

İnsülin direnci

Insulin resistance

DERLEME

Eşref M. ÖZER

İletişim: Dr. / T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ünitesi, Maltepe, İstanbul. E-posta: esrefozer@superonline.com

ÖZET

İnsülin direnci, insülinin beklenen biyolojik etkisinden daha azını gösterme halidir. İnsülin direnci, glikemik kontrol ve ketozu önlemek için daha yüksek dozlarda insülin konsantrasyonuna ihtiyaç gösterir. İnsülin sendromları, klinikte kendisini obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve ciddi insülin direnci sendromları ile gösterir.

Anahtar kelimeler : insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom

Giriş

İnsülin, etkilerini insülin reseptörü üzerinden gösterir, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) reseptör üzerinden hareket eder. Hedef hücrelerde postreseptör signal yolakları ile insülin değişik metabolik etkilerini gösterir. İnsülin reseptörün beta subuniti tirozin kinaz'dır. İnsülin subunitine bağlandığında aktive olur. Kinaz aktivitesi ve otofosforilasyon ile insülinin etkileri ortaya çıkar. İnsülin duyarlılığı ve sekresyonu birbirleriyle ilişkilidir. İnsülin direncinde glukoz ve lipid homeostasisi için artmış insülin sekresyonuna ihtiyaç gösterir. Pankreas beta hücrelerinde, signal yollarında bir yetmezlik, uygunsuz insülin seviyeleri, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet ile sonuçlanır (1).

Potansiyel signal mediyatörleri, glukoz, serbest yağ asitleri, otoimmün sinirler, adiponektin gibi yağ hücre kaynaklı hormonlar ve gut hormonlarından glukagon-like peptid-1 (GLP-1)'dir. GLP-1, insülin sekresyonunu uyaran bir inkretin hormondur. Beta hücre mitozunu uyarır, apoptozu inhibe eder, glukagon sekresyonunu inhibe eder, gastrik boşalmayı geciktirerek antidiyabetik etkilerini gösterir (2).

İnsülin direnci semptomlarında, sorumlu mekanizmalar, genetik veya primer hedef hücre defisitleri, insülin otoantikörleri, hızlanmış insülin degradasyonudur. Glukoz ve lipid metabolizması, daha çok mitokondriye bağımlıdır. Mitokondriyal disfonksiyon, insülin direnci gelişiminde önemli role sahiptir (3,4). Obezite de, azalmış reseptör sayıları ve tirozin kinazın aktive olmasını engelleyen postreseptör yetmezlik, adipozite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalık için her biri bağımsız risk

ABSTRACT

Insulin resistance is a state in which a given concentration of insulin produces a less-than-expected biological effect. Insulin resistance is defined as the requirement of high dose insulin to attain glycemic control and to prevent ketosis. The syndromes of insulin resistance present a clinical spectrum which includes obesity, glucose intolerance, type 2 diabetes and the metabolic syndrome, as well as an extreme insulin-resistant state.

Keywords : insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome

faktörüdür (5) .

Leptin ve ghrelin, enerji dengesine etkisi olan iki ana hormondur. Leptin, enerji dengesinde uzun dönem regülatörüdür besin alımını suprese eder, kilo kaybını uyarır. Ghrelin ise, açlıkta aktive olur, yeme isteğini artırır. Obez bireylerde leptin direncine eğilim vardır, anoreksijenik hormon, leptinin dolaşımdaki seviyeleri artmıştır, oreksijenik hormon ghrelin seviyeleri ise azalmıştır (6).

İnsülin direnci, metabolik sendromun gelişiminde majör patojenik role sahiptir. Hiperinsülinemi, glukoz intoleransı veya tip 2 diyabet, santral obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid seviyeleri içeren dislipidemi, düşük HDL-K seviyeleri ve küçük yoğun LDL partikülleri, artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri ile karakterize hiperkoagülopati vardır (7). Metabolik sendrom, etyopatogenezinde inflamasyon ve adipositokinler aynı rolü oynarlar (8). Akut faz inflamatuvar marker, c-reaktif protein (CRP), insülin direnci ve metabolik sendromda artmıştır, kronik inflamasyonun varlığını gösterir (9). Çalışmalarda, CRP seviyelerinin artışı ile diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarının artışı pozitif korelasyon göstermiştir (5, 10). Yağ dokusu tarafından sentez edilen adiponektin serum seviyelerinin artışı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (11). Omentin, yağ dokusundan salgılanan, protein tabiatında bir adiponektin olup insülin duyarlılığını artırır. Omentin-1 plazma seviyeleri, vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, leptin ve insülin direnci sendromları ile negatif korelasyon gösterir iken, HDL-K ile pozitif korelasyon gösterir (12).

İnsülin direnci, kompensatuar hiperinsülinemi ve

diğer komponentler, artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Endotelial disfonksiyon, insülin direnci sendromunun belirgin özelliğidir (13). Tip 2 diyabet de, artmış hepatik glukoz output ve insülin etkisine, reseptör ve postreseptör defektler ile şekillenen insülin direnci ve bunun sonucu olarak, bozulmuş bir insülin sekresyonu vardır.

Çizgili kaslarda defektif glukoz transportu, insülin direncine yol açar. Glukoz transporter 4 (GLUT 4) ana insülin cevaplı transporter dir. İnsülin ve İGF'ler ovarian fonksiyonun önemli regülatörleridir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, polikistik over sendromu (PCOS)'daki hiperandrojenemiden sorumludur. İnsülin direnci sendromunun, cilt lezyonları gibi başka farklı manifestasyonları da vardır. İnsülin reseptör anomalisi, akantosis nigricans ile ilişkilidir. İnsülin direnci sendromunda, bazı bireylerde insülin reseptör üzerindeki agonist etkili otoantikörler nedeni ile hipoglisemi görülebilir (7).

Etyoloji

İnsülin direnci, kalıtsal ve edinsel mekanizmalar ile gelişir. Kalıtsal nedenler, insülin reseptör, glukoz transporter ve sinyal proteinlerin mutasyonu ile oluşur. Edinsel sebepler, fiziksel inaktivite, sağlıksız diyet, ilaçlar, glukoz toksisitesi, artmış serbest yağ asitleri (FFA) ve yaşlanma ile gelişir (14). İnsülin direncinin altta yatan nedenleri, reseptörün yerine göre değişir. Preresseptör nedenler, anormal insülin mutasyonları ve anti-insülin antikörleridir. İnsülin reseptörüne ait nedenler, insülin reseptör sayılarının azalışı ile tirozinkinaz aktivasyonunun gerçekleşmemesi, insülin bağlanmasının azalması, insülin reseptör mutasyonları ve insülin reseptör bloker antikörlerinin varlığıdır. Postreseptör nedenler ise defektif sinyal transdüksiyonu ve GLUT 4 mutasyonlarıdır. İnsülin direnci nedenlerinin bir arada görülmesi siktir. Obezite, insülin direncinin en sık nedenlerinden biri olup, postreseptör anomali ile insülin salgısının azalışı ile de ilişkilidir. Diğer reseptör ve postreseptör insülin direnci nedenlerini, Tip A sendromu, tip B sendromu, leprechaunism, lipodistrofik durumlar, ataksi-telenjiektazi, Wermer sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu, pineal hipertrofik sendrom olarak sıralayabiliriz (1).

Bazı spesifik durumlar ve ilaçlar da, insülin direncinin nedenleri arasındadır. Örneğin, yaşlanma ile, GLUT-4 üretimi azalır ve insülin direnci artar. Cushing sendromu, akromegali gibi endokrin kaynaklı hastalıklar da insülin direncini arttırlar. Travmalar, cerrahi girişimler, ciddi infeksiyonlar gibi stres durumları, üremi, karaciğer sirozu, diyabetik ketoasidoz da insülin antagonistlerinin üretimini arttırarak insülin direncine neden olurlar. Glukokortikoidler, siklosporin, niasin ve proteaz inhibitörleri gibi ilaçlar, insülin direncine neden olurlar. Glukokortikoid tedavi ile, glukoz intoleransı gelişimi siktir (15).

Yüksek sodyum alımı, artmış glukokortikoid üretimi ve insülin direnci ile ilişkilidir (16). Edinsel bağışıklık hastalığında, anti-HIV tedavi, insülin direncine neden olurlar (17). Anti-androjen tedaviler, hipogonadizm yanında, istenmeyen metabolik değişikliklere de neden olurlar (18). İnsülin tedavisinin kendisi de,

düşük titreli immunglobulin G ve anti-insülin antikörleri seviyeleri artışına neden olur ki, preresseptör insülin direncine bir örnektir. Özellikle eski yıllarda kullanılmış olan sığır insülinleri ile bu antikörler çok artmakta idi. Bugün kullanılan insülinlerde bu antikör artışı belirgin değildir (2).

Epidemiyoloji

Erişkinlerde, metabolik sendrom genelde %25 oranında görülür (19). İnsülin direnci prevalansı, beyaz popülasyonda %3-16 oranı gösterilir iken, Japonlarda %2'den azdır. Tip A insülin direnci, genelde genç hastalarda görülür. Tip B ise daha çok yaşlı kadınlarda görülür. PCOS'da daha çok yirmili yaşlardaki kadınların hastalığıdır. Leprechaunism, hayatın ilk yılında görülür iken, lipodistrofik durumlar, 6 yaş-puberte arasında daha sık rastlanır. İnsülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki kuvvetli ilişki, daha çok orta yaşlılarda belirgindir. Ancak, kardiyovasküler morbidite ve mortalite yaş ile artmaktadır. Obezitenin, epidemi tarzı artışı, çocuk ve gençlerde daha çok insülin direnci görülmesine neden olmuştur (20). Metabolik sendrom, orta yaşlı erkeklerde daha belirgindir. Kadınlarda ise, kardiyovasküler risk artışının menopoz sonrası daha belirginleştiği bilinmektedir.

İnsülin direnci'nin prognozu, sendrom tiplerine göre değişir. Örneğin leprechaunism'de büyüme gecikmesi, anormal glukoz dengesi ve hipoglisemi vardır ve ölüm genelde ilk yılda gerçekleşir. Metabolik sendrom da prognoz, komorbid durumların ciddiyeti ve uygun tedavi ile ilişkilidir. Metabolik sendromu olanlarda, miyokard infarktüsü veya inmeden ölüm, olmayanlara göre üç kat daha fazla iken, tip 2 diyabet gelişimi beş kat daha siktir. Glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı gelişimi için, insülin direnci ortak paydadır. Diyabet ile birlikte, böbrek yetmezliği, körlük, inme, nöropati ve gangren ile birlikte, akut metabolik komplikasyonlar da sık görülür. İnsülin direnci ile PCOS, infertilite, adet düzensizliği, androjen fazlalığı ve yağlı karaciğer birlikte görülen durumlardır (21).

Klinik Özellikler

İnsülin direncinin, klinikteki görünümü, insülin direnci durumunun tipine ve evresine bağlı olarak değişir. Bir çok hasta, ciddi insülin direnci olmasına rağmen, açık bir diyabet kliniği göstermezler. Bazı durumlarda da, günde iki yüz üniteden fazla insüline ihtiyaç gösteren, klinik diyabet varlığı ortaya çıkar ki, poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı buna eşlik eder. Hastalar, klinikte kendisini, metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, mikrovasküler anjina ile gösterir. Tip A insülin direnci, hiperglisemi ve virilizasyon birlikteliği ile genç kadınlarda görülür. PCOS'ta, hiperinsülinemi, obezite, hiperandrojenemi bulguları vardır. Hiperandrojenemi ile bu kadınlarda, infertilite, anovulasyon, adet düzensizliği, akne, saçların önden kaybı, hirsutizm görülür. Tip B insülin direncinde, hipoglisemi, terleme, irritabilite, bilinç değişiklikleri görülür. Hipoglisemi, insülinomimetik antikörlerin, insülin reseptörünü etkilemesinden doğar. Diğer na-

dir insülin direnci durumu, Leprechaunism'de, anormal yüz görünümü, büyüme gecikmesi, lipodistrofik durumları varken, Werner sendromunda erken yaşlanma bulguları, Rabson-Mendenhall sendromunda diş ve tırnak anomalileri, deri lezyonları görülür. Pineal hipertrofik sendrom'da, diş ve tırnak anomalileri, prekoks puberte, Alstrom sendromunda ise, çocukluk körlüğü, duyma kusurları, ataksi-telenjipektazi, hareket kusurları, immun yetmezlik semptomları, akciğer infeksiyonlarına eğilim, miyotonik distrofi, kas zayıflığı ve katarakt gibi görme bozuklukları vardır (21).

Fizik muayene yöntemleri

Hipertansiyon ile birlikte, santral obezite, insülin direnci sendromunun kuvvetli bir göstergesidir. Bel çevresi, Bel kalça oranı, vücut kitle indeksi önemli göstergelerdir (35) İnsülin direnci ile ilgili kardiyovasküler bulgular, kalp hastalığı bulguları, periferik vasküler hastalık-nabız ve arter duvarı anormallikleri gibi, lipid bozuklukları, prematüre arcus kornealis, kolesterol ve fosfolipid depositleri, xanthelesma, lipemi retinalis-kontrolsüz diyabetiklerde görülen sütlü, şilomikron zengini plazmalı retinal damarlar, cilt ksantoması- daha çok kalçalarda görülen döküntülü ksantomalar, tendon ksantomaları, genelde patella ve aşil tendon üzeri görülürler.

Tip A insülin direnci sendromlu hastalar, uzun boyludurlar, hirsutizm, dişi üreme organları anomaliliği, hiperandrojenemi vardır. Kişide zayıf, kaslı vücut yapısı olabilir, psödoakromegali bulgusu akrall genişleme vardır. Acanthosis nigricans, tip A sendromunda siktir. Kahverengi, benek tarzı lekeler, aksilla ve ensede lezyonlar. Bu lezyonlar, ciltteki İGF-1 reseptörleri üzerindeki, yüksek insülin seviyeleri ile ilişkilidir. PCOS'lu kadınların onda birinde acanthosis nigricans görülür. İnsülin direnci durumlarında siktir, malign neoplazm markeri olabilir.

Polikistik over sendromunda, maskülen görünüm vardır. Yağlı cilt, akne, frontal alopesi, meme atrofişi, klitoris hipertrofişi, obezite, hiperandrojenemiye bağlı değişik derecelerde hirsutizm ve virilizasyon vardır. İnsülin reseptörüne karşı antikörlerin olduğu Tip B sendromlu hastalarda, çoğunlukla semptomatik diyabet vardır. Ketoasidoz pek görülmez, hipoglisemileri daha siktir. İnsülin reseptörünün bağlanma yerine göre, agonist aktivite ile hipoglisemi, antagonist etki ile insülin direnci oluşur. Leprechaunism, subkutan yağ dokusu olmayışı, kalınlaşmış deri ve hirsutizm ile karakterizedir.

İnsülin direnci'nin komplikasyonlarını, akut metabolik komplikasyonlar, ciddi hiperglisemi ve hipoglisemi, anjina, miyokard infarktüsü, inme, geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık, böbrek hastalıkları, oküler komplikasyonlar olarak sayabiliriz (21)

Tanı

Klinik olarak, insülin direnci gösteren hastaların teşhisini kolaylaştırmak için, değişik organizasyonlar, tanı kriterleri geliştirmişlerdir. Metabolik sendrom tanısı için, National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) kriterlerine göre, aşağıdakilerin üç veya daha fazlası olması gereklidir. Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadın-

larda >88 cm., açlık trigliserid seviyesi >150 mg/dl, kan basıncı seviyesi >130/85 mmHg, HDL-C<40 mg/dl erkeklerde, <50 mg/dl kadınlarda, açlık glukoz seviyesi>100 mg/dl., Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), 75 gr. glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatte kan şekeri 140-199 mg/dl. değerini kullanır (21) Ek risk faktörleri, Tip 2 diyabet aile hikayesi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı(5), polikistik over sendromu (22), sedanter hayat tarzı, ileri yaştır. İnsülin direnci laboratuvar tanısında, glikohemoglobin seviyesinin >%5.7 olması, otoimmün durumlarda hipogliseminin varlığı tanıyı destekler. Açlık insülin seviyesi, insülin direnci sendromlarında insülin direnci göstergesidir. Yüksek küçük yoğun LDL, yüksek trigliserid, azalmış HDL-C ve yüksek apolipoprotein B seviyesi görülen dislipidemilerdir. Bu markerlerin artması, koroner arter hastalığı riskini yaklaşık yirmi kat arttırır.

Hiperürisemi, metabolik sendromun bir parçasıdır. Mikroalbuminüri, endotelial disfonksiyon markeridir. Yüksek homosistein seviyesi, ateroskleroz için risk faktörü olup, makrovasküler hastalık belirteçidir. Yüksek plasminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 seviyeleri, artmış obezite, bel-kalça oranı, hipertansiyon, açlık ve postprandiyal insülin, proinsülin, açlık glukoz,artmış trigliserid ve LDL-C seviyeleri ile koreledir (23). Artmış PAI-1 seviyeleri, bozulmuş fibrinoliz ile ilişkili olup, artmış ateroskleroz riski ile birlikte. Artmış fibrinojen seviyeleri, insülin direnci sendrom özelliğidir. Endotelial disfonksiyon, insülin direnci sendromunda önemlidir (24).Nitrik oksit ve prostasiklin seviyeleri azalır, endotelin ve anjiotensin aktivitesi artar. Lokal ve sistemik inflamasyon markeri olarak CRP seviyeleri artar (9). Sigara içimi ve lipid bozuklukları, endotelial disfonksiyona yol açar.

İnsülin duyarlılığı ölçümünde kullanılan, intravenöz insülin infüzyonuna cevabın ölçümü ve öglisemik insülin klamp tekniği araştırma amaçlı testlerdir. İnsülin direncini göstermede "homeostatik model assesment (HOMA-IR) ve "quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) günlük pratikte daha çok kullanılırlar (25,26,27). Homeostatik model assesment (HOMA-IR) = açlık glukoz (mg/dl) x açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$) / 405. Bu formül ile, 2.5 üstü bir değer, insülin direncinin başladığını gösterir.

Tedavi

İnsülin direncini azaltan medikal tedavi, metformin ve thiazolidinedionlar'dır (28). Metformin bir biguanid olup, hepatik glukoz output'unu azaltır, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülin uptake'ini arttırırlar. Metformin, obez ve tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde ana ilaçtır. Metformin, kilo vermede, lipid profilini ve vasküler bütünlüğü düzeltmede etkilidir (29). Thiazolidinedionlar, plazma insülin seviyelerini azaltır ve tip 2 diyabete bağlı insülin direncini tedavi eder (30).

Bariatrik cerrahi sonrası, insülin direnci düzelir (31). Gastrik banding, sleeve gastrektomi ve gastrik by pass gibi bariatrik cerrahi, VKI>40 kg/m² olanlar ile, yüksek komorbid riskleri olan ve VKI>35 kg/m² olanlara uygundur. İnsülin direnci sendromlarından, polikistik over sendromunda, epilasyon ve elektrolizis

gibi hirsutizme etkili kozmetik ve palyatif tedaviler de uygulanır.

Obezlerde, sağlıklı beslenmeyi içeren diyet tedavisi, kilo verilmesine zemin hazırlayarak, insülin direncini azaltır. Kolesterol ve sodyumdan fakir diyet yapılmalı, alkol kullanımı sınırlandırılmalı, sigara kesilmelidir (32). Düzenli egzersiz yapmak, oksidatif enzimleri ve GLUT-4'ü arttırarak, kapillariteyi arttırarak ve santral adipoziteyi azaltarak, insülin direncinin azalmasında önemli etkileri olur (33). Tüm bunlar göz önünde bulundurularak, hayat tarzı değişiklikleri denilen, diyet ve fiziksel aktivite artışı çocukluktan itibaren önerilmektedir.

Sonuç

İnsülin direnci sıklığındaki artış, teknolojinin gelişimi ile doğru orantılıdır. Sanayileşmiş topluma geçişin getirdiği, masabaşı hareketsiz iş yaşamı, televizyon ve bilgisayar başında geçirilen hareketsiz uzun süreler, vücuttaki yağ dokusunu ve kilo alımını arttırarak, insülin direnci artışına zemin hazırlar. Yüksek kalorili, glisemik indeksi yüksek beslenme tarzı da bu süreci hızlandırmaktadır. Sağlıklı beslenme, düzenli yapılan hareketin arttırılması, kilo kontrolü, insülin direnci artışını önleyen en iyi yöntemdir.

Kaynaklar

1. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 2-8.
2. Mari A, Ahren B, Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab care* 2005; 8(5): 529-533.
3. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995; 75(3): 473-486.
4. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008; 102(4): 401-414.
5. Lee SH, Park SA, Ko SH et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010; 59(2): 241-246.
6. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007; 8(1): 21-34.
7. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207-223.
8. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008; 14(3-4): 222-231.
9. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71(1): 92-100.
10. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51(3): 504-505.
11. Semple RK, Cochran EK, Soos MA et al. Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 977-979.
12. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab*. 2010; 7: 27-36.
13. Diamant M, Tushuizen ME. The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Curr Diab Rep* 2006; 6(4): 279-286.
14. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 754-761.
15. Van Raalte DH, Brands M, Van der Zijl NJ et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54(8): 2103-2112.
16. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA et al. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2014; 80(5): 677-684.
17. DE Wit S, Sabin Ca, Weber R et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31(6): 1224-1229.
18. Yu IC, Lin HY, Sparks JD et al. Androgen receptor roles in insulin resistance and obesity in males: the linkage of androgen-deprivation therapy to metabolic syndrome. *Diabetes* 2014; 63(10): 3180-3188.
19. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome prevalence, CHD risk and treatment. *J Diabetes Complications* 2006; 20(2): 121-132.
20. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5189-5198.
21. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2289-2304.
22. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 270-280.
23. De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(2): 149-154.
24. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005; 365(9459): 610-612.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance

- and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
26. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 249(1): 15-26.
 27. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(1): 15-26.
 28. Jensterle M, Janez A, Mlinar B et al. Impact of metformin and rosiglitazone treatment on glucose transporter 4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(6): 793-801.
 29. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA et al. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med.* 2008; 121(2): 149-157.
 30. Quinn CE, Hamilton PK, Lockhart CJ et al. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2008; 153(4): 636-645.
 31. Lee WJ, Lee YC, Ser KH et al. Improvement of insulin resistance after obesity surgery: a comparison of gastric banding and bypass procedures. *Obes Surg* 2008; 18(9): 1119-1125.
 32. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med.* 2005; 142(5): 323-332.
 33. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008; 192(1): 127-135.