- Toplumu ve toplulukları bu konuda bilgilendirebilecek ve yönlendirebilecek ortamlara konuşmacı ve tartışmacı olarak katılmaları

Hekimler, sigara ile ilişkili hastalıkların tedavisini profesyonel uğraşları olarak yerine getirirken tedavi önerileri içerisinde , sigarayı bırakmanın önemini ve gerekliliğini yeteri kadar vurgulamazsa; bir kardiyoloğun ASKH veya Hipertansiyon, bir endokrinoloğun Diabetes Mellitus ,bir göğüs hastalıkları uzmanının KOAH veya Astım, bir nöroloğun serebrovaskular hastalıktaki tedavi programlarında ciddi bir eksiklik olacağı tartışılmazdır. Çünkü bu tip hastalar sigarayı bırakabilmek için gerekli en önemli motivasyonu doktorlarından almaktadır. Kendilerini izleyen doktorlarının bu konudaki net ve kararlı yaklaşımları, hastaların sigara bırakma oranlarını ciddi olarak artırmaktadır. Önümüzdeki dönemde, özellikle ; kardiyologlar, endokrinologlar, göğüs hastalıkları uzmanları, onkologlar, nörologlar, çocuk sağlığı uzmanları, aile hekimliği ve iç hastalıkları uzmanları gibi bazı uzmanlık alanlarında görev yapan hekimlerin ciddi bir yaklaşım değişikliği sergilemeleri zorunludur.

Sivil Toplum Kuruluşları ve Uzmanlık Derneklerinden Ne Beklenmektedir?

- Üyelerine yönelik anketler ve araştırmalarla, üyelerinin sigara içme patternlerini, sigara bırakmaya yönelik yaklaşımlarını ortaya koymalıdır
- Tüm bilimsel ve paramedikal toplantı ve kongrelerde, üyelerini güncel ve bilimsel sigara bırakma yöntemleri ve yaklaşımları konusunda aydınlatıcı paneller düzenlemelidirler
- Üyelerinin legal ve etik sorumluluklarını her fırsatta hatırlatıcı mesajlar vermelidirler
- Üyelerini bilgilendirici dökümanların yazılı veya elektronik ortamda üyelerine ulaşmasını sağlamalıdır
- Sigara bırakma tedavisi uygulayan ünite ve merkezlerin artırılması için çaba sarfetmeli ve destek vermelidirler
- Yayınladıkları dergilerde, tütün kullanımının kendi alanlarında oluşturduğu sorunlara ilişkin yayınlara belli bir kontenjan ayırmalı veya yayın önceliği vermelidirler
- Tütün ve sigara bırakma konularında hastalarını yanlış veya eksik yönlendiren üyelerine yönelik etkili yaptırımlar geliştirmelidirler

Son yıllarda ciddi bir ilgi odağı olan **Metabolik Sendromu** oluşturan bileşenlerden; kan basıncı yüksekliği, dislipidemi ve Tip2 diyabete ilişkin sorunlar, proinflatuar ve protrombotik süreçler de sigaranın çok etkin rolünün olduğunun ortaya konmuş olması, Metabolik sendromla ilgilenen hekimlere de , bu konuda bilimsel ve etik bir yükümlülük getirmekte, hastaların sigarayı bırakmaları konusunda daha aktif davranmaya zorlamaktadır. Kardiyovasküler mortalite açısından relatif risk oluşturan faktörler sıralamasında; aktif sigara içiyor olmak; kan basıncı, vücut kitle indeksi ve total kolesterol düzeylerinden daha yüksek odds ratio değerine sahiptir. Sigarayı bırakan kişilerde ise belli süreler sonunda, relatif risk değerleri diğer faktörlerin gerisine düşmektedir. Özellikle kardiyovasküler komponentler için birçok epidemiyolojik ve biyomedikal çalışma ile ortaya konan bu veriler doğrultusunda, hekimin tedavi planı içerisinde “ **Sigara Bıraktırmaya**” en önemli yaşam kurtarıcı girişim olmaktadır. Ancak, günlük pratikte, birçok hasta sigarayı bırakmayı arzulamasına rağmen, bu konuda hekimden gerekli mesajları alamamakta ve sigara bırakma konusunda gerekli destekleri elde edememektedir.

BİR DOKTORUN YAPABİLECEĞİ EN KOLAY ve MALİYET-ETKİN TEDAVİ YAKLAŞIMI, BİR BAĞIMLIYA SİGARAYI BIRAKTIRMAKTIR - Alternatifi ;By-Pass, kemoterapi ,radyoterapi, stentler, oksijen cihazları, antihipertansif , vasodilatatör, bronkodilatatör tedaviler vs-

İNSANLARIN SİGARA İÇMEDİĞİ BİR TOPLUMDA SAĞLIK HARCAMALARI YAKLAŞIK 5 KAT AZALACAK ve SAĞLIK HİZMETLERİNİN KALİTESİ ARTACAKTIR

Dünya genelinde, yaklaşık 1.2 milyar insan sigara içmektedir. Sadece 2001 yılında, 3 milyonu aşkın kişinin, sigara nedeniyle yaşamını kaybettiği bilinmektedir. 2050 yılında, sigara nedeniyle yaşamını kaybetmiş insan sayısı, kumulatif olarak 500 milyonu bulacaktır. 20-30 yıl sonra, yıllık sigara ölümü sayılarının 10 milyonu bulacağı ve bunun 7 milyonunun az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği hesaplanmaktadır. Diğer taraftan, dünya genelinde sigara nedeniyle oluşan sağlık harcamalarının, yılda 200 milyar\$ 'ı bulduğu Dünya Bankası tarafından saptanmıştır.

Ülkemizde, 1988'de yapılan bir araştırmaya göre , >15 yaş nüfusta sigara içme prevalansı %43'dür.(erkeklerde %63, kadınlarda %24) 2000 yılı verileriyle, Türkiye'de yaklaşık 15 milyon sigara bağımlısının olduğu tahmin edilmektedir. Sigara içen kişilerin yarısının , bağımlılıkları nedeniyle yaşamını beklenen ömürlerini tamamlayamadan kaybedeceklerini hesaplırsak, sadece ülkemizde 7-8 milyon kişinin, sigara katliamından etkileneceğini açıkça dile getirmemiz gerekmektedir.

Sigaranın yol açtığı önemli sağlık sorunları, ilk kez 1950 yılında yayınlanan 2 makaleyle ortaya konmuş, o tarihten buyana yayınlanan, 70.000 civarında bilimsel yazıda, sigara ile 25 civarında hastalık arasındaki neden-sonuç ilişkileri ve diğer ayrıntılar güçlü kanıtlarla ortaya konmuştur. Bugünkü bilgilerimiz çerçevesinde; kardiyovasküler hastalıklar sigara ile ilişkili en sık ölüm nedeni olmakla birlikte, akciğer kanseri sigarayla bağlantısı en yoğun olan hastalık olma özelliğini korumaktadır.

Bu kadar önemli bir sağlık sorununa karşı hekimlerin, yaşamsal bir rol oynamaları gerekmektedir. Bu rolün çerçevesini belirlemeye yönelik olarak değişik otoriteler tarafından 1996 yılından buyana sigara bırakma klavuzları yayınlanmaktadır. Bu klavuzların hemen hepsinde en önemli rol, pratisyen hekimlere verilmektedir. 2000 yılında güncellenen İngiliz "sigara bırakma klavuzunda", farmakoterapi başlama yetkisi dahil pratisyen hekimlere önemli sorumluluklar verilmiştir.

Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan “Standart Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Protokolu”: nikotin replasman tedavisinin birinci basamakta uygulanabileceğini ancak “Bupropion” tedavisi planlanan kişilerin ikinci basamağa veya “sigara bıraktırma ünitelerine” sevkini öngörmektedir.

Orta yaş öncesinde, kişilerin sigarayı bırakmaları, oluşan risklerin %90’a yakın oranda gerilemesini sağladığından, WHO ve diğer konuyla ilgili organizasyonlar, hekimlere yönelik olarak birbirine benzeyen” sigara bıraktırma önerileri-rehberleri “ geliştirmişlerdir.(ATS, AHCPR, APA, EMASH,ACCP,

AHRQ) Bunların içinde en önde geleni Michael Fiore ve grubunun yayınıdır (1) Bu rehber; 1975-1999 arasında sigara bırakma ile ilgili yayınlanmış yaklaşık 50 metaanaliz ve 6000 yayını taramıştır.

“Sigara Bağımlılığı” kronik bir hastalıktır ve bağımlıların %70’nin gündeminde bırakma konusu vardır. Sigara bağımlısı olan kişileri; bırakmak isteyenler,istemeyenler ve bırakmış olanlar şeklinde kategorize ederek değerlendirmek, tedaviye yönelik yaklaşımlarda ilk basamak olmalıdır. İkinci basamakta, kişinin nikotin bağımlılık düzeyinin belirlenmesi ve davranışçı yöntemlerin bırakma aşamasında devreye sokulmasına sıra gelir. Üçüncü basamakta farmakoterapi başlanması ve kişinin izlenmesi tedavi sürecinin son bölümünü oluşturur.

Sigara bırakmak isteyenlere yaklaşımda, 5A stratejisi, bugün yaygın kabul gören bir uygulamadır.

• **Bırakmak isteyen tiryakiler için 5A yöntemleri**

Ask; **Sor-** Her doktora başvuruda sigara içip içmediği sorulmalıdır Advice; **Öner-**Sigarayı bırakması gerektiği net ve vurgulayıcı olarak söylenmelidir. Bu öneri kişiselleştirilmiş olmalıdır.

Assess; **Değerlendir-** Bir aylık bir sürede sigara bırakmaya hazır olup olamayacağı sorulmalı ve motivasyon düzeyi değerlendirilmelidir

Assist; **Yardım et-** İki haftayı geçmeyecek bir sigara bırakma günü belirlenerek, kişiye özel bir sigara bırakma programı geliştirilir

Arrange follow up: **İzle-** Bırakmayı takiben, ilk haftalarda daha yoğun olmakla birlikte, 3-12 ay süreyle kişi izlenmelidir

İkinci grupta yeralan ve sigarayı bırakmayı düşünmeyen kişiler için ise 5R stratejisi uygulanabilmektedir.. Bu yolla bırakmaya yönelik motivasyonun güçlendirilmesi amaçlanmaktadır.

• **Bırakmayı düşünmeyen tiryakiler için 5R yöntemleri**

Relevance; **İlişki-** Sigara ile mevcut hastalığı, aileden gelen kalıtsal risk faktörleri, sosyal durum vs ile sigara arasında ilişki kurulur
Risks ; **Riskler-** Si,gara ile ilişkili hastalık riskleri, statü kayıpları vs. net bir şekilde açıklanır

Rewards; **Ödüller-** Kişinin kendini daha sağlıklı hissedeceği, cildinin daha güzel olacağı, yemeklerin tadını daha iyi alacağı, maddi kazancının küçümselemeyecek boyutta olacağı, çocukları için daha iyi bir örnek oluşturacağı vs. vurgulanır

Roadblocks: **Engeller-** Başarısızlık korkusu, kesilme sendromu deneyimi, kilo alma endişesi, sigarayı sevme ve terkedememe duygusu, depresyona girme korkusu için rahatlatıcı ve tatmin edici açıklamalar yapılır

Repetition: **Tekrar-** Motivasyonu düşük bir kişiye, klinikle veya doktorla her temasında sigara konusunda ısrarla mesaj verilmelidir

Sigara bırakmaya yönelik tedavide ikinci basamakta; kişinin nikotin bağımlılık düzeyi belirlenir ve sigara içme davranışını değiştirmeye yönelik yöntemler devreye sokulur.

Nikotin Bağımlılığı

- Sigara içmek, basit bir alışkanlık değil, kompleks bir fizyolojik bağımlılık ve tedavisi gerekir
- Bağımlılığı oluşturan nikotin; bir alkaloiddir ve tütün bitkisinin böceklerle karşı geliştirdiği ve böceğin kolinerjik reseptörlerini etkileyerek sinir sistemini fonksiyonel olarak bozan bir kimyasal maddedir
- Nikotine karşı duyarlı olan nikotinik reseptörler, memelilerin sinir sisteminde de bulunmaktadır
- Nikotin'in; opioidler, kokain, ve metamfetamin'e benzer şekilde etkileri vardır
- Bu psikoaktif maddelerin hepsi , ortak fizyolojik "pathway" ler kullanmaktadır
- "Nöronal dopamin salgılanması" etkilerinde ortak noktadır
- Dopamin salgısı, postsinaptik nöronlarda dopaminerjik reseptörlerin uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır- öfori hali-
- Nikotini metabolize eden p450 oksidaz enzimi, bazı kişilerde CYP2A6 genindeki mutasyon sonucu nikotin metabolizmasında azalmaya neden olur. Bu kişilerde, sigara bağımlılığı oranı daha düşüktür veya daha az sigara içmektedirler. Bu veriler gelecekte, tedavinin esasını oluşturabilecektir !!!

- Nikotin öforik etkileri dışında, sigara içenlerde ortaya çıkan antidepresan etki gibi diğer psikoaktif etkiler, nikotin dışındaki diğer maddelerle oluşmaktadır (örneğin; monoamin oksidaz aktivitesinin azalması ile)
- Nikotin yüksek derecede bağımlılık yapan bir madde olduğu için, bırakılması ile “yoksunluk belirtileri” olarak bilinen bulgular ortaya çıkar.

Nikotin Kesilme Sendromu Belirtileri

- Anksiyete
- Uyku bozukluğu
- Irritabilite
- Kalp hızında azalma
- Konsantrasyon güçlüğü
- Depresif ruh hali
- Baş ağrısı
- İştah artışı
- Sigaranın şiddetle arzulanması

Nikotin Bağımlılığı Dereceleri

- Fagerström bağımlılık testi (Tablo I)
- Serum kotinin düzeyi veya CO analizi de yardımcı olabilir
- Günlük sigara miktarı, her zaman bağımlılık derecesini yansıtmaz

Yüksek Derecede Nikotin Bağımlılığı Kriterleri

- Fagerström skorunun >6 olması - Validitesi yüksek değil
- > 20 sigara /gün, sabah uyanmayı takiben ilk sigaranın 30 dak. içerisinde içilmesi
- Sigaranın azaltılması veya bırakılması halinde orta derecede yoksunluk semptomları

Çok Yüksek Derecede Nikotin Bağımlılığı Kriterleri

- > 30 sigara /gün
- Sabah uyanmayı takiben ilk sigaranın 5 dak. içerisinde içilmesi
- Sigaranın azaltılması veya bırakılması halinde şiddetli yoksunluk semptomları

Tablo I .

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi	
1. Günde ne kadar sigara içiyorsunuz? a) En çok 10 tane b) 11 – 20 tane c) 21 – 30 tane d) > 31 tane	0 1 2 3
2. Uyandıktan sonra ilk sigarayı yakıncaya kadar geçen süre nedir? a) En çok 5 dakika b) 6 – 30 dakika c) 31 – 60 dakika d) 60 dakikadan fazla	3 2 1 0
3. Sigara içilmesi yasak olan sinema, kitaplık gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır	1 0
4. En fazla vazgeçmek istemediğiniz sigara hangisidir? a) Günün ilk sigarası b) Diğer herhangi biri	1 0
5. Sigarayı uyandıktan sonraki ilk saatlerde, daha sonraki saatlere kıyasla daha sık içiyor musunuz? a) Evet b) Hayır	1 0
6. Günün çok büyük bir bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar ağır hasta olsanız, yine de sigara içer misiniz? a) Evet b) Hayır	1 0

TOPLAM SKOR :.....

İnsanlar Neden Sigara İçiyor

- Adolesan döneminde sosyal ve ailesel faktörler önemli rol oynar
- Genellikle başlanmasına neden olan ve içmeyi sürdürmeye neden olan faktörler farklıdır
- Ailesel ve çevresel faktörler bırakmayı güçleştirebiliyor (*ailede ve çevrede sigara içilmesi*)
- Konstitusyonel nikotin duyarlılığı olan kişiler çok daha kolay bağımlı oluyorlar (*genetik yatkınlık*)
- Sigara içenlerin önemli bir oranı depresif bir kişiliğe sahiptir
- Depresyonu klinik boyutta olanların sigara bağımlısı olma olasılığı 4 misli fazla bulunmuştur

- Alkol bağımlıları ve şizofrenlerin % 90'ı aynı zamanda sigara bağımlısıdır
- Sigara içenlerin % 80'i ,onu ,duygusal ve ruhsal sıkıntılarını azaltmak için antidepresan veya trankilizan bir ilaç gibi kullanıyorlar
- Bırakmayı takiben “*yoksunluk belirtilerinin*” hafiflemesinden uzun zaman sonra bile ruhsal sıkıntılardaki artış devam edebiliyor ve aylar-yıllar sonra bile sigara arzu edilebiliyor
- Sigara, SSS'de serotonin ve dopamin düzeylerini artırıyor, yoğun stress durumlarında kortizol seviyesini etkileyebiliyor
- Sigara içme olgusu; kökeni çocukluk yıllarında yaşanan olumsuzluklar veya mutsuzluklara da dayanabilen, engellenme ve çaresizlik duygularının tetiklediği bir başlama ve takiben gelişen bir bağımlılık sürecidir
- İnsanların içmekten hoşlandıkları için dumancı oldukları ve sigarayı bırakamadıkları savı, psikologlar tarafından kabul edilmemektedir

Davranışçı Yöntemler

- Danışmanlık
- Tedavi sırasında sosyal destek
- Tedavi dışında sosyal destek olmak üzere üç bileşeni vardır.
- Birinci basamak hekimleri, özel klinikler, üniteler ve sivil toplum kuruluşları bünyesinde uygulanabilir
- Kendi kendine bırakma yöntemini destekleyen bir yaklaşım olabilir
- En ideali bir psikolog veya psikiyatrist desteğiyle uygulanandır

Farmakoterapi

- Herkese farmakoterapi verilmeli mi?
EVET- Kontrindikasyonlar dışında
(<10 sigara içenler, hamile ve süt verenler, adolesanlar hariç)
- Niçin farmakoterapi verilmeli?
Insomni, huzursuzluk, mutsuzluk hali, konsantrasyon güçlüğü, iştah artışı, depresif ruh hali gibi “abstinens” bulguları ilk 48 saatte tepe noktasına ulaşır. 1-3 hafta bu düzeyde sürebilir. Konsantrasyon güçlüğü 2-3 ay sürebilir

Nikotin Replasman Tedavisi

Kontrindikasyonlar

- Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü
- Unstabil anjina

- Ciddi kardiyak aritmiler
- Yeni geçirilmiş serebrovasküler atak
- Hamilelik ve laktasyon
- < 18 yaş

Dikkat edilmesi gereken noktalar

- Nikotin kalp atım hızını ve kontraktiletiyi artıran bir uyarıcıdır
- 63 mg'ın altında dozlarda, bantlara bağlı erken yan etkiler gözlenmemiştir
- KVS hastalığı olanlardan, bant kullananlarda; MI ve ritm bozuklukları, sigara içenlerden daha sık değildir –her koşulda sigaradan daha az zararlı-
- NRT, post MI döneminde, ilk 2 hafta gerekirse yakın gözlemlle kullanılmalıdır
- Hamile kişi sigara içiyorsa, NRT denenebilir
- Genellikle 8 haftalık tedavi yeterli olmakta, kişinin durumuna göre 12 haftaya çıkılabilir
- Amerika ve Kanada “Guideline” larında kombine NRT önerilmektedir

Nikotin Bantları

- Nikotin bantları, sabit bir kan düzeyini 24 saat süreyle sağlayabilmektedir.
- Ciltte, kılsız, temiz, kuru bir yere yapıştırılmalıdır
- Lokal cilt reaksiyonları, hergün farklı bir yere yapıştırılarak önlenabilir
- % 15 olguda kabus görme ortaya çıkabilir-gece çıkarmak gerekir
- İleri yaş hastalarda “bupropiyon” la birlikte kullanıldığında, kan basıncı izlenmelidir

Bupropiyon (Zyban)

- Etki mekanizması: SSS’de hücresele düzeyde noradrenalin ve dopamin geri alımının blokajı yoluyla olduğu düşünülmektedir
- Monosiklik antidepresan olarak ve sigara bıraktırma için FDA onayı vardır
- En sık yan etkiler; Uyku bozukluğu ve ağız kuruluğu, baş ağrısı, bulantı olmaktadır
- İlaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir- MAO inhibitörleri, teofilin, diğer antidepresanlar vs.
- Karaciğer fonksiyonları bozuk olan kişilerde dikkatli kullanılmalı veya kullanılmamalıdır

- Epileptik atak insidansı; 300 mg/gün dozunda 1/1000
- Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde; yan etki profili, diğer gruptan farklı bulunmamıştır
- Kanada'da ; 1.245.000 kişiye reçete edilmiş, 682 ciddi yan etki bildirimi yapılmış – 172 konvülsiyon, 19 ölüm
- Tüm dünyada, 9 milyon kişinin Bupropiyon'u sigara bırakmaya yönelik olarak kullandığı hesaplanmaktadır

Bupropiyon Kontrindikasyonları

- Hamile ve laktasyondaki kadınlar
- <18 yaş
- Yeni kardiyak atak geçirmiş kişiler
- Epileptik veya konvulziv hikayesi olanlar
- Alkolikler ve karaciğer fonksiyonu bozuk olanlar
- MAO inhibitörü alanlarda ilacı kesip en erken 14 gün sonra

Varenicline (Champix)

- Yeni geliştirilmiş bir nikotin reseptör parsiyel agonistidir.
- Alfa 4 ve Beta 4 nöronal reseptör alt tiplerinin selektif kısmı agonisti olarak etki eder
- Bu reseptörlerin nikotin bağımlılığında ve sigara isteğinin engellenememesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir
- Varenicline, Alfa4, Beta 2 reseptörlerini uyararak nikotinin bu etkilerini oluşturmakta ve sigara bırakma aşamasında “abstiniens” bulgularını azaltabilmekte
- Nikotin replasman tedavilerinden farklı olarak, varenicline kullanırken sigara içen kişilerde, sigaraya yönelik tatmin duygusunda azalma gözlenmekte
- Varenicline'in önerilen dozu 2x1 mg'dır. Sigara bırakma gününden 1 hafta önce 0.5mg/gün dozda başlanıp, aşamalı olarak artırılarak 7.günden itibaren 2x1 mg idame dozuna çıkılabilir. Önerilen toplam tedavi süresi 12 haftadır.
- Varenicline ve Bupropiyon'un karşılaştırıldığı çalışmada, varenicline grubunda, bupropiyon'a göre 2 kat, plasebo'ya göre 4 kat daha fazla bırakma oranları elde edilmiştir
- Toplam 757 olguyla yapılan randomize çalışmada ise, Varenicline grubunda sigara bırakma oranları % 55.9, nikotin replasman tedavisi grubunda ise %43.2 olarak gerçekleşmiştir. Sonuçlar varenicline lehine anlamlı olarak değerlendirilmiştir
- Başlıca yan etkiler; bulantı, uyku sorunları, baş ağrısı, konstipasyon ve flatulans olmuştur

Sonuç

Halen nikotin bağımlılığının en uygun tedavisinin, davranışçı danışmanlıkla birleştirilmiş farmakoterapi olduğu bilinmektedir.

Nükslerin bir kısmı sigarayı bıraktıktan hemen sonra, bir kısmı aylar sonra ortaya çıkabilir. Sigarayı bıraktıktan sonra sıkı bir izlemin uygulanması nükslerin önlenmesinde katkı sağlamaktadır. Bırakmayı takiben bir yıl geçmesi, başarı değerlendirmesinde kriter olarak alınmaktadır.

Kaynaklar

1. Fiore M. Et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. JAMA;283:24, 3244-3254, 2000
2. Anderson JE et al. Treating tobacco use and dependence: an evidence based practice guideline for tobacco cessation. CHEST;121:932-941,2002
3. West R et al. Smoking cessation guidelines for health professionals:an update. Thorax 2000;55:987-999
4. Coleman T. Smoking cessation: integrating recent advances into clinical practice. Thorax 2001;56:579-582
5. Raw M et al. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Tobacco Control 2002;11:44-46
6. Tür Ayla(Ed) Sigaranın sağlığa etkileri ve Bırakma yöntemleri. İstanbul. Logos yayıncılık, 1995:194-211
7. Lillington GA et al. Smoking Cessation- Techniques and Benefits. Clinics in Chest Medicine 2000;21:199-208
8. Douglas E et al. Effect of Varenicline, an alfa4beta2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. JAMA 2006;296:56-63
9. Aubin H-J et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax 2008; Epub ahead of Print.
10. Bullen C. A Clinical Imperative: Assisting Patients Who Smoke to reduce their risk of cardiovascular disease. Prev Cardiol. 2007; 10 (2 suppl 1): (5-9)
11. P Wu et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a sysytemic review and meta-analysis. BMC Public Health 2006; 11,6: 300.

METABOLİK SENDROMA BAKIŞLAR NETLEŞİYOR MU? YENİ KILAVUZLARDA METABOLİK SENDROM

Y. Doç. Dr. Mustafa Kanat

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu



Gerek kardiyovasküler hastalıkların gelişimi gerekse tip 2 diyabet gelişimi açısından dismetabolik risk faktörlerinin birarada bulunması ilk kez İsveçli bir hekim olan Kylin tarafından tanımlanmıştır (1). Tüm dünyada epidemik boyutlara ulaşan obezitenin getirdiği kardiyovasküler risk artışı beraberinde konuyu tekrar yoğun şekilde tartışmaya açmıştır. İlk önceleri Sendrom X (2) olarak anılan metabolik disregülasyon tablosu zaman içerisinde insülin rezistans sendromu (3), ölümcül dörtlü (4) ve metabolik sendrom (5) gibi farklı isimlerle tanımlanmıştır.

Metabolik disregülasyon kavramının ortaya atılmasından 75 yıl gibi uzun bir süre sonra ilk kez 1998 yılında World Health Organization (WHO) tarafından uluslararası tanımlayıcı kriterler (5) önerilmiştir. Bunu takiben European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (6), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP-III) (7), ve son olarak ta International Diabetes Federation (IDF) (8) metabolik sendromu tanımlayıcı bir takım kriterler önermişlerdir. IDF kriterleri WHO'nün kılavuzunu kaleme alan Alberti ve Zimmet tarafından önerilmiş olup WHO kriterlerinin modifikasyonu olarak kabul edilebilir. Bu modifikasyonu takiben American Heart Association ve National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) ortak bir kararla metabolik sendrom tanı kriterlerini gözden geçirmiştir. Klinik uygulamadaki pratikliği nedeniyle ATP-III kılavuzundaki metabolik sendrom tanı kriterlerinin minör değişiklikler dışında korunmasını önermiştir. American Diabetes Association (ADA)'nın 2003'de bozulmuş kan şekeri değerini 100 mg/dl'ye indirmesinden dolayı glikozla ilgili eşik değer yeni önerilerde 100 mg/dl'ye indirilmiştir(9).

Bu tanımlama kriterleri temelde benzer olup, glikoz intoleransı, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi (düşük HDL, yüksek trigliserid) içermektedir. Bununla beraber kılavuzların tanı kriterleri arasında bazı önemli farklar da dikkati çekmektedir. NCEP; ATP-III tanı kriterleri bir kenarda tutulacak olursa glikoz intoleransı ve/veya insülin rezistansı (WHO, EGIR, AACE kriterleri için) ya da obezite (IDF) kriteri metabolik

sendrom tanısı için esas komponenti teşkil etmektedir. NCEP; ATP-III kılavuzunda ise esas bir komponent aranmamakta ve 5 kriterden herhangi üçünün olması tanı için yeterli kabul edilmektedir. Bundan başka hipertansiyon eşiği güncellenen tedavi kılavuzlarında 140/90 mm Hg değerinden 130/85 mm Hg değerine düşürülmüştür. İlave olarak hipertansiyon tedavisi almak ya da hiperlipidemi için tedavi almak bu kriterin pozitif olarak kabul edilmesi anlamına gelmektedir. WHO tarafından önerilen kriterlerden bir tanesi olan mikroalbüminüri daha sonraki kılavuzların önerilerinde kabul görmemiştir. Farklı olarak EGIR ve AACE diyabet tanısı alan hastaları metabolik sendrom kapsamında değerlendirmemektedir. Son güncellenen iki kılavuz olan IDF ve ATP-III kriterlerinde ise IFG, IGT ya da diyabet tanısı metabolik sendrom kriterlerinden bir tanesi olarak önerilmiştir. (Tablo 1, Tablo 2)

Gerek isim üzerinde gerekse tanı kriterleri üzerinde profesyonel sağlık kuruluşları arasında tam bir mutabakat olmaması bir yana ADA ve European Association for the Study of Diabetes (EASD)'nin ortak bildirisinde metabolik sendrom kavramına ciddi eleştiriler getirilmiştir. Bu eleştiriler şu şekilde özetlenebilir: 1-Metabolik sendrom tanı kriterleri net değildir. Tanı kriterlerindeki eşik değerlerin mantığı iyi tanımlanmamıştır. 2- Fiziopatolojisine ilişkin veriler henüz net değildir ve insülin rezistansının tek etiyolojik neden olduğu açık değildir. 3- Tanıda DM'un değeri net değildir. 4- Sendrom tanımında diğer kardiyovasküler risk faktörlerin dışlanıp dışlanmayacağı açık değildir. 5- Metabolik sendromun tedavisi onu oluşturan komponentlerin tedavisinden farklı değildir 6- Bu tablonun sendrom olarak tanımlanması için gerekli olan çok önemli bilgiler henüz yetersizdir. ADA ve EASD tüm bu eleştirilerden sonra öneri olarak bu konudaki gerekli araştırmalar tamamlana kadar klinisyenlerden bir hastanın metabolik sendrom kriterlerini karşılayıp karşılamamasına bakmaksızın tüm kardiyovasküler risk faktörlerini tedavi etmelerini önermektedir (10,11).

NCEP; ATP-III kılavuzunu kaleme alan Scott Gundy ise ADA ve EASD'nin tüm bu itirazları şu şekilde yanıtlamaktadır: 1- Tip 2 DM ve kardiyovasküler risk faktörlerinin birada bulunmasının sendrom tanımını hak edip-etmediği semantik bir sorundur ve bu konu diabetologlar ve kardiologların farklı bakış açısı ve eğiliminden dolayı tartışmalıdır. 2- Kardiyovasküler ve diyabet açısından multipl risk faktörlerini birada bulunduran hastaların tanımlanması ve tedavi edilmesi bu risk faktörleri tek tek barındıran bireylerin tedavisinden çok daha önemlidir (12).

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı kriterleri (Rx: Tedavi altında olma)

	WHO (1998)	EGIR (1999)	AACE (2003)	IDF (2005)	ATP-III (2005)
Zorunlu kriter	IGT, IFG, Tip2 DM ya da azalmış insülin duyarlılığı	Hiperinsülineminin 75 persentilin üzerinde olması	IGT ya da IFG (Diyabet yok)	Artmış bel çevresi (toplumlara özgü*)	Yok
Diğer kriterler	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	herhangi 3 kriter
Vücut ağırlığı	Bel-kalça oranı Erkek > 0.90, Kadın > 0.85 BMI > 30 kg/m ²	Bel çevresi Erkek ≥ 94 cm, Kadın ≥ 80 cm	BMI ≥ 25 kg/m ²		Bel çevresi Erkek ≥ 102 cm, Kadın ≥ 88 cm
Lipid	TG ≥ 150 mg/dl ve/veya HDL < 35 (erkek) HDL < 39 (kadın)	TG ≥ 150 mg/dl ve/veya HDL < 39 (kadın veya erkek)	TG ≥ 150 mg/dl ve HDL < 40 (erkek) HDL < 50 (kadın)	1-TG ≥ 150 mg/dl veya Rx	1-TG ≥ 150 mg/dl veya Rx
				2- HDL < 40 (erkek) HDL < 50 (kadın) veya Rx	2-HDL < 40 (erkek) HDL < 50 (kadın) veya Rx
Tansiyon	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ya da Rx	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg ya da Rx	≥ 130/85 mmHg ya da Rx
Glikoz	Majör kritere bakınız	IGT, IFG (diyabet yok)	Majör kritere bakınız	≥ 100mg/dl (diyabet dahil)	≥ 100mg/dl (diyabet dahil)
Diğer	Mikroalbüminüri	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 2. Toplumlara özgü bel çevresi

Etnik Grup*	Bel Çevresi
Avrupa kökenliler	
Erkek	≥ 94 cm
Kadın	≥ 80 cm
Güney Asyalılar	
Erkek	≥ 90 cm
Kadın	≥ 80 cm
Çinliler	
Erkek	≥ 90 cm
Kadın	≥ 80 cm
Japonlar	
Erkek	≥ 85 cm
Kadın	≥ 90 cm
Güney ve santral Amerika	Spesifik veriler yok Güney asya parametreleri kullanılabilir.
Sub-saharan Afrika	Spesifik veriler yok Avrupa parametreleri kullanılabilir.
Doğu-akdeniz Ortadoğu	Spesifik veriler yok Avrupa parametreleri kullanılabilir.

Referanslar

1. Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie Syndrome. Zentralblatt für innere Medizin 1923; 44: 105-127.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.
4. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
5. 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.
6. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442-43.
7. Executive Summary of The 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). JAMA 2001; 285: 2486-97.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005; 366 (9491): 1059-1062.
9. Grundy SM, Cleeman, JI, Daniels, SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112:2735-2752.
10. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289-2304.
11. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2005; 48: 1684-1699
12. Grundy SM. Does the Metabolic Syndrome exist? Diabetes Care 2006; (29)7: 1689-1692

METABOLİK SENDROMDA KANSER RİSKİ ARTIYOR MU? NEDEN?

Doç. Dr. Gülay Sain Güven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Ünitesi, Ankara



Gerald Reaven Metabolik Sendromu (MS) tanımlayalı yirmi yıl oldu ama sendrom hergün bizi farklı boyutlarıyla şaşırtmaya devam ediyor. Son yıllarda da MS kanser ilişkisi ile ilgili araştırmalar dikkat çekmektedir.

Aşağıda önce MS'da kanser sıklığının ve mekanizmalarının araştırıldığı çalışma sonuçlarına yer verilecek, sonra da özel kanser tipleri ile MS ilişkisi olası hipotezlere de değinilerek irdelenecektir.

I. Metabolik Sendromda Kanser Sıklığı

Günümüze kadar yapılan farklı çalışmalarla metabolik sendromun pekçok bileşeni kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyonun, apoptozisi engelleyip modifiye ederek kanser riskini artırabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Diyabetle pankreas ve karaciğer kanseri arasında pozitif ilişkiyi ortaya koyan araştırmalar vardır. Fazla kilolu olma ve obezite ise, kanser ölümlerinin kadınlarda %20'sinden erkeklerde %14'ünden sorumlu tutulmaktadır. Tüm bu sonuçlara rağmen MS kanser ilişkisini ortaya koyan epidemiyolojik çalışma sayısı azdır. Russo ve arkadaşlarının Milano, İtalya'da yaptığı ilk toplum tabanlı çalışmada, 01.01.1999-31.12.2005 tarihleri arasındaki kanser kayıtları incelenmiştir. Toplam 45.828 insan yılının değerlendirildiği araştırmada, antihipertansif, hipolipemik, hipoglisemik ilaçlardan birini alanlar MS olarak kabul edilmiştir. Araştırmanın sonucunda erkeklerde pankreas, kadınlarda kolorektal kanser sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel anlama ulaşmasa da MS'lu kadınlarda karaciğer, safra kesesi, biliyer sistem, meme ve endometriyal kanserleri daha sık olarak bulunmuştur. Farklı kanser tiplerinde MS sıklığı ile ilgili bilgiler aşağıda alt başlıklar altında paylaşılabacaktır.

II. Metabolik Sendrom Kansere İlişkisinde Öne Sürülen Mekanizmalar

1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I)

Son yıllarda yapılan bir çalışma, IGF'i ve sinyal yolağında görevli başka proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmin kanser riskini değiştirebildiğini ortaya koymuştur. Mammografide, ileride artmış meme kanseri riskinin bir göstergesi olan artmış meme doku dansitesi tespit edilen kadınların serum IGF-I konsantrasyonlarının da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tanı anında IGF-I düzeyi ne kadar yüksekse prognozun o kadar kötü olduğuna dair yayınlar mevcuttur.

2. Serbest Yağ Asitleri (FFA)

Lipid depolarının miktarının artması ve visceral adipositlerdeki insülin direnci lipolizize yol açmaktadır. Ayrıca obezitede visceral yağ dokusunun sempatik uyarıya karşı daha hassas olması da lipolizizi artırmaktadır. Hsu IR ve arkadaşları obez hayvanlarda 24 sa lik FFA ölçümleri yapmışlardır. Serum FFA düzeyleri gece yarısında artmakta, 03.00'de de tepe düzeyine ulaşmaktadır. Araştırmacılar, noktörlal lipolizizin karaciğer ve kas dokusunun gece boyunca FFA'lere maruz kalması sonucu insülin direncinin ve kompanzatuvar hiperinsülinemisinin ortaya çıkabileceğini ve sinerjistik etkiyle kanser riskini artırabileceğini öne sürmektedirler.

3. Adiponektin

Adiponektin, adipositlerden salgılanan 30 kDa'luk bir proteindir. Adiponektin düzeyinin düşük olması şimdiye kadar insülin direnci, tip 2 DM ve aterosklerozla ilişkilendirilmiştir. Şimdilerde ise adiponektinin bazı kanserlerin ortaya çıkışında ve ilerlemesinde de önemli olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Barb D ve arkadaşları, hem retrospektif hem de prospektif vaka kontrol araştırmalarla postmenapozal kadınlarda düşük adiponektin seviyelerinin meme kanseri riskini artırdığını tespit ettiler. Benzer sonuçlar başka araştırmalarla da desteklenmiştir. Aynı araştırma grubu endometrium kanseri ile adiponektin düzeyi arasında da ters bir ilişki saptamıştır. Vaka kontrol çalışmaları düşük adiponektin seviyelerinin artmış prostat ve muhtemelen de gastrik kanser ile akut miyeloblastik lösemi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Adiponektinin hücre çoğalmasının önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair bilgiler giderek artmaktadır. Adiponektinin, in vitro koşullarda miyelomonositik lösemi hücrelerinin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir. Adiponektin, anti-apoptotik genleri

baskılayarak da miyelomonositik progenitör hücrelerin apoptozisini indüklemektedir.

Bazı araştırmacılar adiponektinin anti-proliferatif etkisinin 5'-AMP-aktif edilmiş protein kinaz (AMPK) yolağını aktive etmesiyle bağlantılı olduğunu ileri sürmektedir. AMPK aktivasyonu, protein, yağ asidi ve triasilgliserol sentezinde görevleri enzimleri baskılayarak, yağ asid sentezini engelleyen transkripsiyonel regülatör sterol-regülatör-element-bağlayıcı prottein 1c (SREBP-1c) ekspresyonunu azaltarak hücre çoğalmasını baskılamaktadır.

Adiponektinin antikanser özelliğinin en azından bir kısmının anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileriyle açıklanabileceği düşünülmektedir. İnsülin duyarlılığı üzerine olumlu etkilerinin nasıl ortaya çıktığı tüm açıklığıyla anlaşılmamıştır. Öne sürülen mekanizmalar AMPK ve p38 mitojen-aktif-protein kinaz (MAPK) aktivasyonu ve peroksisom proliferator-aktif-reseptör- α üzerinden etkileridir. Ayrıca adiponektinin, TNF- α üretimini baskıladığı in vitro koşullarda gösterilmiştir. Adiponektin adezyon moleküllerinin (interselüler adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1) uyarılmasını azaltmakta, IL-6 ve IL-8 yapımını baskılayarak anti-inflamatuar sitokin (IL-10, IL-1 reseptör antagonist) salımını uyarmaktadır.

III. Metabolik Sendrom Kanseri İlişkisine Örnekler

1. Metabolik sendrom ve meme kanseri

Sinagra ve arkadaşları, yaptıkları vaka kontrol çalışmasında malign meme kanseri olan kadınlarda metabolik sendromun üç komponentinin (Tip2 DM, dislipidemi, hipertansiyon) daha sık olduğunu tespit ettiler. Başka bir çalışmada ise meme kanseri rekürrensi bazalde metabolik sendromu olan kadınlarda daha yüksek (Hazard Oranı: 3.0 , 95% CI 1.2-7.1) bulunmuştur.

Metabolik sendromun komponentlerinin (viseral obezite, insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, düşük HDL-kolesterol düzeyleri, hipertansiyon) hepsi de artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Öne sürülen mekanizmalar ise ekstrasglandüler östrojen yapımı, azalmış sex hormon-bağlayıcı globülin dolayısıyla da artmış plazma serbest östrojen düzeyleri ile artmış insülin sentezinin hem normal hem neoplastik meme kanser epitelyal hücreleri üzerinde mitojenik etkiler yapmalarıdır.

Ayrıca metabolik sendromda artmış leptin seviyeleri söz konusudur. Leptinin insan meme kanseri hücreleri üzerinde uyarıcı etkileri deneylerle kanıtlanmıştır. Han ve arkadaşları, meme kanserli hastalarda açlık serum leptin düzeylerinin vücut kitle indeksine (VKİ) ve yaşa göre düzelttikten sonra bile kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettiler.

Dört vaka-kontrol, bir prospektif çalışmada azalmış adiponektin düzeyleri ile artmış meme kanseri riski arasında VKİ'den bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Kang ve arkadaşları da in vitro olarak serum düzeylerine benzer konsantrasyonlarda adiponektinin metastaz kapasitesi yüksek insan kanser hücrelerinde büyüme-yi baskıladığını ve apoptozizi artırdığını göstermiştir.

İnsülinin, hem SHBG düzeyini azaltıp serbest östradiol seviyelerini artırarak hem de aromataz aktivitesini artırıp östrojen biyosentezini artırarak meme kanser hücrelerinin çoğalmasını uyarılabileceğini dair çalışmalar mevcuttur.

Diğer bir hipotez de meme kanseri metabolik sendromun plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) siklusu üzerinden ilintili olabileceğine dairdir. Beaulieu LM ve arkadaşları, metabolik sendromun tümör mikroçevresinde PAI-1 sentezini uyardığını ileri sürmektedir. Metabolik sendromda artan adipositokinlerin (insülin, IGF-1, TNF- α , leptin) sadece meme adiposit ve endotel hücrelerinde değil, meme kanser hücrelerinde de PAI-1 ekspresyonunu değiştireceklerini ve invazyon ve metastazı artıracaklarını savunmaktadırlar.

2. Metabolik sendrom ve kolorektal kanser

Trevisan M ve arkadaşları 2001 yılında MS olan kadın ve erkeklerde ölümcül kolon kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalarını yayınladılar (RR=2.9). Başka bir çalışmada ise bazalde 3 ve daha fazla MS komponenti olanlar hiç komponenti olmayanlarla karşılaştırıldığında kolon kanseri için RR erkeklerde 1.78, kadınlarda ise 1.16 olarak tespit edilmiştir. Kolon kanseri olan 984 vakanın da değerlendirildiği "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC" çalışmasında yüksek bel-kalça oranının artmış kolon kanseri riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Dört prospektif kohort araştırmada da MS olan hastalarda kolorektal kanser riskinin 1.4-1.5 kat arttığı tespit edilmiştir. Patogeneizde özellikle hiperinsülineminin rolü olduğu öne sürülmektedir. Kolorektal kanser riski ile leptin, adiponektin ilişkisinin araştırıldığı çalışma sonuçları ise çelişkilidir.

3. Metabolik sendrom ve prostat kanseri

Metabolik sendrom, iki durumu ilişkilendiren verilerin azlığına rağmen, prostat kanseri etyolojisinde yeni ortaya çıkan hipotezlerden biridir. Üç prospektif çalışmadan Finlandiya'dan yayınlanan ikisinde MS ile prostat kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edilirken, Amerika'dan 6429 kontrol, 385 vakanın değerlendirildiği bir araştırmada MS olan hastalarda prostat kanseri için %23'lük risk azalması bulunmuştur. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
2. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer*. 2008 Jan;44(2):293-7
3. Cheng I, Stram DO, Penney KL, et al. Common genetic variation in IGF1 and prostate cancer risk in the Multiethnic Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jan 18;98(2):123-3
4. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2007 86: 867S-871S.
5. Diana Barb, Catherine J Williams, Anke K Neuwirth, and Christos S Mantzoros. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007 86: 858S-866S.
6. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1510-6.
7. Sinagra D, Amato C, Scarpilata AM, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2002 Mar-Jun;6(2-3):55-9.
8. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):236-8.
9. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev*. 2007 Sep;8(5):395-408.
10. Han C, Zhang HT, Du L, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in china. *Endocrine*. 2005 Feb;26(1):19-24.
11. Beaulieu LM, Whitley BR, Wiesner TF, et al. Breast cancer and metabolic syndrome linked through the plasminogen activator inhibitor-1 cycle. *Bioessays*. 2007 Oct;29(10):1029-38. Review.
12. Trevisan, Liu J, Muti P, et al. Insulin resistance and colorectal cancer mortality. Risk Factors and Life expectancy Research Group. *Cancer Epidemiology Biomarkers*.
13. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the EPIC. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:920-31.
14. Ann W Hsing, Lori C Sakoda, and Streamson C Chua, Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2007 86: 843S-857S

FRAMINGHAM SKORU YENİLENDİ! ŞİMDİ HANGİ RİSK SKORLAMASI KULLANILMALI?

MD, Hilal Maradit-Kremers

*Mayo Clinic, Department of Health Sciences Research Division of
Epidemiology Rochester, MN, USA*

Yaş, cinsiyet, artmış kan basıncı, dislipidemi ve diyabet kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörleridir. Bu risk faktörleri hastalarda genellikle hep birlikte bulunur ve kardiyovasküler riskini birkaç kat arttırır. Bu bulgulardan yola çıkarak kişilerin kardiyovasküler riskinin tahmin edilmesi için pek çok risk skorlaması geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilinen risk skorlaması Amerika'da geliştirilen Framingham risk skorlamasıdır. Bu skorlamalar genellikle belirli kardiyovasküler hastalıklara yöneliktir: mesela koroner kalp hastalığı, inme, perifer damar hastalığı ya da kalp yetersizliği. Bir risk faktörünün her bir kardiyovasküler olayla ilişkisi farklı olsa bile, risk faktörleri genelde aynıdır. Ayrıca, herhangi bir kardiyovasküler hastalığa yönelik risk faktörlerini tedavi edici önlemler diğer kardiyovasküler olayların riskini de azaltmaktadır. Bu nedenle Framingham araştırma grubu yeni bir global risk skorlaması geliştirmiştir (*Circulation. 2008;117:743-753*). Dr. Maradit-Kremers konuşmasında farklı risk skorlamalarını ve risk skorlamasının nasıl geliştirildiğini irdedecektir.



KADINLARIMIZDA METABOLİK SENDROM: NEDEN DAHA FAZLA? NASIL AZALTILABİLİR?

Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu

Sağlık Bakanlığı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul



Metabolik sendrom (MetS) hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. MetS sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere göre değişiklik göstermekle birlikte küresel bir artış göstermektedir. Birçok ülkede erişkin popülasyonda MetS sıklığı %20 ile %30 arasında değişmekte ancak bazı popülasyonlarda sıklık daha yüksek bulunmaktadır [1]. Epidemiyolojik çalışmalar Türk erişkinlerinde MetS sıklığının çok yüksek olduğunu ve giderek artma eğiliminde olduğunu göstermektedir [2,3]. Erişkin Türklerde Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) çalışmasında [2] Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP-III) [4] kriterlerine göre Türk erişkinlerinde MetS sıklığı kadınlarda %39.6, erkeklerde %28, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) [5] kriterlerine göre MetS sıklığı kadınlarda %51.1, erkeklerde %33.9 bulunmuştur. Bu sonuçlar Türk erişkinlerinin kadınlarda daha belirgin olmak üzere Güney Asyalılar, Meksikan kökenli Amerikalılar ve İranlılarla birlikte dünyanın en yüksek MetS sıklığının görüldüğü bir popülasyon olduğunu göstermektedir. METSAR çalışmasında [2] abdominal obezite sıklığı ATP-III kriterlerine göre kadınlarda %54.8, erkeklerde %17.2, IDF kriterlerine göre kadınlarda %73.8, erkeklerde %43.2 bulunmuştur. Bu bulgular Türk erişkinlerinde MetS sıklığının yüksek bulunmasında özellikle kadın cinsiyetteki abdominal obezite sıklığındaki ürkütücü artışın önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Genetik yatkınlığın yanı sıra dengesiz ve aşırı beslenmenin ve günlük yaşam aktivitesinde hareketliliği kısıtlayan teknolojik ürünlerin çağımızda obezitenin bir epidemi halini almasında etkili faktörler olduğu bilinmektedir [6]. Özellikle Türk kadınlarında obezite ve MetS sıklığının yüksek bulunmasında fizik aktivite düzeylerinin düşük olmasının ve ev toplantılarındaki kalorisi yüksek unlu ve şekerli ürünlerin fazla tüketilmesine neden olan ikram kültürünün önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Yaşam tarzı özelliklerinin ve eğitim düzeylerinin hem abdominal obezite hem de MetS sıklığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir [7]. Oğuz ve ark'nın [8] yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada sağlık çalışanlarında abdominal obezite sıklığı kadınlarda %10.6, erkeklerde

%19.1, MetS sıklığı kadınlarda %5.2, erkeklerde %12.7 bulunmuştur. Bu sonuçlar, genel olarak sağlık çalışanlarında özellikle kadın cinsiyetinde MetS ve abdominal obezite sıklığının epidemiyolojik verilere kıyasla düşük olduğunu ve bunda aktif çalışma ortamının ve sağlıklı yaşam bilincinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yardımcı sağlık personeline abdominal obezite ve MetS sıklığının doktor ve hemşirelere göre daha yüksek bulunması bu sonuçlar üzerinde eğitim düzeyinin de bir etkisinin olabileceği görüşünü desteklemektedir.

MetS'un önlenmesinde ve tedavisinde yaşam tarzının düzenlenmesinin en öncelikli ve etkili yaklaşım olduğu bilinmektedir [9]. Yeterli sürede, yoğunlukta ve sıklıkta yapılan uzun süreli fizik aktivitenin kilo kaybı ve vücut yağ dağılımı üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Diyabet Önleme Çalışması [10] ve Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması [11] bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde diyet ve orta-yoğunlukta bir fizik aktivite ile sağlanan kilo kaybının diyabet gelişimini sırasıyla %58 ve %65 azalttığını göstermiştir. Fizik aktivite ile MetS prevalansı arasındaki ilişkiyi araştıran ATTICA çalışmasında [12] hafif-orta yoğunlukta bir fizik aktivitenin hem erkek hem de kadınlarda MetS prevalansında anlamlı azalma sağladığını ortaya koymuştur. O çalışmada fizik aktivite ile Akdeniz diyetinin birlikte uygulanmasının tek başına diyet veya egzersize göre MetS sıklığında daha fazla düşme sağladığı gösterilmiştir.

Akdeniz diyeti gibi dengeli diyet modellerinin koroner kalp hastalığı ve farklı kanser türlerinin yanı sıra obezite, dislipidemi ve kan basıncı yüksekliği gibi metabolik bozuklukların sıklığında azalma ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Akdeniz diyeti sebze, meyve, baklagiller, zeytinyağı, ceviz, fındık, üzüm gibi liften, kompleks karbonhidratlardan ve tekli doymamış yağlardan zengin, doymuş yağlardan fakir bir diyetdir. Son yıllarda Akdeniz diyetinin vücut yağında azalmanın yanı sıra kan lipid profili (özellikle HDL kolesterol ve oksidize LDL kolesterolde), endotel fonksiyonu ve insülin direnci üzerinde olumlu etki gösterdiği, tromboz riskini azalttığı ve plazma homosistein düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. ATTICA çalışmasında [12] Akdeniz diyetinin yaş, cinsiyet, fizik aktivite, lipid ve kan basıncı düzeylerinden bağımsız olarak MetS gelişimini %20 azalttığını ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, MetS Türk erişkinlerinde kadınların yaklaşık yarısını erkeklerin yaklaşık üçte birini etkileyen epidemik bir durumdur. Bununla birlikte genel olarak halkımızda MetS ve obezite bilinci düşüktür. MetS tedavisinde hedef gelecekteki tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmaktır. Bunun için dengeli beslenme ve fizik aktivitenin artırılmasını içeren sağlıklı yaşam bilincinin tüm topluma yerleştirilmesi en akılcı ve acil bir çözüm gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300
2. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007 ; 61: 548-553
3. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285-292
4. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
5. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta-syndrome-definition.pdf>. Accessed August 24, 2005
6. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002; 10 (Suppl 2): 97S-104S
7. Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res*. 2005; 13: 608-614
8. Oguz A, Sagun G, Uzunlulu M, et al. Frequency and awareness of abdominal obesity in healthcare workers. This study was accepted for publication as a poster presentation in EAS, European Atherosclerosis Society 77th Congress, Istanbul, April 26-29, 2008 (Poster no: 461)
9. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al; on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of Lifestyle Intervention on the Occurrence of Metabolic Syndrome and its Components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008 Jan 9 [Epub ahead of print]
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; 346: 393-403
11. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350
12. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chryschoou C, et al. The Impact of Lifestyle Habits on the Prevalence of the Metabolic Syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004; 147: 106-112

OKUL ÇAĞINDA METABOLİK SENDROM: SORUNLAR, ÖNERİLER

Doç. Dr. Ayla Güven

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul



Metabolik sendrom (MetS), çoğunluğu şişman veya kilolu olan kişilerde görülen başlıca hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz metabolizması, LDL-C ve trigliserit (TG) düzeyinde artma, HDL-C düzeyinde azalma, hipertansiyon, inflamasyon ve trombotik olaylara eğilim ile karakterli kardiyovasküler riskler topluluğudur (1).

Tanım

IDF, altı yaşından büyük, şişman çocukların MetS yönünden araştırılmasını önermektedir. Altı-on yaş arasındaki çocuklarda, ailede MetS, tip 2 diyabet, lipid bozuklukları (TG de artma, HDL de azalma), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya şişmanlık gibi risk kriterlerine sahip kişiler varsa, bu çocukların MetS yönünde incelenmesi gereklidir. 10-16 yaş arası grupta, şişmanlıkla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisi de varsa MetS tanısı konulur (2):

- Trigliserit (TG) ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L),
- HDL-K ≤ 40 mg/dL (≤ 1.03 mmol/L),
- Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg
- Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L) veya tip 2 diyabetli ise

Onaltı yaşından büyük gençlerde yetişkinler için kullanılan MetS kriterleri geçerlidir.

Sıklık

Çocukluk çağında MetS'un tanımı ilk kez 2003 yılında ABD de, Cook ve ark (3) tarafından erişkin kriterlerinden yaşa uyarlanarak yapılmış ve normal gençler arasında %4, şişman gençler arasında %28 oranında MetS rastlanmıştır. Irklar arasında MetS farklılığı araştırılmış ve MetS'un en fazla Hispanik gençlerde (%30) sonra beyazlarda (%10.9) ve en az zencilerde (%2.5) rastlandığı gösterilmiştir (4,5). Yaşları 4-20 arasında olan vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre orta dereceli şişmanların %38.7, ciddi derecede şişmanların %49.7'inde MetS tespit edilmiştir (6).

İlkokul çocukları arasında karın tipi şişmanlık, TG'de artma, HDL-K'de azalma, kan basıncında ve açlık glikozunda artma temel alınarak, 7-9 yaş arası 375 çocukta yapılan bir çalışmada, kız ve erkek çocukların %5'inde MetS saptanmıştır. Bu çocukların %15'inde MetS'un iki kriterinin olduğu, %37'sinde kan basıncı yüksekliği olduğu saptanmıştır (7). Japon ilkokullarında yapılan çalışmada, 6-11 yaş arasında 471-çocuk çalışmaya alınmış, bunların 299'unda şişmanlık, 172'sinde fazla kiloluluk saptanmış. Şişman çocuklarda MetS sıklığı %17.7, kilolu çocuklarda %8.7 olarak bulunmuştur (8).

Ülkemizde okul çocukları arasında MetS, %2.3 bulunmuştur (9). Ülkemizde şişman çocuklar arasında MetS sıklığını belirlemek için yapılan çalışmalarda Samsun'da % 30.1 (kızlarda %26.1, erkeklerde 34.7%) (10), Kocaeli'nde %20 (11) ve Ankara'da %41.5(12) bulunmuştur. Tip2 diyabet ise 2-19 yaş arası 352 şişman çocukta %2.55 sıklıkta bulunmuştur (12).

Metabolik Sendrom ile İlişkili Sorunlar

MetS'un asıl nedeni şişmanlık olup, son 20 yıl içinde şişman çocuk ve yetişkinlerin sayısı tüm dünyada ve ülkemizde arasında katlanarak artmaktadır. Yapılan çalışmalar, şişmanlığın yol açtığı insülin direnci, hipertansiyon, glikoz toleransında bozulma, diyabet, lipid bozuklukları ve aterosklerotik kalp hastalığına eğilim gibi durumların yetişkinler kadar çocukları da etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle MetS'un ve yol açtığı bozuklukların neden olduğu kalıcı sakatlık ve ölümlerden korunma, şişmanlığın çocukluk çağında önlenmesiyle mümkündür.

Ailelere şişmanlıkla birlikte görülen tromboza eğilim, hipertansiyon, diyabet, karaciğer yağlanması, safra taşlarında artış, omental nekroz, uyku apnesi, enürezis nokturna, osteoartroz, pes planus, polikistik over hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklar anlatılmalı ve işin ciddiyetine inandırılmalıdır.

Metabolik Sendromun Tedavisi

Çocukluk dönemindeki MetS'un tedavisinde asıl olan şişmanlığın tedavisidir. Çocuğun yaşı, şişmanlığın derecesi ve beraberinde bulunan diğer hastalıklarda göz önünde tutularak kişiye özel tedavi planlanmalıdır. Aile ve çocuğa bakım verenler mutlaka tedavide rol almalıdırlar. Sık izlem yapılmalıdır. Kilo kazanmaya yol açan davranışlar, psikososyal ve sosyal durumlar araştırılmalıdır. Çocuğun ailesi ve çevresi de olaya katılarak beslenme değişimleri ve fiziksel aktivite artışı yapılmalıdır.

Şişmanlığın tedavisinde egzersizin arttırılması, beslenmenin planlanması, tıbbi tedavi ve cerrahi tedavi asıl tedavi yöntemleridir.

1- Egzersiz

Çocukluk döneminde şişmanlığın önlenmesi ailede başlayan okuldaki ve çevrede devam eden beslenme eğitimi ve egzersizle mümkündür. Çocukluk çağında aerobik egzersizin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle şişman çocuklarda yoğun egzersizin bu riski belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (13). Avustralyalı 9-15 yaş arasındaki çocuklarda vücut yağ yüzdesi fazla olan ve hafif egzersiz programı alanların, düşük yağ yüzdesi olup yoğun egzersiz programı alanlara göre artmış MetS skoruna sahip oldukları gösterilmiştir (14). Pedal çevirme şeklinde yoğun ve hafif düzeyde egzersiz yaptırılan 7-9 yaş grubu çocuklarda, yoğun egzersiz yapanların açlık glikoz, insülin düzeyleri ve insülin direnç kriterlerinin hafif egzersiz yapanlara göre belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (15). İnsülin direnç kriterleri açlık glikoz ve insülin düzeyindeki egzersiz yoğunluğuna göre olan bu farklılık çocuklar, vücut ağırlıklarına göre normal, kilolu ve şişman olarak ayrıldıklarında da değişmemiştir.

Beş yaşındaki kız ve erkek çocuklarda yapılan çalışmada, kızların vücut kitle indeksi, bel çevresi, cilt altı yağ dokusu, açlık insülin, trigliserit ve HOMA-IR düzeylerinin yüksek, HDL-K ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine kızların istirahat metabolik hızlarının erkeklerden düşük olduğu saptanmıştır (16). Bu çalışmada kız ve erkek çocuklarda 7 günlük egzersizin insülin direnci üzerine etkisiz olduğu görülmüş, ancak sürenin sonucu etkilemek için yetersiz olduğu vurgulanmıştır. İlginç bir bulgu da çalışma grubundaki çocukların doğum ağırlığı ile insülin direnci arasında ilişki saptanmasıdır (17). Ancak bu çocuklar arasında düşük doğum ağırlığı (DDA) ile doğanların sadece %2.5 olduğu bulunmuş ve yazarlar, intrauterin beslenme yetersizliği olanların doğumu takiben aşırı beslenmesinin insülin direnciyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Egzersiz ile serum glikozu azalır, insülin duyarlılığı artar, serum lipitleri normale döner, kan basıncı ve kardiyovasküler fonksiyon normale döner, kilo kaybedilir ve kişi kendini daha zinde hisseder. İstirahatta kan glikozunun yarısı beyin tarafından kullanılırken sadece %20'si kas tarafından kullanılır (18). Egzersiz süresince kas kan akımı ve enerji ihtiyacı artar. Kan glikozundaki azalma, insülinin baskılanmasına, insülin karşıtı hormonların artmasına neden olur. Sonuçta karaciğerde ve kasta glikojenoliz, karaciğerde glikoneojenez ve yağ dokusunda lipoliz artar. Egzersiz boyunca GLUT yapımı ve kas hücrelerine glikoz girişi artar. İstirahat sırasında iskelet kası enerjisini yağlardan sağlar. Egzersizin ilk dakikalarında enerji için kas hücresi içinde depolanmış ATP kullanılır. Devam eden egzersiz için enerji kas glikojeni ve kan

glikozu tarafından sağlanır. Egzersizin süresi uzadıkça glikoz yerine yağlar kullanılmaya başlanır. Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında glikoz enerji kaynağı olarak kullanılırken düşük yoğunluklu egzersizde yağlar asıl enerji kaynağıdır (19,20).

Egzersiz aile bireyleriyle birlikte yapılırsa kilo kaybı daha kolay olacaktır. Yaşları 8-16 arasında değişen 109 çocuk, aileleri ile birlikte çalışmaya alınmış, bu çalışmada 12 hafta boyunca çocuklar çeşitli spor aktiviteleri yaparken, ailelerine de tip 2 diyabet, hiperlipidemi gibi durumlar hakkında bilgi verilmiştir. Çocuk ve aileye ayrıca doğru beslenme eğitimi de verilmiş. Sonuçta yaşam şeklinin değişmesiyle ilgili bu çalışmanın şişmanlık, MetS ve insülin direnciyle ilgili antropometrik ve metabolik ölçümleri düzeltilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (21).

2- Beslenmenin Düzenlenmesi

Bir ile 3 yaş arasındaki çocukların günlük kalorisinin %30-40'ı yağlardan sağlanırken, bu oran 4-18 yaş arasındakilerde %25-35 olmalıdır. Karbonhidratlar (başlıca birleşik kh) tüm yaş grupları için günlük kalorisinin %45-65 olmalıdır. Bir ile 3 yaş arasında günlük kalorisinin %5-20'si, 4-18 yaş arasında %10-30'u proteinlerden gelmelidir. Yağlar %10 çoklu doymamış (mısır, soya, balık, pamuk), %10-15 tekli doymamış (zeytinyağ, fındık yağı, fıstık yağı), %5-10 doymuş (tereyağ, kaymak)'dan oluşmalıdır. Trans yağ içeren margarinerler, kızartma yapılmış yiyecekler tüketilmemelidir. Posalı gıdalar ve glisemik indeksi düşük gıdalar (yiyeceklerin şeker veya beyaz ekmeğe göre kan glikozunu yükseltme hızı) seçilmeli, basit karbonhidratlardan (sofra şekeri içeren marmelat, reçel, pekmez, şekerleme veya bal vb gıdalar) kaçınılmalıdır. Sadece kola ve benzeri içeceklerin kısıtlanması ve düşük glisemik indeksli karbonhidratlı beslenmeyle ergenlerde kilo kaybı saptanmıştır (22,23). Ekmek, kurubakliyat, bulgur vb kompleks karbonhidrat tercih edilmelidir. Hastaların yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alması sağlanmalıdır. Her gün en az 5 porsiyon sebze ve meyve, 3 porsiyon süt ürünleri ve 6 porsiyon tam buğday ürünü alması sağlanmalıdır. Tuz alımı sınırlandırılmalıdır (<6gr/gün).

3- Tıbbi Tedavi

Şişman çocuğun tetkiki sırasında bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci veya tip 2 diyabet saptanırsa çocuğa metformin başlanmalı ve takibe alınmalıdır.

Orlistat'ın kullanımı ergenlerde FDA onayı almıştır. Ancak orlistat kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur. Yağ emilimini azalttığı için yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonuna yol açabilir.

Hipotalamik obezitenin tedavisinde octreotit kullanılabilir. Doğumsal leptin eksikliğinde leptin verilebilir.

Serum LDL-K>160 mg/dL ise ergenlerde statin tedavisi verilmelidir. Şayet çocuğun ailesinde koroner kalp hastalığı olan varsa ve serum LDL-K>130 mg/dL ise statin başlanmalıdır.

4- Cerrahi Tedavi

VKİ>40 kg/m² olan ve uyku apnesi, tip 2 diyabet, psödotümör sebreli gibi ağır komplikasyonları olan ergenlerde uygulanabilir. VKİ>50 kg/m² olanlarda hipertansiyon, dislipidemi gibi daha az önemli bulgular olsa bile yapılmalıdır. Kilo kaybının sağlanması ve morbiditeyi önlemek için gastrik by-pass sık uygulanan bir yöntemdir. Mutlaka deneyimli kişilerce yapılmalıdır.

Şişmanlığın Önlenmesi

1- Toplum temel alınarak

Şişmanlığın önlenmesi hayatın ilk yıllarında başlamalıdır. Çocuklar bebeklik dönemlerinden başlayarak yaşlarına ve ihtiyaçlarına göre beslenmelidir. Tüm çocukların, kesin kontrendikasyon yoksa hayatlarının ilk iki yılında anne sütü alması ve böylece ileride gelişebilecek şişmanlıktan korunması sağlanmalıdır. İlk altı ay sadece anne sütü ile besleme ne yazık ki halen %17 kadar düşük orandadır (24). Ek gıdaya alıştırma dönemi ve takibinde hiçbir şekilde basit şekerler (glikoz, sükröz, früktoz) bebeklere verilmemelidir.

Oyun çağı çocukluğu hızlı büyüme, gelişme ve öğrenme dönemidir. Bu dönemde kilo alımı önlenmelidir. Bu dönemde çocuğun her 2 cm'lik boy kazanımı için 1 kg alması idealdir. Çocuğun aldığı kaloringin harcadığından fazla olması kilo almasına neden olacaktır. Çocuğun beslenme eğitimi için be dönemde aileye ve okul öncesi eğitim veren kişilere önemli görevler düşmektedir. Çocuğun bol meyve, sebze (5 porsiyon) ve lifli gıda almaya alıştırmalıdır. İki yaşından sonra yağsız süt ürünleri verilebilir. Yemeklerin evde hazırlanması ve sofrada yenilmesi, günlük fiziksel aktivitenin artırılmalı ve televizyon seyretme (en fazla 2 saat /gün) gibi hareketsizliğe izin verilmemelidir. Bu alışkanlık süt çocukluğu ve oyun çağı çocuklarında da devam etmelidir. Çocuğa bakım veren anne, büyükanne veya bakıcı ısrarla basit şeker içeren yiyecekleri (şekerleme, sofa şekeri, çikolata, marmelat, reçel vb) vermekten kaçınmalıdır. Hızlı yenen gıda satılan yerlerde çocukların doğum günü gibi özel kutlamaları yapılmamalıdır. "Hamburger, kola, cips, çikolata" vb yiyeceklerle çocuk ödüllendirilmemelidir.

Eğitim müfredatında egzersiz ve beslenme eğitimi verilmesi, okul yemek içeriğinin sağlıklı gelişime izin verecek şekilde hazırlanması, satış yapan makinelerin okullara sokulmaması, kantinlerin denetlenmesi ve okul sonrası programlar şişmanlığı önlemede okul çağı döne-

minde yapılabilecek önlemlerdendir. Okul çocuklarında, beden eğitimi ders saatleri arttırılmalıdır. Ülkemizde halen 1-2 saat spor dersi vardır. Bu saatler mutlaka arttırılmalıdır. Çocuğun gerçek hastalığı dışında “rapor” olarak beden eğitimi dersinden muaf olması önlenmelidir. Ayrıca çocuğun spor takımlarına girmesi teşvik edilmelidir (Spor yapan çocuklara fazladan puan verilebilir).

Okullar çocukların günlük kalorilerinin neredeyse yarısını aldıkları yerler olduğundan, okul kantinleri mutlaka denetim altına alınmalıdır. Okul kantinleri okul aile birliklerince işletilmeli, çocuklara sağlıklı yiyecekler (süt, ayran, taze meyve, peynir, tam buğday ekmeği vb) sunulmalıdır. Tüm gün eğitim veren okullarda yemekler okul tarafından hazırlatılmalı veya çocuğun çantasına evde hazırlanan yiyecekler konulmalıdır. Çocuğun öğle yemeğinde hazır, hızlı yenilen yiyecekler tüketmesi önlenmelidir. Okullara bozuk para ile çalışan ve “boş gıda” adı verilen, kola, cips, şekerleme makinelerinin konulmaması, konulanların kaldırılması gereklidir. İmkân varsa okul çıkışında çocuğun haftada 3-4/gün, 1-2 saat spor yapması sağlanmalıdır.

Okullarda şişmanlığın yol açacağı hastalıklar hakkında film gösterimi yapılmalı, bu konuda ücretsiz broşürler hazırlanıp sınıflarda dağıtılmalıdır.

Hızlı hazırlanan gıdalar, kola, cips, sosis, salam vb yiyeceklerin reklamlarının yapılması ve bu yiyeceklerin satılmasını arttırmak için kampanya düzenlenmesi engellenmelidir. Hızlı hazırlanan gıdalar, kola ve cips gibi yiyecekler hiçbir şekilde özendirme malzemesi yapılmamalı ve satın alınan herhangi bir şey yanında “hediye” olarak verilmemelidir. Radyo ve televizyonda yer alan yiyecek ve içecek reklamlarının çocukların televizyon seyrettikleri saatlerde yayınlanması yasaklanmalıdır.

Özellikle Milli Eğitim Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı okul çocuklarının beslenmesi ve daha fazla spor yapabilmesi için ortak çalışmalar yapılmalıdır.

2- Kişi temel alınarak

Beslenmenin düzenlenmesi şişmanlığın azaltılmasında temel işlevlerdendir.

Beslenme planı yapılmadan aile ve çocukla konuşulup, çocuğun bir günde ne kadar kalori aldığı ve ne kadar harcadığı saptanmalıdır. Aileler, özellikle anneler çocuklarının aslında fazla yemek yemediğini ama şişmanladığını ısrarla söylerler. Şişmanlığın sebep olduğu tüm hastalıklar aileye anlatıldığında bu ısrar genellikle kırılmaktadır. Çocuğun günlük aldığı kalori belirlenebilirse, haftalık olarak %5-10 oranında kalori miktarı azaltılıp, günlük alması gereken en az kaloriye inilmelidir.

Şayet çocuğun aldığı kalori belirlenemiyorsa o zaman alması gereken en az kalori belirlenip çocuğa buna uygun altı öğünde beslenme planı hazırlanmalıdır. Lipit düzeyi yüksek olanlarda düşük kolesterolü diyet önerilmelidir.

Çocuğa bakım veren kişiler ve okul öncesinde eğitim veren kuruluşlar (kreş, anaokulu) çocukların her gün düzenli şekilde egzersiz yapmasını (top oynama, koşmaca vb) sağlamalıdır. Özellikle şişman çocuklara oyun şeklinde egzersiz yaptırılmalı, çocuk egzersizi eziyet olarak algılamamalıdır.

Kola, gazoz, hazır meyve suları, ketçap, mayonez, çikolata ve benzer şekerli gıdalar, patates veya mısır cipsi, sosis, salam, patates kızartması gibi yüksek kalorili yiyeceklerin eve getirilmemesi ve tüketilmemesi gereklidir. Anne babalara yemek alışkanlığının değişmesinin ailece yapılması gerektiği özellikle vurgulanmalıdır.

Yemek yerken ikinci bir işle uğraşılmalıdır (televizyon seyretmek, bilgisayar oyunu, gazete okuma, ders çalışma vb). Lokmalar küçük olmalı, uzun süre çiğnenmelidir. Her lokmadan sonra çatal ve kaşık elden bırakılmalıdır. Yemekler küçük tabaklarda, salatalar büyük tabaklarda sunulmalıdır. Bol su içilmelidir.

Çocuk okul dışında da yaşam tarzını değiştirerek, egzersizi yaşamının bir parçası yapmalıdır. Örneğin mümkün olan her yere yürümeli, merdiven kullanmalı, televizyon ve bilgisayarla geçireceği saatler kısıtlanmalıdır. Haftada 3-5 gün olacak şekilde, yürüyüşün süresi çocuğun yaşına göre 20-30 dakika/gün ile başlanıp 60 dakika/gün kadar çıkılmalıdır. Yürüyüş, her yerde kolaylıkla ve ücretsiz yapılabileceğinden ailenin maddi imkânsızlık bahanesine sığınmasını da ortadan kaldıran en kolay ve en güzel egzersizdir. Orta tempoda yapılan yürüyüş ile vücut yağlarının yanması daha kolaylaşacak, çocuk daha rahat kilo verecektir.

Yaşıtları tarafından alay edilen, isim takılan şişman çocuk ve gençlerde kilo verememe korkusuna sıklıkla rastlanır. Bu nedenle sıklıkla doktora gelmek bile istemezler. Aileleri tarafından zorla getirilirler. Bu durumdaki çocuklara psikolojik danışmanlık verilmelidir. Çocuğun kilo kaybetmesinin uzun süre alacağı, hem çocuğa hem de aileye anlatılmalıdır. Çocukların aylık en fazla 2 kg kaybetmesine izin verilmeli, hızlı kilo verdiği zaman beslenme yetersizliği gelişebileceği ve ruhsal sorunlara yol açabileceği belirtilmelidir.

Sonuç olarak şişmanlığın erken yaşta toplum düzeyinde önlenmesiyle ilerde şişmanlığın yol açtığı hastalıklara sahip erişkin sayısının azalacağı ve ülkelerin bedensel ve ruhsal sağlığı yerinde insanlar ile kalkınmışlığı yakalayacağı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association .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;109:433-438.
2. Zimmet P,Alberti G,Kaufman F,Tajima N,Silink M,Arsanian S,Wong G,Bennett P,Shaw J, Caprio S;IDF consensus group. The metabolic syndrome in children and adolescents- the IDF consensus report. Pediatric Diabetes 2007;8;299-306.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:821-827.
4. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. Current Diabetes Reports 2004;4:53-62.
5. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2004 Oct 19;110(16):2494-2497
6. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Eng J Med 2004;350:2362-2374.
7. DuBose KD, Stewart EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE.Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. Acta Paediatr. 2006;95:1005-11.
8. Yoshinaga M, Tanaka S, Shimago A, Samesshima K, Nishi J, Nomura Y, Kawano Y, Hashiguchi J, Ichiki T, Shimizu S. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. Obesity Research 2005;13:1135-1140.
9. Çizmecioğlu FM, Etiler N, Erdönmez D, Hamzaoğlu O, Hatun Ş. Kocaeli ili okul çocuklarında metabolik sendrom prevalansı: toplum tabanlı araştırma. XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 103, Konya, 2006.
10. Güven A,Özgen T,Güngör O,Aydın M, "Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome in Turkish Children," 1st International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome.Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease" Berlin, April 13-16, Book of Abstracts 33,2005.
11. Çizmecioğlu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş.Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi,307,Malatya, 2004.
12. Şen Y, Kandemir N, Alikashiçoğlu A, Gönç N,Özön A, Yordam N. Obez çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom sıklığı. X.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi,177,Ankara, 2005.
13. DuBose KD, Eisenmann JC, Donnelly JE.Aerobic Fitness Attenuates the Metabolic Syndrome Score in Normal-Weight, at-Risk-for-Overweight, and Overweight Children. Pediatrics. 2007;120:e1262-e1268
14. Eisenmann JC, Welk GJ, Ihmels M, Dollman J. Fatness, fitness,and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents. Med Sci Sports Exerc. 2007;39:1251-1256
15. Eisenmann JC, DuBose KD, Donnelly JE. Fatness, fitness, and insulin sensitivity among 7- to 9-year-old children. Obesity 2007;15:2135-2143.
16. Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, Wilkin TJ. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The programming hypothesis revisited-The EarlyBird Study (Early Bird 6). Pediatrics 2004;113:82-86.

17. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds. *Diabetes* 2002;51:3468-3472.
18. Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes, exercise, and atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1992;15:1787-93.
19. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration *Am J Physiol* 1993; 265: E380-E391.
20. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women *J Appl Physiol* 2000; 88: 1707-1714.
21. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, Kaufman FR. Improvement in Risk Factors for Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight Youth Who Are Treated With Lifestyle Intervention. *Pediatrics* 2006;117:e1111-e1118
22. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297:20-92-102.
23. Ebbeling CB, Feldman HA, Osgania SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of Decreasing Sugar-Sweetened Beverage Consumption on Body Weight in Adolescents: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Pediatrics* 2006;117:673-680
24. Reidy K, Karwe V, Devaney B. Feeding infants and toddlers study: Improvements needed in meeting infant feeding recommendations. *J Am Diet Assoc* 2004;104:s31-s37

GENEL BİLGİLER

GENEL BİLGİLER



GENEL
BİLGİLER



SEMPOZYUM TARİHİ

9 Nisan – 13 Nisan 2008



SEMPOZYUM YERİ

Su Sesi De Luxe Resort & Spa

Belek / Antalya

Web Sitesi: www.susesihotel.com

Antalya şehir merkezine 60 km, havalimanına sadece 40 km mesafede Belek'te yer almaktadır.



YAKA KARTI

Sempozyum süresince tüm bilimsel ve sosyal aktivitelerde yaka kartı bulundurulmalıdır.



SEMPOZYUM DİLİ

Türkçe (Eş zamanlı simultane tercüme yapılacaktır.)



FUAYE

10 Nisan – 13 Nisan , 2008

Sempozyum kaydı gereklidir.

İlaç ve gıda firmaları katılacaktır.



KATILIM BELGESİ

Tüm katılımcılara katılım sertifikaları 13 Nisan 2008 tarihinde dağıtılacaktır.

DESTEKLEYEN FİRMALAR

 Abbott A Promise for Life	ABBOTT
 ABDİ İBRAHİM	ABDİ İBRAHİM
 aris ali raif ilaç sanayi	ALİ RAİF
 AstraZeneca KARDİYOLOJİ	ASTRA ZENECA
 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	BAYER
 bilim	BİLİM İLAÇ
 Boehringer Ingelheim	BOEHRINGER INGELHEIM
 eczacibasi	ECZACIBAŞI İLAÇ
 gsk GlaxoSmithKline	GLAXO SMITH KLINE
 MESİTAŞ Merkez Sağlık Gereçleri İth. İhr. San. ve Tic. A.Ş.	MESİTAŞ
 MERCK SHARP & DOHME	MERCK SHARP & DOHME
 NOBEL	NOBEL
 NOVARTIS	NOVARTIS
 novo nordisk	NOVO NORDISK
 SANDOZ	SANDOZ
 sanovel	SANOVEL
 SOLVAY	SOLVAY
 Kalbim Benecol	ÜLKER-KALBİM BENECOL

SOSYAL AKTİVİTELER

KAHVE MOLASI



Fuaye / Stand Alanı

10 Nisan Perşembe	14:45 – 15:00 16:15 – 16:30 17:45 – 18:00
11 Nisan Cuma	10:30 – 11:00 14:45 – 15:00 16:15 – 16:30
12 Nisan Cumartesi	10:30 – 11:00 14:45 – 15:00 16:15 – 16:30

ÖĞLE YEMEĞİ



Su Sesi De Luxe Resort Ana Restaurant

10 Nisan Perşembe	12:00 – 13:30
11 Nisan Cuma	12:15 – 13:30
12 Nisan Cumartesi	12:15 – 13:30

AÇILIŞ KOKTEYLİ



Su Sesi De Luxe Resort Convention Center- Ana Toplantı Salonu ve Fuaye

10 Nisan Perşembe	19:00
-------------------	-------

AKŞAM YEMEĞİ



Katılımcılar akşam yemeklerini konakladıkları otelin Ana Restaurantında alacaktır.

10 Nisan Perşembe	18:30 – 20:00
11 Nisan Cuma	18:30 – 20:00

GALA GECESİ



Su Sesi De Luxe Resort Convention Center- Ana Toplantı Salonu

12 Nisan Cumartesi	20:00
--------------------	-------



ANTALYA

Antalya ili Türkiye’de bugüne kadar bilinen en eski yerleşimlerin bulunduğu illerimizden biridir. İl merkezinin kuzeybatısında 20 km mesafede bulunan “Karain Mağrası”nda yapılan kazılarda M.Ö 220 bin yılından bugüne kadar kesintisiz bir uygarlığın varlığı ortaya çıkarılmıştır. Tarihi eser ve kalıntıların adeta açık hava müzesi gibi geniş bir alana dağıldığı ilimizde tarih öncesi Roma, Bizans, Selçuklu ve Osmanlı İmparatorluğuna ait izler yan yanadır. Birinci Dünya Savaşı sonuna kadar Osmanlı İmparatorluğu’nun bir sancağı olan Antalya, Sevr Antlaşmasından sonra kısa bir süre İtalyan işgali görmüş ve Cumhuriyet döneminde de vilayet haline gelmiştir.

Akdeniz Bölgesinin batı kesiminde yer alan Antalya’da Toros Sıradağları ilin kara sınırlarını meydana getirmektedir. İl güneyinde Akdeniz, doğusunda İçel, Karaman ve Konya, kuzeyinde Isparta ve Burdur, batısında ise Muğla illeri ile çevrelenmektedir. Antalya ili Akdeniz iklimi içinde mütalaa edilmekte ise de etkilerinin denizden uzaklaştıkça ve yükseklik arttıkça azaldığı görülmektedir.

