

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETRAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ

Koordinatör: Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

FENOTİP VE GENOTİPLERİ İLE METABOLİK SENDROM
LABORATUVAR ÖLÇÜTLERİ BULUNDURAN HİPERTANSİF
HASTALARDAKİ GLUKOZ TOLERANSININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.HASAN YILMAZ

İSTANBUL 2007

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği dalında aldığım ihtisas eğitimim süresince Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptığım rotasyonlarımda kliniklerinde asistan olarak çalışmaktan ve eğitim almaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ, 3. İç Hastalıkları Kliniği Şefi Uzm. Dr. Fatih BORLU, 1. Çocuk Kliniği Şefi Doç. Dr. Ayşe PALANDÜZ (eski), 2. Çocuk ve Yenidoğan Kliniği Şefi Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU, 3. Çocuk Kliniği Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA, 4. Çocuk Kliniği Emekli Şefi Uzm. Dr. Tülay OLGUN, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op. Dr. İnci DAVAS, 2. Genel Cerrahi Kliniği Şefi V. Op. Dr. Gürkan S. YETKİN ve Psikiyatri Kliniği Şefi Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na; bu bölümlerde birlikte zevkle çalıştığım tüm meslektaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımı yaptığım Hipertansiyon ve Lipid Metabolizması Bozuklukları Polikliniğinde çok kıymetli yardımlarını ve sürekli desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Levent N. AYDIN'a ve sekreter Emine hanıma; gösterdikleri yakınlıkla bir aile gibi kaynaşmamızı sağlayan değerli Aile Hekimliği asistanı arkadaşlarıma; 3. Dahiliye kliniği asistanı arkadaşlarıma, duydukları sevgi ve güveni tüm hayatım boyunca hiç yorulmadan hissettiren canım aileme, yaşamıma anlam katan sevgili eşim ve biricik kızım Şevval'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ADA:	American Diabetes Association (Amerikan diyabet birliği)
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
DASH:	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DKB:	Diastolik kan basıncı
DM:	Diabetes Mellitus
DPP:	Diabetes Prevention Program
ESH/ESC:	Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology)
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
HT:	Hipertansiyon
IFG:	Impaired Fasting Glycemia (Bozulmuş Açlık Glikozu)
IGT:	Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glikoz Toleransı)
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDS:	İnsulin Direnci Sendromu
JNC:	Joint National Committee (Ortak Ulusal Komite)
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
MAU:	Mikroalbuminüri
METSAR:	Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
NCEP ATP III:	National Cholesterol Education Program ATP III
NHANES:	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
PRA:	Plazma renin aktivitesi
R-A-A:	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron
SKB:	Sistolik kan basıncı
TEKHARF:	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
WHO:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
6. ÖZET	57
7. KAYNAKLAR	58

GİRİŞ VE AMAÇ

Hastanemiz Hipertansiyon (HT) Polikliniğinde “ **fenotip ve genotipleri ile metabolik sendrom laboratuvar ölçütlerini bulunduran hipertansif hastalardaki glukoz toleransının incelenmesi** ” konulu retrospektif çalışmanın gerçekleştirilmesi planlanmıştır.

Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon sıklıkla birlikte bulunan hastalıklardır. Birliktelikleri oluşturdukları sorunları katlayarak arttırmaktadır. Her ikisi de giderek artan sıklıkla görülen bu hastalıklar 21. yüzyılda dünyamızın mücadele etmek zorunda kalacağı en önemli sağlık problemleri olacak gibi görünmektedir.

Hipertansiyon hastalarında diyabet varlığı, obezite, dislipidemi, yaşlılık gibi bireysel risk faktörlerinden daha ciddi bir risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyonlu kişiler arasında diyabet sıklığı, normal tansiyonlu kişilerden daha fazladır. Hipertansiyonlu grupta diyabet görülme sıklığı %14,7 iken kan basıncı normal olanlarda %5,3 olarak bildirilmiştir (1). Altı yıl süren bir izlem çalışmasında, yeni diyabet oluşumu rölatif riski hipertansif hastalarda normotansiflere göre %2,43 bulunmuştur (2). Hipertansiyon ile diyabetin ortak noktası insülin direncidir. Glikoz tolerans bozukluğu ve hipertansiyonun metabolik sendrom bileşenleri arasında olmasının sebebi de insülin direncidir (3). Obezite, dislipidemi, hipertansiyon'dan oluşan Metabolik sendrom hastalardaki insülin direncinin klinikteki yansımalarıdır. Bunun sonucunda ise bu popülasyonda yıllık yeni diyabet olgu sayısı ve Kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığının yüksek olduğu beklenmektedir. Hipertansif hastalardaki glukoz intoleransı sıklığının tespiti ve doğru yönetimiyle koruyucu hekimlik çerçevesinde morbidite ve mortalitede azalma sağlanacağı açıktır. Epidemiyolojik verilere göre Tip 2 DM hastalarının % 60-65”inde HT vardır. Fakat HT’u olan hastalarda DM hakkında veriler azdır.

Bu araştırmada amacımız hipertansif kişilere uygulanan Oral glikoz tolerans testi (OGTT) neticesine göre diyabet sıklığı ve Bozulmuş glikoz toleransı (IGT) sıklığını inceleyip HT olan hastaların OGTT sonuçlarına göre Tip 2 DM ve IGT sıklıklarının normal popülasyona göre fazla olduğunu göstermektir. Normotansif kişilere kıyasla hipertansif olgularda daha sık görülen diyabet ve kardiyovasküler hastalık yükünün azaltılmasına yönelik terapötik stratejilere katkıda bulunmak, bozulmuş glukoz toleranslı olguları erken fark ederek uygun yaşam tarzı ve medikal tedavi ile korumak amaçlanmıştır. Ayrıca klinik uygulamada OGTT istenme endikasyonları dışında hangi faktörlerin olası IGT veya latent DM öngördürebileceğini belirlemek amacıyla bir klinik skalanın oluşturulması planlanmıştır

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON

Kan basıncı, toplum içerisinde normal dağılım gösterir. Oysa bununla beraber ortaya çıkan kalp hastalığı veya inme riski, kan basıncındaki yükselmeye birlikte hiperbolik şekilde artar ve belli bir kırılma noktası göstermez (4). Bu nedenle normal ve yüksek kan basıncı arasındaki sınır keyfidir ve bundan ötürü de tam anlamıyla hareketli bir hedefdir. Eskiden yaşa 100 eklenerek normal sistolik kan basıncının hesaplanması ve bunun üzerindeki değerlerin tedavi edilmesi önerilirdi. O dönemlerde yaşın ilerlemesiyle aterosklerotik damarlarda kan akımının devamı için kan basıncının artmasının gerekli (esansiyel) olduğu inancıyla esansiyel hipertansiyon deyiimi kullanılırdı. Sonraları erişkinlerde yaştan bağımsız olarak 160/95 mmHg üzerindeki değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Günümüzde ise prospektif randomize kontrollü çalışmaların ışığında hipertansiyon için kan basıncı sınırı 140/90 mmHg kabul edilmektedir, çünkü bu sınırın üzerindeki insanlara tedavi verilmesi ile sağlanan fayda tedaviye bağlı risklerden daha fazladır (5).

1.1. Tanım

Kan basıncının toplumdaki dağılımı çan eğrisi özelliği göstermektedir. 12 Yıl boyunca 350 000 erkek üzerinde yapılan bir tarama çalışmasında uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan basıncının olmadığı, kan basıncı arttıkça bu riskin büyüdüğü ortaya konmuştur (6). Bu nedenle hipertansiyonun tanımı, özellikle eşik sayısal bir değer ile tanımlanması tartışmalıdır. Komplikasyonların hangi kan basıncı değerlerinden itibaren ne sıklıkta ve ne şiddette gelişeceğini ora, cinsiyet, vb. değişkenler de göz önüne alındığında tahmin edebilmek ve standardize etmek oldukça güçtür.

Sistemik kan basıncı, kalbin kanı sistemik dolaşıma pompalaması sırasında kanın arter üzerinde oluşturduğu basıncı anlatır. Kan basıncı = Kardiyak atım x periferik vasküler direnç. olarak basitçe formüle edilebilir. Ancak; kan basıncını yansıtan bu iki değişken gün içerisinde birçok faktörün etkisi altında kalır (7). Dolayısıyla kan basıncı da birçok şeyden etkilenir. Bu faktörler tablo 1 ve tablo 2.de gösterilmiştir (8).

Tablo 1. Kardiyak atım ve dolum volümünü etkileyen faktörler:

A- Sistemik

Sodyum dengesi (Diyetle alım)

Aldosteron

Glikokortikoidler

Atrial natriüretik faktörler

Tiroid hormonu

B- Lokal

Renal: Basınç natriürezi

Adrenerjik sinirler

İntrarenal hormonlar (Prostanoidler)

Kallikrein

Nitrik oksit

Renin anjiyotensin sistemi

Renal interstisyel basınç

Distal tübül epitelyal sodyum kanalı

Tablo 2. Vasküler direnci belirleyen faktörler

A- Fonksiyonel:

1- Uzun Dönem

Nörojenik

Santral sinir sistemi (SSS) adrenerjik uyarı (stres, ağrı, travma)

Rejyonel adrenerjik tonüs (renal sinirler)

Baroreseptör refleksleri

Hormonal sistemler

Renin, anjiyotensin, Aldosteron

Adrenal katekolaminler

Tiroid hormonu ve İnsülin

Na⁺-K⁺-ATPaz inhibitörleri

2- Kısa Dönem

Parakrin sistemler

Prostaglandinler

Endotelin

Nitrik oksit

B- Yapısal:

Vasküler doku

Medyal hipertrofi

Kalsiyum

1.2. Epidemiyoloji

1) EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon epidemiyolojik olarak önemli bir halk sorunudur. Erişkin popülasyonunun yaklaşık dörtte birini etkileyen hipertansiyon (Türkiye’de 15 milyon, Amerika Birleşik Devletlerinde 50 milyon, tüm dünyada 1 milyar) hekim başvuruları arasında en sık nedenlerden biri olmanın yanında, inme, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetersizliği için bilinen en yaygın tedavi edilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavi edilmesiyle beraberinde gelen mortalite ve morbiditenin belirgin olarak azaldığını ortaya koyan tartışmasız bilimsel kanıtların çokluğuna rağmen, hipertansif hastalar, en ileri sağlık hizmeti sunan ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada yetersiz tedavi edilmektedir (9,10). Son yıllarda inme, kalp ve böbrek yetersizliği insidansındaki artış ile koroner arter hastalığı mortalitesindeki azalmanın durması gibi istenmeyen eğilimlerin ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri de hipertansiyonun yetersiz tedavi edilmesidir.

Endüstrileşmiş ülkelerde yaşla birlikte sistolik basınç progresif olarak artar; diğer yandan yaşla görülen bu kan basıncı artışı insan biyolojisinin doğal bir özelliği değildir, çünkü tuz ve kalori tüketiminin daha az olduğu daha az endüstrileşmiş ülkelerde kan basıncı düşük kalır ve yaşla birlikte yükselmez. Diyastolik kan basıncı ise 50 yaşına kadar yükselip bu yaştan sonra düşmeye başlar ve nabız basıncında belirgin bir yükselme ortaya çıkar (11).

Genç ve yaşlı bireylerde hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olan değişik hemodinamik bozukluklar vardır. Elli yaş altındaki hipertansif insanlarda tipik olarak ‘kombine sistolik ve diyastolik hipertansiyon’ görülür; sistolik basınç 140 mmHg’nin ve diyastolik basınç 90 mmHg’nin üstündedir. Koroner arter hastalığı ve inme riski hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının artmasıyla hiperbolik olarak artar. Buradaki temel hemodinamik bozukluk direnç arteriyelleri düzeyindeki vazokonstrüksiyondur. Aksine, 50 yaşın üzerinde hipertansiyon gelişen hastaların çoğunda ‘izole sistolik hipertansiyon’ bulunur; sistolik basınç 140 mmHg’nin üzerinde ve diyastolik basınç 90 mmHg’nin altındadır. Bu daha yaşlıca hasta grubunda kardiyovasküler risk sistolik basınç artışıyla katlanarak artarken, diyastolik basınç ile ters orantılıdır; yani kan basıncı 170/90 mmHg olan bir kişinin koroner arter hastalığı riski 170/110 olan birininkinden daha fazladır (12).

İzole sistolik hipertansiyonda ise temel hemodinamik bozukluk büyük taşıyıcı arterlerin esnekliğini kaybetmesidir. İzole sistolik hipertansiyondaki kardiyovasküler risk pulsatiliteden yani perifere iletilen nabız dalgalarının daha hızlı geri dönmesi ve arterlerin

atımlarının hipertansiyona katkıda bulunmasından kaynaklanır. Bu bulguların en önemli yönü daha önce diyastolik kan basıncına verilen önemin değişmiş olmasıdır. Kontrolsüz hipertansiyon olgularının çoğu yaşlı izole sistolik hipertansiflerdir ve bunun başlıca sebepleri arasında, diyastolik kan basıncının halen ilgi odağı olmaya devam etmesi, yaşlılarda kan basıncını fazla düşürmekten korkulması ve mevcut ilaçlarla sistolik kan basıncının zor kontrol edilebilir olması gelmektedir (5).

Elli yaşın altında belki de östrojenin koruyucu etkisiyle hipertansiyon prevalansı kadınlarda erkeklerden daha azdır, ancak menopoz sonrası kadınlarda hipertansiyon prevalansı hızla artarak erkeklerdekini geçer. Hipertansiyon ve hedef organ hasarı sıklığı etnik kökene ve yaşanılan yere göre değişkenlik gösterebilmekte ve gen-çevre ilişkilerinin etkili olabileceği öne sürülmektedir.

1.3. Tanı ve Sınıflama

Kan basıncı ölçümü için son 1 saat içinde kahve, çay ve son 15 dakika içinde sigara içmemiş olan bir kimse ayakları yere basar şekilde bir sandalyede en az 10 dakika oturtulur. Kolu kalp hizasında desteklenir. Kola uygun genişlikte bir manşon (Lastik balon kısmı kol çevresinin en az %80'ini saracak; uzunluğu kol uzunluğunun 2/3'ünden kısa olmayacak) ile en az 2 ölçüm yapılır. Ölçümler arasında 5 mmHg. dan fazla fark varsa 3. bir ölçüm daha yapılır. İlk ölçüm her iki koldan da yapılır. Hangisi yüksek ise takip eden ölçümler o koldan yapılır. Ölçüm esnasında Korotkoff. un 1.fazı sistolik (SKB), 5. fazı ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kaydedilir. Tanı için en az 1 hafta arayla 3 defa uygun teknikle kan basıncı ölçülür. Bu ölçüm sonuçlarının ortalaması tanı için kullanılır (13).

Son güncel kılavuz olan JNC (Joint National Committee) nin 7. Raporuna göre sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (13).

Hipertansiyon sınıflaması tanı, tedavi ve korunmanın planlanmasında önem arz etmektedir. Bu nedenle araştırmalar ışığında sürekli olarak güncel kılavuzlar geliştirilmektedir. Bugün için en çok Avrupa Hipertansiyon Derneği - Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2003'te yayınladığı "Arteriyel Hipertansiyona Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu" (ESH / ESC 2003) ile Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi için Yedinci Ortak Ulusal Komite Raporu (JNC 7) kılavuzlarındaki sınıflamalar kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir (13).

Tablo 3. Kan basıncına göre hipertansiyonun sınıflaması (JNC VII) (13)

Kan Basıncı Sınıfı	SKB mmHg	DKB mmHg
Normal	< 120	< 80
Prehipertansiyon	120–139	80–89
Evre 1 Hiperansiyon	140–159	90–99
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160	≥ 100

Tablo 4. ESH / ESC 2003 kılavuzunda kan basıncı sınıflaması (13)

Kan Basıncı Sınıfı	SKB (mm Hg)	DKB (mm Hg)
Optimum	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
1. derece hipertansiyon (hafif)	140-159	90-99
2. derece hipertansiyon (orta)	160-179	100-109
3. derece hipertansiyon (şiddetli)	≥ 180	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	<90

1.4. Etiyolojik Sınıflama

Kan basıncı temelde primer/esansiyel hipertansiyon ile sekonder hipertansiyon olarak ikiye ayrılır (Tablo 4). Sekonder hipertansiyon tanımı ile nedeni bilinebilen ve bu nedene yönelik tedavi ile kan basıncı yüksekliğinin normale dönme potansiyelinin var olduğu klinik durumlar anlaşılır (8).

Tablo 5. Hipertansiyon etiyojisi:

A- Primer (Esansiyel)

B- Sekonder

1- Renal

1.1- Renovasküler

- a) Ateroskleroz
- b) Hiperplazi
- c) Tromboz
- d) Anevrizma
- e) Kolesterol embolisi
- f) Vaskülit
- g) Transplant rejeksiyonu

1.2- Parankimal

- a) Glomerulonefrit
- b) Pyelonefrit
- c) Tübülointerstisyel nefrit
- d) Akut tübüler nekroz
- e) Kistik hastalıklar
- f) Nefrokalsinoz
- g) Neoplaziler
- h) Radyasyon enteriti
- i) Renal travma

1.3- Obstrüktif Nefropati

2- Renin Salgılayan Tümörler

3- Aort Hastalıkları

- a) Koarktasyon
- b) Takayasu arteriti
- c) Ateroskleroz (Sistolik ht)

4- Adrenal

- a) Feokromositoma
- b) Primer aldosteronizm
- c) Cushing sendromu
- d) Konjenital adrenal hiperplazi

5- Endokrin Hastalıklar(Diğer)

- a) Obezite
- b) İnsülin Direnci
- c) Tirotoksikoz
- d) Hipotiroidizm
- e) Hiperparatiroidizm/Hiperkalsemi

f) Akromegali

g) Karsinoid sendrom

6- Nörojenik

a) Serebrovasküler hastalıklar

b) Artmış kafa içi basıncı

c) Ensefalitler

d) Spinal kord hasarı

7- Gebelik Toksemisi

1.5. Primer Hipertansiyon Patofizyolojisi

Primer hipertansiyon toplumlardaki kan basıncı yüksekliğinin %95.inden fazlasından sorumlu olan ve nedenleri tam olarak ortaya konamamış bir klinik durumdur (8).

Günümüz verileri ışığında primer hipertansiyonun organizmada kan basıncını düzenleyen birçok sistemdeki bozukluklar ve bunlar arasındaki karmaşık ilişkiler yumağöndan doğduğuna inanılmaktadır. Primer hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynayan temel faktörler tablo 5.te gösterilmiştir.

Tablo 6. Primer hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynayan faktörler:

Genetik yapı

Fetal yaşamdaki faktörler

Böbrekler, sodyum metabolizması ve tuza duyarlılık

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Sempatik sinir sistemi

Vasküler yapı

Nitrik oksit

Endotelin

İyon transport anormallikleri

Obezite

İnsülin Direnci

1.5.1. Genetik Yapı

Genetik faktörler temelde iki grup olarak değerlendirilebilir: Monojenik ve polijenik formlar: Monojenik formlar nadir görülürler ve tek bir gen mutasyonu ile değişen genetik yapı kan basıncını düzenleyen sistemde bozukluğa yol açarak hipertansiyona neden olur. Polijenik form çok daha sık görülür ve yüksek olasılıkla birden fazla geni

ilgilendiren sorunlar bulunur. Monojenik hipertansiyon formları otozomal geçişli olup, doğumdan itibaren var olan ciddi hipertansiyon ile erken yaşlarda gelişen hemorajik inmelerle karakterizedir. En sık görülen form glikokortikoid yanıtı aldosteronizmdir. Aldosteron sentaz geninde mutasyon vardır. Düşük doz steroid ile kan basıncı kontrol altına alınabilmektedir. Hipermineralokortikoidizm ve Liddle Sendromu diğer monojenik hipertansiyon formlarıdır. İlkinde 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaz enziminin böbreğe spesifik izoformunda, ikincisinde ise 16. kromozomda böbrek distal tübüler epitel hücrelerindeki Na⁺ kanallarını kodlayan gende defekt vardır (8,14).

Esansiyel hipertansif hastaların büyük bölümündeki genetik sorunlar polijeniktir. Birçok gen araştırılmış olmakla birlikte, hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynadığına dair en güçlü kanıtları olan genler anjiyotensinojen, ACE (Anjiyotensin Converting Enzym), anjiyotensin-2 tip 1 reseptör, beta 2 adrenerjik reseptör, G-protein B3 subunitini kodlayan genlerdir (8,14).

1.5.2. Böbrekler, Sodyum Metabolizması ve Tuza Duyarlılık

Primer hipertansiyonun oluşumunda birçok faktör bir arada rol oynar; ancak böbrekler ve sodyum metabolizmasının yeri ve önemi büyüktür. Birçok çalışmada günlük sodyum alımı ile hipertansiyon sıklığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15, 16). Tuz tüketimi yüksek olan toplumlarda hipertansiyon sıklığı artarken, çok düşük miktarlarda tuz tüketen toplumlarda hipertansiyon sıklığı da azalmaktadır. Orijinali 1998.de basılan ve Nisan 2006.da gözden geçirilen DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) çalışmasında sodyum alımını azaltmanın kan basıncında düşme ile paralellik gösterdiği ortaya çıkmıştır. İlginç olanı ise bu durumun normotansifler için de geçerli olmasıdır (8).

Böbreklerin de hipertansiyon gelişiminde rolleri büyüktür. Dahl. in yaptığı bir çalışmada hipertansif sıçandan alınan böbrek normotansif bir sıçana transplante edildiğinde, bu sıçanda da sodyum retansiyonu ile birlikte hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Aynı şekilde hipertansif sıçanlara normotansif sıçan böbreği transplante edildiğinde ise sıçanlarda kan basıncının normale döndüğü gözlenmiştir (17). İnsanlarda da normotansif bir vericiden alınan böbrek, hipertansif bir böbrek hastasına takıldığında hipertansiyonun düzelebileceği bilinmektedir (18). Primer hipertansiyonda böbrekten sodyum atılım ile ilgili defektler için birçok mekanizma ileri sürülmüştür (Tablo 6).

Tablo 7. Sodyum atılımında defekt için öne sürülen mekanizmalar

- 1- Basınç natriürezin yeniden ayarlanması
- 2- Genetik defekt
- 3- Natriüretik hormonun rolü

4- Nefron heterojenliği

5- Nefron sayısında azalma

Hipertansif hasta grubunun önemli bir kısmı tuza duyarlı olarak sınıflanır. Siyah ırkta tuza duyarlılık oranı %70'in üzerinde iken beyaz ırkta bu oran %50- 60 civarındadır. Tuz kısıtlaması ile erken dönemde kan basıncında düşme olan hastalar tuza duyarlı, yanıt vermeyenler ise tuza duyarsız olarak değerlendirilir. Tuza duyarlı hipertansiflerde tuza duyarlı olmayanlara göre mortalite oranı daha yüksektir. İlginç olan bir bulgu ise tuza duyarlı normotansiflerde de tuza duyarlı olmayan normotansiflere göre mortalitenin daha yüksek olmasıdır. Ancak diyetle tuz alımıyla kan basıncı arasındaki ilişki değişkenlik arz eder. Diyetle tuz alımının kısıtlanması kan basıncını düşürürken, tuz alımının artması hipertansiflerin tümünde kan basıncını arttırmaz. Ancak çok tuzlu diyetle artabilir. Tuza duyarlılığın genetik yapı ile ilişkisini gösteren veriler mevcuttur. ACE gen polimorfizmi (I alleli), alfa-addusin ve anjiyotensinojeni kodlayan gen etkileri tuza duyarlılık ve kan basıncında artma ile ilişkilidir (8,14).

1.5.3. Fetal Yaşam

Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak hipertansiyon gelişimine yol açabileceğini öne sürmüştür. Birçok gözlem neticesinde doğum ağırlığı ile nefron sayısı arasında yakın bir ilişki olduğu, doğum ağırlığı ile hipertansiyon gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu ve nefron sayısı ile hipertansiyon arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (8).

1.5.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (R-A-A) sisteminin esansiyel hipertansiyondaki rolü karmaşıktır. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların ancak %20.sinde artmışken, %50.sinde normal, %30.unda düşük bulunmuştur. Fakat bu normal aktivite düzeyleri total vücut sodyumuyla karşılaştırılınca rölatif olarak yüksek bulunabilir. Bu değişken PRA seviyelerinin nefron heterojenitesinden kaynaklanabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettikleri, diğer nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı öne sürülmüştür (8).

1.5.5. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi esansiyel hipertansiyonu olan özellikle genç ve yüksek-normal kan basıncı olan hastalarda tanımlanmıştır. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel streslere artmış kan basıncı ile yanıt verirler. Kalp hızı, kalp debisi, nabız basıncı, plazma noradrenalin düzeyleri bu hastalarda yüksek bulunmuştur. Ancak deneysel olarak noradrenalin infüzyonu başlangıçta kan basıncını artırsa da zamanla düşüş görülmüştür. Plazma katekolaminleri ile kan basıncı arasında da korelasyon saptanmamıştır. Adrenerjik

hiperaktivite gelişmesinde barorefleks duyarsızlığı rol oynayabilir. Labil hipertansiyonda da sempatik aktivasyonun rolü olabilir. Sempatik sinir sistemi ile renin salınımı, Sodyum metabolizması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi arasında yakın ilişki söz konusudur (8,14).

1.5.6. Vasküler Reaktivite

Kronik fiziksel ve emosyonel stresin yol açtığı artmış sempatik aktivasyon beraberinde vazokonstriksiyon ve vasküler hipertrofiyi getirir. Bu da periferik damar direncinde ve kan basıncında artışa sebep olur. Ayrıca hipertansif hastalarda zaman içinde damarlarda yerleşen medyal kalınlaşma ve düz kas hücresi hipertrofisi gibi kalıcı yapısal bozukluklar, sekonder nedenli hipertansiyonda olduğu gibi neden ortadan kaldırılrsa dahi devam edebilen kan basıncı yüksekliğinin sebebi olabilir(8,14).

1.5.7. Nitrik Oksit ve Endotelin

Nitrik oksit (NO), etki süresi son derece kısa ancak yüksek derecede geçirgen potent vazodilatör bir gazdır. Ayrıca platelet agregasyonu ve adezyonunu, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Damar duvar gerilimi vb. uyaranlara cevap olarak endotel hücrelerinden salınır. Kan basıncının düzenlenmesinde ve tromboz ve aterosklerozun inhibisyonunda önemli rol oynar. Fonksiyonel çalışmalar hipertansif hastalarda normotansif gruba göre NO bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu göstermiştir. Üstelik bu durum hipertansif ebeveynlerin normotansif olan çocuklarında da gösterilmiştir. NO sentaz enziminin aktivasyonunda defekt olduğunu ileri sürenler vardır (14). Endotelin-1 (ET-1) ise endotelin peptid ailesinin en önemli üyesidir. Endotel hücresinde sentezlenir ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan ET-A reseptörlerini uyararak ciddi vazokonstriksiyona yol açar. İnsan hipertansiyon patofizyolojisindeki ve normotansiflerde vasküler tonüsün kontrolündeki rolü hala araştırılmaktadır (14).

1.5.8. İyon Transport Anormallikleri

Hipertansiyon, arteriyoskleroz, kardiyak hipertrofi, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet tümüyle benzer şekilde sitozolik kalsiyumda artma ve magnezyumda azalma ile birliktedir. Hücre içi magnezyum (Mg^{++}) düzeyi ile kan basıncı arasında ters ilişki vardır. Hücre içi Mg^{++} düzeyindeki azalmanın sebebi, hücre zarından sodyum (Na^+) bağımlı Mg^{++} kaçıdır. Birçok araştırmacı hipertansif hastalar ve diyabetik hastaların hücrelerinde sitozolik serbest Na^+ konsantrasyonunun normotansif hastalar ve nondiyabetik hastalara göre arttığını göstermişlerdir (4, 5,19,20). Hem bu artışların, hem de tuza karşı duyarlılığın oluşmasında aşağıdaki membran iyon transport sistemlerindeki anormalliklerin rolü vardır.

1- Na^+ - K^+ ATPaz

- 2- Na⁺-K⁺ 2CL⁻ ko-transport
- 3- Na⁺- H⁺ antiport
- 4- Na⁺- Li⁺ kontr-transport
- 5- İnterasetüler Ca⁺⁺ disregölasyonu (8,14).

1.5.9. Obezite

Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki tam olarak belirlenmiştir. Framingham kalp çalışmasında gösterildiği gibi erkeklerde ve kadınlarda hipertansiyon prevalansı vücut ağırlığındaki artış ile birlikte artmaktadır (9). Çoğunlukla obez gruplarda hipertansiyon prevalansı %50.lere yaklaşır. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisi karmaşıktır. İnsülin direnci, leptin, tuza duyarlılık ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivitesi kan basıncının yükselmesinde rol oynamaktadır (14).

1.5.10. İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hipertansiyon poligenik hastalıklardır. İnsülin direnci iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalması ile karakterizedir. İnsülin direncinin hipertansiyonun bir nedeni mi olduğu yoksa her iki hastalığın temel bir defektten mi kaynaklandığı tam olarak yanıtlanamamıştır. Hiperinsülinemi sodyum tutulumuna, hücrel proliferasyon ve matriks genişlemesi gibi vasküler yanıtlara neden olur. Ayrıca AT-2, endotelin ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nörohümorale faktörleri artırarak endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu hızlandırır. Çeşitli büyüme faktörlerine etkisi ile de ateroskleroza hızlandırarak damar hasarı yapar (14).

II. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus etyolojisinde genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı tercihlerinin yer aldığı, hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. DM prevalansı dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de özellikle son iki dekatta dramatik bir şekilde artmıştır (21,22,23).

1936'da Himsworth (24), insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan diye iki tip diabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek, 'insülin direnci' kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven, şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının, tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek; bunların, aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (25). Buradan yola çıkan Reaven; insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığından oluşan 'İnsülin Direnci Sendromu'nu (sendrom X) tarif etmiştir

(25). Bunlar arasında özellikle tip 2 diyabet, esansiyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı, önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte (25), yine de insülin direnci ile bunlar arasındaki bağıntıya ilişkin bir çok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (26).

DM sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrekler, sinir sistemi, kalp ve damar sisteminde uzun vadede hasar ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (27). DM çağımızın epidemisi olarak tanımlanmaktadır. Epidemik çalışmalar 2005 yılında 190 milyon civarında olan tüm dünyadaki erişkin diabetli hasta sayısının 2025 yılına kadar 330 milyonu aşacağını öngörmektedir (28).

Diabet sonucu ortaya çıkan kronik hipergliseminin özellikle mikrovasküler ve makrovasküler yan etkilerine bağlı uzun vadede meydana getirdiği hasar ve fonksiyon bozukluğu hastalığa bağlı yüksek morbidite ve mortalite yanında büyük bir mali yük de getirmektedir. 2000 yılında ABD’de 69,301 vakanın mortalite nedeni olarak belirtilen ve ölüm nedenleri listesinin altıncı sırasında yer alan diabet, ABD’de aynı yıl 213,062 ölümlerle dolaylı olarak ilişkili bulunmuştur. 2002 yılında Diabetes Mellitusun ABD’ne doğrudan tıbbi harcamalarda 92 milyar dolar, işgücü kaybı ve erken ölüm gibi nedenlere bağlı dolaylı olarak ise 40 milyar dolar olmak üzere getirdiği toplam mali yük 132 milyar dolar olmuştur (29,30,32,33,34).

Türkiyede yapılan TURDEP çalışmasında tip 2 DM prevalansının %7,2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4,9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye’de Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) %6,7 olarak bildirilmektedir. Türkiye’de 2,6 milyon diyabetli, 1,6 milyon prediyabetli birey vardır. Yani hastaların 1/3’ü diyabetli olduklarını bilmemektedirler(35,37,38).

Avrupada son dönemlerde yapılan çalışmalar tip 2 diyabet öncesi görülen IFG (Bozulmuş açlık glukozu) ve IGT nin giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. Bozulmuş glukoz tolerans testi 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prelevansı 65-74 yaş grubunda %20-30’a yükselmektedir.(42)

Diyabetiklerin mortalite ve morbidite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Tip 2 diyabet gelişiminden önceki prediyabet döneminde (IFG ve IGT’de), kardiyovasküler hastalık risk göstergeleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer komponentleri olan hiperinsülinemi, mikroalbuminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı gösterilmiştir. İzole IFG ve izole IGT’ye göre, hem IFG hem IGT’si olan vakalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır(45,46,47,48)

Tip 2 diyabette klinik dönemler; bozulmuş açlık glikozu (IFG),bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ve Tip 2 diyabet olarak özetlenebilir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA – American Diabetes Association) 2004 kriterlerine göre, açlık plazma glikoz düzeyi 110-126 mg/dl olan grup bozulmuş açlık glikozu olarak sınıflandırılmaktadır. Bozulmuş glikoz toleransı ise glikoz yükleme testinin (OGTT – Oral Glikoz Tolerans Testi) ikinci saatinde plazma glikoz düzeyinin 140-199 mg/dl olması durumu olarak tanımlanmıştır (29,36). Yapılan çalışmalarda normotansiflerde glukoz tolerans testi normal iken hipertansif obezlerde karbonhidrat intoleransı (IGT) saptanmıştır. Hipertansif hastalarda OGTT ne insulin cevabı obes normotansiflere göre 3 kat fazladır. Obez hipertansiflerde OGTT sırasında plazma insulin konsantrasyonları ile kan basıncı arasında ilişki gözlenmiştir(39,40,41). Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte dir. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında insülin direnci gözlemlenmektedir.(43)

Aseptomatik ya da hafif semptomlarla seyreden DM hastaları ise çoğunlukla rutin tarama testleri ile tespit edilir. Günümüzde birçok diabet formunun etyolojisi tespit edildiğinden, yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Amerikan Diabet Birliği (ADA) tarafından 1997’de önerilen klinik sınıflama, 1999’da WHO tarafından adopte edilmiş DM’nin klinik evre ve etyolojisine göre sınıflaması yapılmıştır (44,45). Bu sınıflama aşağıda bir tablo şeklinde sunulmuştur:

Daha önceki yıllarda, tedavi veya başlangıç yaşı gibi kriterler esas alınarak yapılan diabet sınıflaması günümüzde patolojik sürece bakılarak yapılmaktadır (42).

2.1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (ADA, 1997)

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

1. İmmun nedenli
2. İdiyopatik

II. Tip 2 Diabetes Mellitus

1. Periferik insülin direnci ön planda
2. İnsülin sekresyonu yetmezliği ön planda

III. Diğer spesifik tipler

1. Hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Kromozom 12, HNF-1alfa (MODY3 Maturity of the Young)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
- Kromozom 20, HNF-4alfa (MODY1)

- Mitokondrial DNA
- Diğerleri

2. İnsülin fonksiyonunda genetik defektler

- Tip A insülin direnci
- Leprechaunizm
- Rabson-Mendenhall Sendromu
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri

3. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatitler
- Travmal pankreatektomi
- Neoplaziler
- Kistik fibroz
- Hemakromatoz
- Fibrokalküloz pankreatopati
- Diğerleri

4. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukogonoma
- Feokromositoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

5. İlaç ve kimyasal sebepler

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotinic asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonları
- Diazoksit
- alfa-adrenerjik agonistler

- Tiazidler
- Dilantin
- interferon
- Diğerleri

6. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus enfeksiyonu
- Diğerleri

7. Otoimmün diyabetin nadir formları

- Stiff-man Sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Diğerleri

8. Diğer genetik hastalıklar

- Down Sendromu
- Klinifelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Myotonik distorfi
- Porfiri
- Prader Willi Sendromu

IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Tablo 1. Dünyada ve Türkiye’ de Diyabet

DÜNYADA DİYABET AÇISINDAN YERİMİZ		
Prevalans	Tip 2 DM	İGT
% 0-4.9	Bantu,Tanzanya, Rusya,Polonya, Çin (kent)	Brezilya, Polonya, Malta, Çin (kent), Şili
% 5-9.9	ABD, İtalya, Malezya, Türkiye, Brezilya	İtalya, Rusya,Tunus, Türkiye
% 10-19.9	Polinezya, Çin, Fiji Hindistan, G.Afrika, Malta	ABD, Malezya, Puerto Rico, Hindu
% 20-29.9	Hindu (kırsal), Fiji	Mikronezya,Kiribati, Nauru
% 40-49	Mikronezya, Nauru	
% 50 Üzeri	Pima yerlileri ABD	

2.2. DİABETES MELLİTUS’TA TANI

Diabetes Mellitus tanı kriterleri 1997 ve 2004 yılında ADA, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden düzenlenmiştir.

Diyabet tanısı için kan glikoz ölçümü ve Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) en sık kullanılan testlerdir. Früktozamin ve HbA1c değerleri henüz tanı testi olarak yer almamışlardır.

Laboratuvarlarda kullanılan otomatik analiz cihazları plazma ve serum ile çalışmakta olduğundan kan glikozu yaygın olarak plazma ve serum örneklerinde ölçülmektedir. Plazma ve serumdaki kan glikozu, tam kan glikozu değerinden %5 kadar fazladır.

ADA’nın 1997 ve WHO’nun 1999 yılı raporlarındaki kriterlere göre:

1. Günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L)’ye esit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri, polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması,
2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, açlık plazma glikoz düzeyinin 2 kez 126 mg/dl (7,0 mmol/L)’ye eşit veya üzerinde olması,

3. 75 g'lık oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya üzerinde olması;

Diabetes Mellitus tanısı için yeterli bulunmaktadır.

Hipergliseminin ve metabolik dengesizliğin belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir. 3. kriter olan OGTT'nin rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. Diyabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir (30-76).

Tip 2 diyabet'in yüksek risk grupları: (38, 44, 77)

1. Soygeçmişinde diyabet öyküsü
2. Obezite (BKD ≥ 27 kg/m², bel/kalça oranı > 1.0 ve/veya android obez)
3. Yas ≥ 45
4. Irk, etnisite (Hispanik Amerikalılar, Pasifik adalılar, vs.)
5. Gestasyonel diyabet veya makrozomi öyküsü (≥ 4 kg)
6. Glikozüri
7. Diyabetojenik ilaç kullanımı
8. Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
9. Polikistik over sendromu
10. Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
11. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
12. HDL kolesterol değeri 35 mg/dl'den az ve/veya trigliserid değeri 250 mg/dl'den fazla olanlar

Tablo 2. ADA 1997, 2004 ve WHO 1999 raporlarına göre bozulmuş glikoz metabolizma kriterleri (37)

		ADA(1997)	ADA(2004)	WHO(1999)
DİABET	Açlık	≥ 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl
	OGTT 2. saat	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl
IFG	Açlık	110-125 mg/dl	100-125 mg/dl	110-125 mg/dl
	OGTT 2.saat			< 140 mg/dl
IGT	Açlık			<126 mg/dl
	OGTT 2. saat	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl

ADA, 1997 yılında açlık plazma glikoz düzeyinin sınır değerinde bir değişiklik yaparak 140 mg/dl yerine 126 mg/dl değerini diyabet tanısı için sınır değer olarak kabul etmiştir. 2004 yılında yeni bir değişiklikle açlık glukoz değeri alt sınır 100 mg/dl'ye indirilmiştir. Açlık plazma glikoz düzeyi artık 100 mg/dl'nin altında ise normal kabul edilir. Ayrıca ADA, 1997 kılavuzunda, açlık plazma glisemisinin 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değeri için Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG) adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir. OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyinin 140-200 mg/dl arasında saptanmasına IGT veya Bozulmuş Glikoz Toleransı adı verilir (29, 75).

ADA kararlarına göre OGTT kriterleri: (78)

- Glikoz sonrası 2. saat < 140 mg/dl: normal glikoz toleransı
- Glikoz sonrası 2. saat > 140 mg/dl ve < 200 mg/dl: bozulmuş glikoz toleransı
- Glikoz sonrası 2. saat \geq 200 mg/dl: diyabet

Standart OGTT protokolü: (44)

- Testten önce en az 3 gün > 200 g karbonhidrat içeren diyet alınmalı
- Enfeksiyon, diğer akut hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivite, aşırı fizik aktivite bulunmamalı
- Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenilhidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, b-blokerler, nikotinik asit gibi ilaçlar testten en az 1 hafta önce kesilmeli
- Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Addison Hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromositoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

OGTT uygulanması: (44)

- 9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 8.00'da teste başlanır. (Açlık periyodunda sadece su içilmesine izin verilir.)
- 300 ml suda eritilmiş 75 g glikoz 5 dakikada içirilir.
- 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glikoz ölçümü için kan alınır. Plazmada glikoz ölçümleri glikoz oksidaz metodu ile çalışılır.
- Glisemi tayini hemen yapılmayacak ise, kan örnekleri sodyum flüorid (1 ml kan için 6 mg) içeren tüplerde toplanarak santrifüje edilir, plazması ayrılır ve glikoz ölçümüne kadar dondurucuda saklanır.

- OGTT esnasında idrarda glikoz bakmaya gerek yoktur.
- Test süresince sigara içilmemeli, dolasılmamalı ve tam bir inaktivite sağlanmalıdır.

Standart OGTT testinin endikasyonları (78):

- Diyabet ve gestasyonel glikoz intoleransının araştırılması amacı ile
- Obez ve ailede diyabet öyküsü bulunan bireylerde
- Ailesinde MODY tipi diyabet bulunanlarda
- İri bebek doğuran kadınlarda (4000 g)
- Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlarda
- Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalarda bu olaylar geçtikten sonra
- Metabolik sendrom düşünülen vakalarda reaktif hiperglisemiye uygun yakınmaları olan kişilerde uygulanmalıdır.

OGTT Kontrendikasyonları:

- Klinik olarak açlık ve random glisemi değerlerinin yeterince yüksek olduğu durumlarda OGTT uygulanması anlamsızdır.
- Kronik malnütrisyonlu olgular
- Akut tıbbi ya da cerrahi stres altındaki olgularda yalancı(+) neden olabilir.
- Üç günden fazla yatağa bağlı olanlarda immobilite yalancı (+) neden olabilir.

Açlık plazma glikoz değerleri 2 kez 140 mg/dl üzerinde çıkarsa diyabet tanısı için OGTT yapmaya gerek yoktur (78).

Diyabet tanısının basitleştirilmesi ile hatasız bir şekilde diyabet tanısı konulan bireylerin sayısını arttırmak mümkün olabilir (79). Bu hastalığın ileri döneminde gelisebilecek mikro ve makro vasküler komplikasyonların daha iyi önlenmesi tanının erken konulması ve metabolik kontrolün iyi yapılması ile mümkün olacaktır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet geliştirme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de, tanıdan 2-12 yıl önce olduğu bildirilmektedir (34). O halde, diyabetin komplikasyonları, klasik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başlamaktadır. Erken tanı ve erken tedaviyi mümkün kılacak parametreler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (44,37,74).

Tablo 3: OGTT Yorumu (National Diabetes Data Group 1979)

Glisemi (mg/dl)	Normal	BGT*	DM**
Açlık	<140	<140	≥140
30., 60., 90. dak. en az bir değer	<200	≥200	≥200
120. dakika	<140	140-199	≥200

* Bozulmuş Glikoz toleransı

** Diabetes Mellitus

Tablo 4: OGTT Yorumu (WHO 1985)

Glisemi (mg/dl)	Normal	BGT	DM
Açlık	<110	<140	≥140
120. Dakika	<140	140-199	≥200

1. kriterleri alan araştırmalarında ve tarama testi olarak öngörülmüştür.

Kan örnekleri alma süreleri NDDG'de açlık, 1. , ½. , 2. saat; WHO kriterlerine göre ise sadece açlık ve 2. saat bir artışı,

Tablo 5: Çeşitli Kan Örnekleri İçin Yorumu (WHO 1985)

	Tam Kan Şekeri (mg/dl)		Plasma Şekeri (mg/dl)*	
	Venöz	Kapiller	Venöz	Kapiller**
D.Mellitus				
Açlık veya	≥120	≥120	≥140	≥140
2.saat	≥180	≥200	≥200	≥220
BGT***				
Açlık ve	<120	<120	<140	<140
2.saat	120-180	140-200	140-200	160-220

* Serum ve plazma glikoz konsantrasyonları hemen hemen aynıdır. Tam kana göre ise %15 fazladır.

** Açlık durumunda kapiller kan ve venöz kan glikoz düzeyleri eşittir. Postprandiyal durumunda ise dokuların glikozu kolayca çekmeleri yüzünden kapiller kan glikozu venöz kan glikozundan %10-30 fazla olabilir.

*** Bozulmuş glikoz toleransı

2. NDDG daha çok bireysel OGTT değerlendirilmesinde kullanılır.
3. WHO olarak öngörülmüştür.
4. NDDG kriterleri 50 yaşından sonra her dekat için 10 mg/dl'lık öngörülür (2. Saat glisemisi için)

HİPERTANSİYON ETYOPATAGENEZİNDE İNSÜLİN DİRENCİNİN YERİ

İnsülin direnci, hipertansiyon, hiperinsulinemi, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalılar arasındaki ilişkiler yıllarca araştırmaların odak konusu olmuştur (50).

İnsülin direnci tip2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde (51) ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (52). Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı, diabeti olan veya olmayan hastalarda hipertansiyon gelişmesi için belirleyici bir faktördür. Hipertansif hastalarda, normotansif hastalara kıyasla, oral glukoz uygulanması sonrasında daha yüksek plazma glukoz ve insülin yanıtları tespit edilmiştir (53,54). Ancak, hiperinsülinemisi olan tüm hastalarda hipertansiyon tespit edilemez. Örneğin; insülinomalı hastalarda, insülin direncinin eşlik etmediği hiperinsülinemide hipertansiyon kural değildir.

Hipertansiyonun oluşmasında, insülin direncinin veya dolaşımdaki yüksek insülin seviyelerinin mi, yoksa her iki bozukluğun birlikteliğinin mi sorumlu olduğun kesin değildir. Bazı çalışmalarda hipertansiyon ve değişen derecelerde glukoz intoleransı olan hastalarda plazma insülin konsantrasyonları ve kan basıncı arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (55). İnsülin duyarlılığının ve kan basıncının, kesin yöntemlerle (hiperinsülinemik, öglisemik klemp yöntemi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü) belirlendiği çalışmalarda, bu ilişki yalnızca açlık insülin düzeyi ve kan basıncının ölçümü yöntemine göre, hem diyabeti olmayan hem de tip2 diyabetli hastalarda, daha güçlü olarak tespit edilmiştir (56). Ancak insülin direncinin hangi genetik ve fizyolojik mekanizmalar ile hipertansiyonun gelişmesine yol açtığı tartışmalıdır (57,58).

İnsülin iyi bilinen metabolik etkilerinin yanında kan basıncını etkileyen, sempatik aktivite, iyon dengesi ve vasküler reaktivite üzerine de etkileri vardır. Deneysel çalışmalarda sempatik sinir sistemi aktivasyonunun obesite ve insülin direnci ile ilişkili hipertansiyonun gelişmesine yol açtığı gözlenmiştir (59). İnsülin direnci sonucunda gelişen hiperinsülineminin sempatik sinir sistemini aktifleştirerek, vazokonstrüksiyon ve renal tuz tutulumunun artması yolu ile hipertansiyona sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca insülin sempatik sinirlerdeki stimulus akış hızını artırır. Yapılan bir çalışmada insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında belirgin bir korelasyon tespit edilmiştir (60). Ferrannini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obeslerde kan basıncındaki bir yükselmenin hiperinsülinemi ile değil insülin direnci ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (61). Sonuç olarak insülin direnci olan bireylerde insülin direncinin heterojen bir yapı gösterdiği, kas dokusunda insülin etkisine karşı direnç oluşurken sempatik sinir sistemi ve böbreklerden sodyum tutulması gibi olayların insülin varlığına duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber hiperinsülineminin sempatik aktiviteyi uyarabileceği bilindiği halde hangi mekanizma ile bunu sağladığı açıkça ortaya konamamıştır. Bu etkinin öglisemik klemp uygulamalarında görülmesi insülin etkisi ile oluşan hipogliseminin sonucu olmadığını gösterir (62).

Baritono ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, normotansif ve hipertansif bireyler karşılaştırılmış, hipertansif bireyler insülin direnci olanlar ve olmayanlar olarak ayrılmıştır. Fibroblastların insülin ile inkübasyonu sonucunda, anjiotensin 2'nin aracılık ettiği intasellüler kalsiyum birikiminin artışı sadece insülin duyarlılığı olan bireylerde tespit edilmiştir (63). Sağlıklı bireylerde insülin endotelde nitrik oksit sentaz yardımıyla nitrik oksit miktarını artırarak vazodilatör etki gösterir. Ancak insülin direnci ve esansiyel hipertansiyonu olan bireylerde insülinin bu etkisi ortadan kalkmaktadır (64,65).

Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi dolayısıyla insülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir (66). Ancak sürekli hipertansif olan hastalarda daha yüksek plazma insülin ve HOMA indeksi ile beraber daha düşük adiponektin seviyeleri olduğu ortaya konmuştur (67).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileştirilmesi amacı ile insülin direnci ve hipertansiyonun beraber tedavi edilmesi, tek başına hipertansiyonun tedavi edilmesinden daha etkilidir. İnsülin direnci sonucunda oluşan hiperinsülinemi, diyabeti olmayan erkekler için iskemik kalp hastalığı açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (68,69). Ayrıca, insülin direnci bulunan hastalarda hiperinsülinemi ile beraber kardiyovasküler risk ile ilişkili olan proinsülin de artmıştır (70,71). Kan basıncını farmakolojik olarak düşürülmesi ile plazma glukoz ve insülin seviyelerinde yeterli azalma sağlanamamaktadır. Bunun yanında obes ve

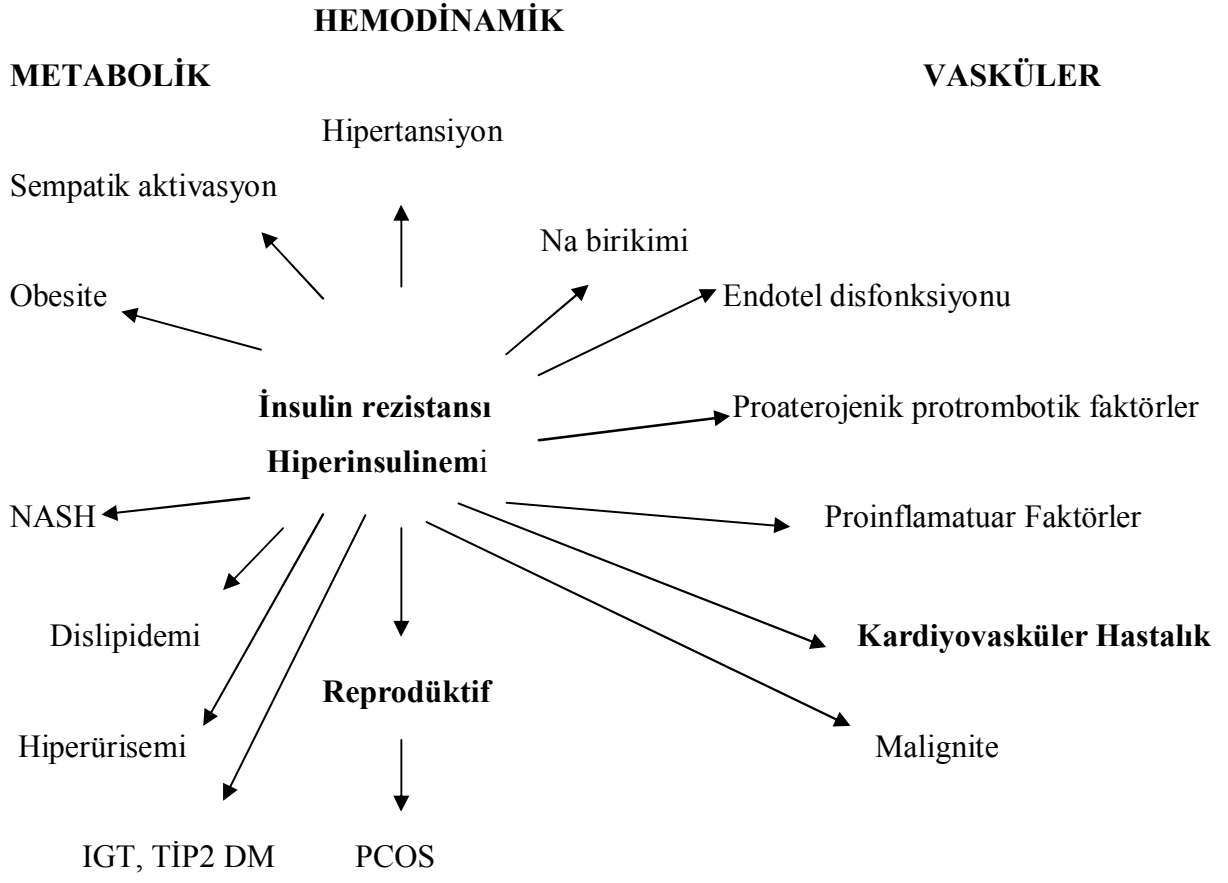
hipertansif tip2 diyabetli hastalarda insülin dozu azaltıldığında kan basıncında azalma tespit edilmiş ve oral hipoglisemik ajanlarla kan glukoz regülasyonu sağlanamayan hastalarda, insülin tedavisi başlandığında kan basınçlarında artma tespit edilmiştir (72,73).

III. METABOLİK SENDROM

Metabolik Sendrom (MS) son yıllarda tıpta adından en çok bahsedilen konulardan biridir. Genel olarak endüstrileşme, zenginleşmeye bağlı aşırı beslenme ve fiziksel inaktivite hastalığı olarak kabul edilmektedir. Fakat halen ortalıkta kabul gören tek bir isimlendirilmesi yoktur. Literatürde çok sayıda sinonimleri kullanılmaktadır. Örneğin; Wohlstands Syndrom (Mehnert H), Plurimetabolik Sendrom (Crepaldi G), Hormonal Metabolik Sendrom (Björntorp S), Sendrom X (Reaven G), İnsulin Rezistansı Sendromu (DeFronzo RA, Haffner S), Hiperinsulinemi/İnsulin Rezistansı Sendromu (Standl E, Zimmet P), Deadly Quartet (Kaplan NM) gibi. Bu sinonimlere yakından bakılınca uzmanlık dallarıyla yakın ilişkisini bulmak mümkündür. Epidemiyolojik patofizyolojik ve moleküler biyolojik veriler göz önüne alındığında hormonal ve metabolik anormalliklerin birbirine sıkı düğümlendiği kardiyovasküler hastalıklara yataklık yapan bir tablo olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır.

1988 yılında Reaven G 'Banting Lecture' da kendi hipotezi olan MS da temelde patolojik faktörün insulin rezistansı olduğunu ortaya koydu ve bu tabloyu 'Sendrom X' olarak tanımladı. Bu bağlamda MS nin obezite, Tip 2DM, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL, insulin rezistansı ve hiperinsulinemi ile birlikte kardiyovasküler hastalıkların iç içe geçtiği bir yumak olarak tanımlanması gerçekleşti (25). 1993 yılında MS tablosu içerisine pıhtılaşma ve fibrinolitik bozukluklar katıldı (80). MS de endotel disfonksiyonu, damar tonusu ve kan basıncı arasındaki ilişki 1994 de Standl E ve Yudkin JS belirlediler ve bu ilişki büyük ilgi çekti (81). Bu alan son 10 yıldır en çok irdelenen konulardandır. Endotel disfonksiyonun modern belirleyicileri olan mikroalbuminüri, von Willebrand faktör ve diğerleri MS rutin incelemeleri arasındaki yerini aldı. 2000' li yıllarda MS'e eşlik eden inflamasyon ve burada önemli olan proinflamatuvar faktörler tartışıldı. Son olarakta bu tartışmalar sonucunda PCOS da MS patolojiler yumağındaki yerini aldı.

Tablo 1. İnsülin rezistansı ve Hiperinsülinemi nedenleri:



Tablo 2:Yıllara ve çeşitli derneklere göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri:

Kriterler	WHO- 1999 (Diabet Med 1998; 15: 539-553)	NCEP ATP III -2001 (JAMA 2001;285: 2486- 2497)	AACE/ADA - 2004 (American Assoc. Of CI Endocrinologist s)	IDF-2005 (International Diabetes Federation)
<u>Hipertansiyon</u>	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB > 140/90	Hipertansiyon tedavisi veya KB > 130/85 mmHg	NCEP ATP III ile aynı	≥130/85 mmHg
<u>Dislipidemi</u>	Plazma trigliserid düzeyinin 1.7 mmol/L (150 mg/dL) den yüksek olması ve/veya erkeklerde HDL-K düzeyinin 0.9 mmol/L (35 mg/dL) kadınlarda ise 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) den düşük olması	Plasma trigliseridlerini n 150 mg/dL den fazla olması veya erkeklerde HDL Kolesterol 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL den az olması.	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III il aynı
<u>Obezite</u>	BMI > 30 ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85 ten büyük olması	Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm den geniş olması	ATP III risk faktör tanımlamasına BMI> 25kg/m2 olarak alınmış	Bel Çevresi E > 94 cm K> 80 cm
<u>Glukoz</u>	Tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık glukozu veya toleransı, (BGT/IGT)	Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL den fazla olması	Açlık kan glukozu> 100 mg/dl	Açlık kan glukozu> 100 mg/dl
<u>Diğerleri</u>	Mikroalbüminüri (>20µg/min)spot idrar veya (300> MAU> 30 mg/24h)		PCOS (Polikistik over Sendromu)	
Tanı için gerekenler	Tip 2 diyabet veya IGT/BGT ve yanında yukarıdaki kriterlerden herhangi 2 tanesi. Eğer glukoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi ≥ 3 tanesi tanı için yeterlidir.	Abominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir	Abominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir

Bu tanı kriterlerinden en basit ve en kolay olanı NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program ATP III) sistemidir. Fakat bu çalışmada insülin direnci ve hiperinsülinemiye yer verilmemiş olması büyük eksiklidir. Her hipertansif, her hipertrigliseridemik ve her bel çevresi verilen kriterlerin üstünde olan kişiler insülin rezistansı olmayabilir ancak her insülin dirençli kişide bu patolojiler bir gün ortaya çıkacaktır. Bu nedenle merkezinde insülin direnci olan bir sendromun tanı kriterleri arasında insülin direncinin saptanmasının bulunmayışı kabul edilemez ve değerlendirmede güvenilirliği önemli ölçülerde azaltır.

Yakın zamanlarda American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) İnsulin Rezistans Sendromunun tanı kriterlerini ortaya koydu. AACE tanı kriterlerinden biri olarak, bozulmuş glukoz toleransını saptamak için Oral Glukoz Tolerans Testi yapılmasını şart koşuyordu. Daha ileri giderek, Tip 2 DM' luları insülin rezistans sendromu tanısından hariç tuttu.

IDF 2005 kriterlerin de en önemli olarak bel çevresi ölçümü daha aşağıya çekilmektedir. Ayrıca açlık kan şekeri sınırıda 100 mg/dl' ye indirilmektedir.

Bu tanı kriterleri göz önüne alındığında en eskisi olmasına karşın WHO kriterleri günümüzde en güvenli, kolay uygulanabilir ve toplum taramalarına en isabetli olanıdır.

3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (82). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8) (83). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (84). TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir (85). METSAR'da ise erişkin toplumumuzda HDL kolesterol ortalaması 49 mg/dl bulunmuştur. TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerimizin %7,2sinde diyabet, % 6,8inde glukoz tolerans bozukluğu

%22sinde obezite saptanmıştır (35). TEKHARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥ 10 mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır (84,86). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığı % 31,8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde % 27,5 kadınlarda % 36,1 olarak bulunmuştur (87).

3.2. IGT VE MAKROVASKÜLER HASTALIKLAR

IGT'de diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riski %26, 10 yıl içinde diyabet gelişme riski ise %30'dur (88). IGT' de kardiyovasküler morbidite artar (89). IGT diyabet gelişimi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından IFG'ye göre daha fazla risk taşımaktadır(90). Bu açıdan bu hastalığın önlenmesi primer koruyucu hekimlik açısından da önemlidir (90).

İnme için de diyabet önemli bir risk faktörüdür. Akut inme hastalarının 1/3 'de diyabet mevcuttur. IGT' de dahil edildiğinde inme sonrası hastaların takiplerinde 2/3' ünde diyabet ya da IGT saptanmıştır. IGT' de karotid arterlerde intimal kalınlaşmalar tespit edilmiştir (91).

Myokard infarktüsü açısından yaşlı hastalarda NGT (Normal Glukoz Tolerans) ve IGT olanlarda herhangi bir fark saptanmamıştır, fakat IGT olan erkeklerde angina daha sık saptanmıştır. Bununla beraber IGT kadın hastalarda angina açısından NGT' li bireylere göre fark bulunmamıştır.

Funagata Diabetes Study' sinde IGT ve IFG hastalarında kardiyovaskuler morbidite ve mortalite araştırılmıştır. IGT' nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bulunmuştur. IFG' nin ise bu hastalık için risk faktörü olmadığı saptanmıştır (92). Yine Tan ve arkadaşları IFG ve IGT'nin her ikisinin de artmış kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (93).

Paris Prospective Study çalışmasında IGT' de kardiyovasküler mortalitenin arttığı saptanmış, daha sonra yapılan bir diğer çalışmada daha yüksek glukoz seviyelerinde orantılı olarak mortalitenin arttığı tespit edilmiştir (94).

3.3. METABOLİK SENDROM VE HİPERTANSİYON

Epidemiyolojik çalışmalar insülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Hipertansif normoglisemik hastalarda insülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemi

1966 yılında tanımlanmıştır. Aslında arteryal hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllar bilinmesine karşın 1968 yılında Mehnert ve Kuhlmann bunların ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, yaklaşık 20 yıl sonra Ferrannini ve arkadaşları ise insülin direnci ve hiperinsülineminin arteryal hipertansiyon patogenezinde rol aldığını belirttiler. İnsülin Direnci Sendromu (İDS) ya da yaygın kullanımı ile metabolik sendrom her 4-5 kişiden 1 kişiyi etkiler. Esansiyel hipertansif hastaların da yarısında insülin direnci vardır. İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışmasında (IRAS) hispanik olmayan beyazlarda, hispaniklerde ve Afrika kökenli Amerikalılarda insülin direnci saptananlarda hipertansiyon prevalansı sırasıyla %32,5; %49,4 ve %32,3 olarak bildirilmiştir.

3.3.1. Metabolik Sendromda Hipertansiyon Oluş Makinazmaları:

Hipertansiyonun genetik ve deneysel modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonun İDS' nin bir bileşeni olmasına karşın aradaki ilişki halen net olarak belli değildir. Hipertansif hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır. Bu bozukluklar hipertansif hastaların 1. derece normotansif hastaların akrabalarında da karşımıza çıkabilir ve bu patolojiler hipertansiyon patogenezi ve komplikasyonlarından da sorumludur. Hipertansiyon gelişecek olan diyabetin bir habercisi olarak ele alınabilir. Aslında hipertansiyon inflamatuvar bir hastalıktır. Metabolik sendromda obezite (özellikle abdominal) ve aterojenik dislipidemi, hipertrigliseridemi, küçük, yoğun lipoprotein partiküllerinde artış, düşük HDL kolesterol düzeyleri, insülin direnci, hipertansiyon, artmış fibrinogen ve plazminogen aktivite inhibitör-1 (PAİ-1) gibi protrombotik durum ile birlikte C-reaktif protein (CRP) artışı vardır.

3.4. METABOLİK SENDROMDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Altta Yatan Risk Faktörlerine Müdahale: MetS genetik yatkınlığı olan kişilerde daha yaygın gibi görünse de edinsel altta yatan risk faktörleri aşırı kilolu veya obez olmak, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet sıklıkla klinik bulgular doğurmaktadır. Klinik tedavi bireyin risk durumundan bağımsız olarak, ilk önce bu altta yatan risk faktörlerine müdahaleye odaklanmalıdır (95).

Kilo kaybı enerji alımını azaltma yönündeki davranış değişikliği ve enerji harcamasını artırma yönünde fiziksel aktivite ile en iyi şekilde başarılır (96). Haftada 0,5–1 kg düzeyinde kilo vermek için kalori alımı günde 500–1000 kalori azaltılmalıdır. Hedef 6-12 ayda yaklaşık %7-10 oranında kilo vermektir; bunu uzun süreli davranış değişikliği ve artmış

fiziksel aktivite düzeyinin korunması izlemelidir (95). Fiziksel inaktivite: Güncel klavuzlar (97) pratik, düzenli ve orta düzeyde fiziksel aktivite (örn, günde 30 dakika orta yoğunlukta egzersiz) önermektedir. Düzenli ve devamlı fiziksel aktivite MetS'un tüm risk faktörlerini iyileştirir (98,99). Boş zamanlarda sedanter aktivitelerin yerini hızlı yürüme, koşu, yüzme, bisiklet, golf ve takım sporları gibi daha aktif davranışlar almalıdır. Glukoz intoleransı olan hastalarda tip 2 diyabet insidansını azaltmak için kilo kaybı ile egzersiz kombinasyonu gözden uzak tutulmamalıdır (100).

Aterojenik ve diyabetojenik diyetler: MetS'lu hastaların bir dizi beslenme prensibine bağlı kalmaları gerektiği konusunda genel bir uzlaşma vardır: doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterolün düşük düzeyde alımı, basit şeker alımının azaltılması ve sebze, meyve ve tam tahıllı besinlerin alımının artırılması (101). Karbohidrat ve doymamış yağların relatif miktarları konusunda tartışmalar vardır. Bazı araştırmacılar düşük yağ alımını savunurken, diğerleri yüksek yağlı diyetler önermektedir (102). Düşük yağlı diyetlerin kilo kaybını hızlandırdığı savunulmuştur (103), buna karşılık mono doymamış yağların daha yüksek oranda alımı postpirandiyal glisemiye azaltır, serum trigliseridlerini düşürür ve HDL kolesterol konsantrasyonlarını yükseltir (102).

3.4.1 Terapötik Hedefler Ve Öneriler

1. Abdominal Obezite:

Hedef: İlk yılda %10 kilo kaybı, daha sonra devamlı kilo kaybı veya kilo korunumu.

Öneri: Kalori kısıtlaması, düzenli egzersiz, davranış değişikliği.

2. Fiziksel İnaktivite:

Hedef: Düzenli orta yoğunlukta fiziksel aktivite.

Öneri: Hergün 30-60 dakika orta yoğunlukta egzersiz.

3. Aterojenik Diyet:

Hedef: Doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterol alımının azaltılması

Öneri: Doymuş yağ, total kalorisinin %7'si, trans yağın azaltımı ve besinsel kolesterolün <200 mg/gün alımı; alınan yağların total kalorisinin %25-35'i olması.

4. Sigara Kullanımı: Hedef ve öneri sigaranın tamamen bırakılmasıdır.

5. LDL-Kolesterol:

Hedef:

Yüksek riskli hastalar: LDL-K < 100mg/dl (2,6 mmol/L)

Terapötik seçenek; < 70mg/dl (1,8 mmol/L)

Orta- yüksek riskli hast: LDL-K < 130 mg/dl (3,4 mmol/L)

Terapötik seçenek; <100mg/dl (2,6 mmol/L)

Orta riskli hastalar: LDL-K < 130 mg/dl (3,4 mmol/L)

Öneri: Yüksek riskli hastalar: Yaşam tarzı değişikliği ve LDL-K düşürücü ilaçlar.

Orta- yüksek riskli hast: Yaşam tarzı değişikliği; başlangıçtaki LDL-K W130 mg/dl (3,4 mmol/L) olduğunda önerilen hedefe erişmek için gerekirse lipid düşürücü ilaç ekleyin.

Orta riskli hast: Yaşam tarzı değişikliği; başlangıçtaki LDL-K W160 mg/dl (4,1 mmol/L) hedefine erişmek için gerekirse lipid düşürücü ilaç ekleyin.

6. Yüksek Trigliserit Veya Düşük HDL-Kolesterol:

Hedef: Hedefi belirlemek için veriler yetersiz.

Öneri: Yüksek riskli hastalar: LDL-K düşürücü ilaç tedavisine Fibrat (tercihen Fenofibrat) veya Nikotinic asit eklemeyi düşünün.

7. Yüksek Kan Basıncı:

Hedef: Kan basıncı <135/ <85 mmHg, Diyabet veya Kronik böbrek Hastalığında kan basıncı <130/80 mmHg

Öneri: Yaşam tarzı değişikliği; tedavi hedefine ulaşmak için gerekirse Antihipertansif ilaç(lar) ekleyin.

8. Yüksek Glukoz:

Hedef: >1 mg/dl (5,5 mmol/L) ise açlık kan glukozunun korunması veya azaltılması. Diyabetli hastalarda HbA1C< % 7 tutulması.

Öneri: tarzı değişikliği; tedavi hedefine ulaşmak için gerekirse antidiyabetik ajanlar ekleyin.

9. Protrombotik Durum:

Hedef: Protrombotik durumun azaltılmasıdır.

Öneri: Yüksek riskli hastalar: Düşük doz Aspirin tedavisi başlayın; kontrendike değilse Klopidoğreli düşünün.

Orta-yüksek riskli hastalar: Düşük doz Aspirin tedavisi düşünün (95).

MATERYAL METOD

İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi HT ve Lipid Metabolizması Bozuklukları Polikliniğine (HTPlk) 2002-2006 yılları arasında başvuran antihipertansif tedavi alan 760 primer hipertansiyon hastası çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya alınma kriterleri:

1. Esansiyel (primer) hipertansiyonu olanlar
2. Bozulmuş açlık glukozu olanlar
3. Mixed tip dislipidemisi olanlar
4. Santral obezitesi olanlar
5. Mikroalbuminürisi olanlar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Sekonder hipertansiyonu olanlar
2. Herhangi bir malignitesi olanlar
3. Gebeliği olanlar
4. Kronik malnütrisyonlu olgular
5. Akut tıbbi ya da cerrahi stres altındaki olgular

Çalışmaya alınan hastaların, sosyodemografik özellikleri, detaylı öyküleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri incelendi.

HTPlk'ine başvuran 760 hastanın, cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, BKİ, bel çevresi, bilinen hipertansiyon süresi, sigara kullanım öyküsü, sistolik ve diyastolik KB değerleri, serum kreatinin düzeyleri, 24 saatlik idrardaki mikroalbumin düzeyleri, özgeçmişlerinde diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık varlığı, aile öyküsü ve ek hastalık varlığı sorgulanarak kaydedildi.

Poliklinik tartısında oda giysileri ile ölçülerek kilogram biriminde kaydedilen ağırlıklar ve ayakkabısız ölçülen metre birimindeki boy değerleri alındı.

Beden Kitle İndeksi(BKİ) = Ağırlık(kg) / Boy(m)² formülüyle hesaplandı.

Bel çevresi, ağırlıkta, ayakta ve ekspiryum ortasında, en alt kot sınırıyla spina iliaca anterior superior ortasından, bu bölge çıplak olarak sabit gerilimli mezura ile ölçülerek santimetre biriminde kaydedilen değer alındı.

KB indirekt metotla, Erkameter 3000 markalı, standart civalı masa üstü sfigmomanometre vasıtasıyla, hasta son 1 saat içinde kafein ve tütün kullanımı olmaksızın, 5 dakika oturur halde konuşturulmadan dinlendirildikten sonra sırtı destekli dik şekilde oturur

pozisyonda her iki koldan, 2 dakikalık aralarla alınan 2 ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alınmış venöz kan örneklerinde enzimatik, kalorimetrik ve kemülüminesan immunoassay yöntemlerle Abbott Aeroset Otoanalizörde ve Immulite-1000 cihazında çalışılan biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları alındı.

ADA 2004 ÖNERİLERİ:

Açlık Kan şekeri (AKŞ) ; < 100 mg / dl Normal Glukoz Toleransı (NGT)

100-125 mg /dl Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)

126 mg / dl ve üzeri Diabetes Mellitus (DM)

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 75 gr

< 140 mg / dl Normal Glukoz Toleransı (NGT)

140-199 mg /dl Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)

200 mg /dl ve üzeri Diabetes Mellitus (DM)

Hipertansif retinopati değerlendirmesi Keith-Wagener-Barker evrelemesine göre yapıldı, evre 2 ve üzeri hipertansif retinopati varlığı olarak değerlendirildi.

Keith-Wagener-Barker Evrelemesi:

Evre-1: Toplar damar çapının < %50'si düzeyindeki atardamarlar.

Evre-2: Papilladan bir papilla çapından daha büyük bir mesafede yer alan arteriovenöz geçiş değişikliği (kopma).

Evre-3: Retina kanamalar veya kılcıl damar sızıntısı.

Evre-4: Papilar ödem, retina kanaması ve/veya kılcıl damar sızıntısı.

İnsülin direnci, HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance) formülü ile hesaplandı.

HOMA-IR= Açlık Kan İnsülini (uU/ml) x Açlık Kan Glukozu (mmol/L)/22,5

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 13.0 programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar değerlendirilirken hasta dağılımları frekanslar şeklinde verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, p değerinin 0,05 (% 5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 760 hastanın 186'sı(%24,5) erkek ve 574'ü(%75,5) bayan olup, yaş ortalaması 53,68±10,8 yıl idi. Beden kitle indeksi(BKİ=BMI) ortalaması 32,72±5,28 kg/m² ve sistolik kan basıncının(SKB) ilk başvurudaki ortalaması 155,88±24,77 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması(DKB) 95,40±13,55 mmHg bulundu.

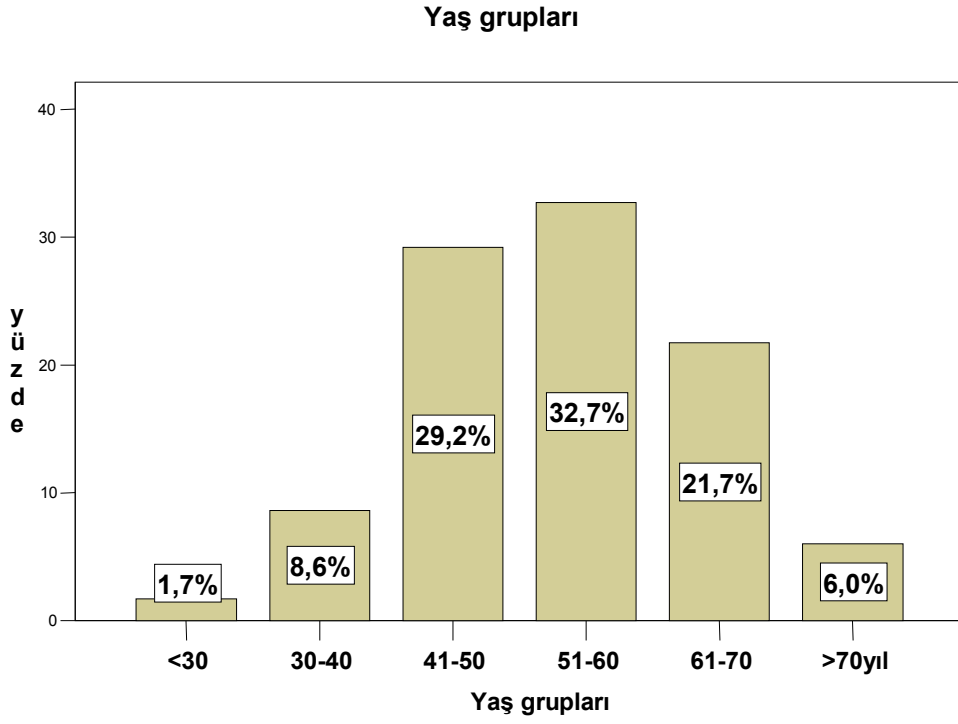
Çalışmaya dahil edilen hastaların HT başlama yaşı 48,23±12, HT süresi ortalaması 7,07±28 bulundu. Soygeçmişleri incelendiğinde 137 (%17,9) hastada sadece hipertansiyon, 92 (%12) hastada sadece diyabetes mellitus, 32 (%4,2) hastada sadece erken koroner arter hastalığı, 27 (%3,5) hastada sadece serebrovasküler olay (SVO), 185 (%24,2) hastada hipertansiyon +diyabetes mellitus, 36 (%4,7) hastada hipertansiyon + erken koroner arter hastalığı, 38 (%5,0) hastada hipertansiyon + erken koroner arter hastalığı + serebrovasküler olay tespit edildi.

Hastaların OGTT ortalama değerleri incelendiğinde 0. dk 106,25, 30. dk 181,42, 60. dk 183,75, 120. dk 136,59 olarak bulundu.

Değişkenler	N(sayı)	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	760	53,68	10,804	17	86
Bel çevresi cm	760	99,867	10,2521	60	135
bmi kg/m ²	760	32,723	5,286	17,3	56,3
Sistolik kb	760	155,88	24,771	90	240
Diastolik kb	760	95,4	13,55	60	150
mikroalbuminuri	679	39,5	86,864	0	884
açlık kan şekeri	759	104,92	13,083	62	162
insulin	358	11,914	7,5259	2	67,6
homa ir	358	3,1124	2,07136	0,41	17,36
ogtt 0 dk	760	106,25	11,429	76	161
ogtt 30 dk	744	181,42	31,888	93	316
ogtt 60 dk	747	183,75	46,255	60	351
ogtt 120 dk	747	136,59	40,912	43	288
T. kolesterol	757	217,03	44,594	108	477
trigliserid	755	162,15	103,684	32	1610
hdl kolesterol	757	46,57	10,93	19	93
ldl kolesterol	754	137,97	38,2	51	316

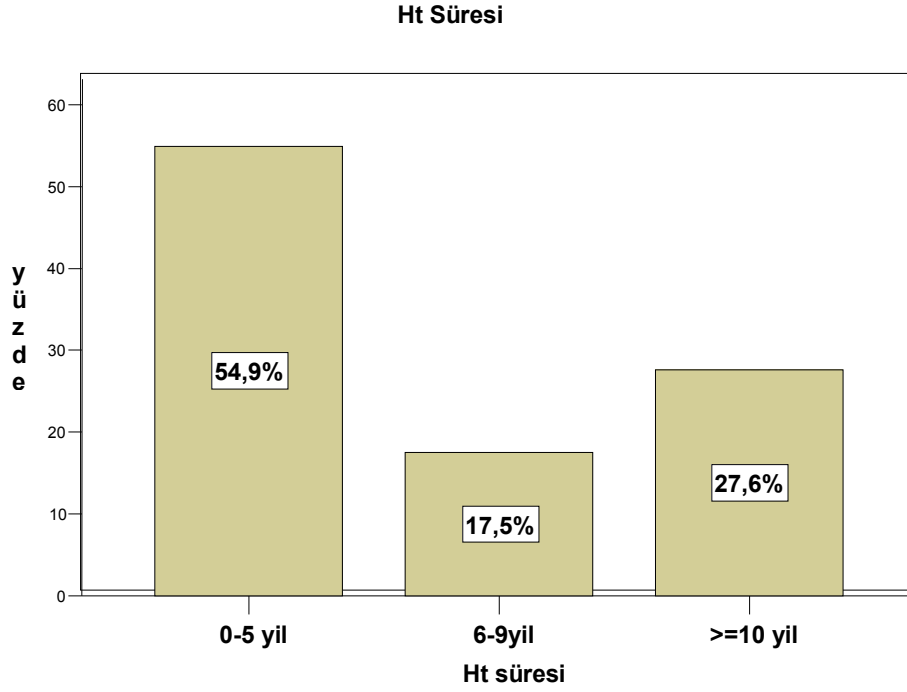
Çalışmaya dahi edilen hastaların 13'ü (%1,7) 30 yaşın altında, 66'sı (%8,6) 30-40 yaş arası, 223'ü (%29,2) 41-50 yaş arası, 250'si (%32,7) 51-60 yaş arası, 166 'sı (%21,7) 61-70 arası, 46'sı (%6,0) 70 yaşın üzerindedir.

Şekil 1. Yaş grubu



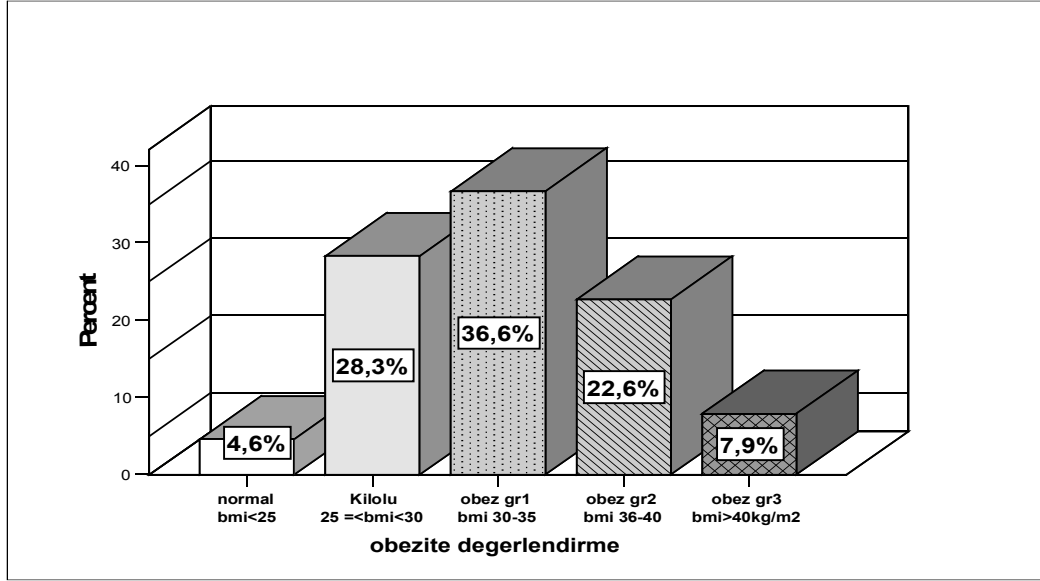
Hipertansiyon hastalık süresi 5 yıla kadar olan 413 (%54,9) hasta, 6-9 yıl arası olan 131 (%17,5) hasta ve 207 (%27,6) hastada 9 yıldan daha uzun bulundu (Şekil1).

Şekil 2. Hipertansiyon süresi.



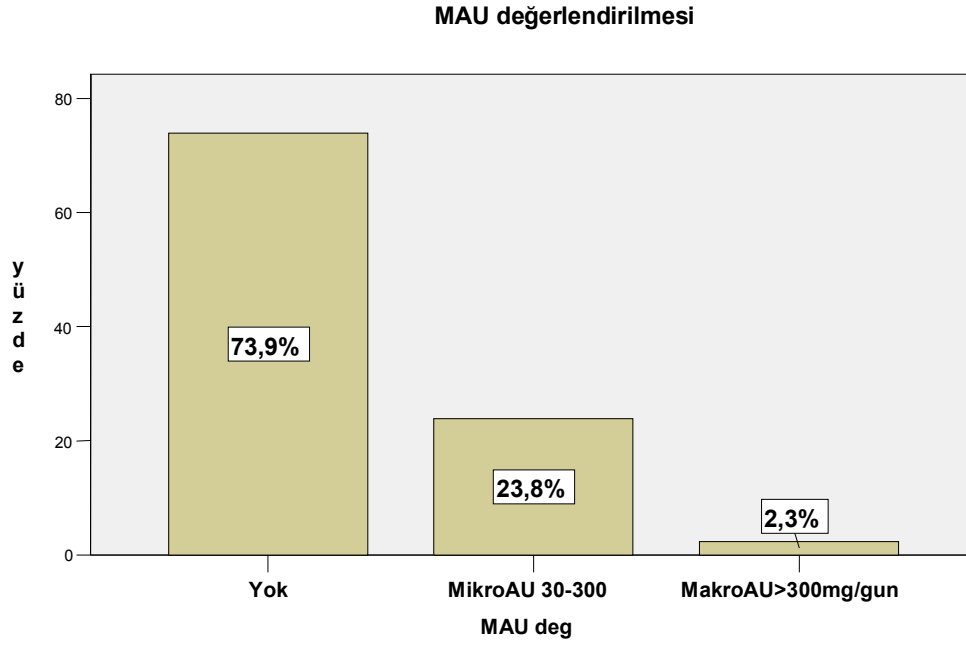
BKİ (Beden kitle indeksi)'i incelendiğinde 34 (%4,6) hastada $25\text{mg}/\text{m}^2$ nin altında, 215 (%28,3) hastada $25\text{-}30\text{mg}/\text{m}^2$ arasında, 279 (%36,6) hastada $30\text{-}35\text{mg}/\text{m}^2$ ve 172 (%22,6) hastada $36\text{-}40\text{mg}/\text{m}^2$ ve 60 (%7,9) hastada $40\text{ mg}/\text{m}^2$ nin üstünde olduğu görüldü (Şekil 3)

Şekil 3. BKİ (Beden Kitle İndeksi) değeriendirmesi



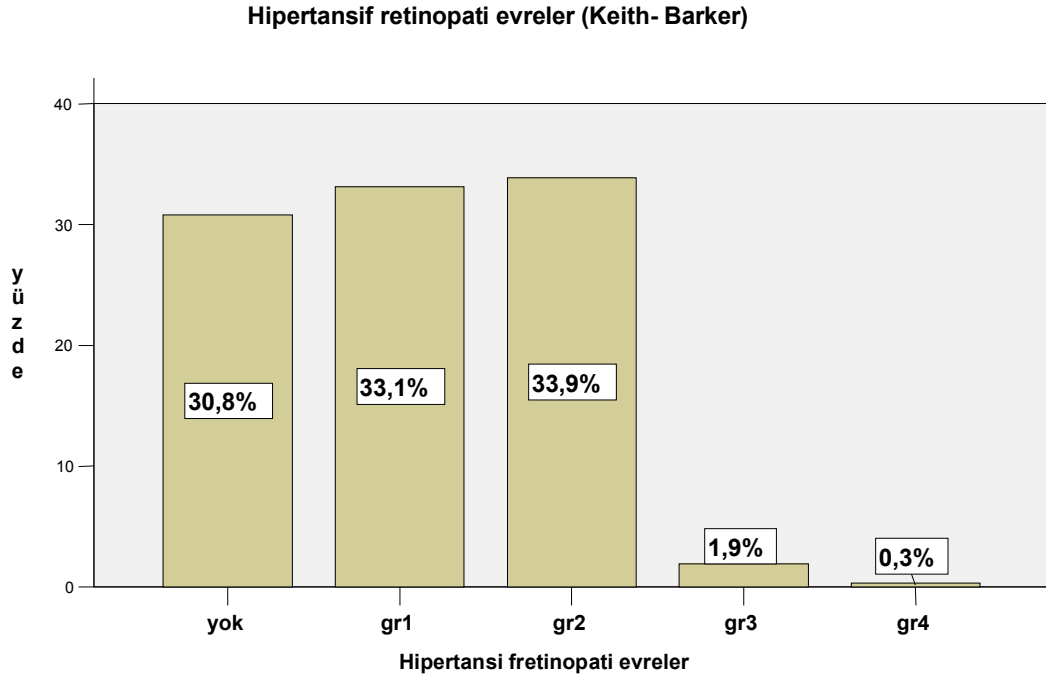
Çalışmaya alınan hastalar 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri (MAU) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde (>300mg/gün) makroalbuminürik olan 16 (%2,3) hasta, (30-300mg/gün) mikroalbuminürik olan 164 (%23,8) hasta tespit edilirken, 509 (%73,9) hasta normoalbuminurik olarak saptandı.

Şekil 4. MAU Değerlendirilmesi



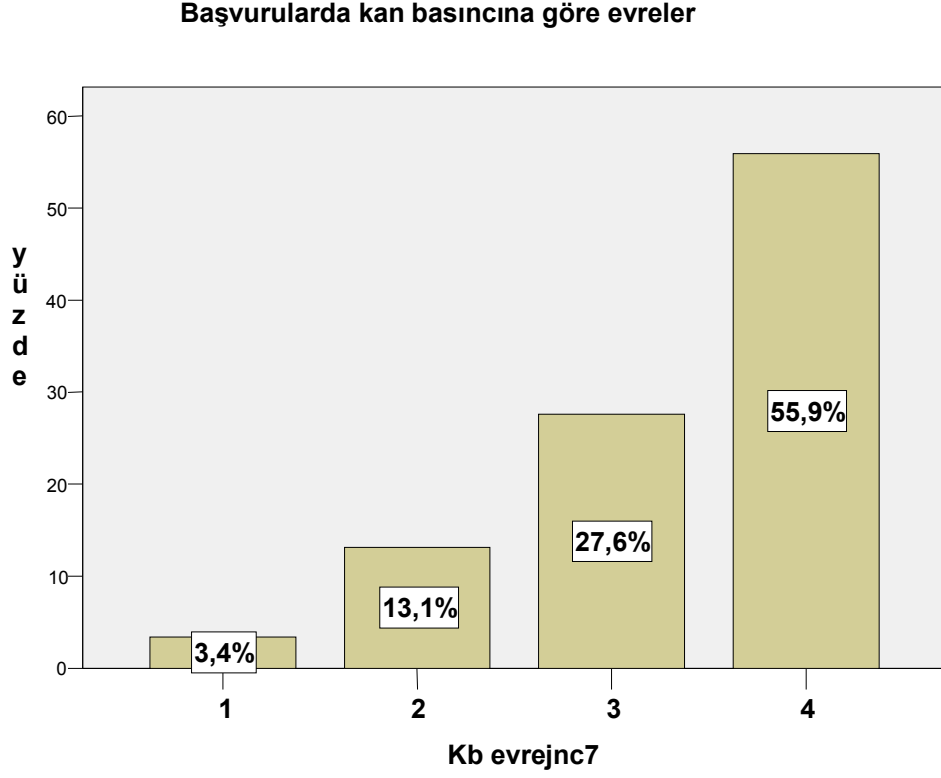
Çalışmaya alınan hastalar Keith-Barker evrelemesine göre hipertansif retinopati açısından değerlendirildiğinde, retinopati olmayan 211 (%30,8) hasta, evre I 227 (%33,1) hasta, evre II 232 (%33,9) hasta, evre III 13 (%1,9) hasta ve evre IV 2 (%0,3) hasta olduğu görüldü.

Şekil 5. Hipertansif retinopati değerlendirilmesi



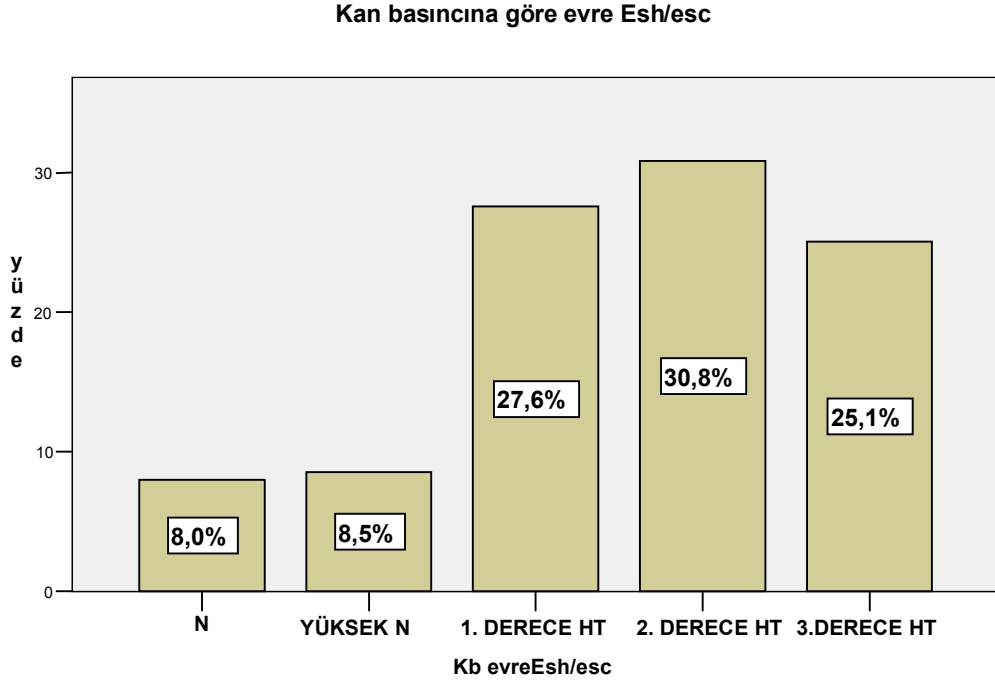
Hastaların başvuru anında JNC 7'ye göre 26'sı (%3,4) evre I, 100'ü (%13,1) evre II, 209'u (27,6) evre III, 425'i (%55,9) evre IV'te görülmekteydi.

Şekil 6. JNC7' ye göre hipertansiyon evrelemesi



Hastaların yine başvuru anında ESH/ESC sınıflamasına göre 60'ı (%8) normal , 65'i (%8,5) yüksek normal, 210'u (%27,6) 1. derece HT, 235'i (%30,8) 2. derece HT, 190'ı (%25,1) 3. derece HT olarak tespit edildi.

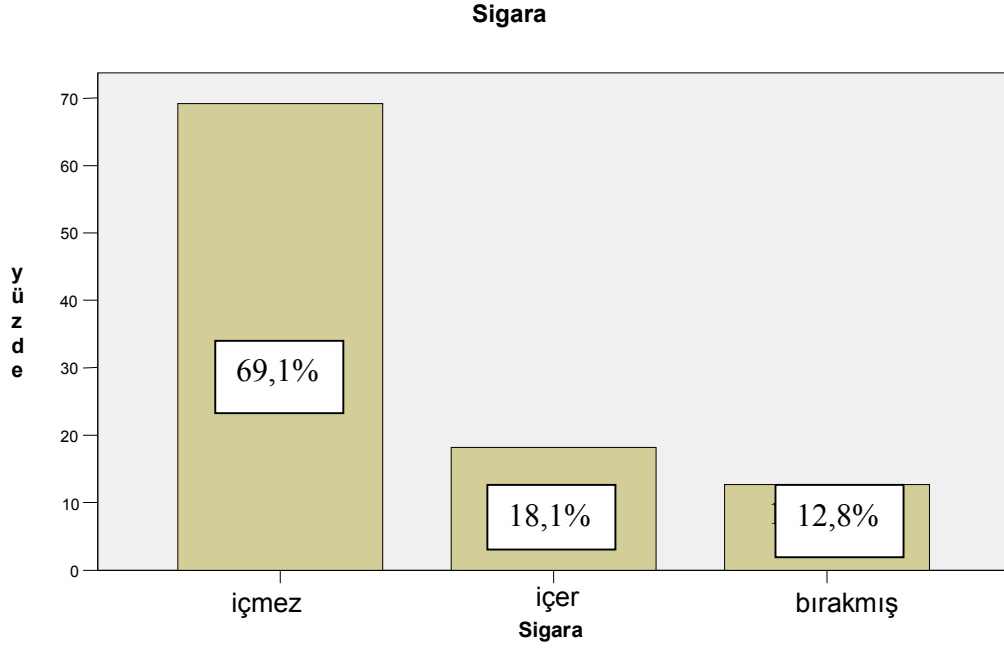
Şekil 7. ESH/ESC' ye göre hipertansiyon evrelemesi



Hastaların 150'si (%20,6) okur-yazar değildi, sadece okur-yazar olan 35 (%4,8), ilkokul mezunu 341 (%46,9), ortaokul mezunu 65 (%8,9), lise mezunu 95 (%13,1), üniversite mezunu 41 (%5,6) kişiydi.

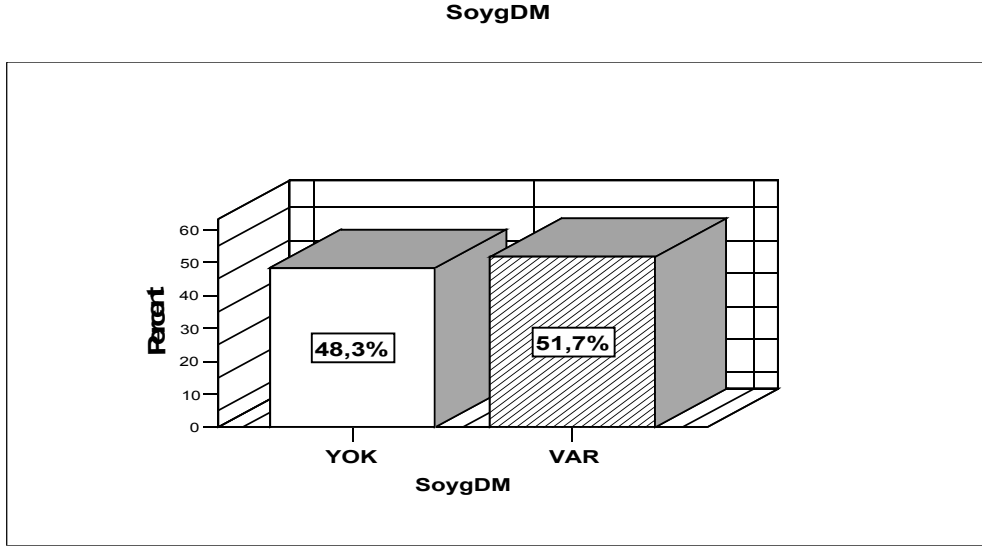
Hastaların 522'si (%69,1) sigara içmeyen, 137'si (%18,1) sigara içen ve 96'sı (%12,8) sigarayı bırakmış kişilerden oluşmaktaydı.

Şekil 8. Hastaların sigara kullanma öyküsü



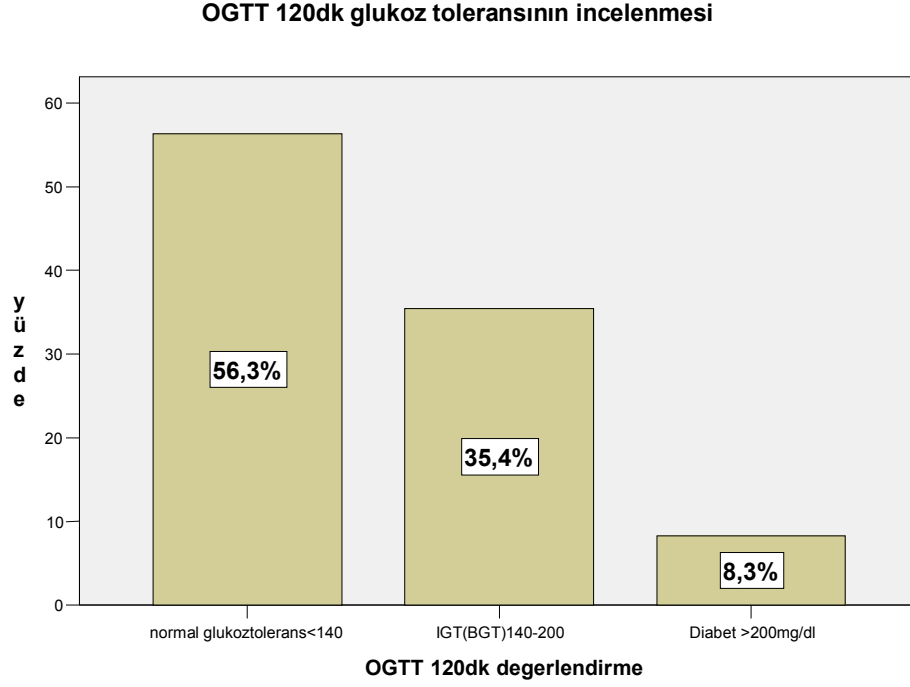
Hastaların soygeçmişleri incelendiğinde, soygeçmişinde diyabet olanlar 367 (%48,3) kişi, soygeçmişinde diyabeti olmayanlar 393 (%51,7) kişiydi.

Şekil 9. Hastaların soygeçmişinde diyabet öyküsü

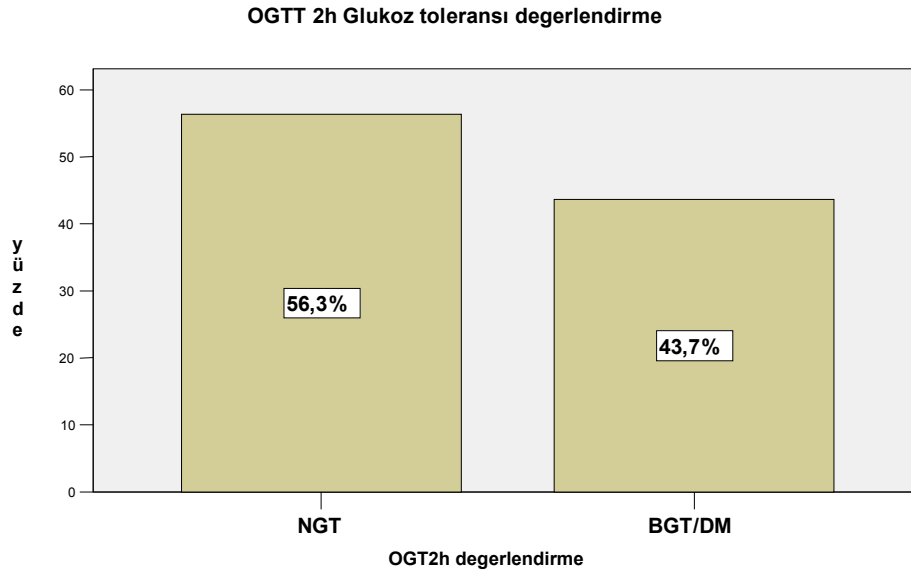


Hastalar OGTT 120. dk. Değerlendirilmesine göre 423'ü (%56,4) NGT, 266 'sı (%35,4) Bozulmuş glukoz tolerans, 61'si (%8,3) diyabet tanısı aldı.

Şekil 10. OGTT 120. Dk değeri değerlendirilmesi

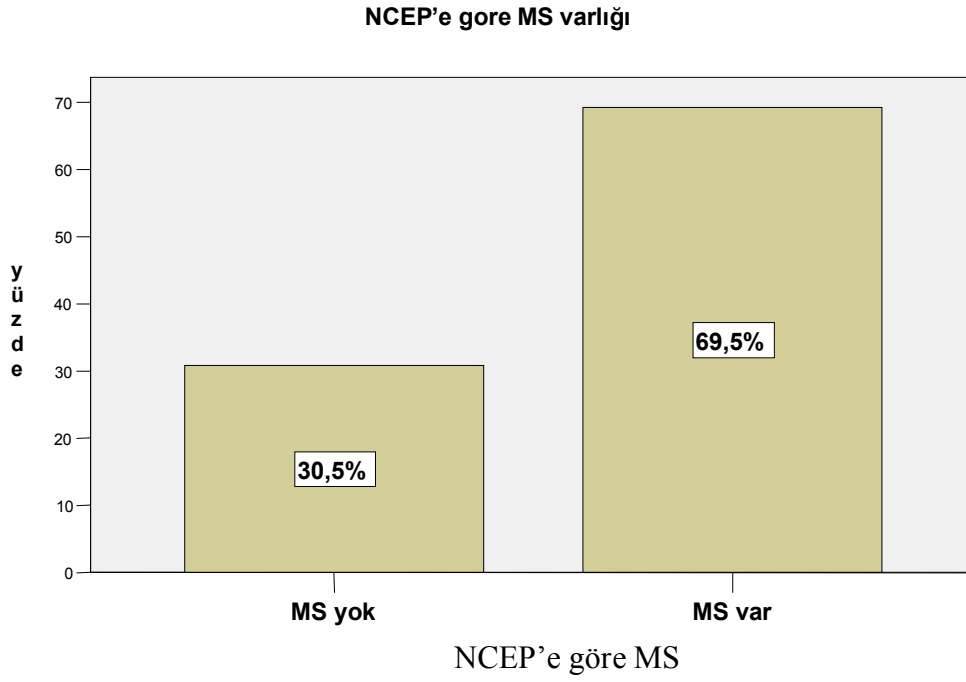


Şekil 11. OGTT 2h değeri değerlendirilmesi (BGT+DM)



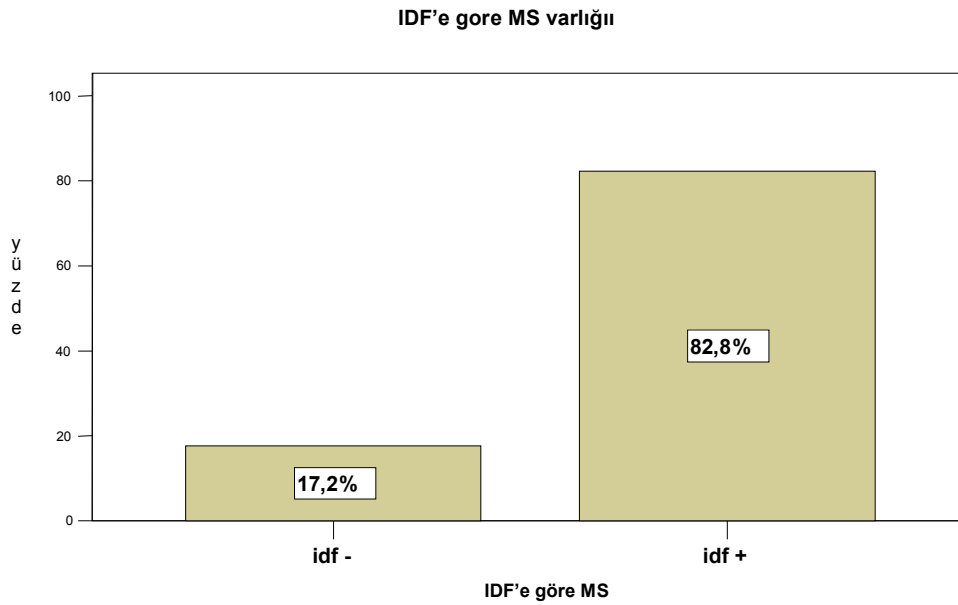
Hastaların NCEP sınıflamasına 232' de (%30,5) metabolik sendrom yok, 528' da (%69,5) metabolik sendrom vardı.

Şekil 12. NCEP' göre MS VARLIĞI



Hastaların İDF sınıflamasına göre 131' de (17,2) metabolik sendrom yok, 629 'da (%82,8) metabolik sendrom vardı.

Şekil 13. IDF'ye göre MS VARLIĞI



NCEP ATP III'e göre MetS olan ve olmayan hipertansif hasta grupları OGTT 2h değerleri açısından karşılaştırıldığında BGT/DM (tespit edilen 2 grup birleştirildiğinde) ve NGT grupları arasındaki fark kıkare test ile karşılaştırılmış $x=9,24$ ve $p=0,002$ düzeyinde istatistik açısından anlamlı bulunmuştur. Bu fark MetS olan grupta OGTT sonucuna göre değerlendirildiğinde hastada MetS olması hastanın OGTT sonucuna göre BGT veya DM olmasını yaklaşık 3 kat arttırmaktadır.

IDF kriterlerine göre MetS olan ve olmayan hipertansif hasta grupları OGTT 2h değerleri açısından karşılaştırıldığında BGT/DM (tespit edilen 2 grup birleştirildiğinde) ve NGT grupları arasındaki fark kıkare test ile karşılaştırılmış $x=2,36$ ve $p=0,124$ düzeyinde istatistik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

NCEP ATP III kriterlerine göre MetS tanısı alan hasta grubunda en sık görülen tanı kriteri %75,1 ile bel çevresi kriteriydi. NCEP ATP III' e göre MetS tanısı alan hipertansif hasta grubuyla MetS tanısı almayan hipertansif hasta grubu karşılaştırıldığında bel çevresi, beden kitle indeksi, HOMA-IR değerleri arasındaki fark istatiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,0001$).

IDF kriterlerine göre MetS tanısı alan hipertansif hasta grubuyla MetS tanısı almayan hipertansif hasta grubu karşılaştırıldığında bel çevresi ($p<0,0001$), beden kitle indeksi ($p<0,0001$), ilk sistolik ve diastolik kan basıncıları, HOMA-IR değerleri arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

TARTIŞMA

İnsülin direnci; Tip 2 diyabet, hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi birçok hastalığa eşlik eden önemli bir sağlık problemidir. İnsülin direncinin Tip 2 diyabet başta olmak üzere koroner arter hastalığı, hipertansiyon, metabolik sendrom ve inme gibi morbidite ve mortalitesi hayli yüksek olan hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi, insülin direncinin önemini ortaya koymaktadır (104). İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisinden dolayı araştırmacılar için önemli bir ilgi alanı olmuştur (104). İnsülin direnci ile esansiyel hipertansiyon ve Tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır (105, 106, 107). Hiperinsülinemi ve insülin direncinin esansiyel hipertansiyon ile birlikteliği oldukça sıktır (107,108). Tip 2 diyabeti olan bireylerin %70-80'inde hipertansiyon gelişir ve bunların çoğunda insülin direnci vardır (109). Hipertansif bireylerde de; Tip 2 diyabet gelişme riski normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (110). Hipertansiyonu olan hastalarda diyabet sıklığı %14,7 gözlenirken normotansif olanlarda %5,3 olarak bulunmuştur (1). Amerikada yapılan altı yıl süren bir izlem çalışmasında, yeni diyabet oluşumu rölatif riski hipertansif hastalarda normotansiflere göre %2,43 olarak tespit edilmiştir(2). Bu nedenle Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve insülin direnci birbiri ile ilişkili olup, bir bireyde sıklıkla bir arada bulunurlar (109). İngilterede Hypertension in Diabetes Study Group yaptığı bir çalışmada yeni Tip II DM tanısı konan hastaların %39'unda kan basıncını >160–90 bulmuştur. Kadınlarda oran %45, erkeklerde %35 bulunmuş ve HT obezite ile ilişkili bulunmuştur.

İnsülin direncinin Tip 2 diyabet gelişimindeki rolü daha net olarak belirlenmiş olmakla birlikte yine de bu süreç içerisinde tartışılan birçok nokta mevcuttur. İnsülin direncinin hipertansiyon gelişimindeki rolü ise daha tartışmalı bir alanı oluşturmaktadır. İnsülin direnci ve hipertansiyon ilişkisi etnik farklılıklar gösterir. İnsülin direnci olan her ırkta hipertansiyon olması kural değildir. Pima Kızılderililerde, Meksika kökenli Amerikalılarda insülin direnci sık görülmesine karşın hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansı yüksek değildir. Mikronezya, Polinezya ve Malezyalılarda ise normotansif ve hipertansiflerde insülin düzeyi aynıdır. Ayrıca normal sağlıklı bireylerin en azından %25'inde insülin direnci görülmüştür. İnsülin direnci olan olguların tümünde hipertansiyon olmaz ya da her hipertansif hastada insülin direnci olmaz (39, 41). İnsüline dirençli kişilerin çocuklarında, sağlıklı bireyler ile

karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının azalmış olduğu gösterilmiş; bu da insülin direncinin en azından bazı bileşenlerinin kalıtsal olduğu şeklinde yorumlanmıştır (110).

Welborn ve arkadaşları 1966 yılında hipertansiflerde glisemi düzeyi normal olmasına karşın insülin düzeyinin yüksek olabileceğini gösterdiler ve bu durumun insülin direnci sonucu geliştiğini iddia ettiler (111). Bir süre sonra Ferrannini, Öglisemik insülin Klemp tekniği ile nondiyabetik nonobez hipertansif hastaların insülin aracılı glikoz atılımının normal kontrollerden kötü olduğunu göstererek, bu gözlemi doğrulamıştır (41). Bu bulgulara dayanarak, insülinin veya insülin direncinin hipertansiyonun patogeneğinde rol oynayabileceği hipotezi kurulmuştur. İnsülinin sempatik sinir sistemini uyardığı, böbrekte sodyum tutulumunu artırdığı, katyon transportunu kontrol ettiği ve damar düz kaslarında hipertrofiyi indüklediği gösterilmiştir (112). Ancak; akut insülin infüzyonunun hipertansif değil de vazodilatatör/hipotansif etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (113, 114). Sonuçta, insülin direnci varlığında insülin etkisi ile vazodilatasyonun köreldiği ve insülinin pressör ve depresör etkileri arasındaki dengenin bozulduğu belirtilmiş ve bu şekilde insülin direncinin hipertansiyona yol açabileceği ifade edilmiştir (115).

İnsülin direnci olan kimi bireylerde sadece hipertansiyon, kimilerinde sadece obezite, kimilerinde sadece Tip 2 diyabet, kimilerinde de bunların farklı kombinasyonları bir arada bulunabilmektedir (104). Klinik açıdan bakıldığında hipertansiyon ve diyabet birlikteliği ayrı bir önem arz eder. Bildiğimiz gibi tek başına hipertansiyon ve tek başına Tip 2 diyabet dahi hastaya çok ciddi kardiyovasküler riskler yükler. Her iki hastalık bir arada bulunduğu ise mortalite ve morbiditenin artışında sinerjik etki gösterirler. Yakın tarihte yapılmış olan bir çalışma Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlardan ötürü ölüm riskinin nondiyabetiklere göre 2-4 kat daha fazla olduğunu ve diyabetik hastalardaki bu kardiyovasküler ve renal komplikasyonların %75'e kadar ulaşan bir kısmının hipertansiyon ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (116, 117). Bu çok yüksek riskli hasta popülasyonunda diyabeti tedavi etmenin ötesinde özellikle yüksek kan basıncı olmak üzere diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de agresif bir biçimde tedavi etmek gereklidir. Diyabetik hastalarda kan basıncının efektif kontrolü ile mortalitede önemli bir azalma sağlanabilmektedir (116). İnsülin direnci hem Tip 2 diyabette, hem hipertansiyonda altta yatan neden olarak karşımıza çıkabilirken; hipertansiyon ve Tip 2 diyabet birlikteliğinde de sık olarak karşımıza çıkmaktadır (118, 119). Ayrıca bu birlikteliğin beraberinde getirdiği daha fazla mortalite riskinden dolayı insülin direncinin tedavisi daha ayrı bir önem arz eder.

Hipertansiyon ve Tip 2 diyabet birlikteliğinin beraberinde getirdiği artmış kardiyovasküler risk bilinmekle beraber; hipertansiyonun Tip 2 diyabete eşlik etmesinin altta

yatan insülin direncinin sıklık ve şiddetine katkı sağlayıp sağlamadığının ve bu birliktelikte insülin direnci ile hipertansiyon ilişkisinin özelliklerinin bilinmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde yarar sağlayabilir. Bu birliktelikte şayet daha sık veya şiddetli bir insülin direnci varlığı saptanırsa, insülin direncinin daha agresif olarak tedavi edilmesi kardiyovasküler ve renal komplikasyonların azaltılmasında önemli bir yer tutacaktır. Daha önceki çalışmalarda, esansiyel hipertansiyonda insülin direncinin primer olarak iskelet kasında olduğu ve nonoksidatif glikoz kullanımı (özellikle glikojen sentezi) ile ilgili defektlerin insülin direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (114, 120). Bu kişilerde glikoz oksidasyonu normal bulunmuştur. Böylece esansiyel hipertansiyonda insülin direncinden sorumlu defektlerin, insülin reseptöründen ve glikoz transport/fosforilasyon sisteminden daha sonra gelen basamaklarda olduğu düşünülmüştür.

NCEP/ATP-III MetS tanı kriterlerine göre MetS sıklığı ABD’de erişkinlerde %24, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre erkeklerde %31, kadınlarda %43 (genel 36,2); Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) taraması sonuçlarına göre erkeklerde %31,4, kadınlarda %46,4 (genel %41,3); bizim çalışmamızda ise erkeklerde %24,5, kadınlarda %75,5 bulunmuştur. Bizdeki kadın popülasyonumuzun ağırlıkta oluşu ise bu yaşgrubu erkeklerin çoğunluğunun çalışıyor olması, kadınların ise genellikle herhangi bir işte çalışmaması sebebiyle daha fazla başvuru ve takibe geldiklerini düşündürmektedir.

Ö.Kozan ve arkadaşlarının 2006 yılında Erişkin Türklerde Metabolik Sendrom prevalansı çalışmasında (METSAR) ; Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleri kullanılarak elde edilen MS prevalansı %33,9 (1442/4259) olup erkek (%28) ve kadınlarda (%39,6) istatistiksel olarak farklıydı. Bu çalışmada erkeklerde yüksek kan basıncı en yaygın metabolik bozuklukken, kadınlardaki en yaygın metabolik bozukluk abdominal obeziteydi. Erkeklerde abdominal obezite en az görülen bileşenken, kadınlarda en az görülen bileşen hiperglisemiydi.

Sanıçoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada MS’li bireyler arasında yüksek kan basıncı ve hiperglisemi prevalansı Türkiye’de ABD’den daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık bizim toplumumuzdaki abdominal obezite, düşük HDL ve hipertrigliseridemi prevalansı ABD toplumuna göre daha düşüktür.

HDL-kolesterol düşüklüğü TEKHARF ve TEMĐ çalışmalarında sırasıyla %92, %71,6 bizim çalışmamızda %57,5 bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi olarak hastalarımızın %46,9’nun lipid düzenleyici tedavi alıyor olması olabilir. Çünkü trigliserit yüksekliği bu çalışmalarda sırasıyla %68’e, %69,4 tespit edilirken çalışmamızda %46,9 bulundu. Abdominal obezite sıklığı TEKHARF çalışmasında %74, TEMĐ çalışmasında %82,7

bulunurken, çalışmamızda obezite sıklığı %67,1 bulundu. Abdominal obezite sıklığının ünitemiz hastalarında ülkemiz ortalamalarının altında kalması ve yine çalışmamızda trigliserid değerinin ortalamasının daha düşük bulunması ise hastalarımızın çoğunun bilinen hipertansiyon ve/veya dislipidemi tanıları nedeniyle ayrılmış hasta grubu olarak ağırlık, diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliklerini uygulamakta ve/veya medikal tedavi almalarına bağlı olabilir. Hiperglisemi sıklığı TEKHARF çalışmasında %17, TEMD çalışmasında %48,8 iken çalışmamızda %43,7 olarak bulunmuştur.

Avrupa Hipertansiyon Derneği Keith - Wagener sınıflamasına göre Evre-3 ve 4 kategorilerini HTRP'nin kesin göstergeleri olduğunu kabul etmiştir. Olgularımızın başvurularındaki fundoskopik incelemelerinde tespit edilen Evre-3 ve 4 düzeyde HTRP bulunan hasta sayıları toplamı 15 (%2,2) olarak bulundu (Tablo- 5). Olgularımızdaki görece düşük sayılabilecek HTRP sıklığının genellikle hastalarımızın merkezimize başvuru öncesinde çoğunluğunun antihipertansif bir tedavi görmekte olması, yeterince uzun bir süre ve yüksek bir kan basıncı yüküne maruz kalmadıklarını düşündürmektedir. Gruplar arasındaki HTRP düzeyleri açısından farkın belirgin olmama nedenin hastaların Metabolik Sendrom etkilerine ne kadar bir süre maruz kalmalarının gerektiği gibi birçok konu henüz tartışmalıdır. Bazı yayınlarda yinelendiği gibi pre-diyabetik bir dönem olarak da adlandırabileceğimiz bu dönemdeki hastaların uç organ hasarları açısından değerlendirilirken ya hasarların henüz oluşumu için gereken sürelerde maruziyetin olmadığı veya aşık hasarlardan ziyade latent hücrel ve(ya) doku düzeyindeki hasarlar olabileceği için çok daha hassas ölçme yöntemlerinin kullanılarak hasarların gösterilebileceği açıktır. Ancak bu konu ile ilgili olarak maliyet-etkin bir tanı tedavi ilkesinin göz önüne alınarak yüksek riskli bu popülasyonun daha morbid safhalara geçişinin önlenilebileceği ve(ya) geciktirilebileceğini kanıtlayan DPP (Diabetes Prevention Program) çalışması yaşam stili değişiklikleri uygulanan hastaların %58'inin iki yıl sürede diyabet gelişimlerini engellemektedir.

IDF kriterlerine göre MetS olan ve olmayan hipertansif hasta grupları OGTT 2h değerleri açısından karşılaştırıldığında BGT/DM (tespit edilen 2 grup birleştirildiğinde) ve NGT grupları arasındaki fark kikare test ile karşılaştırılmış $x=2,36$ ve $p=0,124$ düzeyinde istatistik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun sebebi İdf kriterlerine göre; bel çevresinin $E>94$ cm, $K>80$ cm, AKŞ:100 mg/dl olması ve böylece popülasyonun daha az riskli hastalardan oluşması olabilir.

Yaptığımız çalışma sonucunda kişinin MetS kriterlerini karşılamaının o kişide HT'nun erken yaşta başlayacağı anlamına gelmeyeceği sonucuna ulaştık. Yine yaptığımız

çalışma sonucu kişide MetS olup olmamasının o kişinin HT süresini etkilemediği sonucuna vardık.

İnsülin düzeyi, diyabetik olmayan bireylerde insülin direnci varlığında dolaylı olarak bir gösterge olabilir. Örneğin, obez ve diyabetik olmayan bir olguda açlık insülin düzeyi insülin direncinin şiddetine paralel olarak artabilir. Fakat insülin direnci ile birlikte pankreas beta hücrelerinden insülin salınımında bir defektin de söz konusu olduğu durumlarda insülin düzeyleri yanıltıcı olabilir. Tip 2 diyabetik hastalar buna örnek olarak gösterilebilir. İnsülinopenikhiperglisemik evrede bir Tip 2 diyabet hastasında yükselmiş açlık kan şekeri düzeyi ile birlikte ciddi bir insülin direnci de olmasına karşın artık pankreastan yetersiz bir insülin salınımı nedeniyle insülin düzeyleri düşük ya da normal düzeyde bulunabilir. Bu nedenle böyle durumlarda açlık insülin düzeyi, insülin direncinin sağlıklı bir belirteci olarak kullanılamaz. Yeni kaleme alınmış bir makalede de insülin düzeyinin, insülin direnci tanısında uygun bir kriter olmadığı belirtilmiştir (121). Literatürde direkt ölçüm yöntemleri ile insülin direncinin ve indirekt kalorimetrik yöntemle hücre içi glikoz metabolizmasının araştırıldığı daha ileri çalışmalar da vardır (109, 122).

Çalışmamızdaki bulguları özetleyecek olursak;

- 1- Hipertansiyon ve diyabet birlikteliği tesadüf ile açıklanamayacak oranda sık görülmektedir.
- 2-Diyabetik olmayan olgular için; hipertansiflerde açlık kan şekeri ve insülin direnci normotansiflerden daha fazladır. İnsülin direnci hipertansiflerde daha sıktır.
- 3- Diyabetli hastalarda hipertansiyon daha agresif şekilde olası kardiyovasküler ve renal fonksiyonlara karşı önlem alacak şekilde tedavi edilmelidir.
- 4- Metabolik Sendrom grubunda insulin direncini gösteren HOMA-IR değeri daha yüksek tespit edilmiş olup aradaki fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur.
- 5- Metabolik Sendromlularda Kadın/Erkek oranı kadınlar lehine belirgin olarak yüksek bulundu (3/1).
- 6- Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların epidemi şeklinde artış göstermesinin beklendiği ülkemizde gerek maliyet gerekse bu hastalıkların oluşturacağı hasarlardan korunma yönüyle de halk sağlığı alanında koruyucu, önleyici politikaların ne denli önemli olduğu açıktır. Kısıtlı kaynakların daha akılcı kullanılması açısından bu tip araştırmalara ağırlık verilmesi gerekmektedir.

İnsülin direnciyle hipertansiyon arasındaki ilişki nedensel de olmayabilir. Aynı defekt hem insülin direncine yol açıyor, hem de kan basıncını artırıyor olabilir. Veya hipertansiyondaki ve diyabetteki insülin direnci farklı metabolik defektler ile ilişkili olabilir ve bu iki klinik durum bir araya geldiğinde iki farklı metabolik defekt aditif etki gösteriyor

olabilir. Bir bireyde insülin direnci ile ilişkili olarak hem hipertansiyonun, hem diyabetin birlikte bulunması, insülin direncinin doğrudan şiddeti ile ilişkili olmayabilir. İnsülin direnci varlığında farklı patolojik mekanizmalarla aynı bireyde hipertansiyon ve diyabet birlikte bulunabilir.

Sonuç olarak, diyabette hipertansiyona eğilim, hipertansiyonda ise glikoz tolerans bozukluğuna eğilim olduğu görülmektedir. Bunların altında yatan mekanizma ise insülin direncidir. Tip 2 diyabet, insülin direnci varlığı açısından daha önde gelen bir sebeptir. Kan basıncı normal diyabetikler, esansiyel hipertansiflere göre insüline daha dirençlidirler.

ÖZET

Giriş: Hipertansiyon ve Diyabet Mellitus (DM) sıklıkla birlikte bulunan hastalıklardır. Hipertansiyonu olan hastalarda diyabet görülme oranı %14,7 iken kan basıncı normal seyredenlerde bu oran % 5,3 olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyon ile diyabetin ortak noktası insülin direncidir. Glikoz tolerans bozukluğu ve hipertansiyonun metabolik sendrom bileşenleri arasında olmasının sebebi de insülin direncidir (3). Obezite, dislipidemi, hipertansiyon'dan oluşan Metabolik sendrom hastalardaki insülin direncinin klinikteki yansımalarıdır.

Amaç: Bu araştırmada amacımız hipertansif kişilere uygulanan Oral glikoz tolerans testi (OGTT) neticesine göre diyabet sıklığı ve Bozulmuş glikoz toleransı (IGT) sıklığını inceleyip hipertansif olan hastaların OGTT sonuçlarına göre Tip 2 DM ve IGT sıklıklarının normal populasyona göre fazla olduğunu göstermektir.

Materyal ve Metod: İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon ve Lipid Metabolizması Bozuklukları Polikliniğine(HTPlk) 2002-2006 yılları arasında başvuran hipertansif olup fenotip ve genotipleri ile metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 760 hasta OGTT sonuçlarına göre değerlendirildi.ATP3 ve NCEP kriterlerine göre gruplandırıldı. MetS açısından OGTT test sonuçları istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: 760 hastanın 186'sı(%24,5) erkek ve 574'ü(%75,5) bayan olup, yaş ortalaması 53,68±10,8 yıl idi. Beden kitle indeksi(BKİ=BMI) ortalaması 32,72±5,28 kg/m² ve sistolik kan basıncının(SKB) ilk başvurudaki ortalaması 155,88±24,77 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması(DKB) 95,40±13,55 mmHg bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların HT başlama yaşı 48,23±12, HT süresi ortalaması 7,07±28 bulundu. Hastaların OGTT ortalama değerleri incelendiğinde 0. dk 106,25, 30. dk 181,42, 60. dk 183,75, 120. dk 136,59 olarak bulundu.

Sonuç: Hipertansiyon hastalarında diyabet varlığı, obezite, dislipidemi, yaşlılık gibi bireysel risk faktörlerinden daha ciddi bir risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyonlu kişiler arasında diyabet sıklığı, normal tansiyonlu kişilerden daha fazladır. Bu sebeple hipertansiyon tanısı olup, diyabet veya BGT tespit edilen hastalarda diyabetik hipertansif tedavi uygulanmalıdır. Hipertansif hastalardaki glukoz intoleransı sıklığının tespiti ve doğru yönetimiyle koruyucu hekimlik çerçevesinde morbidite ve mortalitede azalma sağlanacağı açıktır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Metabolik Sendrom, OGTT, insülin direnci

KAYNAKLAR

1. Liul, Choudhury SR, Okayama A et al. Changes in BMI and its relationship to other cardiovascular risk factors among Japanese population: rezults from the 1980 and 1990 National Cardiovascular Surveys in Japan. *J. Epidemiol* 9: 163-174, 1999.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shadar E at al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:905–12,2000.
3. Ford Es, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among Us adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 287:356-59, 2002.
4. Wells IC, Agrawall DK, Anderson RJ. Abnormal magnesium metabolism in etiology of salt-sensitive hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2004 May;98(2):97-108.
5. Tepel M, Bauer S, Husseini S, Raffelsiefer A, Zidek W. Increased cytosolic free sodium concentrations in platelets from type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients is associated with hypertension. *J Endocrinol* 1993 Sep;138(3):565-72.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153(2): 186-208.
7. Textor SC. Pathogenesis of hypertension. In: Greenberg A. (ed), *Primer on Kidney Diseases*. California, National Kidney Foundation, Academic Press 1998;491-5.
8. Erdem Y. Hipertansiyon patofizyolojisi. Oto MA (ed), *Türk kardiyoloji seminerleri*. Ankara, Pelin Ofset 2002;2(2):100-7.
9. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002 August 1;Vol. 347(5):305-13.
10. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
11. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), *Harrison.s Principle of Internal Medicine*. 14. edition. New York, McGraw Hill Companies 1998;Volume 2: 2060-80.
12. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996; 368-85.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. and the 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;289: 2560-72.

14. Işık E. Esansiyel hipertansiyonun etiyopatogenezi. Demiralp E. (ed), Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Kardiyoloji. Ankara, Ortadoğu Yayıncılık 2005; cilt 1, sayı 33: 6-11.

15. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. BMJ 1988 Jul 30;297(6644): 319-28.

16. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. Subgroup analysis of the DASH-sodium trial. Ann Intern Med 2001;135:1019-28.

17. Graf C, Gluth MC, Rettig R. Sodium retention and hypertension after kidney transplantation in rats. Hypertension 1993;21: 724-30.

18. Curtis JJ, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. N Engl J Med 1983;309: 1009-15.

19. Yasmin F, Haleem DJ, Haleem MA. Intraerythrocyte and serum electrolytes in diabetic patients with hypertension. J Coll Physicians Surg Pak 2006 Jul;16(7):445-9.

20. Shahid SM, Jawed M, Mahboob T. Ionic and allied variations in normotensive and hypertensive diabetic patients. J Pak Med Assoc 2005 Apr;55(4): 153-8.

21. Powers AC. Diabetes Mellitus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005;2152- 80

22. Warram JH, Krolewski WC. Epidemiology of diabetes mellitus. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;341-54

23. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes. an increasing problem, also in dialysis units. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;21- 30

24. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet 1936, 1 (part 1):127.

25. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37: 1595-1607.

26. Bell PM: Clinical significance of insulin resistance. Diabetic Med 13: 504-509; 1996.

27. Rug V, editor. Diabetes and kidney disease: Time to Act. Belgium: International Diabetes Federation, 2003.

28. International Diabetes Federation. Fact & Figures 2004. (Available at <http://www.idf.org/home/>).
29. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl1: S5-S10.
30. American Diabetes Association: Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl1: S11-S14.
31. Foster DW: Diabetes Mellitus, in Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Ed, Fauci AS, Braunwald E (ed), McGraw-Hill, 1998; 2060-87.
32. Laakso M: Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı, in Tip 2 Diyabet, Goldstein BJ, Müller-Wieland D (ed), AND Yayıncılık 2004; 1
33. Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet United States, 2003; 2003. www.cdc.gov.
34. Centers for Disease Control and Prevention: National Estimates on Diabetes; 2003. www.cdc.gov.
35. Satman I, Yılmaz T: Population Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
36. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19(9): 708-723.
37. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35.
38. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel&Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719.
39. Kaplan NM. Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, Baltimore 1998: 41-99, 133-179, 246.
40. Su HY, Sheu WHH, Chin HML, Jeng CY, Chen YDI, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* 8: 1067-1071, 1995.
41. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-357, 1987.
42. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnosis criteria. *The Lancet* 1995; 354: 617-621
43. RD, Juliu¹ Brook s S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*; 13: 112S-122S, 2000.

44. Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62 .
45. Bennett PH, Krowler WC. Definition, diagnosis and classification of DM and glucose homeostasis. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;331- 40.
46. Bjornholt VJ, Erikksen G, Aasar E, Sandvik L, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Diabetes Care 1999; 22: 45-50.
47. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: metaregression analysis of published data from 20 studies of 95; 738 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 1999; 2: 233-238.
48. Lim SC, Tai ES, Tan BY, et al. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia the effect of 1997 American Diabetes Association dragnostic criteria and the 1998 World Health Organization provisional report. Diabetes Care 2000; 23: 278-282.
49. Haffner SM, Stern MP, Hazudo HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start tracking before the onset of clinical diabetes. JAMA; 263: 2934.
50. De Franzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic disease. Diabetes Care 1991;14: 173-194.
51. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1169-73.
52. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987;317: 350-357.
53. Shetterly SM, Rewers M, Hamman RF, et al. Patterns and predictors of hypertension incidence among Hispanics and non-Hispanics whites: the San Luis Valley Diabetes Study .J Hypertens 1994; 12: 1095-1102.
54. Bonora E, Perbellini S, Formentini G, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2002;25: 1135-1141
55. Mbanya JC, Wilkinson R, Thomas TH, et al. Hypertension and hyperinsulinaemia: a relation in diabetes but not in essential hypertension. Lancet 1998; 1: 733-734.
56. Pinkney JH, Mohamed –Ali V , Denver E ,et al. Insulin resistance, insulin , proinsulin, and ambulatory blood pressure in type II diabetes. Hypertension 1994; 24: 362-367.

57. Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 33J-6J
58. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Relationship between insulin resistance and nonmodulating hypertension: linkage of metabolic abnormalities and cardiovascular risk. *Diabetes* 1999; 48: 1623-1630.
59. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25: 893-895.
60. Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, et al. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J Hypertens* 1996; 14(3): 301-308.
61. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
62. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
63. Baritona E, Ceolotte G, Papparella I, et al. Abnormal regulation of G protein in skin fibroblasts from insulin resistant hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22: 783-792.
64. Huang PL, Huang Z, Mashimo KD, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377: 239-242.
65. Forte P, Copland M, Smith LM, et al. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 837-842.
66. Pittas AG, Nandini AJ, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447-452.
67. Mea PD, Lupia M, Bandolin V, et al. Adiponektin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 30-35.
68. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 642-647.
69. Fontbonne A, Charles MA, Thibault M, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in healthy population. Paris Prospective Study, 15 year follow up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-361.
70. Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ, et al. The relationship of concentration of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in type II (non-insulin-dependent) diabetic subject. *Diabetologia* 1990; 33: 533-537.

71. Haffner SM, Mykknen L, Stern MP, et al. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in non diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 42: 1297-1302.
72. Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, et al. Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic-hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1989; 2: 163-170.
73. Randeree HA, Omar MAK, Motala AA, et al. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992; 15: 1258-1263.
74. İmamoğlu S, Yılmaz MT, Yılmaz C. *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 37-47.
75. The Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
76. Orhan Y. *Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286.
77. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Diabetes Mellitus*. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, 15. edisyon. Çev. ed: Sağlıkler Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2: 2109-2138.
78. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
79. Reaven G, Strom T, *Tip 2 Diabet Sorular ve Cevaplar*. Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International, 2003; 35-46.
80. Juhan-Vagurie I et all; ECAT Angina Pectoris Study Group; Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. *Arteriosclr Tromb*; 1993; 13; 1865-1873.
81. Yudkin IS; Microalbuminuria; a genetic link between diabetes and cardiovascular disease. *Ann Med* ; 1992 ; 6 ;517-522.
82. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10): 2444-2449, 2004
83. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
84. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 30: 8-15, 2002.
85. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Lipid Res Clin*; 36: 839-59, 1995.

86. Onat A, Sansoy V, Uyarel H et al. Türklerde HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 32: 273-278, 2004.
87. Turgan Ç. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği adına. Hipertansiyon Prevalansı Çalışması. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Antalya 2004.
88. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors. *Diabetes* 53: 2095-2100, 2004.
89. Jarret RJ. The cardiovascular risk associated with impaired glucose tolerance. *1996;13(3 Suppl 2): s15-9.*
90. Sanusi H. Impaired glucose tolerance, impaired fasting glycaemia and cardio-vascular risk. *Acta Med Indones.*36(1): 36-41, 2004.
91. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract Suppl.*(129): 5-11,2002.
92. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired Glucose Tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-24,1999.
93. Lim S, Tai E, Tan B, Chew S, Tan C. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia. Effect of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1998 World Health Organisation Provisional Report. *Diabetes Care* 23: 278-82,2000.
94. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk. *Diabetes Care* 22: 696-99,1999.
95. Robert H Eckel, Scott M Grundy, Paul Z Zimmet. Metabolic Syndrome. *Lancet* 2005;365: 1415-1428.
96. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(suppl 2):51S–209S.
97. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 2003;107:3109–3116.
98. 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.

99. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardio-respiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1279–1286.
100. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343–1350.
101. 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: 3143–3121.
102. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med.* 2002; 113(suppl 9B): 25S–29S.
103. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 257–263.
104. Cecilia C, Wang L, Goalstone ML, Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance That Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes* 2004; 53:2735-40.
105. Eriksson J. Abnormal insulin secretion and action in persons at risk for NIDDM in Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM. In: Standl E. (ed), MMV Medizin Verlag. München, 1990;21-32.
106. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
107. Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernandez J, Ortega R, Dal-Re R; AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006 Apr;119(4):318-26.
108. Tseng CH. Exogenous insulin use and hypertension in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006 Jun 12;166(11):1184-9.
109. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Zenere MB, Saggiani F, Muggeo M. Intracellular partition of plasma glucose disposal in hypertensive and normotensive subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 May;86(5):2073-9.
110. Srinivasan SR, Frontini MG, Berenson GS, Bogalusa Heart Study. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood

in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2003 Apr;52(4):443-50.

111. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; 1:1336-7.

112. 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.

113. Creager MA, Liang C-S, Coffman JD. Beta adrenergic mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;235:709-14.

114. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85:1844-52.

115. Saad MF, Rewers M, Selby J, Howard G, Jinagauda S, Fahmi S, Zaccaro D, Bergman RN, Savage PJ, Hoffner HM. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Hypertension* 2004; 43: 1324-31.

116. Godley PJ, Maue SK, Farrelly EW, Frech F. The Need For Improved Medical Management of Patients with Concomitant Hypertension and type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Managed Care* 2005;11(4):206-10.

117. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and Insulin Resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004 Jan;88 (1):63-82.

118. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39:167-74.

119. Lillioja S, Mott DM, Howard BV et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. *N Engl J Med* 1988;318:1217-25.

120. Cepaldo B, Lembo G, Napoli R, Rendina V, Albano G, Sacc L, Trimarco B. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism* 1991; 40:1320-2.

121. Samaras K, McElduff A, Twigg SM, Proietto J, Prins JB, Welborn TA, Zimmet P, Chisholm DJ, Campbell LV. Insulin levels in insulin resistance: phantom of the metabolic opera? *Med J Aust* 2006 Aug 7;185(3):159-61

122. Bonora E, Bonadonna RC, Del Prato S, Gulli G, Solini A, Matsuda M, DeFronzo RA. In vivo glucose metabolism in obese and type II diabetic subjects with or without hypertension. *Diabetes* 1993 May;42(5):764-72.

