

### Öğrenme Hedefleri

- Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki etkileşimleri anlamak;
- İnsülin direncinin başlaması ve modülasyonunda besinlerin rolünü anlamak;
- İnsülin direncinin klinik etkisini anlamak;
- İnsanlarda insülin direncini ölçmeye yönelik yöntemleri tanımlamak.

### İçindekiler

1. Obezite, Adipozite Temelli Kronik Hastalık (ABCD) kavramı ve metabolik sendrom
2. İnsülin direnci tanımı
3. Obezitede insülin direnci
  - 3.1 ABCD konsepti ve İnsülin Direnci: değişmiş yağ dokusu fonksiyonu ve lipid metabolizması
    - 3.1.1 Adipoz doku endokrin fonksiyonu: adipositokinler ve ek sinyaller
    - 3.1.2 Yağ dokusu termogenezi
  - 3.2 Adipoz olmayan doku ve sistemik inflamasyon ve oksidatif stres
  - 3.3 Lipotoksosite
  - 3.4 Mitokondriyal işlev bozukluğu
  - 3.5 Bağırsak ve konak-besin etkileşimleri
4. İnsülin direnci, metabolik ve kardiyovasküler hastalık
  - 4.1 İnsülin direnci ve metabolik sendrom
  - 4.2 İnsülin direnci ve tip 2 diyabet
  - 4.3 İnsülin direnci ve kardiyovasküler hastalık

5. İnsülin direncinin ölçülmesi

6. Özet

7. Referanslar

### **Anahtar Mesajlar**

- İnsülin direnci, belirli bir insülin seviyesinde glikoz metabolizması ve/veya plazma konsantrasyonu üzerinde insülinde beklenenden daha düşük bir etki olarak tanımlanabilir;
- İnsülin direncinin nedenleri karmaşıktır ve şunları içerir: değişmiş yağ dokusu endokrin fonksiyonları, değişmiş lipid metabolizması, inflamasyon ve oksidatif stres, bağırsak ve SSS de değişen besin algılaması. Bağırsak mikrobiyotası da giderek daha fazla, besinler ve tüm vücut metabolik tepkileri arasındaki etkileşimlerin ana modülatörü olarak kabul edilir;
- İnsülin direnci, özellikle metabolik ve kardiyovasküler morbidite açısından insan hastalıkları üzerinde derin etkileri olan çok yaygın bir değişikliktir. İnsülin direnci, metabolik sendromda temel bir faktördür;
- İnsülin direncinin güvenilir bir şekilde ölçülmesi, metabolik sendromlu hastalarda metabolik ve kardiyovasküler riskin etkin yönetimi için potansiyel olarak önemli araçlar sağlar.

### **1.Obezite, Adipozite Bazlı Kronik Hastalık (ABCD) Kavramı ve Metabolik Sendrom**

Obezite ve insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonları, sağlık sistemleri için büyük bir yük oluşturmaktadır (1, 2). Obezitenin çoğu komplikasyonuna doğrudan aşırı yağ kütlesi, adipositler ve adipoz dokudaki metabolik düzensizlikler neden olur ve bu da Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği tarafından obeziteyi Adipoziteye Dayalı Kronik Hastalık (ABCD) olarak yeniden tanımlama ihtimalini doğurmuştur (3). ABCD konsepti, Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği (EASO) dahil olmak üzere birçok bilimsel dernek tarafından olumlu karşılanmıştır (4). Obezite, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi ile kaçınılmaz olarak bağlantılı görünmemektedir (5). Bununla birlikte, daha uzun obezite süresiyle birlikte, mekanik sorunlardan metabolik hastalıklara ve çoklu organ yetmezliğine kadar pek çok türdeki komorbiditelerde açık bir şekilde artış vardır; diğer hastalık durumlarına eşlik eden obezite de daha yüksek olumsuz sonuç riski doğurur (6).

Metabolik sendrom, aynı kişide eş zamanlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesi olarak tanımlanmaktadır (5, 7, 8). Metabolik sendromu tanımlayan klinik özellikler, farklı sınıflandırmalarda biraz farklılık gösterir, ancak abdominal obezite ve düşük insülin etkisi veya insülin direncinin majör patogenetik faktörler olarak rolü konusunda güçlü bir fikir birliği oluşmuştur (5, 7, 8). Bu nedenle metabolik sendrom hastalarında insülin direncinin nedenlerini, sonuçlarını ve klinik belirteçlerini anlamak bu modülün amacıdır. Özellikle, insülin direncinin başlangıcında adipoz doku ve beslenmenin rolleri açıklanacaktır. İnsülin direncinin metabolik sendrom bileşenleri üzerindeki etkisi daha fazla analiz edilecek ve klinik ortamda insülin direncini tahmin etmeye yönelik metodolojiler ve belirteçler sunulacaktır.

### **2.İnsülin Direnci Tanımı**

İnsülin, çeşitli temel hücre ve doku fonksiyonlarının düzenlenmesinde yer alan, ara metabolizmanın anahtar bir modülatörüdür. İnsülinin önemli metabolik etkileri, plazma insülin konsantrasyonundaki değişken artışların besin kullanımında önemli bir rol oynadığı tokluk durumunda ortaya çıkar. Bu koşullar altında, plazma glikoz yükselmesi, insülin sekresyonunu uyararak 1) iskelet kası ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokular tarafından glikoz alımının ve kullanımının uyarılmasına; 2) karaciğerde glukoneojenez ve glikojenoliz ile glikoz üretiminin inhibisyonuna yol açar. Bununla birlikte, insülinin başlıca metabolik etkileri, protein parçalanmasının engellenmesi ve seçilen protein fraksiyonlarının sentezinin uyarılması (9, 10) ve ayrıca yağ dokusunda lipid birikiminin uyarılması (11) yoluyla iskelet kası kütlesinin korunmasını da içerir. Ek olarak, endotel fonksiyonu (12), hücre döngüsünün düzenlenmesi, redoks durumu (13, 14) ve diğer birkaç metabolik süreç üzerindeki önemli insülin etkileri açıkça tanımlanmıştır.

İnsülin direnci, insülinin biyolojik etkilerini hedef dokularda gösterememesi olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte, insülin direncinin yaygın klinik tanımının, insülinin glikoz metabolizması üzerindeki yetersiz etkilerine işaret ettiği akılda tutulmalıdır. Bu bağlamda, insülin direnci, belirli bir insülin seviyesinde glikoz metabolizması veya plazma konsantrasyonu üzerinde normal olarak beklenenden daha düşük bir insülin etkisi olarak tanımlanabilir. Aynı kişide glikoz metabolizması için insülin direnci oluşabileceğini, ancak diğer önemli insülin etkileri için oluşmayacağını veya daha az ölçüde oluşabileceğini dikkate almak önemlidir. Örnek olarak, glikoz metabolizması için insüline dirençli olabilecek obez hastalarda kas protein döngüsünün veya adiposit lipolizinin insülin duyarlılığı halen tartışılmaktadır (11, 15, 16).

### **3. Obezitede İnsülin Direnci**

Obezite, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Tüm obez bireyler insülin direnci ve bunun sonuçlarını geliştirmede, insülin dirençli hastaların çoğu aşırı kilolu veya obezdir. Bu güçlü ilişkinin nedenlerini anlamak en önemli klinik hedeftir. Yağ dokusunun ve değişmiş lipid metabolizmasının obezite ile ilişkili metabolik değişikliklerin düzenlenmesinde önemli bir katkısı olduğu tespit edilmiştir. Oksidatif stres ve kronik inflamasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ek olarak, bağırsak ve merkezi sinir sisteminin katılımıyla insülin duyarlılığının düzenlenmesinde yeni etkenler ortaya çıkmıştır ve bağırsak mikrobiyotası, son yıllarda konakçı-besin etkileşimlerini düzenlemede önemli bir etken olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Bu değişiklikler aşağıdaki bölümde özetlenecektir.

#### **3.1 ABCD Konsepti ve İnsülin Direnci: Değişmiş Adipoz Doku Fonksiyonu ve Lipid Metabolizması**

##### **3.1.1 Adipoz Doku Endokrin Fonksiyonu: Adipositokinler ve İlave Sinyaller**

Adipoz dokusunun pasif yağ depolanması için inert bir rezervuar olduğu şeklindeki geleneksel görüş, adipositlerin ara metabolizma, enerji metabolizması, inflamasyon ve hemostazın düzenlenmesinde yer alan çeşitli hormonları (adipositokinler veya adipokinler) salgıladığının gösterilmesiyle uzun süredir değişmiştir (17-20). Birçok salgılanan protein arasında, 30-kDa'lık bir adipositokin olan adiponektin, yüksek insülin duyarlılığı ve düşük kardiyovasküler risk ile benzersiz bir şekilde ilişkilidir (18, 20). Adiponektinin yağsız dokuyu, özellikle iskelet kasını, lipid oksidasyonunu ve mitokondriyal fonksiyonu arttırdığı da bildirilmiştir (21). Bu etkiye, ana metabolik düzenleyici AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu aracılık ediyor gibi

görülmektedir (21, 22). Öte yandan, sistemik inflamatuvar yanıtın bilinen aktivatörleri olan TNF-alfa ve IL-6 da yağ dokusundan salgılanır ve düşük insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (23).

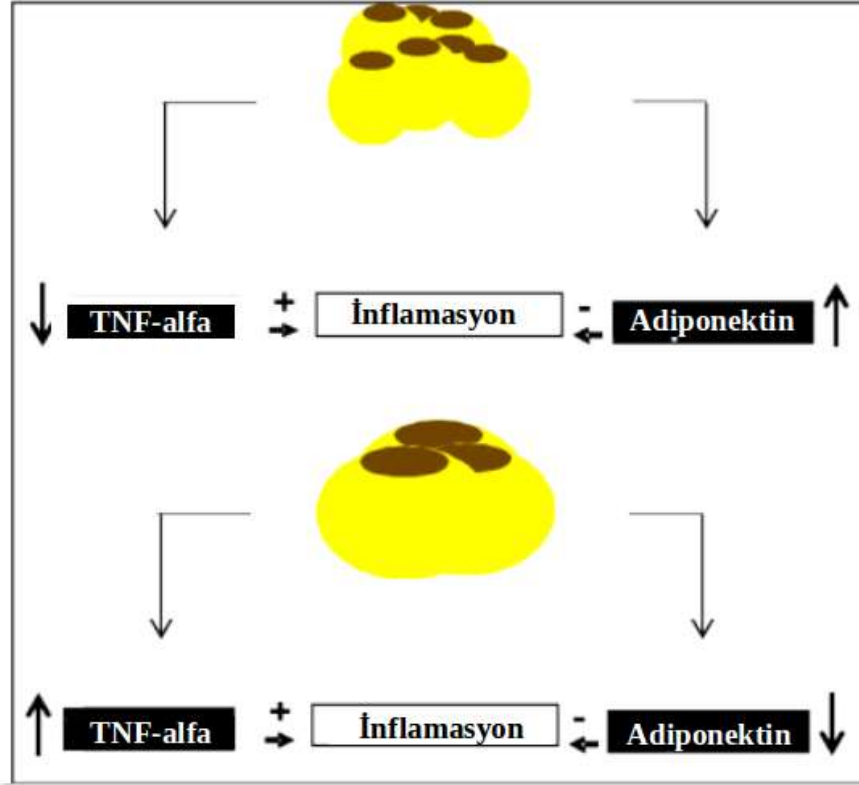
Plazma adipositokin paternlerindeki zıt değişiklikler obezitede ve kalori kısıtlamasını takiben gözlenir (23, 24) (Şekil 1). TNF-alfa da dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin paralel artışı ile obezite ile ilişkili olumsuz durum, insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve kalori kısıtlaması ve vücut yağı kaybı ile en azından kısmen tersine çevrilebilir (23, 24). Adipoz doku endokrin fonksiyonu değişikliklerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak net değildir; oksidatif stres ve adipoz doku plastisitesi için önemli roller öne sürülmüştür.

Daha yakın zamanlarda, adipositlerden ek sinyal mekanizmaları tanımlanmıştır (25, 26). Adipositlerin, hücre farklılaşmasını etkileyebilen ve hem lokal olarak hem de uzak doku ve organlarda işlev görebilen mikro-RNA molekülleri ve veziküller (eksozomlar) salgıladıkları bildirilmiştir (25, 26). Adipoz kök hücre salgılayan eksozomların metabolik olarak olumlu sinyal aktiviteleri, potansiyel anti-inflamatuvar etkileri tarif edilmiştir (27). Öte yandan, lipid dolu veziküller, adipositlerden fizyolojik olarak salgılanabilir; deneysel obezitede salgılanan yağ miktarı, makrofajlarda hücre farklılaşması üzerine olumsuz etki göstererek ve bunun sonucunda daha fazla inflamasyona yol açacak şekilde daha yüksektir (28). Adipoz hücre salgılama aktivitesinin düzenlenmesi bu nedenle metabolik araştırma ve obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonların potansiyel düzenlemesi için ek bir yeni hedefdir.

**Adipoz doku oksidatif stresi** - In vivo ve in vitro kanıtlar, oksidatif stresle sonuçlanan adipoz doku reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini, metabolik olarak elverişsiz adipositokin ekspresyonu ve üretimine bağlamıştır (29). İyi bir çalışma, plazma lipid peroksidasyon belirteçlerinin (TBARS) dolaşımdaki adiponektin ile negatif, VKİ ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (29). Daha da önemlisi, kültürlenmiş adipositlerde oksidatif stresin indüklenmesi, adiponektin ekspresyonunu azaltmış ve IL-6 ekspresyonunu arttırmış ve bu değişikliklerin, antioksidan takviyesi ile geri döndürülebildiği görülmüştü (29).

**Yağ dokusu genişleyebilirliği ve hipoksi** - Yağ dokusu kütleindeki artış, obezitede belirleyici değişikliktir. Ancak son yıllarda, yağ dokusunun pozitif enerji dengesine yanıt olarak kütlelerini genişletme yeteneğinin aslında daha az negatif metabolik yanıtla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmıştır (30). Görünüşte paradoksal olan bu gözlem, daha etkili ve tam adipoz lipid depolanmasıyla açıklanabilir, böylece adipoz olmayan dokularda ektopik lipid birikimini önler, bu da gerçekten de insülin etkisini ve hücre metabolizmasını derinden değiştirebilir (17). Adiposit farklılaşmasının başlatılması ve artan proliferasyon yoluyla adipoz doku genişlemesinin, metabolik faydalar ile tercihen ilişkili olduğu bildirilmektedir (30). Öte yandan, yeni farklılaşmış hücrelerin toplanması olmadan hücre hipertrofisi yoluyla genişleyen yağ kütlesi, adiposit hasarına, hücre ölümüne ve nihayetinde makrofaj aktivasyonu yoluyla artan inflamasyona yol açabilir (31). Hücre hipertrofisi ile doğrudan ilişkili yapısal doku değişiklikleri, gelişmiş makrofaj alımı ve aktivasyonu ile doğrudan hücre stresine ve ölüme yol açan bozulmuş mikro-vaskülarizasyon ve hipoksiyi içerir (19, 32). Adiposit proliferasyonu, sayısı ve boyutunun ölçümü açısından klinik araştırmaları metodolojik engeller sınırlasa da, birkaç çalışma bu mekanizmaların insan obezitesinde ve vücut kompozisyonunun modifikasyonları sırasında metabolik tepkileri şekillendirmeye katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır. Bir örnek olarak, tiyazolidindionların tip 2 diyabet tedavisindeki etkinliği, kısmende olsa, adiposit farklılaşma uyarıcısı PPAR-gama' nın aktivasyonu

yoluyla eş zamanlı olarak artan yağ kütlesi ve iskelet kası ve karaciğerde azalan lipid birikimi aracılı meydana geliyor gibi görünmektedir (33). Bu nedenle, yağ kütlesi genişleyebilirliği ve adiposit farklılaşması ve çoğalmasının düzenlenmesi, temel ve klinik araştırmalar için son zamanlarda oldukça ilgi çeken hedeflerdir. Bu sürecin hormonal ve nutrisyonel modülasyonun nasıl olduğu büyük ölçüde bilinmemektedir ve hem obezite alanında hem de potansiyel olarak obezitesi olan ve olmayan kronik hastalık hastalarında yağla ilişkili beslenme ve metabolik değişiklikleri sınırlamak için gelecekteki çalışmaları hak etmektedir.



**Şekil 1** Adipozit sayısı ve boyutu, adipoz dokuda adipokin sekresyon paternlerini düzenlemektedir

- Küçük hücre boyutu ile olan adiposit proliferasyonu iyi adipokin paterni ve düşük inflamasyon ile ilişkilidir;
- Büyük hücre boyutlu adiposit hipertrofisi pro-inflamtuvar adipokin sekresyon paterni ile ilişkilidir.

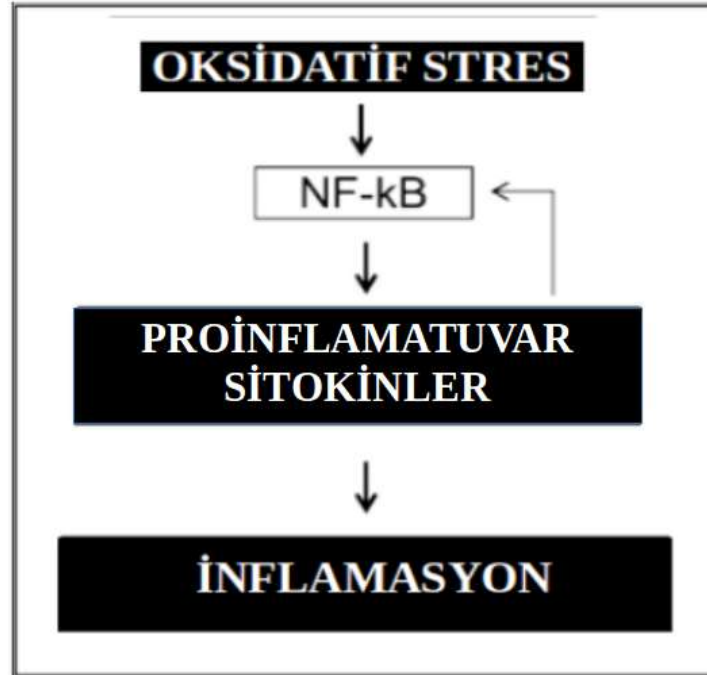
### 3.1.2 Adipoz Doku Termogenezi

Isı üretimi yoluyla vücut enerji dağılımını arttırarak obezite ve metabolik sendromun tedavisinde ve önlenmesinde bariz potansiyel avantajlar elde edilebilir. Bu amaçla, insan kahverengi yağ dokusunun "yeniden keşfi" metabolik araştırmalarda büyük bir atılım olmuştur. Kahverengi adipositler, onları daha verimsiz ATP üreticileri yapan gelişmiş mitokondriyal ayrılma nedeniyle daha yüksek termojenik potansiyele sahiptir. Önceki inanın aksine ikna edici kanıtlar insanlarda kahverengi yağ dokusunun bebeklik döneminden sonra ve yetişkinlik döneminde de korunduğunu göstermiştir (34, 35). Yağ dokusunun "kahverengileşmesi", yani metabolik olarak beyazın kahverengi adipositlere dönüşmesi, deneysel modellerde soğuğa maruz kalma ve fiziksel egzersiz

gibi metabolik uyarıların ardından rapor edilmiştir. Kahverengileşme ayrıca tiroid hormonu tarafından artırılabilir ve kortizol ile sınırlandırılabilir. Kemirgenlerde PRDM16 gibi transkripsiyon faktörlerinin "kahverengileşmesi" ile ilgili genetik manipülasyonu takiben benzer sonuçlar bildirilmiştir ve bu etkiler önemli ölçüde gelişmiş glikoz toleransı ve metabolik fenotip ile ilişkilendirilmiştir (34). Ek araştırmalar, irisin (34) gibi potansiyel "kahverengileşme" etkisine sahip egzersizle ilgili miyokinlerin yanı sıra kas hücrelerinin kahverengi adipositlere dönüşümünün ilgi çekici kanıtlarını içerir (34, 35). Bu bulguların yeni klinik tedavi stratejilerine dönüştürülmesi, muhtemelen insanlarda adipoz doku termogenezinin düzenlenmesindeki potansiyel farklılıkların deneysel modellere kıyasla daha fazla araştırılmasını gerektirecektir, ancak bu, kronik hastalıkların hem obezite hem de beslenme komplikasyonları için açıkça heyecan verici bir araştırma hedefini temsil etmektedir. Önemli bir şekilde, adiposit kahverengileşmesinin nutrisyonel olarak düzenlenmesi ve termogenez ve enerji metabolizmasındaki ilgili değişiklikler neredeyse bilinmemektedir.

### 3.2 Non-Adipoz Doku ve Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Son yirmi yılda, obezite ile ilişkili insülin direncinin başlangıcında sistemik, adipoz ve adipoz olmayan doku seviyelerinde düşük dereceli inflamasyonun rolü ikna edici bir şekilde gösterilmiştir. Akut inflamasyon, spesifik enfeksiyöz veya travmatik hasarları sınırlamaya katkıda bulunan adaptif bir mekanizmayı temsil ederken, sistemik inflamatuvar yanıtların sürekli aktivasyonunun olumsuz bir metabolik etkisi vardır (36). Özellikle, TNF-alfa içeren proinflamatuvar sitokinler, IRS-1'in inaktivasyonu ve insülin sinyal blokajı ile sonuçlanan İKK-NFkB yolunu aktive eder (Şekil 2). Tersine, asetilsalisilat gibi antiinflamatuvar ilaçların, kemirgen obezite modellerinde insülin direncini önlediği rapor edilmiştir (37, 38) (Şekil 2).



**Şekil 2** Oksidatif stress doku inflamasyonunu NF-kB aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin gen stimülasyonu aracılığıyla uyarır

Aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve oksidatif stres, obez hastalarda düşük dereceli inflamasyonun başlıca nedenleridir. Tamamen indirgenmemiş oksijen moleküllerinden orta düzeyde ROS üretiminin fizyolojik olarak oksidatif substrat metabolizması ile ilişkili olduğu vurgulanmalıdır (14). Daha da önemlisi, antioksidan savunma sistemleri aşırı ROS u ortadan kaldırır ve konsantrasyonlarını zararsız sınırlar içinde tutar. Gerçekten de fizyolojik koşullar altında ROS, hücre ve doku homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, obez ve diyabetik bireylerde aşırı lipid ve glikoz substratlarının varlığında gözlemlenen aşırı ROS üretimi, antioksidan kapasiteyi aşarak doku oksidatif hasarına ve hastalığa yol açabilir (39). Daha da önemlisi, deneysel obezite modellerinde insülin direncinin başlangıcında oksidatif stresin rol oynadığı bildirilmektedir (40). Gelişmiş pro-inflamatuvar sitokin üretimi ve NF-kB nükleer translokasyonun aktivasyonu (41, 42) yoluyla periferel dokulardaki pro-inflamatuvar değişikliklerin amplifikasyonu, potansiyel mekanizmalardan biridir (Şekil 5).

Obezite sıklıkla plazma C-reaktif protein veya pro-inflamatuvar sitokinler gibi klinik inflamasyon belirteçlerinin yükselmesi ile ilişkilidir (43-45). Oksidatif stres belirteçlerinin obez bireylerde de yükseldiği bildirilmiştir (29, 46) ve her iki değişiklik de obez hastalarda yaygın olarak insülin direnci ile ilişkilidir (43-46). Obezite ile ilişkili yağ dokusu değişiklikleri, pro- ve anti-inflamatuvar adipokinler arasındaki dengeyi değiştirerek doğrudan kronik düşük dereceli sistemik inflamasyonun başlamasına yardımcı olabilir. Diyet ve fiziksel aktivitedeki olumsuz değişiklikler de obez popülasyonda inflamasyona ve oksidatif strese doğrudan katkıda bulunabilir.

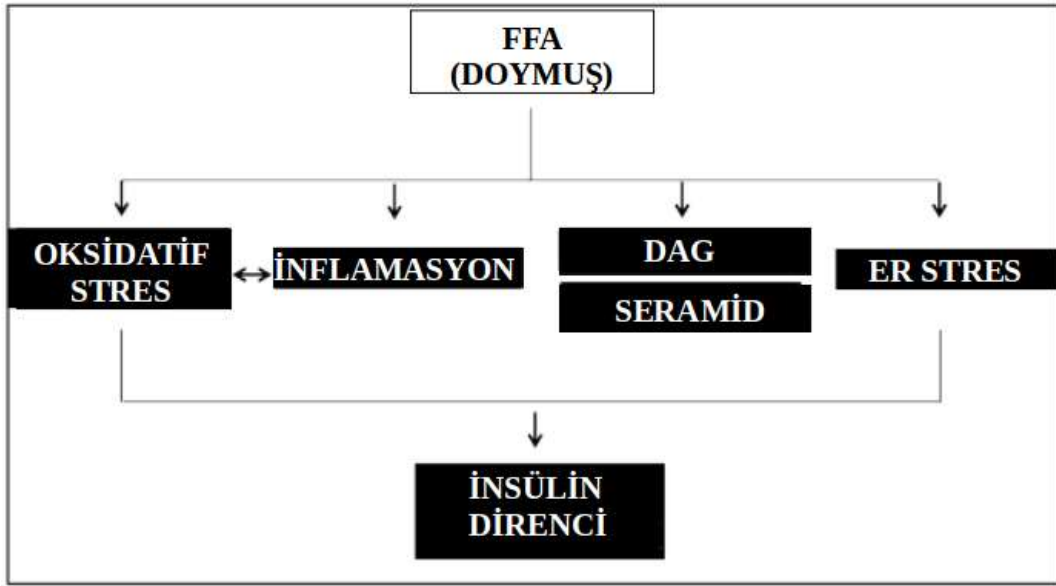
**Besinlerin ve diyetin rolü** – Yüksek kalorili, yüksek yağlı diyetlerin iltihaplanma ve oksidatif stresin başlamasını teşvik ettiği bildirilmektedir (40, 47, 48), ancak bu değişiklikler yoğunluk ve zaman açısından farklı dokularda değişiklik gösterebilir (49). İn vitro çalışmalar ayrıca, obez bireylerde yaygın olarak yükselen yağ asitlerinin doğrudan pro-inflamatuvar ve pro-oksidan etkilerini göstermiştir (50-52,53,54). Yüksek plazma yağ asitleri, insanlarda insülin direnci ile güçlü ve nedensel olarak ilişkilidir, çünkü yağ asidi infüzyonu, insülin direncini ve bozulmuş glikoz metabolizmasını indükler (53-57). Önerilen doğrudan mekanizmalar, iltihaplanma ve oksidatif stresin yanı sıra endoplazmik retikulum stresinin uyarılmasını içerir (13, 50, 55-59). Daha da önemlisi, lipid substratlarının negatif metabolik etkileri çoğunlukla, in vitro çalışmalarda yaygın olarak kullanılan palmitat ile doymuş yağlara atfedilmiştir (50-52) (Şekil 3). Bazı çalışmalar ilginç bir şekilde doymamış moleküllerden farklı etkiler göstermiştir (52, 60, 61) ve çoklu doymamış yağ asitlerinin potansiyel koruyucu etkileri daha fazla araştırılmalıdır. Ancak yakın tarihli bir raporda, fizyolojik hiperinsülinemi varlığında, yağ asitlerinin i.v. infüzyon ile aşırı yükselmesi, aşırı mitokondriyal ROS üretimini indükleyerek ve pro-inflamatuvar IκK-NF-kB yolunu aktive ederek insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmada, infüzyon karışımında yüksek tekli doymamış yağ asidi içeriğinin kullanılması, zararlı metabolik etkilerin in vivo olarak doymuş yağ asitleri ile sınırlı olmayabileceğini göstermiştir (13). En önemlisi, mevcut insan çalışmaları, total ve doymuş yağ asidi mevcudiyetindeki hem akut hem de kronik artışları, çoklu doymamış n-3 yağ asitlerinden (60, 61) potansiyel koruyucu etkilerle birlikte oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnciyle ilişkilendirir (57-61). Glikozun inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki potansiyel bağımsız etkisi sistemik düzeyde ve doku seviyesinde daha az kapsamlı olarak çalışılmış olsa da, diabetes mellituslu hastalarda ve buna karşılık gelen deneysel modellerdeki ortak gözlemler, diyabetik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayan hipergliseminin pro-oksidan ve inflamatuvar etkilerini göstermektedir (62).

**Fiziksel inaktivitenin rolü** - Akut egzersiz, özellikle yorucu olarak yapıldığında, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin yükselmesine neden olabilir (63). Bununla birlikte, eğitimli koşullar altında, bu olumsuz etkiler, antioksidan ve anti-inflamatuvar yolların uyarılmasıyla önlenir ve net etkiler, iyi bilinen sağlık yararları ile birlikte oksidatif strese ve sistemik ve doku inflamasyonuna karşı koruma ile sonuçlanır (64-68). Buna göre aerobik egzersizde gelişmiş insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (65-67). Son yıllarda yapılan seçkin araştırmalar, fiziksel hareketsizliğin, birkaç haftalık periyotlar boyunca gönüllü yatak istirahati geçiren sağlıklı, genç bireylerde sürekli pro-inflamatuvar ve pro-oksidan değişikliklerin yanı sıra insülin direnci ile zıt metabolik düzensizlikleri indüklediğini de göstermiştir (69, 70).

### **3.3 Lipotoksisite**

Plazma serbest yağ asitlerindeki obezite ile ilişkili artışlar (53, 54), artan diyet alımının yanı sıra yağ dokusundan aşırı yağ asidi salınımından kaynaklanabilir (54). ROS üretimi ve inflamasyon üzerindeki bildirilen etkilerinin yanı sıra, fazla miktardaki yağ substratları, adipoz olmayan hücrelerde ve dokularda birikebilir ve lipotoksisite olarak adlandırılan bir fenomen olan bu değişikliklerin, insülin aksiyonu üzerinde doğrudan olumsuz bir etkisi olduğu görülmektedir. İskelet kası ve karaciğerdeki hücre içi trigliseridler ile insülin direnci arasında güçlü ilişkiler tanımlanmıştır (71). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) olarak tanımlanan karaciğerde yağ birikimi, alkolsüz steato-hepatit (NASH), siroz ve kansere ilerleyebilir ve karaciğerde trigliserid birikimi, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü oluşturabilir (72-74). İskelet kasında yapılan çalışmalar ayrıca diaçil-gliserol gibi yağ asitleri ve trigliseridlerin ara ürünlerinin insülin direncinin artmasına yol açan kısır döngülerden sorumlu olabileceğini göstermiştir (59). Daha yeni çalışmalar, yağ asidinin sfingolipid sentezine ve seramid fazlalığına kanalize edilmesinin önemli bir rol oynadığını göstererek, doku lipid içeriği ile insülin etkisi arasındaki etkileşimleri anlamamızda yeni perspektifler açmıştır (75, 76). İkna edici kanıtlar, yukarıdaki metabolik yolun, her ikisi de obezitede gözlenen şekilde, doymuş yağ asitleri ve inflamasyon varlığında aşırı derecede aktive olabileceğini göstermektedir (75). Seramidlerin, insülin sinyallemede, esasen AKT düzeyinde, glikoz alımı ve kullanımındaki kilit adımların inhibisyonuyla sonuçlanan negatif değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir (75, 76) (Şekil 3).





**Şekil 3** Serbest Yağ Asitleri (FFA), farklı mekanizmalarla, dokuda ve sistemik olarak, insülin direncinin ortaya çıkmasına katkıda bulunuyor olabilir.

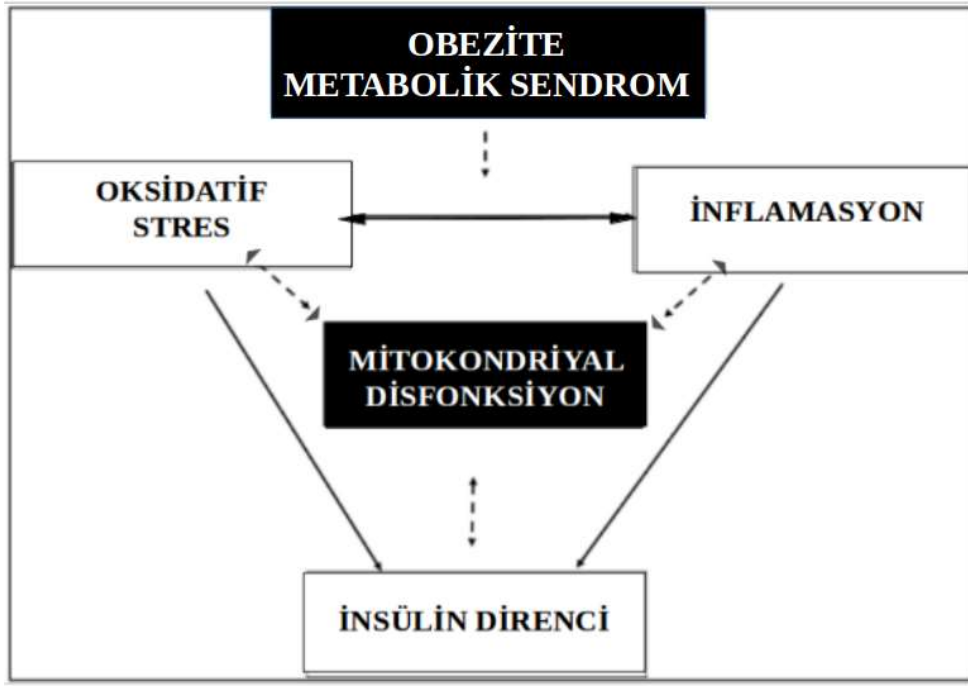
DAG: di-açıl gliserol; ER: endotelyal retikulum

### 3.4 Mitokondriyal Disfonksiyon

Obezite, insülin direnci ve iskelet kası mitokondriyal disfonksiyonu arasında azalmış oksidatif kapasite ve ATP üretimi açısından bir ilişki olduğu son 15 yılda ortaya çıkmıştır (77). Bu ilişki, enerji metabolizması gen ekspresyonunun arttığı obez insüline dirençli hastalarla yapılan bazı çalışmalarda, karaciğerde daha az belirgindir (78, 79). PGC1 alpha gibi, kas mitokondri biyogenezi düzenleyicilerinin azalmış ekspresyonu, insülin dirençli, diyabetik bireylerin birinci derece akrabalarında ve çocuklarında fonksiyonel anormallikler ile birlikte bildirilmiştir (77, 80). Ek olarak, iskelet kasında aşırı mitokondriyal bölünme ve parçalanma ile mitokondriyal dinamiklerde lipid kaynaklı değişiklikler bildirilmiştir ve bu da potansiyel olarak mitokondriyal fonksiyonun azalmasına yol açmaktadır (81). Disfonksiyonel mitokondri hem bozulmuş lipid oksidasyonuna hem de artan reaktif oksijen türleri oluşumuna neden olabilir ve bu nedenle iskelet kasında insülin direncinin başlamasına doğrudan katkıda bulunabilir (77).

Bununla birlikte, insülin direnci ve değişikliklerinin kas mitokondriyal fonksiyonundaki değişikliklerden bağımsız olarak meydana geldiği de belirtilmelidir (67, 82-85). Bununla birlikte, mitokondriyal disfonksiyonun başlangıcı, oksidatif stres ve insülin etkisinin kötüleşmesine yol açan bozulmuş lipid kullanımı ile metabolik bir kısır döngüye neden olabilir. Bu nedenle mitokondriyal kalitenin iyileştirilmesi, insülin duyarlılaştırıcı tedaviler için önemli bir potansiyel hedef olmaya devam etmektedir (Şekil 4). Son yıllarda özellikle mitokondri dahil olmak üzere hasarlı doku organellerinin uzaklaştırılması işlemi olan doku otofajisinin deneysel obezite, diyabet ve insülin direnci modellerinde bozulduğu bildirilmiştir (86, 87). Bu nedenle otofajiyi artırmak, mitokondriyal işlevi iyileştirmeyi ve metabolik hastalıkta oksidatif stresi azaltmayı amaçlayan yeni bir potansiyel hedefdir. Bu kavramları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

are needed to confirm these concepts.



**Şekil 4** Obezite ilişkili oksidatif stress inflamasyon ve insulin direncinin bir araya gelmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve metabolik anormalliklerle giden kısır bir döngüye yol açar

### 3.5 Bağırsak ve Konak Besin Etkileşimleri

#### Bağırsak mikrobiyotası (Şekil 5)

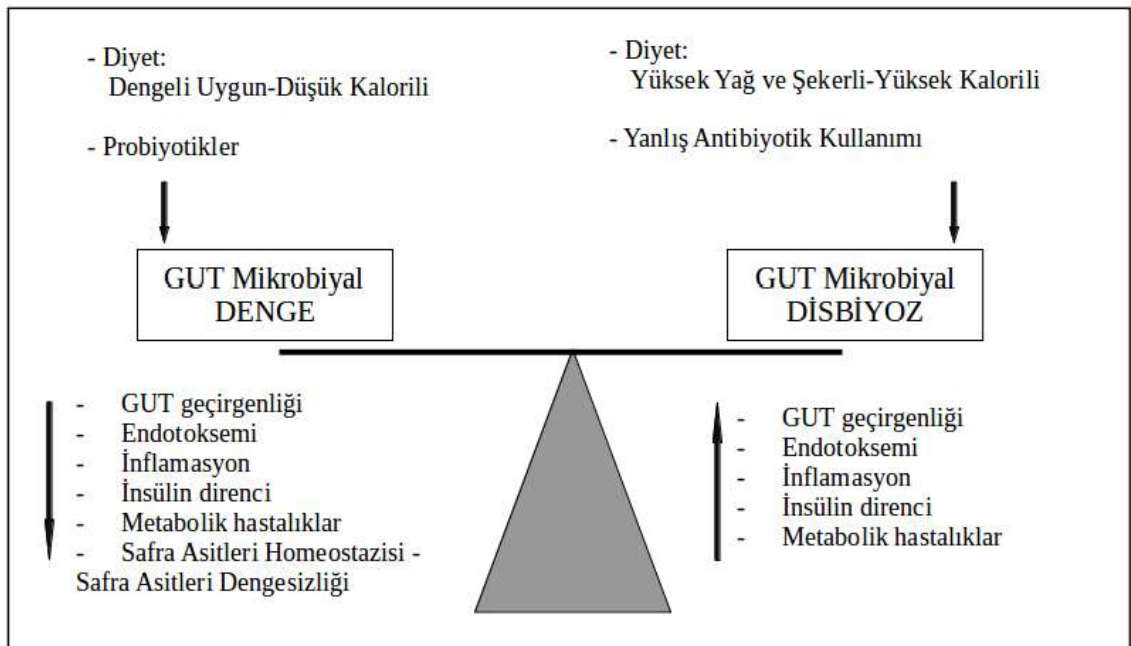
Bağırsak mikrobiyotasının, özellikle gıda alımına verilen metabolik tepkiler dikkate alındığında, konak-besin etkileşimlerinin modülasyonuna önemli bir katkı sağladığı giderek daha fazla kabul görmektedir. Bağırsak bakterileri ayrıntılı olarak bu modülün kapsamı dışında olsa da, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, enerji dengesi ve ara metabolizma açısından besin alımına verilen çok farklı tepkilerle açıkça ilişkilidir.

Seçilmiş bakteri türlerinin negatif metabolik rolü, mikrop içermeyen hayvanlarda diyete bağlı obezite ve metabolik değişikliklerin olmaması ve bağırsak mikrobiyotasının tükenmesine yol açan antibiyotik tedavisinden sonra gösterilmiştir (88, 89). Öte yandan, bağırsak bakteri türlerinin en yüksek çeşitliliği ve değişkenliği, insanlarda daha düşük obezite riski ve bunun komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir, daha az bakteri türüne sahip bireylerde ise obez olma riski daha yüksektir (90). Ayrıca ilginç bir şekilde, son zamanlarda diyet kısıtlamasının, gen kümesi analizinde ifade edildiği gibi bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği gösterilmiştir (91), bu da kilo koruma diyetine geri döndüğünde büyük ölçüde ancak tamamen tersine çevrilmemiş olan bakteri türlerinin zenginliğinin artmasına yol açar (92). Enerji dengesinde mikrobiyota kaynaklı değişikliklerin altında yatan mekanizmalar sadece kısmen tanımlanmış olsa da, kısa zincirli yağ asitleri üretme yeteneğinin rol oynadığı giderek daha açık hale gelmektedir (88, 93). Ayrıca, hayvan modellerinde, kısa zincirli yağ asitlerine konak tepkilerinin obeziteye yatkınlığı daha da modüle ettiği görülmektedir ve kısa zincirli yağ asitleri reseptörlerinin spesifik varyantları, diferansiyel adipozite paternleri ile ilişkilidir (93).

En ilginç, bağırsak mikrobiyotasının, obezitenin başlangıcından bağımsız olarak insülin direncinin başlamasına yol açan diyet ilişkili metabolik değişikliklere doğrudan katkıda bulunduğu gösterilmiştir (94). Özellikle, deneysel modellerden elde edilen kanıtlar, lipopolisakarid (LPS) dahil olmak üzere pro-inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretiminin ve artan bağırsak geçirgenliğinin, doymuş yağ açısından zengin diyetlerin tüketiminin yanı sıra zararlı bakteri türleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (94). Bu süreç metabolik endotoksemi olarak tanımlanmıştır ve halihazırda deneysel modellerle desteklediği gibi insülin direnci, yağlı karaciğer ve yağ dokusu disfonksiyonu gibi metabolik düzensizliklerin başlamasında önemli bir rol oynayabilir (94).

### Gut mikrobiyotası ve Safra Asitleri

Bağırsak mikrobiyotası ve safra asitleri arasındaki çift yönlü etkileşimler, deneysel modellerde bağırsakla modüle edilen obezite ve metabolik sendromla ilişkili metabolik düzensizliklere katkıda bulunmaktadır (95, 96). Safra asitlerinin, mikrobiyota miktarının ve kalitesinin korunmasında potansiyel bir rol üstlenerek, bağırsak mikrobiyal büyümesinin ilgili modülatörleri olduğu bildirilmiştir (96). Bunun karşılığında bağırsak mikropları, safra asidi metabolizmasının homeostatik düzenlemesine katkıda bulunur. Birincil safra asitlerinin ikincil safra asitlerine dönüşümünün mikrobiyotaya bağlı olduğu ve bu nedenle üretilen ikincil safra asitlerinin tipinin en azından kısmen diyet ve bunun mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisiyle belirlendiği özellikle öne sürülmüştür (97). Safra asidi patenlerinin homeostatik regülasyonu, farnesoid-X reseptörü FXR (95, 96) yi de içerek şekilde hepatik ve bağırsak safra asidi reseptör sinyalizasyonunu korur. Deneysel modellerde FXR sinyalinin, glikoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra adipoz doku fonksiyonu dahil olmak üzere lokal ve sistemik düzeyde önemli ölçüde önemli metabolik yolları olumlu bir şekilde modüle ettiği bildirilmiştir (27, 95, 98). Bu nedenle safra asidi sinyalinin modülasyonu, teorik olarak bağırsak mikrobiyota bileşiminin modifikasyonu ile elde edilebilecek metabolik sendrom ve komplikasyonlarının tedavisi için potansiyel bir hedeftir. Bu hipotezi doğrulamak için gelecekteki klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



**Şekil 5** Gut mikrobiyal disbiyozisi, kötü beslenme ile ortaya çıkabilir ve gut permeabilitesini arttırarak sistemik inflamasyon, insülin direnci ve obeziteyi tetikleyebilir

## **Değiştirilmiş besin algılama - bağırsak ve merkezi sinir sisteminin rolü**

Hem bağırsağı hem de merkezi sinir sistemini (SSS) içeren besin algılama yolları ve geri bildirim sinyal mekanizmaları, son birkaç on yılda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Daha da önemlisi, iştah, insülin sekresyonu ve substrat kullanımı üzerinde pleiotropik etkilerle besin algılamada yer alan bağırsak hormonları ortaya çıkmıştır. İnsüline dirençli tip 2 diyabet ve obezitede, iştah üzerindeki olumsuz etkileri ve insülin sekresyonu ve aktivitesi üzerindeki olumlu etkileri bozulabilen Glukagon Benzeri Peptid 1 (GLP1) buna bir örnektir (91). Bu gözlemler, GLP1 analoglarının tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde kullanımını güçlü bir şekilde desteklemiştir (91), çok ümit verici sonuçlar ortaya çıkmıştır. SSS nin besin alımı ve metabolizması üzerindeki doğrudan etkileri, insülin duyarlılığının düzenlenmesinde potansiyel olarak ilgili roller gösterebilen besin algılayan alanların tanımlanmasına yol açacak şekilde deneysel modellerde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bununla birlikte, SSS çalışmalarının insanlarda yeniden üretilmesi zor olmaya devam etmektedir ve daha sağlam klinik veriler elde edilmeden önce muhtemelen daha fazla metodolojik gelişmeye ihtiyaç duyulacaktır.

## **4.İnsülin Direnci, Metabolik ve Kardiyovasküler Hastalık**

İnsülin direnci doğrudan metabolik ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (99). Bu Modül için en önemlisi, insülin direncinin, metabolik sendromlu hastalarda görülen kümelenmiş metabolik anormalliklerin başlangıcında "ortak aday" rolünde önemli bir yere sahip olmasıdır. Bu ilişkiler, epidemiyolojik çalışmalarda iyice yerleşmiştir ve aşağıda tartışılacaktır.

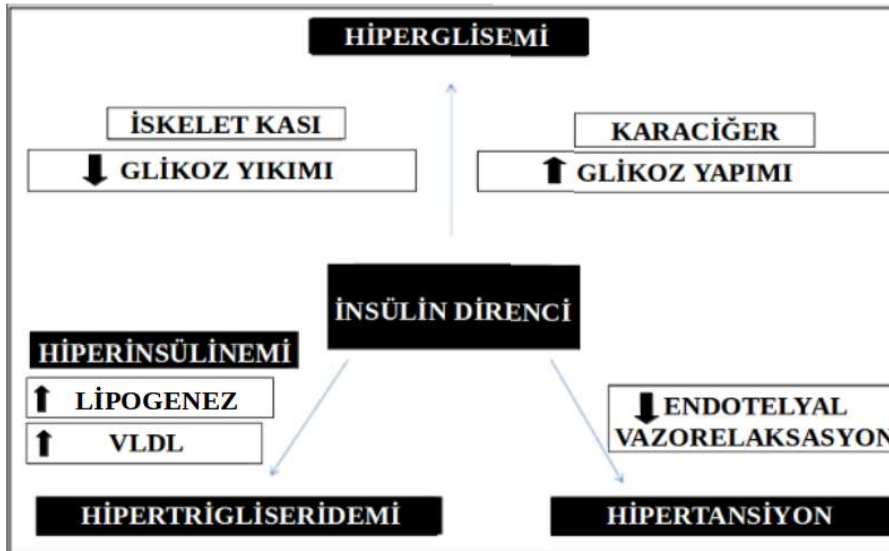
### **4.1 İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom (Şekil 6)**

Metabolik sendrom için tanı ölçütlerinin çoğu doğrudan insülin direncini içermez (bakınız: Modül 24.1), ancak bunlar genellikle değişen glikoz metabolizmasının vekil belirteci olarak yüksek plazma glikozunu içerir. Nedensel mekanizmaları yukarıda tartışılan obezite ve insülin direnci arasındaki yakın ilişkiye rağmen, VKİ de doğrudan metabolik sendrom tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Öte yandan, insülin direnci, metabolik hastalık ve kardiyovasküler risk için VKİ den daha iyi bir belirteç olan viseral yağ içeriğini yansıtan yüksek bel çevresi, metabolik sendrom için mevcut tüm tanı kriterleri setine dahil edilmiştir (5, 100-103). Bir dizi epidemiyolojik çalışma gerçekten de viseral yağ birikimi, insülin direnci ve bunların metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasındaki çok yakın bağlantıyı güçlü bir şekilde kurmuştur (100, 101, 103). Prospektif çalışmalarda artmış viseral yağ, koroner arter hastalığı, inme ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (5, 100-103). Kemirgen modellerinde viseral yağın cerrahi olarak çıkarılması insülin duyarlılığını geri kazandırır ve metabolik ve kardiyovasküler risk profillerini iyileştirerek yaşam süresinin uzamasına neden olur (104). Viseral yağın olumsuz metabolik etkisinin nedenleri, gen ekspresyonunun biyolojik olarak farklı profillerini ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (PAI-1) dahil olmak üzere pro-inflamatuvar ve protrombotik sitokinlerin salgılanmasını içeriyor gibi görünmektedir. (105).

Doğrudan karaciğere ulaşan ve hepatik insülin etkisini bozan yüksek serbest yağ asitleri salınımı da viseral yağ birikiminin ilgili bir metabolik komplikasyonudur. Ek olarak, aşırı viseral yağ birikiminin, deri altı yağ dokusunun düşük genişleyebilirliğinden kaynaklanabileceği ve dolayısıyla uygun olmayan metabolik özellikler gösterebileceği hipotezi öne sürülmüştür (106). Birlikte ele alındığında, yukarıdaki gözlemler, metabolik sendromun patogeneğinde santral obezite ve ilgili metabolik değişikliklerin çok önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Santral obezite ile ilişkili insülin direnci muhtemelen bu ilişkide önemli bir rol oynar. Bu görüş, insülin direncinin hipertansiyon başlangıcındaki (bozulmuş nitrik oksit üretimi ve değişen endotel bağımlı vazorelaksasyon yoluyla) (12) ve hipertrigliseridemi de ki (artmış VLDL üretimi yoluyla), yani metabolik sendromun diğer bileşenlerindeki, potansiyel patogenetik rolünü desteklemektedir. Bu görüşle tamamen uyumlu olarak, açlık plazma insülini gibi insülin direncinin vekil belirteçleri, gelecekteki metabolik sendrom insidansının iyi biyobelirteçleri gibi gözükmemektedir (107).

#### 4.2 İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

İnsüline dirençli hastalarda, plazma glikozu, geliştirilmiş beta hücre sekresyonu yoluyla normal aralıkta tutulabilir (Şekil 7). Bu nedenle tip 2 diyabetten önce, değişken ancak genellikle uzun bir dönem - genellikle 10 yıla kadar - normal plazma glikozu izlenir. İnsülin sekresyonunu artırma yeteneğindeki bozulma, ve dahada çok, beta hücre işlevindeki düşüş, Bozulmuş Açlık Glikozunu (IFG: 100-125 mg/dl veya 5,5-7,0 mmol/L açlık glikozu) ve Bozulmuş Glikoz Toleransını (IGT: Oral Glikoz Tolerans Testini takiben 140-199 mg/dl veya 7.8-11.0mmol/L 2 saatlik glikoz) içeren prediyabetik değişikliklere yol açabilir. Bu koşullar, diyabet gelişimi için yüksek risk faktörlerini işaret eder ve topluca "prediyabet" olarak tanımlanır. Tip 2 diyabet tanısı için nihai olarak açlık plazma glikozunun 126 mg/dl'nin (5,5 mmol/L) üzerinde olması, 2 saatlik OGTT glikozunun 200 mg/dl'nin (11,0 mmol/L) üzerinde veya HbA1c'nin % 6, 5'in üzerinde olması gerekir. Tip 2 diyabetin doğal seyri, daha fazla kilo alımı, yaşam tarzındaki değişiklikler veya araya giren hastalıklar nedeniyle insülin direncinin kötüleşmesiyle hızlanabilir ve insülin direncini artırabilir. Daha da önemlisi, prediyabetli insüline dirençli kişilerde, metabolik olarak sağlıklı bireylere kıyasla kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski zaten daha yüksektir (108).

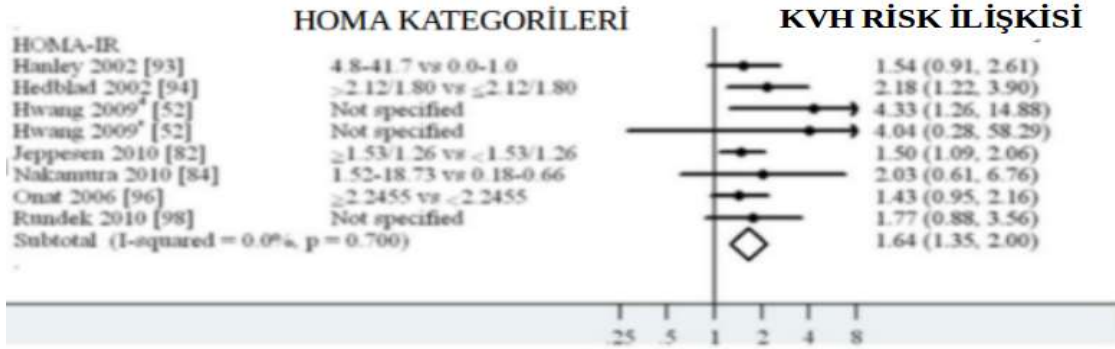


Şekil 6 İnsülin direnci metabolik sendromları tanımlayan

metabolik anormalliklerin tanımlanmasına katkıda bulunur

### 4.3 İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalık

İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörü olduğuna şüphe yoktur ve oral glikoz tolerans testi veya HOMA indeksi gibi insülin direncinin vekil belirteçleri kardiyovasküler hastalıkların iyi bir göstergesidir (109, 110) (Şekil 8). Bu modül boyunca tartışıldığı gibi, ayrı, bağımsız risk faktörlerinin bir kümesi, insüline dirençli bireylerde kardiyovasküler olay riskini artırmaya da katkıda bulunabilir. Bu ek faktörler, metabolik sendrom bileşenlerinin yanı sıra düşük dereceli sistemik inflamasyon, yüksek pro-inflamatuvar sitokinler, protrombotik değişiklikler ve değişmiş adipokin düzeyi modellerini içerir. Tümü olmasa da birkaç çalışmanın, insülin direncinin metabolik sendromda ve diğer yüksek riskli durumlarda da etkilediği gibi, kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesinin, tek tek risk faktörlerinin aksine, sinerjistik olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi beklenen seviyelerin ötesinde arttırdığı konusunda hemfikir olduğuna dikkat çekmek önemlidir (111).



Şekil 7 HOMA en yüksek ve düşük kategorisine göre koroner kalp hastalığı riski meta analizleri (Gast et al. PLoS One 2012:e52036)

### 5. İnsülin Direnci Ölçümü

Yukarıdaki tartışmaya dayanarak, in vivo insülin direncinin ölçümü, herhangi bir hasta veya popülasyonda metabolik ve kardiyovasküler risk hakkında çok önemli bilgiler sağlayabilir (112). İnsülin direncinin erken tespiti, kardiyovasküler riskin daha ileri aşamalarına ilerlemenin uygun ve etkili bir şekilde önlenmesinin planlanmasında çok önemli olabilir. Tekrarlanan ölçümler, risk profilinin değiştirilmesinde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için yararlı klinik belirteçler de sağlayabilir. Hüresel ve doku düzeyindeki değişikliklerin ölçümü, biyopsi yoluyla doku toplanmasını gerektirse ve insanlarda yaygın olarak mümkün olmasa da, doku glikoz kullanımını uyarda insülin etkinliğinin değerlendirilmesi, doğrudan veya dolaylı vekil yöntemlerle in vivo olarak gerçekleştirilebilir.

Klinik araştırmalarda insülin direncini ölçmek için gerçekten de bir dizi yerleşik test kullanılabilir: seçim, örneklem büyüklüğüne ve yapılacak çalışmanın türüne bağlıdır. Öglisemik klemp tekniği genellikle 'altın standart' test olarak kabul edilir, ancak oldukça yoğun çalışma gerektirir ve az sayıda denek üzerinde yapılan fizyolojik araştırmalar için en kullanışlıdır. HOMA kullanan daha basit bir yaklaşım, büyük epidemiyolojik çalışmalar için daha uygundur. Bununla birlikte, klinik

uygulamadaki sınırlamalar nedeniyle, genellikle açlık plazma glikozu ve insülin ölçümlerine dayanan, zaman içinde tekrarlanabilen basit testler kullanılır.

**Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp:** Bu teknik genellikle insülin direncinin ölçümü için altın standart olarak kabul edilir (113). İnsülinin sabit bir hızda eşzamanlı infüzyonuna dayanır- genellikle pik-fizyolojik hiperinsülinemiyle (yemek sonrası pik insülin seviyeleriyle karşılaştırılabilir) sonuçlanan ve insülinin fizyolojik glikoz düşürücü etkisine karşı koymayı amaçlayan ve öglisemiği sürdürmesini sağlayan değişken bir hızda glikoz infüzyonuna dayanır. (Şekil 8). Klempleme süresi değişebilir, ancak genellikle iki ila üç saattir ve insülin etkisi, öglisemiği sürdürmek ve glikoz düşüşünü önlemek için gereken glikoz miktarıyla anlaşılır: dakikada kg başına daha yüksek glikoz infüzyon hızı (GIR), daha yüksek insülin duyarlılığını yansıtır. Ek bilgiler, açlık koşullarında glikoz devir hızlarının ve hepatik glikoz üretiminin hesaplanmasına izin veren kararlı glikoz izotopları gibi izleyicilerin sürekli infüzyonları kullanılarak çıkarılabilir.



**Şekil 8** İnsülin duyarlılığını ölçmek için altın standart hiperinsülinemik- öglisemik klemp tekniği, bazal glikoz seviyesini idme ettirmek için sabit devamlı iv insulün infüzyonu ve değişken glikoz infüzyonunu içerir. İnfüzyon ile verilen glikoz miktarı, insülin aracılı glikoz kullanımını yansıtır ve bu nedenle tüm vücut insülin duyarlılığının doğru bir ölçüsüdür.

Glikoz infüzyon hızı (GIR, mg/kg-dak) tipik olarak üç saatlik bir klemplemenin son 30

dakikası için hesaplanır.

Klempleme tekniği çok hassas ve doğru olarak kabul edilebilir. Sonuçları, iskelet kası dokusu için belirgin şekilde, uyarılmış koşullar altında periferik insülin direncinin güvenilir bir değerlendirmesini sağlar. Ancak iş yüküne neden olur ve zaman alıcıdır ve deneyimli personel gerektirir. Bu nedenle uygulaması nispeten küçük örneklem boyutlarıyla sınırlıdır ve büyük epidemiyolojik çalışmalarda veya rutin klinik uygulamada kullanılabilir olmayabilir. Öte yandan,

klempleme, doğrulama için klempleme sonuçlarıyla karşılaştırılan alternatif ölçümlerin güvenilirliğini test etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

**İnsülin Tolerans Testi (ITT):** Bu teknik, bolus 0.1 U/kg regüler insülin i.v. uygulaması 40 dakika sonrasını takiben plazma glikoz konsantrasyonundaki düşüş eğimini ölçmede prensip olarak klemp ile benzerdir. Teknik kesin doğrudur ancak hipoglisemi riski önemli bir dezavantajdır ve ITT artık klinik uygulamada veya klinik araştırmalarda kullanılmamaktadır.

**Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT):** Bu test, tip 2 diyabet tanısında mihenk taşı olması nedeniyle klinik pratikte çok yaygın olarak kullanılmaktadır. 75 g glikoz, açlık koşullarında ağızdan verilir ve plazma glikozu ve insülin konsantrasyonları başlangıçta ve glikoz alımından 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra ölçülür. Sonuçlar hem insülin duyarlılığını hem de beta hücre fonksiyonunu/insülin sekresyonunu yansıtır, çünkü plazma glikozundaki değişiklikler hem insülin duyarlılığına hem de glikoz tehdidine yanıt olarak salgılanan insülin miktarına bağlıdır. Klinikte, 140 mg/dl nin (7,8 mmol/L) üzerindeki bir plazma glikozu bozulmuş glikoz toleransını yansıtırken, 200 mg/dl lik (11 mmol/L) bir plazma glikozu diabetes mellitus varlığını gösterir. Araştırma amacıyla, OGTT sonuçlarına dayalı olarak, 120 dakikalık glikoz ve insülin, insülin ve glikoz için eğri altındaki alanlar ve ortalama değerler kullanılarak çeşitli insülin direnci indeksleri önerilmiştir (114).

### **Açlık İnsülin-Glikoz**

Açlık insülini ve glikozu dayalı insülin direnci indeksleri, elde edilmesi en kolay olanlardır ve bu nedenle klinik uygulamada çok yaygın olarak kullanılırlar. Aşağıdaki sınırlamalar akılda tutularak kullanılmalıdır: 1) bazal, uyarılmamış koşullar altında insülin direncini yansıtır; 2) açlık plazma insülini, sadece insülin direncini yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda insülin sekresyonuna, dağılımına ve katabolizmasına da güçlü bir şekilde bağlıdır.

### **Açlık İnsülini:**

Artmış açlık plazma insülini, güçlü bir şekilde insülin direncini düşündürür. Bununla birlikte, insüline dirençli tip 2 diyabetliler gibi beta hücre fonksiyonu değişmiş veya bozulmuş hastalarda vekil bir ölçü olarak geçerliliği sorgulanmalıdır. Ayrıca, plazma insülini epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır ve yaygın kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirildiğinden, yüksek kardiyovasküler riski gösterebilir.

**Homeostaz Modeli Değerlendirmesi (HOMA):** Bu araç, aşağıdaki gibi açlık glikozu (mmol/l)(FG) ve insülinini (mU/l)(FI) temel alır (115):

$$HOMA-R = (FG * FI) / 22,5$$

Burada R, insülin direnci indeksidir ve sabit, glikozun değişken dağılımı, üretimi ve tüketimi dikkate alınarak bu modülün kapsamını aşan model hesaplamaları ve varsayımlardan elde edilir. Bazen zayıf veya anlamlı olmayan korelasyonlar bildirilmiş olsa da, yetişkin popülasyonlarındaki mevcut raporların çoğunda HOMA, öglisemik klempleme karşı güvenle doğrulanmıştır (116, 117). Yukarıda belirtildiği gibi, HOMA ölçümünün insülin direncinin klemp tekniği ile değerlendirilenlerden farklı yönlerini yansıttığı akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, maliyet



etkinliği, HOMA yı klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan ve klinik uygulamada kullanılabilen çok popöler bir insülin direnci vekil ölçüsü haline getirmiştir. İnsülin direncini ölçmek için açlık plazma glikozu ve insüline dayalı başka vekil ölçümler kullanılmıştır, QUICKI ve FIRI testleri en yaygın kullanılanlar arasındadır (118).

**Matematiksel modelleme yaklaşımı:** İnsülin örnekleme olsun yada olmasın glikoz bolusunun iv olarak infüzyonunu takiben ölçüm sayısını artırarak daha karmaşık modelleme yaklaşımları aranmıştır. Bu modeller, insan hastalığındaki insülin direncini anlamamıza yönelik önemli bilgiler sağlamıştır, ancak ayrıntılı açıklamaları bu derlemenin kapsamı dışında kalmaktadır.

## 6. Özet

Belirli bir insülin konsantrasyonunda glikoz metabolizması veya konsantrasyonu üzerindeki normalden daha düşük bir insülin etkisi olarak tanımlanan insülin direnci, insan hastalığı için derin etkileri olan çok yaygın görölen bir değişikliktir. İnsülin direncinin nedenleri karmaşıktır ve son görüşler, adipoz olmayan dokularda değiştirilmiş lipid birikimi ile inflamasyonun ve aşırı visceral adipozitenin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İnsülin direnci, tüm bileşenlerinde nedensel rolleri olduğu düşünölen metabolik sendromun merkezinde yer alır. İnsülin direncinin ölçölmesi, kısıtlılıklarının tam olarak farkında olarak vekil önlemler kullanıldığında nispeten kolaydır. İnsülin direnci ölçümleri, metabolik sendromlu hastalarda ve genel olarak insüline dirençli popölasyonda metabolik ve kardiyovasköler riskin yönetimi için önemli araçlar sağlayabilir.

## 7.Referanslar

1. Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Golay A. Open questions about metabolically normal obesity. *International journal of obesity*. 2010;34 Suppl 2:S18-23.
2. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*. 2012;70(1):3-21.
3. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-Based Chronic Disease as a New Diagnostic Term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(3):372-8.
4. Fruhbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obesity facts*. 2019;12(2):131-6.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
6. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clinical nutrition*. 2017;36(4):917-38.
7. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):777-822.

8. Neeland IJ, Ross R, Despres JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(9):715-25.
9. Barrett EJ, D.A. F. Protein metabolism in healthy and diabetic humans. In: Draznin B, Rizza R, editors. *Clinical Research in Diabetes and Obesity, Part I: Methods, Assessment, and Metabolic Regulation*. Totowa, NJ: Humana Press, Inc; 1998. p. 321-6.
10. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM, Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(13):7996-8001.
11. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annual Review of Nutrition*. 2007;27:79-101.
12. Breen DM, Giacca A. Effects of insulin on the vasculature. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;9(3):321-32.
13. Barazzoni R, Zanetti M, Gortan Cappellari G, Semolic A, Boschelle M, Codarin E, et al. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor-kappaB inhibitor (I $\kappa$ B)-nuclear factor-kappaB (NF $\kappa$ B) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction. *Diabetologia*. 2012;55(3):773-82.
14. Goldstein BJ, Mahadev K, Wu X. Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes*. 2005;54(2):311-21.
15. Luzi L, Petrides AS, De Fronzo RA. Different sensitivity of glucose and amino acid metabolism to insulin in NIDDM. *Diabetes*. 1993;42(12):1868-77.
16. Williams KJ, Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*. 2016;247:225- 82.
17. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocrine Reviews*. 2013;34(4):463-500.
18. Poulos SP, Hausman DB, Hausman GJ. The development and endocrine functions of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;323(1):20-34.
19. Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(2):223-32.
20. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of Lipid Research*. 2007;48(6):1253-62.
21. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*. 2002;8(11):1288-95.
22. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(7):1784-92.
23. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(5):2111-9.

24. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes*. 2003;52(7):1779-85.
25. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *Journal of lipid research*. 2019;60(10):1648-84.
26. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017;542(7642):450-5.
27. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(4):1006-11.
28. Flaherty SE, 3rd, Grijalva A, Xu X, Ables E, Nomani A, Ferrante AW, Jr. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes. *Science*. 2019;363(6430):989-93.
29. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(12):1752-61.
30. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2015;26(4):193-200.
31. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European journal of endocrinology*. 2014;170(5):R159-71.
32. Choe SS, Shin KC, Ka S, Lee YK, Chun JS, Kim JB. Macrophage HIF-2 $\alpha$  ameliorates adipose tissue inflammation and insulin resistance in obesity. *Diabetes*. 2014;63(10):3359-71.
33. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 2:S162-74.
34. Cohen P, Spiegelman BM. Brown and Beige Fat: Molecular Parts of a Thermogenic Machine. *Diabetes*. 2015;64(7):2346-51.
35. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(6):405-24.
36. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1793-801.
37. Birnbaum MJ. Turning down insulin signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(5):655-9.
38. Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(3):437-46.
39. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life sciences*. 2016;148:183-93.
40. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin CT, et al. Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(3):573-81.

41. Supinski GS, Callahan LA. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *Journal of applied physiology*. 2007;102(5):2056-63.
42. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;294(2):E345-51.
43. Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, et al. Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*. 2004;27(12):2960-5.
44. Doumatey AP, Lashley KS, Huang H, Zhou J, Chen G, Amoah A, et al. Relationships among obesity, inflammation, and insulin resistance in African Americans and West Africans. *Obesity*. 2010;18(3):598-603.
45. Romano M, Guagnano MT, Pacini G, Vigneri S, Falco A, Marinopicolli M, et al. Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5321-6.
46. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(10):4673-6.
47. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseaux E, Chauvin MA, Morio B, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(2):789-800.
48. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Pisconti A, et al. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(10):2791-8.
49. Kleemann R, van Erk M, Verschuren L, van den Hoek AM, Koek M, Wielinga PY, et al. Time-resolved and tissue-specific systems analysis of the pathogenesis of insulin resistance. *PLoS one*. 2010;5(1):e8817.
50. Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007;293(2):E576-86.
51. Rachek LI, Musiyenko SI, LeDoux SP, Wilson GL. Palmitate induced mitochondrial deoxyribonucleic acid damage and apoptosis in L6 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2007;148(1):293-9.
52. Yuzefovych L, Wilson G, Rachek L. Different effects of oleate vs. palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;299(6):E1096-105.
53. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(2):139-43.
54. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14(6):535-41.
55. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(3):1261-8.

56. Boden G, Jadali F, White J, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88(3):960-6.
57. Paolisso G, Gambardella A, Tagliamonte MR, Saccomanno F, Salvatore T, Gualdiero P, et al. Does free fatty acid infusion impair insulin action also through an increase in oxidative stress? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(12):4244-8.
58. Richardson DK, Kashyap S, Bajaj M, Cusi K, Mandarino SJ, Finlayson J, et al. Lipid infusion decreases the expression of nuclear encoded mitochondrial genes and increases the expression of extracellular matrix genes in human skeletal muscle. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(11):10290-7.
59. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375(9733):2267-77.
60. Jans A, Konings E, Goossens GH, Bouwman FG, Moors CC, Boekschoten MV, et al. PUFAs acutely affect triacylglycerol-derived skeletal muscle fatty acid uptake and increase postprandial insulin sensitivity. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(4):825-36.
61. Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, et al. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia*. 1996;39(6):621-31.
62. Bravard A, Bonnard C, Durand A, Chauvin MA, Favier R, Vidal H, et al. Inhibition of xanthine oxidase reduces hyperglycemia-induced oxidative stress and improves mitochondrial alterations in skeletal muscle of diabetic mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2011;300(3):E581-91.
63. Neubauer O, Reichhold S, Nersesyan A, Konig D, Wagner KH. Exercise-induced DNA damage: is there a relationship with inflammatory responses? *Exercise immunology review*. 2008;14:51-72.
64. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(2):475-82.
65. Lanza IR, Short DK, Short KR, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner MJ, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*. 2008;57(11):2933-42.
66. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
67. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*. 2003;52(8):1888-96.
68. Vichaiwong K, Henriksen EJ, Toskulkao C, Prasannarong M, Bupha-Intr T, Saengsirisuwan V. Attenuation of oxidant-induced muscle insulin resistance and p38MAPK by exercise training. *Free radical biology & medicine*. 2009;47(5):593-9.
69. Bosutti A, Malaponte G, Zanetti M, Castellino P, Heer M, Guarnieri G, et al. Calorie restriction modulates inactivity-induced changes in the inflammatory markers C-reactive protein and pentraxin-3. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(8):3226-9.
70. Mazzucco S, Agostini F, Biolo G. Inactivity-mediated insulin resistance is associated with upregulated pro-inflammatory fatty acids in human cell membranes. *Clinical nutrition*. 2010;29(3):386-90.
71. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371(12):1131-41.

72. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(22):6820-34.
73. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(8):1136-50.
74. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
75. Bikman BT, Summers SA. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(11):4222-30.
76. Ritter O, Jelenik T, Roden M. Lipid-mediated muscle insulin resistance: different fat, different pathways? *Journal of molecular medicine*. 2015;93(8):831-43.
77. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S9-S15.
78. Buchner DA, Yazbek SN, Solinas P, Burrage LC, Morgan MG, Hoppel CL, et al. Increased mitochondrial oxidative phosphorylation in the liver is associated with obesity and insulin resistance. *Obesity*. 2011;19(5):917-24.
79. Takamura T, Misu H, Matsuzawa-Nagata N, Sakurai M, Ota T, Shimizu A, et al. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. *Obesity*. 2008;16(12):2601-9.
80. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature genetics*. 2003;34(3):267-73.
81. Jheng HF, Huang SH, Kuo HM, Hughes MW, Tsai YS. Molecular insight and pharmacological approaches targeting mitochondrial dynamics in skeletal muscle during obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1350:82-94.
82. Chavez AO, Kamath S, Jani R, Sharma LK, Monroy A, Abdul-Ghani MA, et al. Effect of short-term free Fatty acids elevation on mitochondrial function in skeletal muscle of healthy individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):422-9.
83. Nair KS, Bigelow ML, Asmann YW, Chow LS, Coenen-Schimke JM, Klaus KA, et al. Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance. *Diabetes*. 2008;57(5):1166-75.
84. Ostergard T, Andersen JL, Nyholm B, Lund S, Nair KS, Saltin B, et al. Impact of exercise training on insulin sensitivity, physical fitness, and muscle oxidative capacity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;290(5):E998-1005.
85. Toledo FG, Menshikova EV, Azuma K, Radikova Z, Kelley CA, Ritov VB, et al. Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content. *Diabetes*. 2008;57(4):987-94.
86. Gortan Cappellari G, Zanetti M, Semolic A, Vinci P, Ruozi G, Falcione A, et al. Unacylated Ghrelin Reduces Skeletal Muscle Reactive Oxygen Species Generation and Inflammation and Prevents High-Fat Diet-Induced Hyperglycemia and Whole- Body Insulin Resistance in Rodents. *Diabetes*. 2016;65(4):874-86.
87. Sarparanta J, Garcia-Macia M, Singh R. Autophagy and Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. *Current diabetes reviews*. 2017;13(4):352-69.

88. Cani PD. Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(2):74-6.
89. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2007;10(6):729-34.
90. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6.
91. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011;378(9786):182-97.
92. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585- 8.
93. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature communications*. 2013;4:1829.
94. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Beneficial microbes*. 2014;5(1):3-17.
95. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiological reviews*. 2021;101(2):683-731.
96. Ryan PM, Stanton C, Caplice NM. Bile acids at the cross-roads of gut microbiome- host cardiometabolic interactions. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2017;9:102.
97. Moszak M, Szulinska M, Bogdanski P. You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. *Nutrients*. 2020;12(4).
98. Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nature medicine*. 2015;21(2):159-65.
99. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
100. Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(9):680-7.
101. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(2):77-82.
102. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts*. 2015;8(6):402-24.
103. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117(13):1658-67.
104. Muzumdar R, Allison DB, Huffman DM, Ma X, Atzmon G, Einstein FH, et al. Visceral adipose tissue modulates mammalian longevity. *Aging cell*. 2008;7(3):438-40.

105. Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R, Ma XH, Gabriely I, Barzilai N. Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2002;34(11-12):622-8.
106. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(5):1790-2.
107. Sung KC, Seo MH, Rhee EJ, Wilson AM. Elevated fasting insulin predicts the future incidence of metabolic syndrome: a 5-year follow-up study. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:108.
108. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
109. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS one*. 2012;7(12):e52036.
110. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, Fragasso G, Sgura F, Caumo A, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*. 2003;108(17):2074-81.
111. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes care*. 2005;28(2):385-90.
112. Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutrition reviews*. 2003;61(12):397-412.
113. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*. 1979;237(3):E214-23.
114. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1999;23(5):512-7.
115. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
116. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.
117. Brandou F, Brun JF, Mercier J. Limited accuracy of surrogates of insulin resistance during puberty in obese and lean children at risk for altered glucoregulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):761-7.
118. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402-10.



