

# **Metabolik Sendrom Tedavisinde Klinik Hedefler**

Dr. Kadriye Altok Reis  
Gazi Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı  
15.05.2009

# Metabolik Sendrom

- Abdominal obezite,
- Hiperglisemi,
- Dislipidemi,
- Hipertansiyon

# Metabolik sendrom tanımlaması

Parametre	NCEP ATP III 2005	IDF 2005
Gerekli		Bel çevresi erkeklerde $\geq 94$ cm, kadınlarda $\geq 80$ cm*
Belirteç sayısı	$\geq 3$	Ve $\geq 2$
Glukoz	100 mg/dL veya diyabet tanısı	100 mg/dL veya diyabet tanısı
HDL Kolesterol	$\text{♂} < 40 \text{mg}$ , $\text{♀} < 50 \text{mg}$ veya $\downarrow$ HDL nedeniyle tedavi alıyor	$\text{♂} < 40 \text{mg}$ , $\text{♀} < 50 \text{mg}$ veya $\downarrow$ HDL nedeniyle tedavi alıyor
Trigliserit	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya $\uparrow$ trigliserit nedeniyle ilaç tedavisi	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya $\uparrow$ trigliserit nedeniyle ilaç tedavisi
Obezite	Bel çevresi erkeklerde $\geq 102$ , kadınlarda $\geq 88^*$	
Hipertansiyon	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya Ht için ilaç tedavisi alma	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya Ht için ilaç tedavisi alma

NECP: National Cholesterol Education Program; IDF: International Diabetes Federation

\* Çinli, Japon ve Güney Asyalılarda bel çevresi erkeklerde  $\geq 90$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm

# MS Tanı Kriterleri (TEMĐ)

## Met Send Çalışma Grubu, 2007

- **Aşağıdakilerden en az biri;**

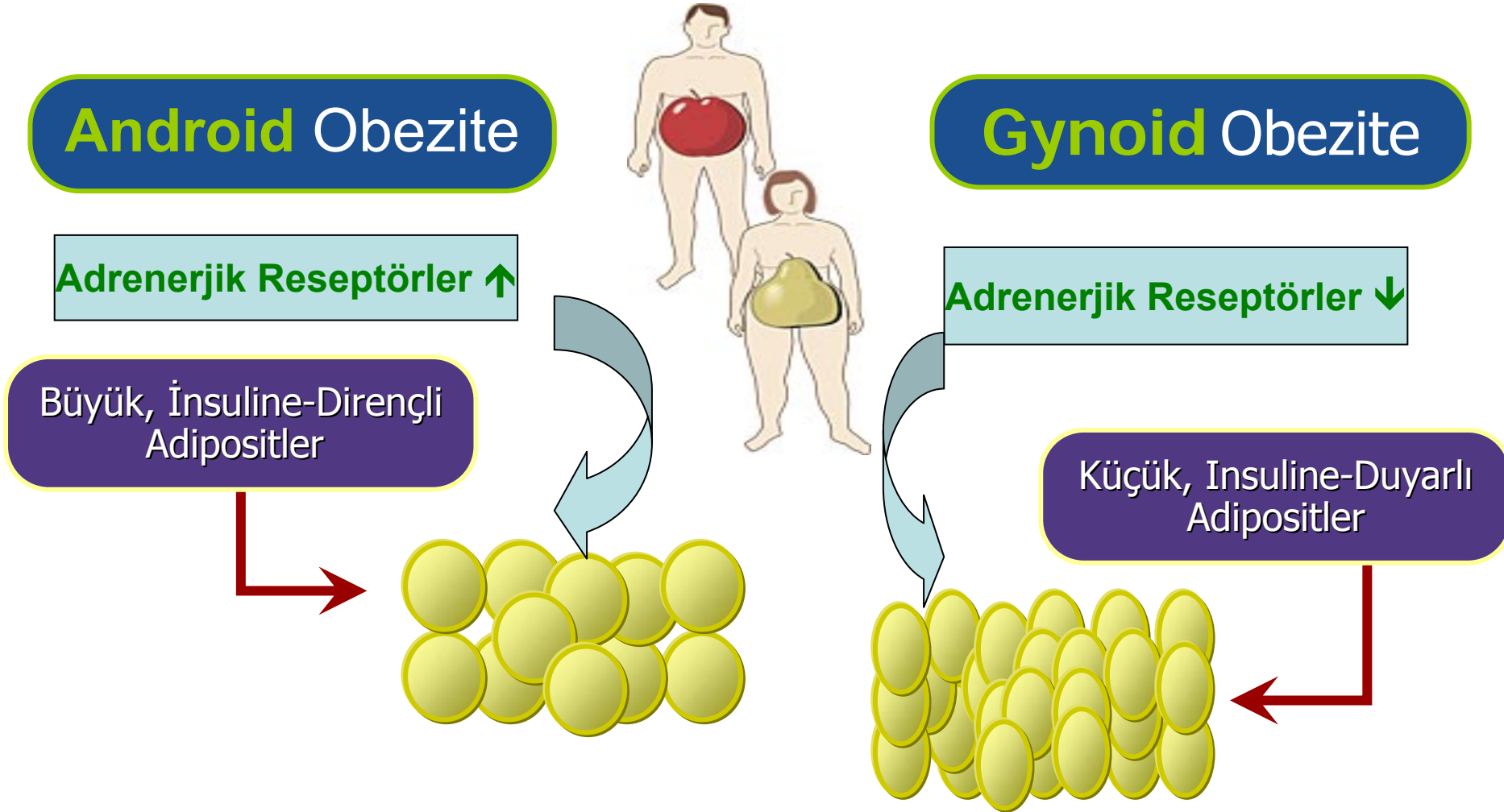
- **Diabetes mellitus veya**
- **Bozulmuş glukoz toleransı**
- **veya**
- **İnsülin direnci**

- (Öglisemik ins klemp, pahalı ve zahmetli önerilmiyor. HOMA indeksi 2.7 den yüksek olanlar....açlık insXaçlık plz glukoz/405)

- **Aşağıdakilerden en az ikisi**

- **Hipertansiyon (130/85 üzeri veya antihipertansif kullanmak)**
- **Dislipidemi(TG>150, HDL: E:<40, K:<50 mg/dl)**
- **Abdominal obezite: VKİ>30 veya bel çevresi E:>94 mm, K: >80 cm)**

# Abdominal ve Periferik Obezite



# Metabolik Sendrom ?

## En az biri

- DM
- BGT
- İnsülin direnci

## En az ikisi

- Ht >130/85 mmHg
- Dislipidemi

TG>150,

HDL: E:<40, K:<50 mg/dL

- Abdominal obezite:

VKi>30

bel çevresi E:>94 mm, K: >80 cm)



**Genetik Etkiler**

**Çevresel Etkiler**

**İnsülin Rezistansı  
+  
Hiperinsülinemi**

**Glukoz Metabolizması**

**Ürik Asit Metabolizması**

**Dislipidemi**

**Hemodinamik**

**Hemostatik**

**PKOS**

**± Glukoz İntoleransı**

**1.↑ Ürik asit  
2.↓ Üriner Ürik Asit klirensi**

**1.↑ TG  
2.↑ Postprandial lipemi  
3.↓ HDL- kolesterol  
4.↓ LDL çapı**

**1.↑ SSS aktivitesi  
2.↑ Sodyum retans  
3.↑ kan basıncı  
4. Hiperfiltrasyon**

**1.↑ PAI 1  
2.↑ Fibrinojen**



**K K H, Ht, NA steatohepatit, Proinflamatuvar ve protrombotik süreç, İnme ,FSGS, KBY**

# Metabolik Sendrom ve Böbrek

- **Mekanik etki**
  - Glomerüler hiperfiltrasyon
- **Metabolik Etkiler**
  - İnsülin direnci,
  - İnflamasyon
  - Hipertansiyon
  - Hiperlipidemi
  - Mikroalbuminüri

**RENAL HASAR**

## Proteinürili obez hastalarda

- Diyet ile orta derecede kilo kaybı (  $\%4.1 \pm 3$ ) proteinüride  $\% 30$  azalma ve GFR'nin sabit kalması,
- Diyet alışkanlıklarını devam ettiren kontrol grubu hastalarında anlamlı GFR  $\downarrow$  ile birlikte vücut ağırlığı ve proteinüri  $\uparrow$  izlenmiştir.

*Am Soc Nephrol 2001;12:231*



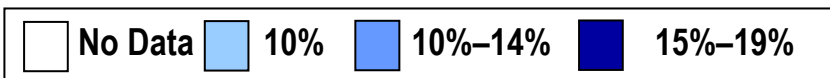
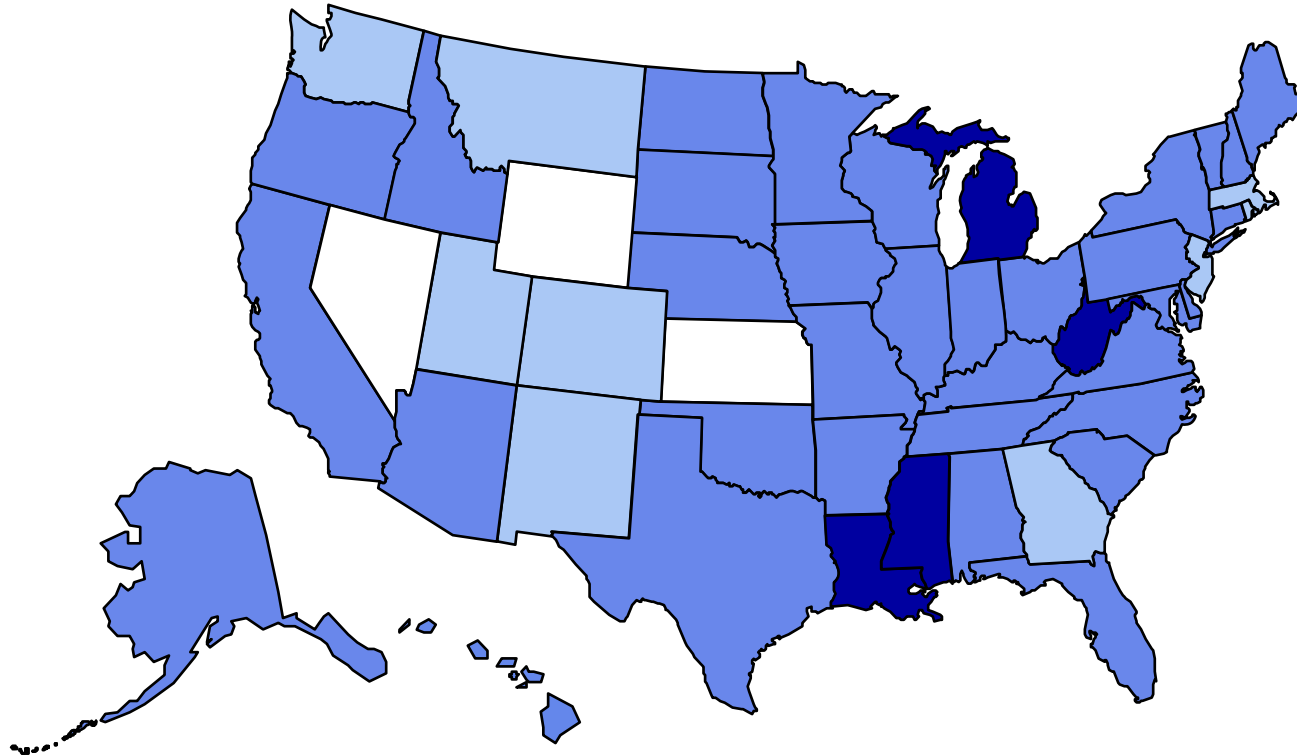




# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

## BRFSS, 1991

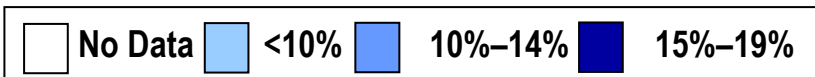
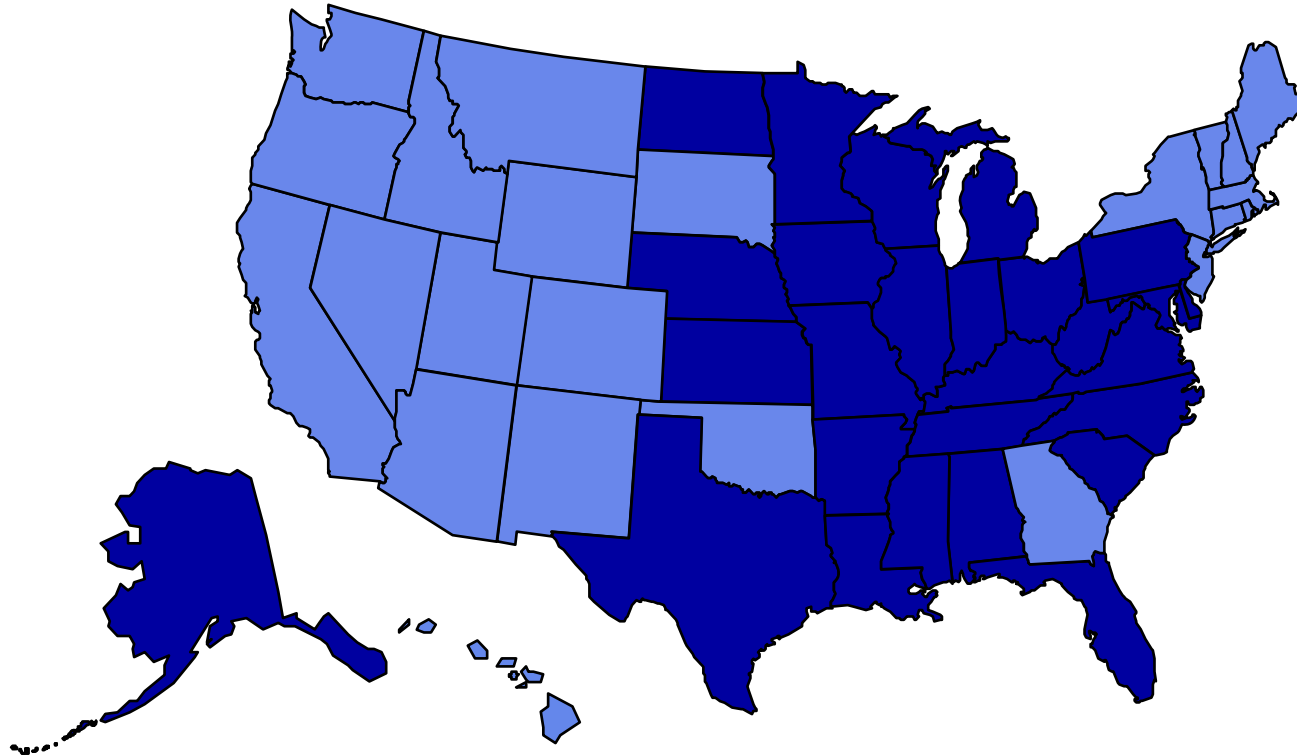
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

BRFSS, 1995

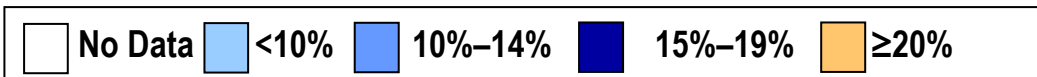
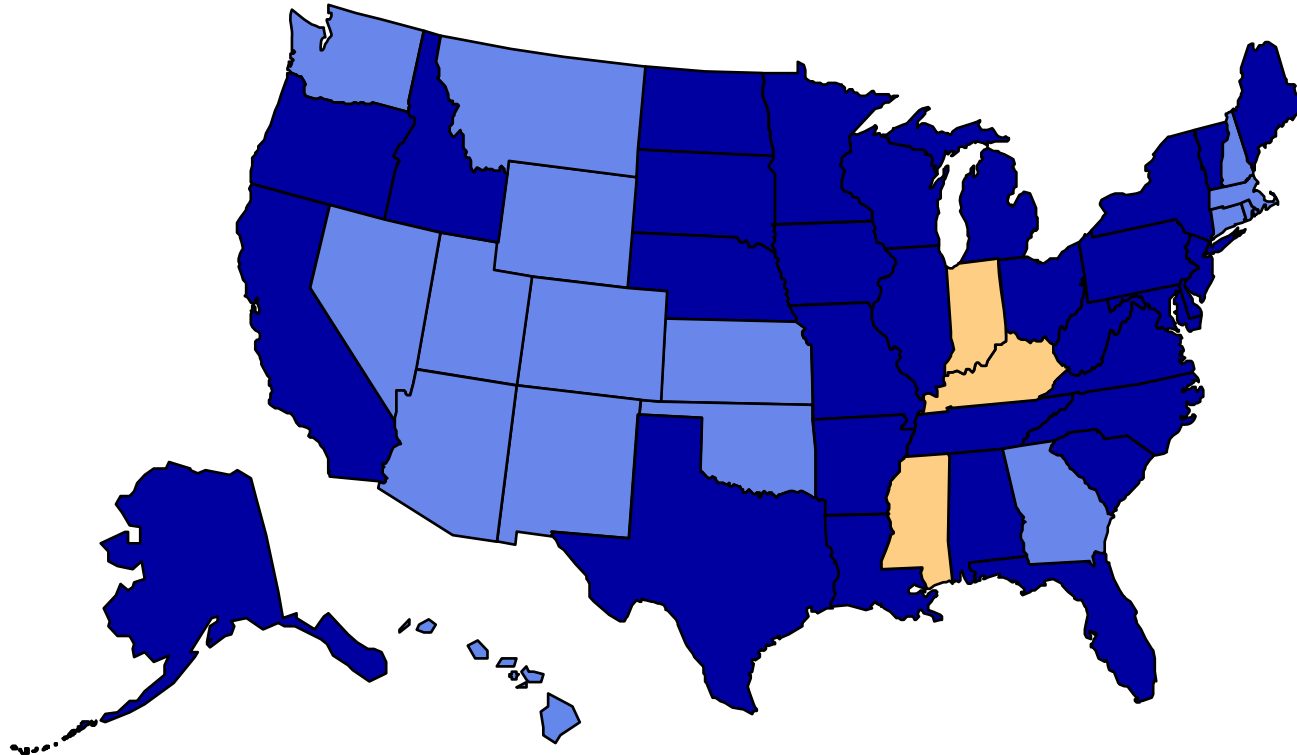
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

BRFSS, 1997

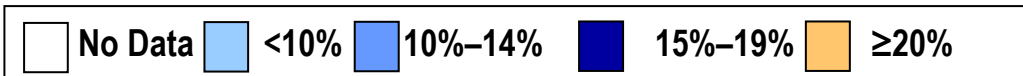
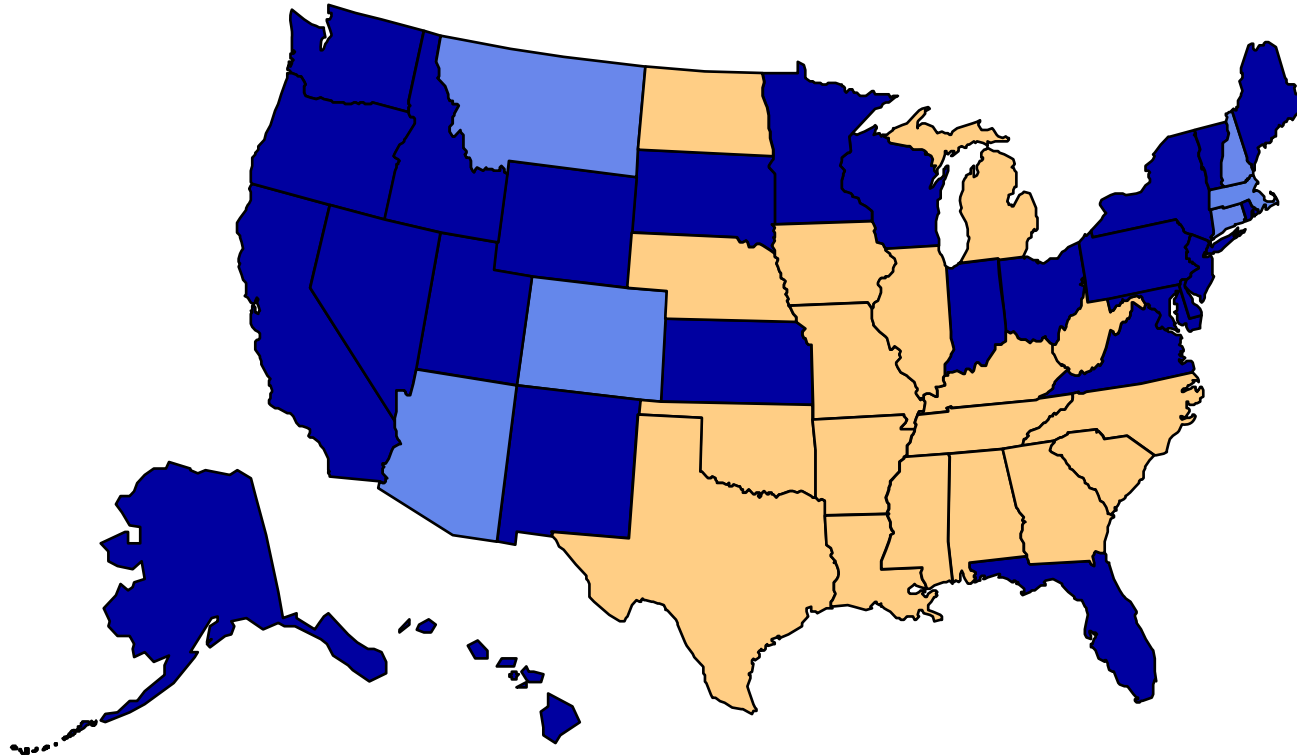
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

BRFSS, 1999

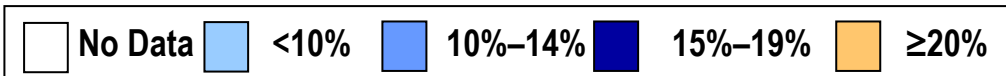
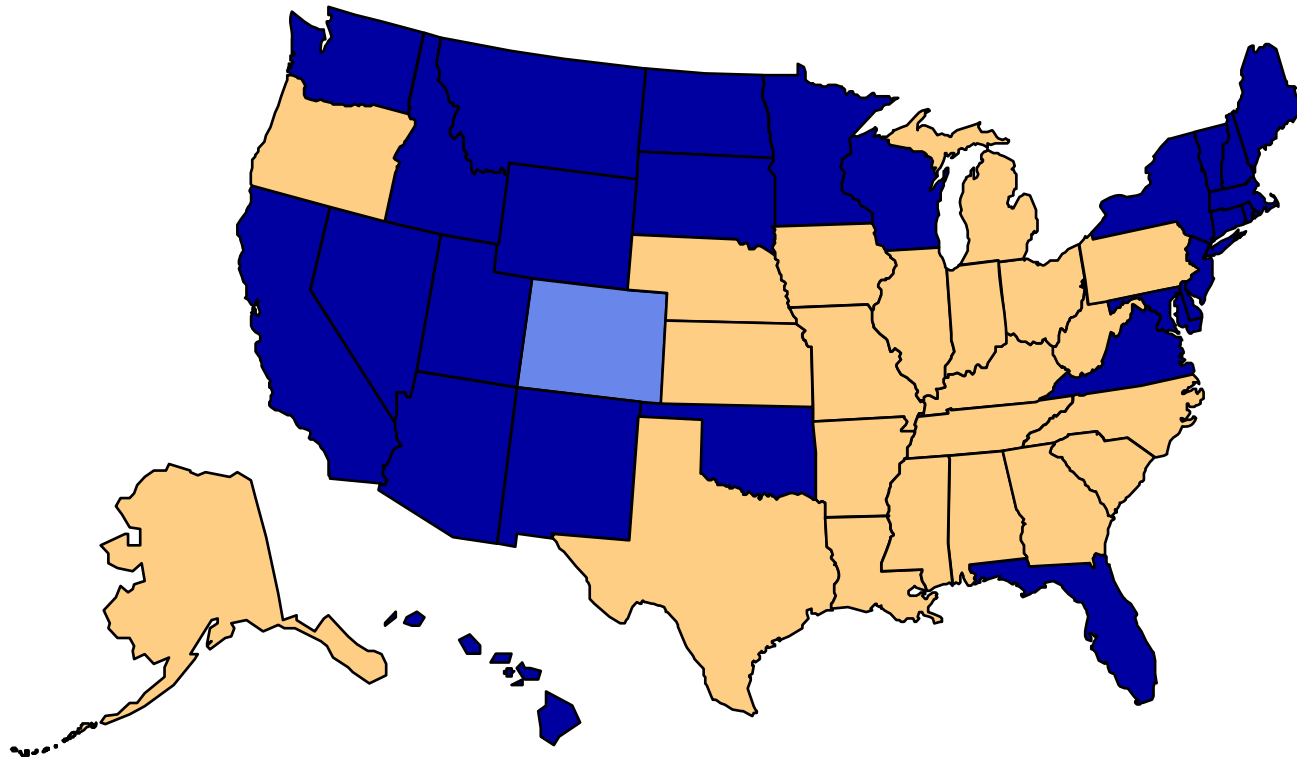
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

BRFSS, 2000

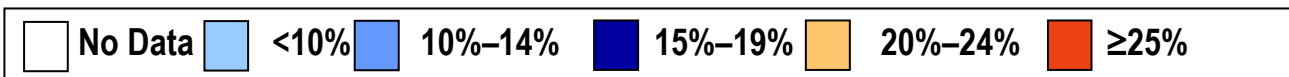
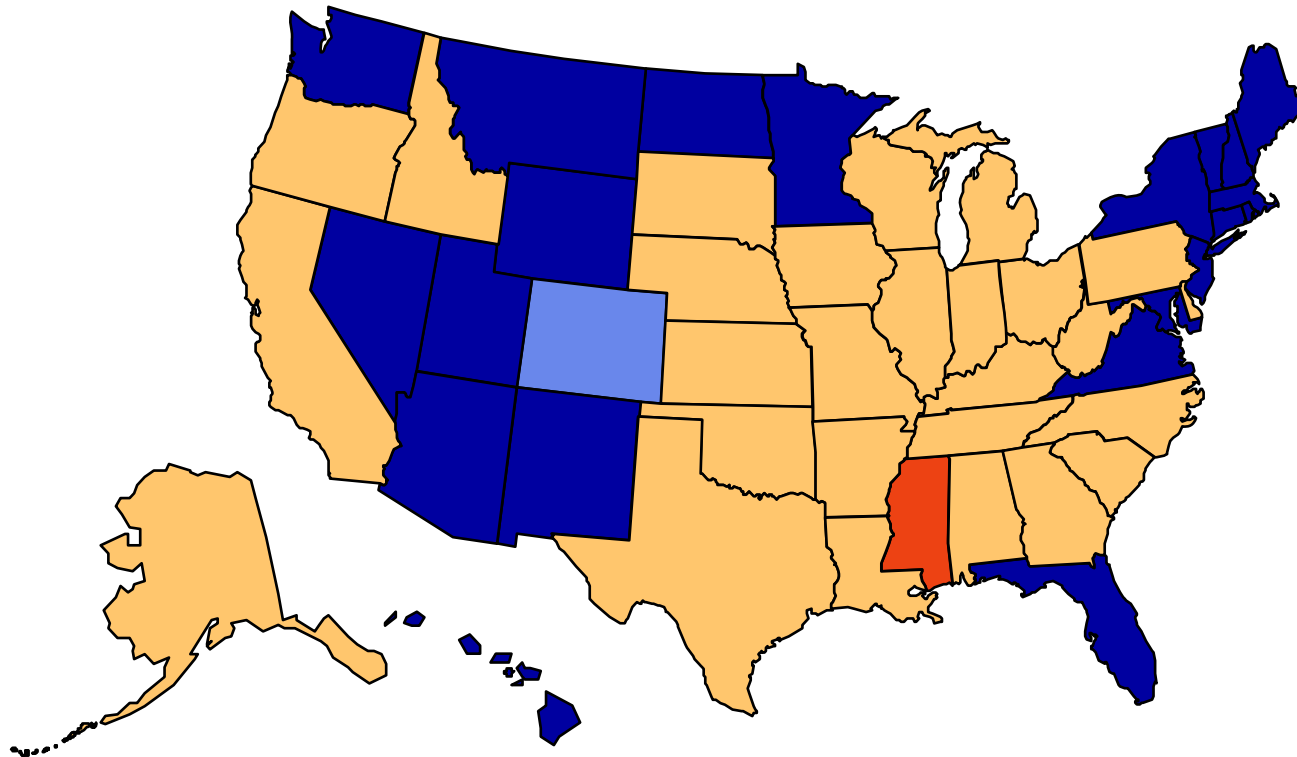
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

BRFSS, 2001

(\*BMI  $\geq 30$ )



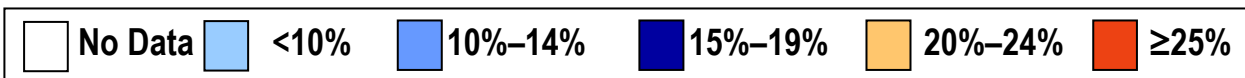
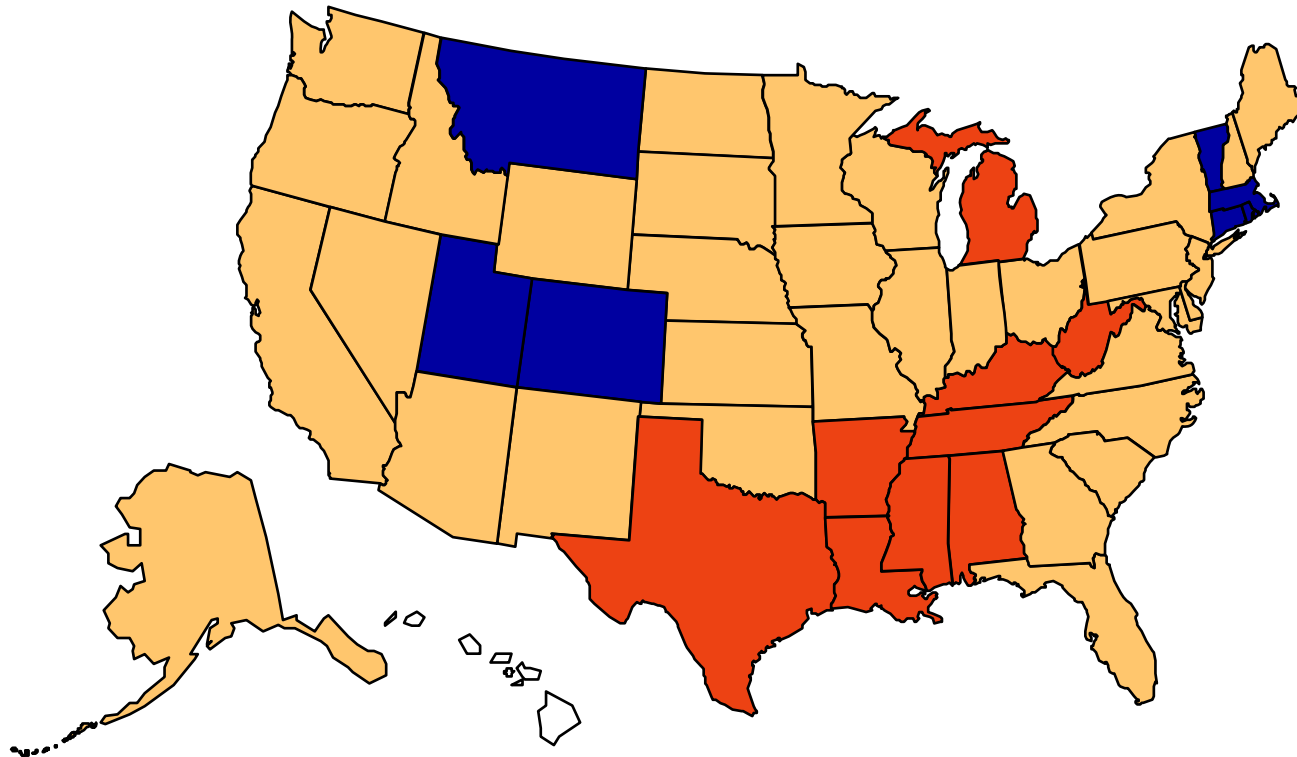




# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

BRFSS, 2004

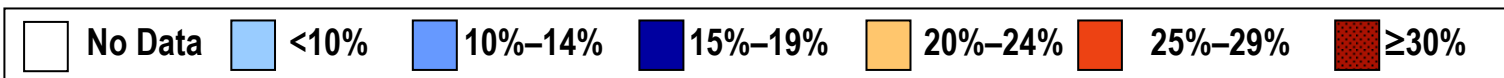
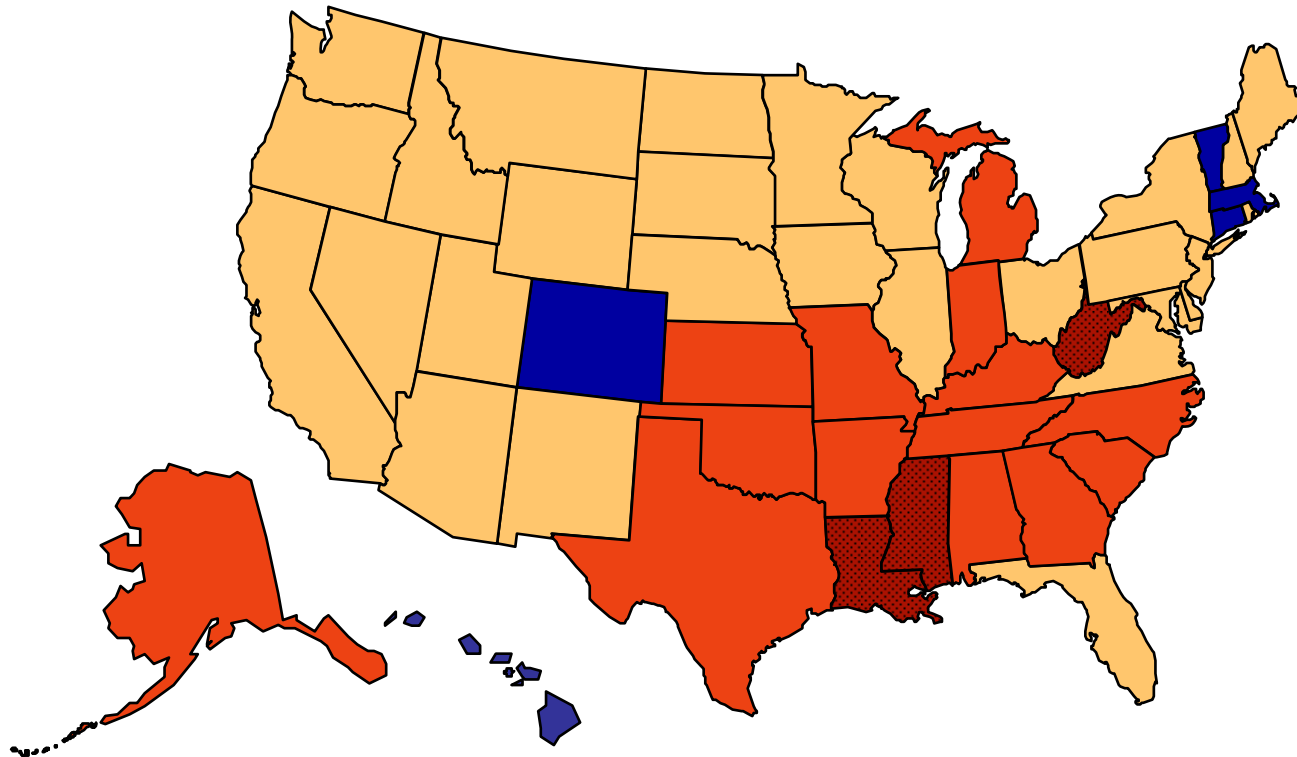
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

## BRFSS, 2005

(\*BMI  $\geq 30$ )

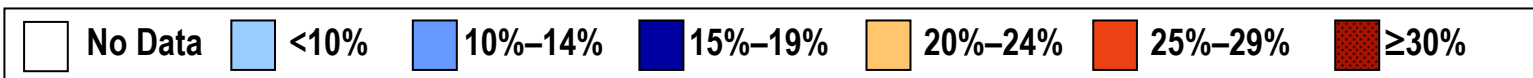
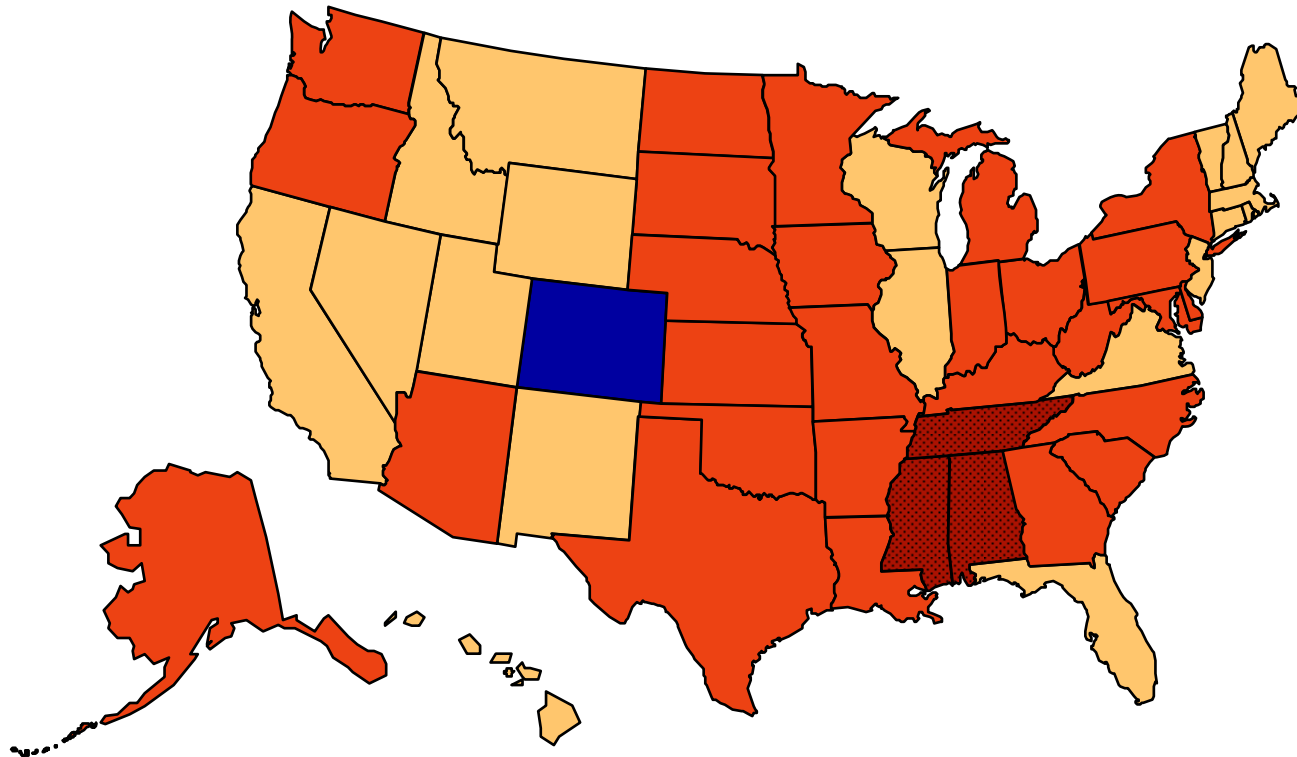




# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

## BRFSS, 2007

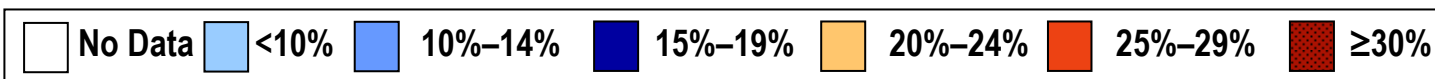
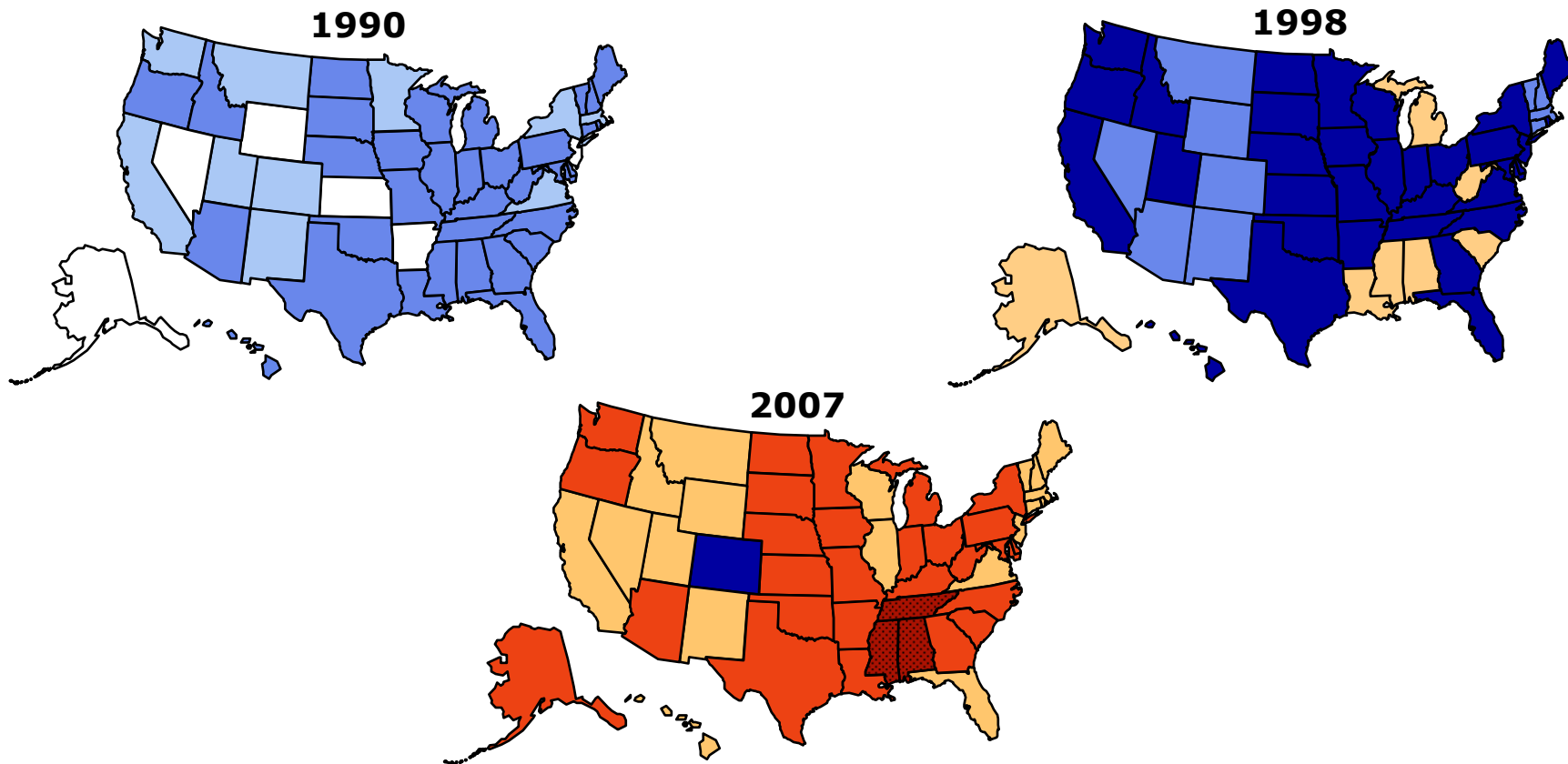
(\*BMI  $\geq 30$ )



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

## BRFSS, 1990, 1998, 2007

(\*BMI  $\geq 30$ )





# Ülkemizde Met Send Sıklığı

- TEKHARF çalışmasına göre Met S sıklığı  
Erkek%27, Kadın%39
- 30 yaş ve üzerindeki nüfusun %37 sinde

*Onat A, Atherosclerosis. 2007;193(2):380-8.*

- Başka bir çalışmada genel popülasyonda %33.4,  
Erkek %23.7, Kadın %39.1

*Ozsahin AK, Diabetes Nutr Metab. 2004 ;17(4):230-4.*

- Kozan ve ark yaptığı çalışmaya göre E %28, K %40

*Kozan O, Eur J Clin Nutr. 2007;61(4):548-53*

# Metabolik Sendrom- Tedavi

- Yaşam Tarzı Değişikliği
  - Tedavinin ana hedefi obezitenin önlenmesi ve azaltılması ( 1 yılda %7-10)
    - Diyet
    - Egzersiz
    - Farmakoterapi

# Diyet

- Akdeniz diyeti

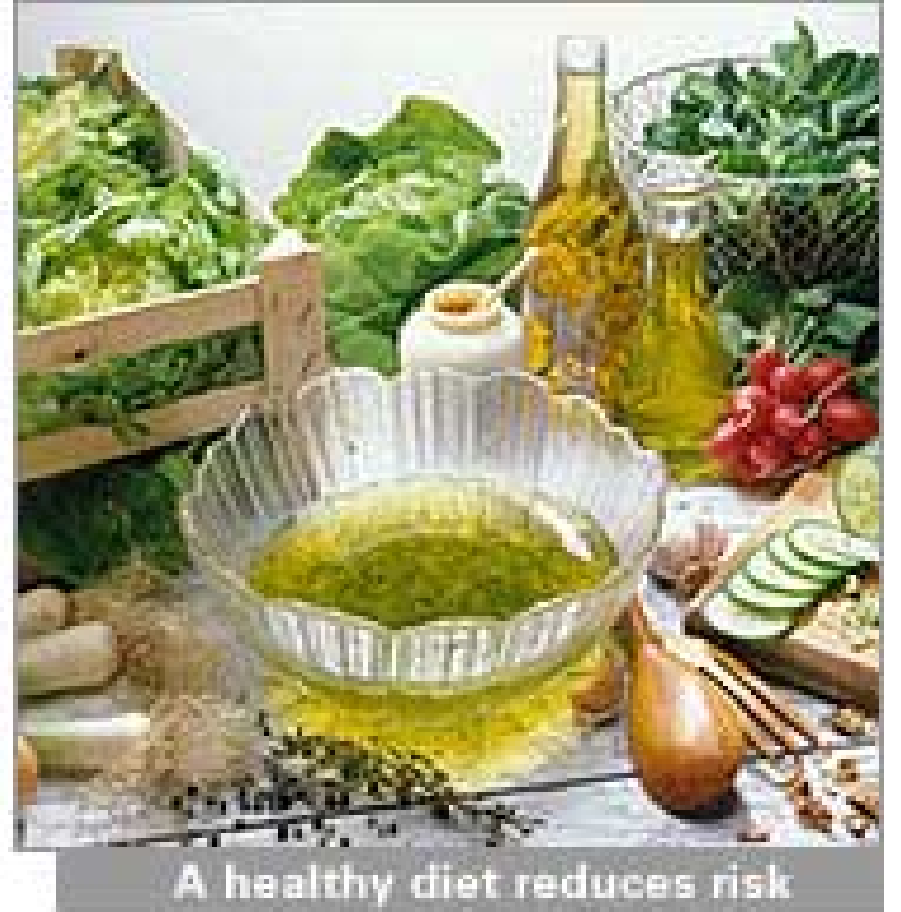
- 2001-2004 yılları arasında 180 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada **insulin duyarlılığı, hs-CRP, IL-6, IL-7 ve IL-18 düzeyleri takip edilmiş.**

Sebze- meyve, tam tahıl, zeytinyağı içerikli karbonhidrat %50-%60, protein %15-%20, total yağ, %<30 Akdeniz diyeti uygulanan grupta metabolik sendrom ve ilişkili kardiyovasküler riskin azaldığı tesbit edilmiş.

*JAMA 2004 Sep 22;292(12):1440-6.*

# Diyet

- Rafine, glisemik indeksi yüksek gıdalar yerine tam tahıl, sebze-meyve ve lifli gıdaların tercihi
- Beyaz ekmek yerine, tam tahıllı kepek, çavdar, yulaf ekmeği
- Beyaz pirinç yerine, esmer pirinç



# Diyet

<b>Bileşenler</b>	<b>tavsiyeler</b>
Poliansature yağ	Tüm kaloringin yüzde 10'una kadar
Monoansature yağ	Tüm kaloringin yüzde 20'sine kadar
Toplam yağ	Tüm kaloringin yüzde 25-35'ine kadar
Karbonhidrat	Tüm kaloringin yüzde 60'ına kadar
Diyette lif	Her gün 20-30 g
Protein	Tüm kaloringin yaklaşık yüzde 15'i

\*NCEP ATP III allows an increase of total fat to 35% of total calories and a reduction in carbohydrate to 50% for persons with metabolic syndrome. Any increase in fat intake should be in the form of either polyunsaturated or monounsaturated fat.

†Carbohydrate should derive predominantly from foods rich in complex carbohydrates, including grains, especially whole grains, fruits, and vegetables.

# Metabolik Sendrom-Tedavi

– Tedavinin ana hedefi obezitenin önlenmesi ve azaltılması

- Diyet
- **Egzersiz** ( günde minimum 30 dk tempolu yürüyüş, fiziksel aktivitenin derecesi yararlı etkiyi artırır.)

*Circulation 2003; 107:3109.*

- **Farmakoterapi** ( orlistat vb ) **veya cerrahi**

# OBEZİTE-İLAÇ TEDAVİLERİ

- Santral yolla etkili ilaçlar:
  - 1-SİBUTRAMİN (Reductil)
    - 10-30 mg/gün
- İntestinal Yağ absorpsiyonu azaltan ilaçlar:
  - 2-ORLİSTAT (Xenical)
    - 120 mg x 3 /gün

# Metformin

- Metformin tedavisine ilaveten diyet ve egzersiz, bozulmuş glukoz toleransı olan , met send hastalarda diyabet gelişimini % 31 oranında azaltır.
- Sıkı yaşam tarzı değişikliği metforminden daha etkilidir.

*Ann Intern Med 2005 19;142(8):611-9*

# Metformin

- Diyabetik olmayan metabolik sendromlu hastalarda glisemik kontrol hedefi ile ilgili yeterli veri yoktur.
- Bununla beraber
  - Bozulmuş açlık glukozu (100-125 mg/dL) ve
  - Bozulmuş glukoz toleransı (2. sa 140-199 mg/dL) olan hastalarda metformin kullanılabilir.
  - Diyabet tanısı alan hastada ilk olarak başlanmalıdır.

*Diabetes Care. 2006 ;29(8):1963-72.*

# Tiazolidinedionlar

- PPAR- $\gamma$  reseptör aktivasyonu sağlayarak insülin direncini düzeltirler.
- HGÜ'ni azaltır ve Kas glukoz uptake'ini artırır.
- Cilt altı yağ dokusunu “%16-25” artırır, visseral yağ dokusunda artış yapmaz.
- Maksimal doz Tro, Rosi, Pioglitazon; Tip 2 DM'de insülin duyarlılığını ortalama %25-78 oranında artırır.

# Tiazolidinedionlar

- 2000'lerin başında ilk tiazolidinedion olan Troglitazon, hepatotoksisite ve ölüm olguları nedeniyle piyasadan çekilmişti.
- Her ne kadar rosiglitazon ve pioglitazon daha az hepatotoksik olsalar da, sıvı retansiyonu, anemi, kilo alma ve kalp yetersizliği gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.

# Tiazolidinedionlar

- Nissen ve Wolski tarafından yayımlanan ve 42 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, roziglitazonun miyokard infarktüsü riskini %43, kardiyovasküler ölüm riskini de %64 oranında artırdığı bildirilmiştir.

*N Engl J Med. 2007 14;356(24):2457-7*

- Singh ve ark bozulmuş glukoz toleransı olan ve diyabetik hastalarda 12 aylık izlemde, roziglitazonun MI ve kalp yetmezliği riskini anlamlı olarak arttırdığını göstermişlerdir.

*JAMA. 2007 Sep 12;298(10):1189-95*

# Tiazolidinedionlar

- Roziglitazonla ortaya çıkan olumsuz etkiler;
  - sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliğinin ağırlaşması şeklinde kendini gösteren nörohümorale aktivite artışı ve
  - insülin duyarlılığının ve buna bağlı katekolamin duyarlılığının artması ile ilişkilendirilmektedir.

# NCEP ATP III: LDL-C ve Non HDL-C düzeylerine ve KKH risk durumuna dayalı tedavi hedefleri

<u>Hasta kategorisi</u> <u>hedefi</u>	<u>LDL-C hedefi</u>	<u>Non HDL-C</u>
<b>KKH olmayan &lt;2 diğer risk faktörü</b>	<b>&lt;160 mg/dl</b>	<b>&lt;190 mg/dl</b>
<b>KKH olmayan ≥2 diğer risk faktörü 10 yıllık KKH risk &lt;%10</b>	<b>&lt;130 mg/dl</b>	<b>&lt;160 mg/dl</b>
<b>≥ 2 risk faktörü 10 yıllık KKH riski %10-20</b>	<b>&lt;100 mg/dl</b>	<b>&lt;130 mg/dl</b>
<b>KKH veya KKH risk ekivalanı 10 yıllık KKH risk &gt;%20</b>	<b>opsiyonel hedef &lt;70 mg/dl</b>	<b>&lt;100 mg/dl</b> JACC, 44:3, 2004

# Metabolik sendromda lipid düşürücü ilaç tedavileri

## Küçük-dens LDL partiküllerini azaltanlar

- **Statinler**
- **Nicotinic acid (niacin)**
- **Fibratlar**
- **Ezetimibe**

## Trigliseridleri azaltanlar

- **Fibratlar**
- **Omega-3 yağ asitleri**
- **Nicotinik asit (niacin)**
- **Statinler**

## HDL-K artıranlar

- **Nikotinik acit (niacin)**
- **Fibratlar, özellikle hipertrigliseridemisi olanlarda**

# MS'lu hastalarda statinler mi yoksa fibratlar mı ilk tercih olmalı?

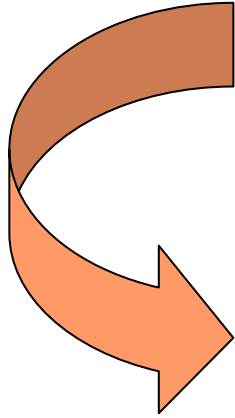
- DM ya da MS özellikleri bulunan ve LDL-K hafifçe yüksek olan hastalarda **fibrat tedavisi**,
- Bunun yanı sıra LDL K artışının ön planda olduğu olgularda **statin grubu** ilaçların,
- Hedef değerlere ulaşılamayan vakalarda kombinasyon ted tercih edilebilir.

# HDL yi yükseltmeye yönelik tedavi

- Kolesterol Ester Transfer Prot( CETP)
  - Plz K, HDL-K den LDL-K ye transferini sağlar.
  - Klinik çalışmaya giren ilk CETP inh olan **torsetrapib**, ile yapılan çalışmalara HDL-K, %72 arttırmasına rağmen kardiyovask olay ve mortalitede anlamlı artış nedeniyle devam edilmemiş
- Endokanabinoid tip 1 res blokerleri HDL-K ↑, trigliserit düzeyini↓
  - Rimonabant, ateroskleroz gelişmesini azaltma çalışmasında birincil son noktada başarısız ancak anjiyografik incelemede( toplam aterom hacmi)anlamlı düzelme
  - Rimonabant kullanımına bağlı nörolojik, psikiyatrik istenmeyen olay riskine ilişkin kaygılar nedeniyle ilaç dünyada piyasadan çekilmiştir.

*Barter P. N Engl J Med 2007;357;2109-22*  
*Nissen S. JAMA 2008;299;1547-60*

# METABOLİK SENDROMDA ANTİHİPERTANSİF İLAÇ TEDAVİSİ



ACE inhibitörleri

AT II reseptör blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri

Alfa-reseptör blokerleri

$\beta$ -blokerler

Diuretikler

Benazepril-amlodipin yüksek riskli hastalarda benazepril-hydrochlorothiazide göre kardiyovask olayları azaltma daha avantajlı (ACCOMPLISH trial )

*N Engl J Med. 2008 ;359(23):2417-2428*

# Met Send-Tedavi Hedefleri

## Yaşam tarzı değişikliği

- **Abdominal obezite**.....1 yılda %7-10 kilo azalması
- **Fiziksel aktivite**.....Min 30 dk tercihen  $\geq 60$ dk devamlı veya aralıklı egzersiz
- **Aterojenik diyetin**( satüre, trans yağ ve kolesterol) azaltılması

*Circulation 2005; 112:2735.*

# Met Send-Tedavi Hedefleri

## Metabolik Faktörler

- **Hedef LDL**
  - $\uparrow$  risk <100, opsiyonel <70
  - Orta risk <130
  - Düşük risk <160
- **Düşük HDL...** ( kilo kaybı, egzersiz)
- **Kan basıncı...** <140/90 (diyabetikse 130/80)
- **Kan şekeri yüksekliği....** Bozulmuş açlık glukozu için kilo verme ve egzersiz, Tip II DM için A1C<7
- **Protrombotik durum....** Yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin
- **Proinflamatuvar durum...** Yaşam tarzı değişikliği



*Teşekkürler*



# Metabolik sendrom

Visseral obezite



İnsülin rezistansı

## Ek risk faktörleri

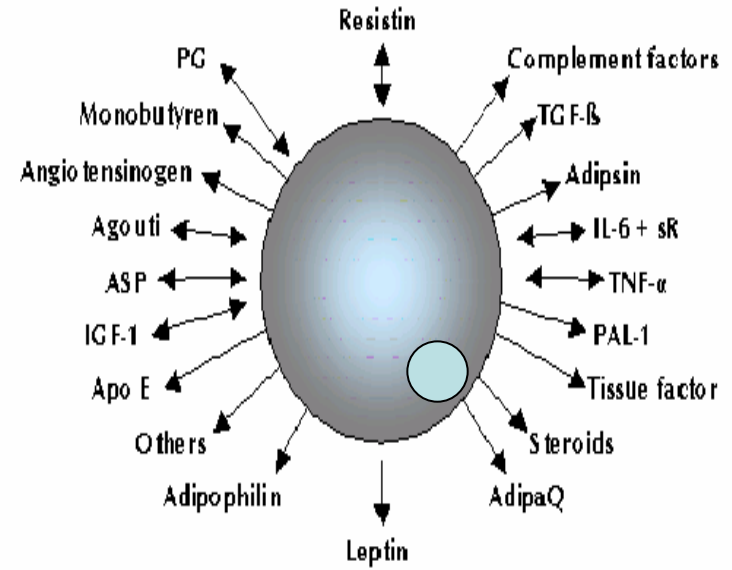
- ✓ Glukoz intoleransı
- ✓ Dislipidemi
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ Mikroalbuminüri

- ✓ Düşük düzeyde inflamasyon
- ✓ Dengesiz adipozit sekresyonu
- ✓ Hemostaz ve fibrinolizde bozulma

- ✓ Kardiovasküler hastalık
- ✓ Tip 2 diabet

# Visseral Yağ Tabakası Arttıkça

- ✓ Adiponektin (Adipositten salgılanan hormon) ↓
- ✓ PPAR- $\gamma$  (peroksizom proliferatör aktivatör reseptör- $\gamma$ ) ↓
- ✓ Rezistin ↑
- ✓ Leptin ↑
- ✓ TNF- $\alpha$  ↑
- ✓ PAI-1 ↑
- ✓ IL-6 ↑
- ✓ HSD-I ↑
- ✓ Kortizol ↑
- ✓ Anti leptin polipeptid ↑
- ✓ TGF ↑
- ✓ AT1, AT2 (Anjiyotensin 1, 2) ↑
- ✓ Anjiyotensinojen: Omental yağda, subkutan yağdan daha ↑
- ✓ Adipsin ↑
- ✓ Fosfolipid üretimi ↑
- ✓ TG, SYA oluşumu ↑



Gema Fritbeck. Obesity Matters, 2001, 4, 16-19.

- BRFSS, Behavioral Risk Factor Surveillance System  
<http://www.cdc.gov/brfss/>
- Mokdad AH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991—1998 *JAMA* 1999; 282:16:1519–1522.
- Mokdad AH, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 2001; 286:10:1519–22.
- Mokdad AH, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:1: 76–79
- CDC. State-Specific Prevalence of Obesity Among Adults — United States, 2005; *MMWR* 2006; 55(36);985–988