
METABOLİK SENDROM YILLIĞI

EDİTÖR

Prof. Dr. Aytekin Oğuz
Metabolik Sendrom Derneği Başkanı

Editör Yardımcıları

Dr. Ayşe Arzu Akalın
Dr. Burcu Tümerdem Çalık

METABOLİK SENDROM YILLIĞI

Copyright © 2009

ISBN: 978-975-277-251-9

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Sani Yılmaz

Yayın Danışmanı: Ali Aktaş

Uluslararası İlişkiler ve Yabancı Dil Editörü: Dr. Ali Sedat Törel

Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan

Kurumsal İletişim Sorumlusu: Ayşegül Şahin

Dizgi - Düzenleme: H. Turgut Yozgatlı

Kapak Tasarımı: H. Turgut Yozgatlı

Baskı: Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi

28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Bu kitap Güneş Tıp Kitabevleri tarafından Metabolik Sendrom Derneği adına baskıya hazırlanmıştır. Bu kitabın her türlü yayın hakkı yalnızca Metabolik Sendrom Derneği'ne aittir. Yazılı olarak Metabolik Sendrom Derneği'nden izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu kitabın içeriği değerli yazarlarımızın titiz çalışmalarının bir sonucu olup yazarlarımızın düşünce ve görüşlerini yansıtır. Metabolik Sendrom Derneği ve editörler kitabın içeriğinin bilimsel ve etik özellikleri ile ilgili garanti vermez.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	v
YAZARLAR	ix
BÖLÜM 1: Metabolik Sendrom Tanımlaması	1
<i>Dr. Aytekin Oğuz, Dr. Mehmet Uzunlulu</i>	
BÖLÜM 2: Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	7
<i>Dr. Ahmet Temizhan</i>	
BÖLÜM 3: Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci	15
<i>Dr. Yüksel Altuntaş</i>	
BÖLÜM 4: Metabolik Sendrom ve Genetik	29
<i>Dr. Mehmet Ali Ergün</i>	
BÖLÜM 5: Metabolik Sendrom ve İnflamasyon	41
<i>Dr. Mustafa Kanat</i>	
BÖLÜM 6: Metabolik Sendrom ve Yağ Dokusu	49
<i>Dr. Adnan Erol</i>	
BÖLÜM 7: Obezite ve Metabolik Sendrom	63
<i>Dr. Özlem Çelik, Dr. Volkan Yumuk</i>	
BÖLÜM 8: Metabolik Sendrom: Aterojenik Dislipidemi	69
<i>Dr. Ergün Barış Kaya, Dr. Giray Kabakcı</i>	
BÖLÜM 9: Metabolik Sendrom ve Diyabet	77
<i>Dr. Kubilay Karşıdağ</i>	
BÖLÜM 10: Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon	87
<i>Dr. Barış İlerigelen</i>	
BÖLÜM 11: Metabolik Sendrom ve Karaciğer	95
<i>Dr. Orhan Kocaman, Dr. Ömer Şentürk</i>	
BÖLÜM 12: Polikistik Over Sendromu	101
<i>Dr. Bülent Okan Yıldız</i>	
BÖLÜM 13: Metabolik Sendrom ve Aterotromboz	113
<i>Dr. Sadi Güleç</i>	
BÖLÜM 14: Metabolik Sendrom ve Böbrek	125
<i>Dr. Hüseyin Koçak, Dr. Gültekin Süleymanlar</i>	
BÖLÜM 15: Metabolik Sendrom ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	133
<i>Dr. Oğuz Köktürk, Dr. Asiye Kanbay</i>	
BÖLÜM 16: Metabolik Sendrom ve Kanser	151
<i>Dr. Gülay Sain Güven</i>	
BÖLÜM 17: Metabolik Sendrom Tedavisinde Beslenmenin Yeri	159
<i>Dr. M. Emel Tüfekçi Alphan</i>	
BÖLÜM 18: Metabolik Sendrom ve Egzersiz	175
<i>Dr. Emin Ergen</i>	
BÖLÜM 19: Metabolik Sendromda Tedavi	183
<i>Dr. Barış Akıncı, Dr. Abdurrahman Çömlekçi</i>	
BÖLÜM 20: Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom	197
<i>Dr. Ayla Güven</i>	
BÖLÜM 21: Geriatrike Metabolik Sendrom	213
<i>Dr. M. Akif Karan</i>	
İndeks	225

ÖNSÖZ

Öncelikle, Metabolik Sendrom Derneği yayını olarak hazırlanan bu kitap için emeklerini esirgemeyip, temel ve güncel bilgileri okuyucularımıza aktaran tüm değerli yazarlarımıza en derin minnet duygularımı arz ederim.

Bu eserin proje aşamasından itibaren destek ve önerileriyle bana yardımcı ve yol gösterici olan, aynı zamanda kitaptaki kendilerine ait bölümleri de yazan Metabolik Sendrom Derneği Yönetim Kurulu'nun sayın üyeleri Dr. Yüksel Altuntaş, Dr. Kubilay Karşıdağ, Dr. Sadi Güleç ve Dr. Ahmet Temizhan'a şükranlarımı sunarım.

Editör yardımcıları Uzm. Dr. Ayşe Arzu Akalın ve Uzm. Dr. Burcu Tümerdem Çalık'a ve Güneş Tıp Kitabevleri mensuplarına sabırlı, titiz ve özverili çalışmalarından ötürü teşekkür ederim.

Metabolik Sendrom Derneği 2003 yılında kuruldu. Bildiğimiz kadarıyla bu dernek, hem ülkemizde hem de dünyada metabolik sendrom alanında kurulmuş olan ilk dernektir. Metabolik sendromun ülkemiz için önemi, erişkinlerimizin üçte birinin metabolik sendromlu olduğunu gösteren Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) ile açık bir şekilde ortaya konmuştur.

Metabolik sendrom aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara ve tip 2 diabetes mellitusa yol açan bir risk faktörleri demeti olarak tanımlanır. Öyleyse metabolik sendromla mücadelede kardiyoloji, diyabetoloji ve endokrinoloji alanındaki araştırmacıların işbirliği yapmaları gerekir. Derneğimizin iki kardiyolog, iki endokrinolog ve bir iç hastalıkları uzmanından oluşan yönetimi bunun güzel bir örneğini teşkil eder.

Metabolik sendrom tanımlaması ile kardiyometabolik risk kavramı zaman zaman birbirinin yerine kullanılmaya çalışılsa da aslında bire bir örtüşmemektedir. Örneğin kardiyometabolik riski oluşturan temel parametrelerden biri olan hiperkolesterolemi metabolik sendromun bir elemanı değildir. Yine, metabolik sendrom tanımı sigara, yaş, cinsiyet ve soygeçmişteki erken kardiyovasküler olay gibi majör risk faktörlerini içermez. Yani metabolik sendrom bir risk belirleme aracı gibi değerlendirilmemelidir. Öte yandan kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almayan yağlı karaciğer hastalığı ve polikistik over sendromu ise metabolik sendromla yakın ilişkilidir.

Öyleyse metabolik sendrom tanımlamasının önemi nedir? Metabolik sendrom, genetik predispozisyonu olan bireylerde yaşam tarzındaki uygunsuzluğun sonucu olarak tek tek veya gruplar halinde ortaya çıkan belirti ve bulguları doğru bir şekilde anlayıp yorumlamamızı sağlar. Önceleri birbirinden bağımsız değerlendirilen, daha sonra yakın ilişkileri olduğu fark edilen obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperglisemi, HDL düşüklüğü ve yağlı karaciğer hastalığının aslında ortak bir kökten geldiğini en iyi anlatan kavram metabolik sendromdur.

Bel çevresi kalın, trigliseridleri yüksek birinde hiperglisemi hiç de sürpriz değildir. Ya da hiperglisemisi olan, abdominal obez bir kişideki kan basıncı yüksekliği...

Burada hiperglisemiye biraz daha yakından bakmakta fayda var. Bugünkü tanımlamalara göre normoglisemi sınırı açlık plazma glukozunun 100 mg/dl olması ile bitmektedir. Metabolik sendrom 100-126 mg/dl arasındaki bozulmuş açlık glukozu ve bunun üzerindeki hiperglisemi değerlerini bir parametre olarak içermektedir.

Uzun yıllar hiperglisemisi olan tüm bireyler diabetes mellitus tanımı altında birleştirilmiş, fakat her hiperglisemik hastanın aynı özellikleri göstermediği anlaşıldıktan sonra adacık hücre harabiyetinin sonucu olarak gelişen diyabet, tip 1 diabetes mellitus olarak ayrılmıştır. Toplumdaki hiperglisemiklerin diğer ve daha kalabalık bölümü bir süre “insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus” diye adlandırıldıktan sonra tip 2 diabetes mellitus adı genel bir kabul görmüştür.

Her ikisi de diabetes mellitus olarak kabul edilmesine rağmen tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasında pek çok fark vardır. Tip 1 diyabetin çocukluk ve gençlik diyabeti, tip 2 diyabetin ise erişkinlik ve ileri yaş diyabeti olduğu görüşünün de doğru olmadığı zamanla daha iyi anlaşılmıştır. Artık çocuklarda da tip 2 diyabet sorunu ile karşı karşıyayız. Birçok erişkin ve ileri yaştaki hastada da otoimmün adacık hücre hasarının oluşturduğu tip 1 diyabetle karşılaşmaktayız.

Tip 1 diyabet ile tip 2 diyabetin klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırıldığı tablolarda, hiperglisemi dışındaki birçok özelliğin birbirinden farklı olduğunun belirtilmesine rağmen yine de her ikisi aynı başlık altına alınmaktadır. Hiperglisemi ise bir tanı değil yalnızca bir klinik-laboratuvar bulgudur. Aslında bu iki hastalığın komplikasyonları da benzer değildir. Amerikan Kalp Birliği’ne “diabetes mellitus bir kardiyovasküler hastalıktır” yorumunu getiren diyabet, tip 1 değil tip 2 diyabettir. Bir kardiyovasküler hastalık olarak tanımlamak doğru olmasa da tip 2 diyabet gerçekten de çoğu zaman kardiyovasküler komplikasyonları ile karşımıza çıkmakta, hatta bu komplikasyonlar bazen hiperglisemiye öncülük etmektedir.

Neden diyabet tüm dünyayı tehdit eden ve insidansı hızla artan bir hastalık haline gelmiştir? İnsanlar genetik bir mutasyona mı uğradı? Yoksa pankreası tahrip eden bir virus salgını mı var? Hayır. Sebebi biyokimya, moleküler biyoloji ya da genetik laboratuvarlarında aramak acaba ne kadar gerekli? Dev bir sektör haline gelmiş olan gıda endüstrisinin ve sanal ortamların kısılcığında her geçen gün daha az hareket edip daha fazla beslenmeye devam eden insanların trajikomik bir görünüm arzeden yaşam tarzı ortada iken...

Kas kütlelerinin azalması ve yağ dokusunun artışı ile karakterize bir tablo var bugün önümüzde. Aynı topraklarda benim doğumumdan 1500 yıl önce yaşamış olan Kapadokyalı Arateus böyle bir ortamda mı tanımlamıştı diyabeti?

Çağımızın salgınına hala, kan şekeri sınırı geçti mi geçmedi mi diye bakıp strateji belirlemeye kalkmak, antihiperglisemik ilaçlar ya da insülinle çare aramak maalesef insanogluna yıllardır ağır bedeller ödetmektedir.

Yaklaşık 100 yıldan beri dikkatleri çekmesine rağmen ilk olarak 1988’de Reaven bir takım risk faktörlerinin aynı kişilerde sıklıkla bir arada bulunduğu ve bunların birbiri ile ilişkili olduğu gözlemini ve bunun bir sendrom olarak kabul edilmesi gerektiği hipotezini açıklamıştır.

Metabolik sendrom patogenezinin özellikle intraabdominal olmak üzere yağ dokusundaki artış ve insülinin etkisine karşı dokularda direnç oluşması ile başladığı söylenirse de bunlar ortaya çıktığında yolun yarısı çoktan geçilmiştir. Aslında harcaıyabildiğinin çok üs-

tünde bir kalori kaynağıyla karşılaşan organizmanın kendisini savunmak için geliştirdiği mekanizmalardan başka bir şey olmayan yağ dokusu artışı ve insülin direncinin tedavi edilmesi değil, önlenmesi esas hedef olmalıdır. Bunun da insanın doğasına uygun bir yaşam tarzı benimsemesinden başka sağlıklı bir yolu henüz bilinmemektedir.

Sağlıklı nesiller için metabolik sendromla yapılacak mücadelede bu kitabın da bir katkısı olabilirse ne mutlu bizlere...

Saygılarımla,

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

YAZARLAR

Uzm. Dr. Barış Akıncı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Emel Tüfekçi Alphan

Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyabetik Bölümü

Doç. Dr. Yüksel Altuntaş

Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

Dr. Özlem Çelik

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

Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emin Ergen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Spor Hekimliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Adnan Erol

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayla Güven

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

Doç. Dr. Gülay Sain Güven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Ünitesi

Prof. Dr. Barış İlerigelen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Giray Kabakcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Mustafa Kanat

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

Uzm. Dr. Asiye Kanbay

Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. M. Akif Karan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatric Bilim Dalı

Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ergün Barış Kaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Orhan Kocaman

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Hüseyin Koçak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

x YAZARLAR

Prof. Dr. Oğuz Köktürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Şentürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Temizhan

Sağlık Bakanlığı Türkiye Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
2. İç Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Bülent Okan Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi

Prof. Dr. Volkan Yumuk

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

METABOLİK SENDROM

TANIMLAMASI

Dr. Aytekin Oğuz, Dr. Mehmet Uzumlulu

GİRİŞ

Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir tablodur. Küresel bir epidemi olarak kabul edilen metabolik sendromun bir klinik antite olarak ele alınması, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında ve ortak koruyucu yaklaşımların belirlenmesinde yarar sağlayacaktır.¹

TARİHSEL SÜREÇ

Metabolik sendrom fenotipi ilk defa 1923'te İsveçli hekim Eskil Kylin tarafından bazı bireylerde hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi kümelenmesinin fark edilmesiyle tarif edilmiştir.² 1940'larda Vague, abdominal obezite ve yağ dağılımının diyabet ve diğer bozukluklarla ilişkisini tanımlamıştır.³ Bunu takiben 1965'te Avogaro ve Crepaldi hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteyi kapsayan bir sendromdan bahsetmişlerdir.⁴ 1970'li yılların sonunda obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitusun sıklıkla bir arada bulunması nedeniyle bir grup Alman araştırmacı tarafından ilk kez metabolik sendrom terimi kulla-

nlmıştır.⁵ 1988'de Reaven kardiyometabolik risk faktörlerinin insülin direnci ile olan birlikteliğinin önemini vurgulamış ve ilk defa "sendrom X" terimini kullanmıştır.⁶ İlerleyen süreçte abdominal obezitenin sendromun anahtar komponentlerinden biri olduğu kabul edilmiş ve sendrom; insülin direnci sendromu, ölümcül dördü, insülin direnci-dislipidemi sendromu, metabolik kardiyovasküler sendrom, Reaven sendromu, aterotrombojenik sendrom ve kardiyometabolik sendrom gibi isimlerle anılmıştır.⁷⁻¹⁰ 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sendrom için tek tip bir isimlendirmenin daha uygun olacağını vurgulamış ve bu risk faktörleri kümelenmesinin "metabolik sendrom" olarak isimlendirilmesini önermiştir.¹¹

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır.

Metabolik sendromla ilişkili tablolar arasında alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu, uyku apne sendromu, kolelitiasis, gastroözofageal reflü, depresyon ve astma da sayılmaktadır. Hiperglisemi, hipertrigliseride-

2 METABOLİK SENDROM YILLIĞI

TABLO 1: Farklı organizasyonların önerdiği metabolik sendrom tanımlamaları.

	WHO (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Kullanılan Terim	Metabolik sendrom	İnsülin direnci sendromu	Metabolik sendrom	İnsülin direnci sendromu	Metabolik sendrom
Zorunlu Kriter	Glukoz intoleransı, diabetes mellitus ve/veya insülin direnci	İnsülin direnci veya hiperinsülinemi		Özel risk faktörlerinden en az biri	Santral obezite (etnik-spesifik cutoff değerleri)
Ek Faktörler	Aşağıdaki 6 faktörden 2 veya daha fazlası	Aşağıdaki 4 faktörden 2'si	Aşağıdaki 5 faktörden 3 veya daha fazlası	Aşağıdaki faktörlerden 2 veya daha fazlası	Aşağıdaki 4 faktörden herhangi 2'si
Vücut Ağırlığı	Abdominal obezite: Bel/kalça oranı > 0.9 erkek Bel/kalça oranı > 0.85 kadın ve/veya BMI > 30 kg/m ²	Santral obezite: Bel çevresi ≥ 94 cm erkek Bel çevresi ≥ 80 cm kadın	Abdominal obezite: Bel çevresi > 102 cm erkek Bel çevresi > 88 cm kadın		
Lipid	Yüksek trigliserid (≥ 150 mg/dl) ve/veya Düşük HDL: (< 35 mg/dl erkek veya < 39 mg/dl kadın)	Dislipidemi: Trigliserid > 177 mg/dl HDL kolesterol < 40 mg/dl veya dislipidemi için tedavi alması	Hipertrigliseridemi: ≥ 150 mg/dl veya yüksek trigliserid için tedavi alması Düşük HDL: < 40 mg/dl erkek < 50 mg/dl kadın veya düşük HDL için tedavi alması	Trigliserid: > 150 mg/dl HDL kolesterol < 40 mg/dl erkek < 50 mg/dl kadın	Yüksek trigliserid: ≥ 150 mg/dl veya yüksek trigliserid için tedavi alması Düşük HDL: < 40 mg/dl erkek, < 50 mg/dl kadın veya düşük HDL için tedavi alması
Kan Basıncı	Yüksek kan basıncı: SKB ≥ 160 mmHg DKB ≥ 90 mmHg Daha sonra ≥ 140/90 mmHg olarak modifiye edildi.	Yüksek kan basıncı: SKB ≥ 140 mmHg DKB ≥ 90 mmHg veya hipertansiyon için tedavi alması	Yüksek kan basıncı: SKB ≥ 130 mmHg DKB ≥ 85 mmHg veya hipertansiyon için tedavi alması	Yüksek kan basıncı: SKB > 130 mmHg DKB > 85 mmHg	Yüksek kan basıncı: SKB ≥ 130 mmHg DKB ≥ 85 mmHg veya hipertansiyon için tedavi alması
Glukoz	Zorunlu kritere bakınız	Hiperglisemi: Açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dl, non-diyabetik	Yüksek açlık glukozu: ≥ 110 mg/dl veya yüksek glukoz için	Plazma glukozu: Açlık plazma glukozu: 110-125 mg/dl OGTT (75 gr) 2. saat: 140-200 mg/dl	Yüksek açlık glukozu: ≥ 100 mg/dl veya eski tip 2 diyabet tanısı
Diğer	Mikroalbuminüri				

mi, HDL düşüklüğü, hepatik transaminaz yüksekliği, hiperürisemi, mikroalbüminüri gibi klasik bulgular yanında CRP ve plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAİ-1) yüksekliği de metabolik sendromun laboratuvar bulguları arasında yer alır.¹²

METABOLİK SENDROM TANIMLAMALARI

Farklı organizasyonların önerdiği metabolik sendrom tanımlamaları Tablo 1’de verilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO–1999)

WHO insülin direncinin metabolik sendrom için alta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu şart görmüştür.¹³ WHO kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı insülin direncine ilişkin bulguya ek olarak en az iki risk faktörünün varlığı ile konulabilmektedir. Her ne kadar insülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus ya da hiperinsülinemik öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı gibi dolaylı kanıtlar insülin direnci göstergeleri olarak kabul edilmiştir. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve mikroalbüminüri yer almaktadır. WHO, metabolik sendrom teriminin sendrom tanı kriterlerini karşılayan tip 2 diyabetli hastalar için kullanılmasına izin vermiştir.

Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR-1999)

EGIR insülin direncinin sendromun majör sebebi olduğunu ve tanı için insülin direnci kanıtının gerektiğini bildirmiş ve metabolik sendromdan ziyade “insülin direnci sendromu” isminin kullanılmasını önermiştir.¹⁴ EGIR kriterlerine göre insülin direnci için plazma insülin düzeyleri, non-diyabetik referans popülasyonun üst çeyreğini

yanıttmalıdır. WHO kılavuzuna benzer şekilde glukoz tolerans testine ağırlık verilirken, diyabetli kişiler sendrom dışı kabul edilmiş ve genel obezitenin aksine abdominal obezite üzerine odaklanılmıştır. EGIR’e göre insülin direnci sendromu tanısı için açlık hiperinsülinemisine ek olarak bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, hipertrigliseridemi/HDL kolesterol düşüklüğü veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir.

Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III–2001)

ATP III kılavuzunda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek, uzun dönem risk taşıyan ve riskin azaltılması için klinik yaşam tarzı girişimleri yapılması gereken kişilerin ayırt edilmesi gerektiği vurgulanmış ve metabolik sendrom tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunulmuştur.¹⁵ ATP III kriterlerinde insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. ATP III’te metabolik risk faktörlerinin gruplanması benimsenmiş, ancak patogeneze hakkında sonuçlar çıkarılmamıştır. Bu nedenle ATP III kriterleri tanı için tek bir faktörü değil, bunun yerine üç ile beş faktörün varlığını temel almıştır. Bunlar abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozudur. Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da metabolik sendrom başlığı altına alınmıştır. ATP III herhangi bir tek risk faktörünü tanı için zorunlu kabul etmemekle birlikte abdominal obezitenin sendrom için baskın risk faktörü olduğunu benimsemiştir. ATP III’de kardiyometabolik riski öngörmede bel çevresi sınır değerleri erkekler için > 102 cm ve kadınlar için > 88 cm olarak önerilmiş, ancak bazı bireylerin ya da etnik grupların (örn. Asyalılar, özellikle Güney Asyalılar) bu eşik noktaların altında dahi metabolik sendrom gelişimine duyarlı oldukları ifade edilmiştir.

Ayrıca ATP III, diyabetli veya birden çok risk faktörü olan hastalarda atero-sklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olduğundan, tip 2 diyabet varlığında metabolik sendrom tanısına izin vermiştir.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE-2003)

AACE metabolik risk faktörlerinin primer sebebi olarak insülin direnci üzerinde odaklanmış ve EGIR'e benzer olarak insülin direnci sendromu teriminin kullanılmasını önermiştir.¹⁶ Buna göre, ailevi tip 2 diyabet veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalık hikayesi, polikistik over sendromu ve hiperinsülinemi gibi insülin direncinin görüldüğü çeşitli durumlardan en az birinin varlığına ek olarak hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon veya bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı kriterlerinden en az ikisinin bulunması insülin direnci sendromu olarak tanımlanmıştır. AACE'ye göre bir kişide tip 2 diyabet geliştiğinde artık insülin direnci sendromu terimi kullanılmamalıdır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF-2005)

IDF kılavuzunda ATP III metabolik sendrom tanımı klinik basitliği nedeni ile kabul görmüş, bununla birlikte abdominal obezite tanısı için "olmazsa olmaz bir kriter" olarak değerlendirilmiştir.¹⁷ IDF metabolik sendrom tanımlamasına göre abdominal obezitenin varlığında ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek iki faktörün bulunması tanı için yeterli görülmektedir. ATP III'den farklı olarak dislipidemi ve hipertansiyon için tedavi alınması ve eski tip 2 diyabet tanısı da tanı kriterleri arasına alınmış, ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değeri 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye çekilmiştir. IDF, abdominal obezite ile diğer metabolik sendrom risk faktörleri ara-

sındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, abdominal obezite kriterleri eldeki en iyi popülasyon tahminlerine dayanarak ulusal ve etnik olarak belirlenmiştir. Avrupa orijinli kişiler için abdominal obezite eşik değerleri erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm, Asyalı popülasyonlarda, Japonlar dışında erkeklerde ≥ 90 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm, Japonlar için erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm olarak belirlenmiştir. IDF kılavuzu ayrıca adipöz (adiponektin, leptin), inflamatuvar (C-reaktif protein, tümör nekroz faktör, interlökin-6) ve trombotik (plazminojen aktivatör inhibitör tip 1, fibrinojen) belirteçlerin, apolipoprotein B, LDL partikül büyüklüğü, endotel disfonksiyonu, albüminüri gibi geleneksel olmayan kriterlerin de metabolik sendrom üzerine yapılan araştırmalarda değerlendirilmesini tavsiye etmektedir.

Amerikan Kalp Birliği ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHBI-2005)

AHA/NHBI metabolik sendrom tanımlaması esas olarak ATP III'e dayanmakla birlikte IDF tanımlaması ile de önemli benzerlikler göstermektedir.¹⁸ IDF'de önerilen hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş açlık glukozu değerleri ve bunların tedavi özellikleri AHA/NHBI'de aynen kabul edilmekle birlikte tanı için tek bir özel kriterin varlığı gerekmemekte ve ATP III'e benzer olarak herhangi üç kriterin varlığı tanı için yeterli görülmektedir.

METABOLİK SENDROM İÇİN HANGİ TANIMLAMA EN UYGUNDUR?

Farklı organizasyonların metabolik sendrom tanımlamaları arasında görülen farklılıklar hem tanı kriterlerinden hem de bu kriterlerin tanımlanmasından kaynaklanmaktadır.¹⁹ Örneğin bazı tanımlamalarda

glukoz intoleransı ve/veya insülin direnci (WHO, EGIR, AACE) ya da abdominal obezite (IDF) tanının olmazsa olmaz kriterleri olarak değerlendirilirken, ATP III ve AHA/NHBI'de zorunlu bir komponent aranmamakta ve beş kriterden üçünün varlığı tanı için yeterli görülmektedir. Önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen mikroalbüminüri bulgusu WHO tanımlamasında yer alırken diğer tanımlamalarda bu bulgu rağbet görmemiştir. Tanı kriterlerindeki diğer önemli bir farklılık diyabetli hastaların hangi kategoride değerlendirileceğidir. Örneğin AACE ve EGIR diyabet tanısı alan hastaları metabolik sendrom kapsamına almazken, ATP III ve IDF bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet tanısını metabolik sendrom kriterlerinden birisi olarak kabul etmiştir.

Tanı kriterlerinin tanımlanması üzerinde de kılavuzlar arasında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Örneğin hipertansiyonu WHO ve EGIR kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması olarak kabul ederken, ATP III ve AACE'ye göre kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg olmalıdır. Diğer önemli farklılıklar abdominal obezite tanımlamasında ve HDL kolesterolün değerlendirilmesinde de görülmektedir. Metabolik sendromun en önemli komponentlerinden olan abdominal obezitenin tanımlamasında IDF'in farklı etnik grupların bel çevresi sınırı değerlerinin belirlenmesi önerisi mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

İdeal bir metabolik sendrom tanımlaması; kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişimi için risk oluşturan, benzer genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan faktörleri taşıyan bireyleri yeterince tanımlamalı ve hem günlük pratikte hem de klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda eşdeğer yeterlik ve işlevsellikte kullanılabilmelidir.²⁰ Klinik uygulamada bir tanı aracının basit, kolay uygulanabilir ve maliyet-etkin olması gerektiği göz önüne alındığında ATP III, IDF

ve AHA/NHBI metabolik sendrom tanımlamaları bu tarife uygun gibi görünmektedir, çünkü bu tanımlamalar klinik pratikte sık ve kolay değerlendirilebilen tanı kriterlerine dayanmakta ve birçok epidemiyolojik çalışmada gösterildiği üzere hem kardiyovasküler hastalık hem de tip 2 diyabeti yeterince predikte edebilmektedir. Bununla birlikte bu tanımlamaların insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemesinden dolayı tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için öngördürücülüklerinin farklı olabileceği dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:295-300
2. Kylin E. Studien"uber das Hypertonie-Hyperglykaemie-Hyperurikaemie syndrom. *Zentralbl Inn Med* 1923; 44: 105-127
3. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesité. *Presse Med* 1947; 53:339-340
4. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137
5. Haller H. Epidemiologie und assoziierte risikofaktoren der hyperlipoproteinämie (Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32:124-128
6. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
7. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 1997;50:191-197
8. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149: 1514-1520
9. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease? *CMAJ* 1993;148: 1339-1340
10. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome,

- insulin resistance syndrome, atherothrombotic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:(Suppl 8):S5-S10
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539-553
 12. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-636
 13. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999
 14. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443
 15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
 16. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252
 17. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta-syndrome-definition.pdf>. Accessed August 24, 2005
 18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752
 19. Li C, Ford ES. Definition of the Metabolic Syndrome: What's New and What Predicts Risk? *Metab Syndr Relat Disord*. 2006;4:237-251
 20. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;1:100-108 (DOI: 10.1159/000112457)

METABOLİK SENDROM

EPİDEMİYOLOJİSİ

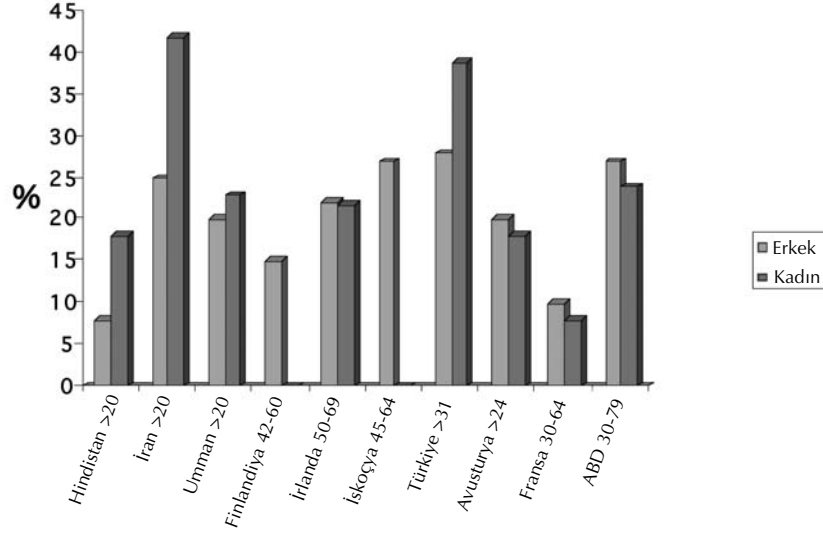
Dr. Ahmet Temizhan

EPİDEMİYOLOJİ

Kardiyovasküler risk faktörlerinin birliktelik gösterdiği yaklaşık 80 yıldır bilinen bir durumdur. İlk kez 1923 yılında İsveçli bilim adamı Kylin tarafından hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperürisemi arasındaki ilişki tanımlanmıştır.¹ 1947 yılında Vague, başlangıçta tesadüfi olduğu varsayılan bu birlikteliğin, aslında tip 2 diyabete ve kardiyovasküler hastalıklara yol açan metabolik anormalliklerle ve özellikle de gövdesel obezite ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir.² Reaven'in 1988 yılında sendromun temelindeki en önemli payın insülin direncine ait olduğunu vurgulaması ve "sendrom X" terimini gündeme getirmesi sendromun üzerine dikkatleri yoğunlaştırmıştır.³ Metabolik sendromla ilgili bu ilk ciddi makalenin yayınlanmasından sonra geçen yaklaşık 20 yıllık sürede sendroma olan ilgi giderek artmıştır. Bu ilgi artışının iki önemli nedeni vardır. Birincisi, metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini iki kat,⁴ diyabet gelişme riskini ise yaklaşık beş kat artırması^{5,6} ve dolayısıyla bizlere kardiyovasküler olay gelişim ve tip 2 diyabet gelişim riski yüksek olan kişileri saptama imkanı verebilmesidir. İkincisi, sendromun artık epidemik değil de pandemik denilebilecek kadar dünyadaki çok sayıda bölgeyi etkiliyor olmasıdır.⁷

Dünyada Metabolik Sendrom

Modern çağın en önemli sorunlarından biri olan metabolik sendromun tanısı için henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. İleriye sürülen birçok farklı tanı kriterleri içinde epidemiyolojik araştırmalarda kullanılanları Dünya Sağlık Örgütü (WHO), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tanımlamalarıdır.⁸⁻¹⁰ Gerek tanı için farklı kriterlerin kullanılması, gerekse de epidemiyolojik çalışmaların düzeni, örneklem seçimi, yaş ve cinsiyet dağılımından kaynaklanan bazı farklılıklar nedeniyle genel bir prevalans değeri vermek mümkün olmamaktadır. Ülkeler arasındaki farklı metabolik sendrom prevalanslarını şekil 1'de görebilirsiniz. Bu şekilde yer almış olan araştırmaların büyük çoğunluğunda NCEP ATP III kriterleri kullanılmış olmasına rağmen prevalans değerlerinin yine de geniş varyasyonlar gösterdiği dikkat çekmektedir. Kentsel kesimdeki prevalans erkeklerde %8 (Hindistan) ile %24 (ABD) arasında, kadınlarda ise %7 (Fransa) ile %43 (İran) arasında değişmektedir.¹¹ Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES) Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak



ŞEKİL 1: Ülkelere göre metabolik sendrom prevalansı.

belirlenmiştir.¹² Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar (%23,4) ile erkekler (%24,0) arasında prevalans değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Avrupa geneli için prevalans değeri vermek çok mümkün olmamakla birlikte Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmaların ortak analizlerine dayanarak tahminde bulunulmaktadır. European Group for the Study of Insulin Resistance tarafından sekiz araştırmanın analizine dayanarak yayınlanan raporda metabolik sendrom sıklığının Avrupa'da 40-55 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda %5 ile %22 arasında olduğu bildirilmiştir.¹³ Avrupa'da metabolik sendrom sıklığını araştıran, NCEP, IDF ve WHO kriterleri kullanılarak yapılmış birçok prevalans çalışması daha yayınlanmıştır.¹⁴⁻²⁴ Bu çalışmalar da farklı prevalans değerleri vermiş olmakla beraber, genel bir değerlendirme yapıldığında yetişkin Avrupa nüfusunun yaklaşık 1/4'ünde metabolik sendrom olduğu görülmektedir.⁷ Elde edilen farklı prevalans değerleri çalışma gruplarının yaşına, coğrafi bölgeye veya toplumların ka-

rakteristik özelliklerine bağlanmaktadır. Bunun yanı sıra kullanılan tanı kriterlerine göre de prevalans değişmektedir. Örneğin NCEP ve IDF tanı kriterleri karşılaştırıldığında, IDF tanımlaması genellikle daha yüksek prevalans değerleri vermektedir. Bu hiç şüphesiz IDF'nin abdominal obezite için daha düşük bel çevresi değerlerini kabul etmesi ile ilişkilidir. WHO kriterleri de NCEP'ye göre bazen daha yüksek prevalans değerleri verebilmektedir.

Prevalans değerlerindeki buca değişkenliğe rağmen çalışmalardan benzer çıkan tek sonuç metabolik sendrom prevalansının yaşla birlikte artıyor olmasıdır. Metabolik sendromun karakteristikleri çocukluk çağlarında görülebilmekle birlikte, prevalans orta yaşlarda en hızlı artışını yapmakta ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Örnek verecek olursak; Fransızlarda prevalans 30-39 yaş grubunda < %5,6 iken 60-64 yaş grubunda %17,5'a çıkmaktadır.²⁵ Benzer şekilde ABD'de NHANES III verilerine göre 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır.¹² Yaşla birlikte metabolik sen-

drom prevalansında görülen artışı yine yaşa bağlı olarak yükselen kan basıncı ve glukoz değerleri ile açıklamak mümkündür.²⁶

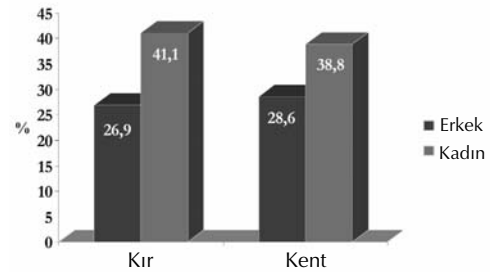
Asya kıtasında da prevalans değerleri oldukça değişkendir. Hindistan'da metabolik sendrom prevalansı NCEP tanımlamasına göre %31,6 ve %41,1 gibi yüksek oranlarda bildirilirken,^{27,28} IDF tanımına göre %25,8, WHO tanımına göre %23 olarak bildirilmiştir.²⁹ Güneydoğu Asya'da NCEP kriterlerine göre toplumun 1/5'inden azında metabolik sendrom saptanmıştır.^{30,31} Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasına göre daha düşük olan bu prevalans değerleri daha genç bir toplum olmalarına bağlanmıştır. Çin'de ise metabolik sendrom prevalansının %13,2 gibi oldukça düşük değerlerde saptanması özellikle NCEP'in bel çevresi eşik değerlerinin bu toplum için yüksek olmasına bağlanmaktadır.^{32,33} Japonya'da prevalans değerleri çalışmadan çalışmaya oldukça farklılık göstermekle birlikte sürpriz olarak iki çalışmada erkek nüfusun 1/4'ünden fazlasında metabolik sendrom olduğu bildirilmiştir.^{34,35}

Asya kıtasındaki, özellikle bel çevresi eşik değerlerinden kaynaklanan düşük prevalans değerlerini saymazsak, dünya genelinde metabolik sendromun yüksek bir prevalans değerine sahip olduğunu söyleyebiliriz. Modern çağın en belirgin özelliklerinden olan hareketsiz yaşam ve onun getirdiği obezite ile yaşlanma metabolik sendromu kışkırtan en önemli etkenler olarak görülmektedir. Nitekim epidemiyolojik araştırmalarda metabolik sendromlu olgulardaki artış ile obezite epidemisi arasında yakın bir ilişkili olduğu saptanmıştır.³⁶ Obezitenin yaygın olduğu ülkelerin başında gelen Amerika Birleşik Devletleri'nde bu ilişki daha belirgindir. Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom prevalansı obezitenin ciddiyeti ile paralel bir seyir göstermekte ve kilolu ve obez kişilerde vücut kitlesi indeksindeki her yarım ünitelik artışın metabolik sendrom riskini de beraberinde

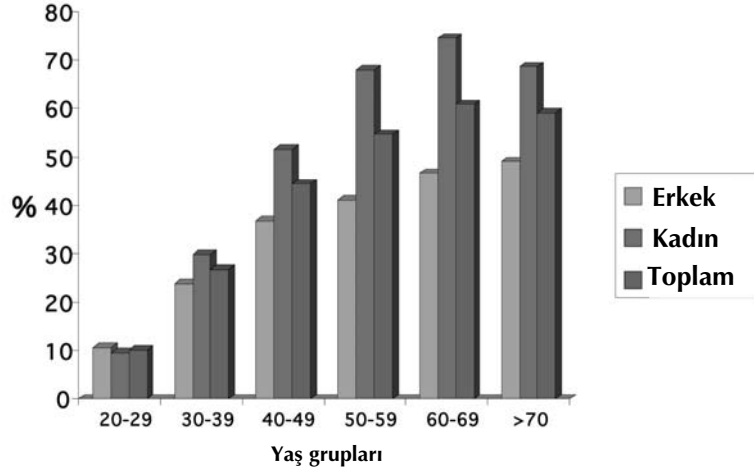
artırdığı görülmektedir.³⁷ Gelecekte obezite prevalansının daha da artacağını varsayarsak, metabolik sendrom prevalansının da paralel olarak artacağını söylemek yanlış olmayacaktır.³⁸

Ülkemizde Metabolik Sendrom

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre, ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerimizde metabolik sendrom sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38,6) bulunurken³⁹ METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) NCEP kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri yetişkinlerimizde metabolik sendrom sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır.⁴⁰ Kırsal ve kentsel kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı fark göstermemiştir (Şekil 2). Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasındaki verilerle benzer şekilde her iki araştırmada da metabolik sendrom sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. METSAR'a göre erkeklerde 20–29 yaş arasında prevalans %10,7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20–29 yaş arasında %9,6 oranında görülen metabolik sendrom, 60–69 yaşlarında %74,6 gibi ürkütücü oranlara ulaşmaktadır (Şekil 3). Kullanılan tanı kriterlerine göre de metabolik sen-



ŞEKİL 2: Cinsiyete göre ülkemizde metabolik sendrom prevalansı (METSAR)



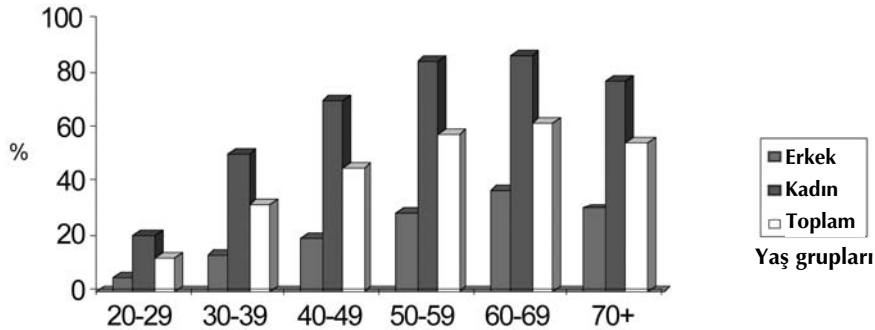
ŞEKİL 3: Yaş gruplarına göre ülkemizde metabolik sendrom prevalansı (METSAR).

drom prevalansımız değişmektedir. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) tanımlaması ile %40,9 bulunan prevalans IDF tanımlaması kullanıldığında %42,6'ya ulaşmaktadır. Bu değerler NCEP ile saptanan prevalans değerlerinden biraz daha yüksektir. Aradaki fark AHA/ NHLBI'nın bozulmuş açlık glukozu sınır değerini 100 mg/dl'ye çekmesi, IDF'nin ise hem glukoz hem de bel çevresi eşik değerlerini NCEP'ye göre düşük tutmasına bağlıdır.

Ülkemizdeki yüksek metabolik sendrom prevalansı, dünyadaki diğer örneklerine benzer şekilde, obezite (ve abdominal obezite) epidemisiyle paralel seyretmekte-

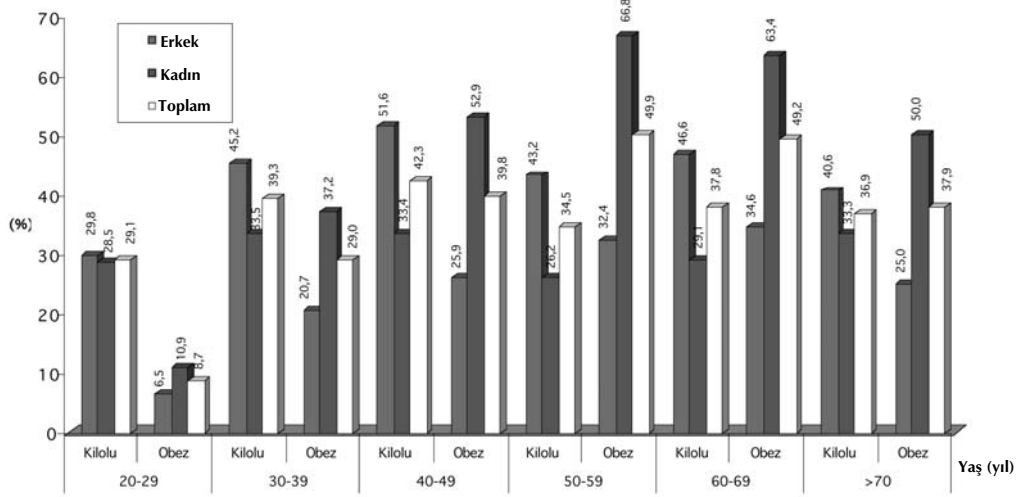
dir. Özellikle kadınlarımızda metabolik sendrom prevalansının çok yüksek değerlere ulaşmasında abdominal obezitenin önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Türkiye örneğinde genel abdominal obezite prevalansı %36,2 ve erkeklerde %17,2 iken, kadınlarda abdominal obezite prevalansı %54,8'dir. Abdominal obezite prevalansı da tıpkı metabolik sendrom prevalansı gibi yaş ile birlikte artmakta ve hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden yüksek çıkmaktadır (Şekil 4).

Obezite prevalansına bakacak olursak, ülkemizdeki en son verilere göre; 20 yaş ve üzeri erişkin nüfusun %30,4'ünün obez, %36'sının ise kilolu olduğunu görmekteyiz.



ŞEKİL 4: Yaş gruplarına göre ülkemizde abdominal obezite* prevalansı (METSAR).

*Bel çevresi erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm.



ŞEKİL 5: Yaş gruplarına göre ülkemizde fazla kiloluluk ve obezite prevalansı (METSAR).

Kilo fazlalığı erkeklerde daha sık görülürken (%41,5'e karşı %30,6), obezite kadınlarda daha yüksektir (%39,9'e karşı %20,6). Türk halkındaki ilk obezite verilerinin elde edildiği TEKHARF çalışmasına göre, 1990 yılında ülkemizde ortalama BKİ erkeklerde 24,4 kg/m², kadınlarda 26,4 kg/m² idi. Obezite prevalansı ise erkeklerde %9,0, kadınlarda %24 olarak saptanmıştı.^{41,42} Geçen 15 yılın sonunda Türkiye genelinde ortalama BKİ erkeklerde 26,6 kg/m²'ye, kadınlarda 28,8 kg/m²'ye (yaklaşık olarak erkekte 2,2kg/m², kadında 2,4 kg/m² artışla) çıkararak obezite prevalansı erkeklerde %20,6'ya, kadınlarda %39,9'a ulaşmıştır. Obezite ülkemizde kırsal ve kentsel kesimlerde benzer oranda görülmektedir ve tıpkı metabolik sendrom ve abdominal obezitede olduğu gibi yaşla birlikte artmaktadır (Şekil 5). Bu sonuçlar obezitenin birçok gelişmiş ülkede olduğu gibi⁴³ ülkemiz için de major bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermekte ve ülkemizde metabolik sendromun niçin yüksek olduğunu da açıklamaktadır.

Sonuç olarak; önemi henüz yeni anlaşılan, tanı ve tedavi stratejileriyle ilgili tartışmaların halen devam ettiği metabolik sendrom artık dünya genelinde yaygın bir sorun haline gelmiştir. Gerek pandemik denilecek kadar birçok toplumu etkilemesi, gerekse de aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara ve tip 2 diyabete zemin hazırlaması nedeniyle metabolik sendromu önlemeye yönelik tedbirlerin bir an önce hayata geçirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikaemie syndrome. Zentralblatt für Innere Medizin 1923;44:105-127
2. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. Presse Med. 1947; 30: 339-340
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607
4. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-414

5. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551–556
6. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444:881– 887.
7. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28; 629–636.
8. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539–53
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97
10. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, and for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome—A New Worldwide Definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059–1062
11. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351–75.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–9
13. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364–76
14. Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetiere P, Ferrieres J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Metab*. 2006;32(5 Pt 1):475– 479
15. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 2007;99:541–548
16. Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Lucia C, Forastiere G, Nuti C, Cassader M, Franco Pagano G. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:515–524
17. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666–673
18. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15: 250–254
19. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29:685– 691
20. Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health*. 2003; 117:430–437
21. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA, Papathanasiou A, Kakafika AI, Mikhalidis DP, Elisaf M. MetS-Greece Collaborative Group. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46:380 –386
22. Kolcic I, Vorko-Jovic A, Salzer B, Smoljanovic M, Kern J, Vuletic S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J*. 2006;47:585–592

23. Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, Novoa FJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med.* 2005; 22:1751–1756
24. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Laksy K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med.* 2006; 68:213–216
25. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29–37
26. Alexander CM, Landsman PB, Grund SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab.* Epub Feb. 2, 2007
27. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol.* 2004;97:257–261
28. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults—a population study using modified ATP III criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60: 199–204
29. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:127–134.
30. Boonyavarakul A, Choosaeng C, Supasyndh O, Panichkul S. Prevalence of the metabolic syndrome, and its association factors between percentage body fat and body mass index in rural Thai population aged 35 years and older. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 3:S121–S130
31. Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of metabolic syndrome and its relationship to white blood cell count in a population of Thai men and women receiving routine health examinations. *Am J Hypertens.* 2006;19:339–345.
32. Li ZY, Xu GB, Xia TA. Prevalence rate of metabolic syndrome and dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Atherosclerosis.* 2006;184:188–192
33. Feng Y, Hong X, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zhang Y, Hu FB, Wei LJ, Zang T, Xu X, Xu X. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14:2089–2098
34. Tanaka H, Shimabukuro T, Shimabukuro M. High prevalence of metabolic syndrome among men in Okinawa. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:284–288.
35. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, Usuda Y, Watanabe T, Kurashina Y. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol.* 2006;109: 213–218
36. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–87
37. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362–74
38. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007; 356: 213–215
39. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolojisi Dergisi* 2002; 30:8–15
40. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548–553
41. Onat A, Örnek E, Şenocak M, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı risk faktörleri sıklığı taraması. *Türk Kardiyolojisi Dergisi* 1991;19:178–185. Düzeltme; Sansoy V. Türk erişkinlerinde beden kitle indeksi, bel çevresi ve bel kalça oranları. TEKHARF, İstanbul, Orhan matbaacılık Ltd. Şti. Editör Onat A. 2000; 62–70
42. Onat A, Yildirim B, Cetinkaya A, Aksu H, Keles I, Uslu N et al. Indices of obesity and central obesity in Turkish Adults: distinct rise in obesity in 1990–98 more pronounced among men. *Arch Turk Soc Cardiol* 1999; 27: 209–217
43. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle: a call to action for clinicians. *Arch Intern Med.* 2004;164:249–258

METABOLİK SENDROM **ve İNSÜLİN DİRENCİ**

Dr. Yüksel Altuntaş

Metabolik sendrom; abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, yükselmiş kan basıncı, insülin direnci, protromboz ve proinflamasyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin küme yaparak bir araya geldiği bir kompleksdir. Diğer bir tanımlama ile metabolik sendrom, kalp damar hastalıklarına yol açan ve de baş sorumlusunun insülin direnci olduğu bir grup hastalığın birbirine eklenerek oluşturduğu metabolik bir hastalıktır.

Metabolik sendrom (MetS) son yıllarda tıpta adından en çok bahsedilen konulardan biridir. Genel olarak endüstrileşme, zenginleşmeye ve de moderniteye bağlı aşırı beslenme ve sedanter yaşam hastalığı olarak kabul edilmektedir.

İlk kez 1923'de İsveçli hekim Eskil Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemiden oluşan bir kardiyometabolik risk faktörler kümesi olarak tarif edilmesinden 65 yıl sonra Reaven ile gündeme gelen metabolik sendrom için bu güne kadar literatürde çok sayıda sinonimleri kullanılmış olup bunlar, Wohlstands Syndrom (Mehnert H), plurimetabolik sendrom (Crepaldi G), hormonal metabolik sendrom (Björntorp S), sendrom X (Reaven G), insülin rezistansı sendromu (DeFronzo RA, Haffner S), hiperinsülinemi/insülin rezistansı sendromu (Standl E, Zimmet P), Deadly Quartet (Kaplan NM), obezite dislipidemi sendromu, kardiyometabolik sendrom olarak sayılabilir. En yaygın kullanım

olan "metabolik sendrom" adı 1998 yılında WHO tarafından önerilmiş ve genel kabul görmüştür.

1988 yılında Reaven insülin direnci, disglisemi, hipertansiyon, obezite ve dislipidemiden oluşan sendromu ilk kez tarif ederek "sendrom X" adını verdi. Bu bağlamda metabolik sendromun obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile birlikte kardiyovasküler hastalıkların iç içe geçtiği bir grup hastalık olarak tanımlanması gerçekleşti.¹ 1993 yılında MetS tablosu içerisine pıhtılaşma ve fibrinolitik bozukluklar katıldı.² MetS'de endotel disfonksiyonu, damar tonusu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi 1994'de Standl ve Yudkin belirlediler ve bu ilişki büyük ilgi çekti.³ Bu alan son 10 yıldır en çok irdelenen konulardandır. Endotel disfonksiyonunun modern belirleyicileri olan mikroalbuminüri, von Willebrand faktör ve diğerleri MetS'in rutin incelemeleri arasındaki yerini aldı. 2000'li yıllarda MetS'e eşlik eden inflamasyon ve burada önemli olan proinflatuar faktörler tartışıldı. Son olarak da bu tartışmalar sonucunda polikistik over sendromu (PKOS)da MetS patolojileri grubundaki yerini aldı.

METABOLİK SENDROM ETİYOLOJİSİ

Metabolik sendrom etyolojisi tam olarak aydınlatılmamışsa da halen potansiyel üç etyolojik faktör öne çıkmaktadır:

1. İnsülin direnci
2. Obezite
3. Belirli bağımsız faktörler (yaş, proinflamatuar durum, hormonal değişiklikler)

EPİDEMİYOLOJİ

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'e göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %23,7 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır.⁴ Metabolik sendrom bileşenleri açısından ilginç bir durum da Avrupa kökenli Amerikalılarda daha çok aterosklerotik dislipidemi baskın iken, Afrika kökenli Amerikalılarda hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obezitenin daha baskın bulunmuş olmasıdır.⁵

EGIR'in Avrupa'da yapılan sekiz çalışmanın analizine dayanarak yayınladığı raporda ise metabolik sendrom sıklığı 40-55 yaş arası erkeklerde %7 ile %36 arasında değişirken, aynı yaş grubundaki kadınlarda %5 ile %22 olarak belirtilmiştir.⁶

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %33,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %39,6, erkeklerde %28) METSAR'A göre erkeklerde 20-39 yaş arasında prevalans %10,7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20-29 yaş arasında %9,6 oranında görülen metabolik sendrom 60-69 yaşlarında %74,6 gibi ürkütücü oranlara ulaşmaktadır. Kadınlarımızda metabolik sendrom prevalansının çok yüksek değerlere ulaşmasında ab-

dominal obezitenin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.⁷

Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir.⁸ TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir.⁹ METSAR'da ise erişkin toplumumuzda HDL kolesterol ortalaması 49 mg/dl bulunmuştur.

TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerimizin %7,2'sinde diyabet, %6,8'inde glukoz tolerans bozukluğu, %22'sinde obezite saptanmıştır.¹⁰ TEKHARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥ 10 mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır.^{8,9,11}

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığının %31,8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde %27,5 kadınlarda %36,1 olarak bulunmuştur.¹²

METABOLİK SENDROM TANISI

Metabolik sendrom tanısı için bugüne kadar çeşitli gruplar çeşitli tanımlamalar yapmışlardır.

WHO Kriterleri: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün 1988 yılındaki metabolik sendrom tanımı insülin direnci üzerine kurulmuştur.¹³ Buna göre hiperinsülinemi (non-diyabetik nüfus en üst 1/4'ünün insülin düzeyi) veya açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dl ile birlikte, hipertansiyon ($> 160/90$ mm/Hg), hiperlipidemi, abdominal obezite

ve mikroalbüminüriden en az ikisinin olması olarak tanımladı.

ATP III Kriteri: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program NCEP) Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırladı.¹⁴ Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden (1.abdominal obezite, 2. kan şekeri yüksekliği, 3. trigliserid yüksekliği, 4.HDL kol düşüklüğü, 5. kan basıncı yüksekliği) en az üçünün varlığının yeterli olduğu bildirildi. Metabolik sendrom bileşenleri olarak bel çevresi olarak erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm; trigliserid düzeyi >150 mg/dl, HDL-kolesterol erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl, kan basıncı \geq 130/85 mmHg, açlık kan şekeri > 110 mg/dl olarak öngörülmüştür.

IDF Kriteri: Santral obeziteyi ön plana alan bir tanımlamadır. 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ATP III raporunda değişiklik yaparak daha sıkı yeni bir metabolik sendrom kriteri yayınladı.¹⁵ Bel çevresi sınırı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'e AKŞ de 100 mg/dl düzeyine çekildi. Metabolik sendrom tanımı bel çevresi genişliği üzerine kurulmuş olup artmış bel çevresi ile birlikte trigliserid düzeyinin > 150 mg/dl, düşük HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl), artmış kan basıncı (\geq 130/85 mmHg) ve yüksek kan glukoz düzeylerinden (\geq 100 mg/dl ya da diyabet) en az ikisinin olması olarak tanımlanmıştır. Çeşitli ırklara göre farklı bel çevresi ölçümleri önerilmiştir. IDF 2005 kriterlerinde en önemli olarak bel çevresi ölçümü daha aşağıya çekilmektedir. Ayrıca açlık kan şekeri sınırıda 100 mg/dl'ye indirilmektedir.

EGIR Kriteri: The European Group for the Study of İnsülin Resistance (EGIR), insülin direnci tanımını önermekte ve bu tanımı

diyabetik olmayan kişilerle sınırlandırmakta ve obezite ölçüsü olarak sadece bel çevresini kullanmaktadır.¹⁶

AACE kriteri (American Association of Clinical Endocrinologist): American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), Metabolik risk faktörlerinin bir sebebi olarak insülin direncini merkez alan bir tanımlama önermiştir. Obezite ölçütü olarak da bel çevresi yerine BMİ kullanılmıştır. Disglisemi için bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olması önerilmiştir (Tip 2 diyabet olmaksızın). OGTT önerilerek hem varsa IGT saptanması hem de OGTT ile diyabet tanısı konusunda diyabetin dışlanması sağlanmıştır.¹⁷

AACE kriterleri belirli sayıda risk faktörü tanı için belirlenmemiştir. Tanı klinik değerlendirmeye bağlıdır.

AHA-NHLBI (American Heart Association ve National Heart Lung and Blood Institute): NCEP-ATP III kriterlerine benzemektedir. Glisemi düzeyinde yapılan bir değişiklik ile BAG düzeyi ADA önerisine göre 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye indirilmiştir.^{18,19}

İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Ya da insülinin metabolik etkilerine karşı direnç durumu olarak da adlandırılabilir. İnsülinin metabolik etkileri, endojen olarak üretilen glukozun baskılanması, periferik glukoz tutulumunun (ağırlıklı olarak kaslarda) ve glukoneogenezin uyarılması ve de yağ dokusundaki lipolizin baskılanmasıdır.

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek hepatic glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde

insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur.²⁰

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde²⁰ ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde (insülin direnci) saptanmıştır.²¹ Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir (Tablo 1). 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür.¹ Bundan yola çıkarak Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite,

glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X)'i tarif etmiştir.¹ Bu hastalık grubu daha sonra metabolik sendrom adını almıştır. Bunlar arasından özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet, esansiyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte,¹ yine de insülin direnci ile bunlar arasındaki bağıntıya ilişkin birçok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır.²² Örneğin relatif hiperinsülinemi ve insülin rezistans sendromuna ilişkin diğer özellikler sağlıklı görünümdeki kişilerin bir bölümünde belirlenebilirken,²³ insülin direncinin prevalansı bilinmemektedir. İnsülin direncinin iyi bir şekilde tanımlanmamış oluşu klinikte kullanımını sınırlamaktadır.²⁴ İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile çok geniş bir aralıkta (üç kat ile dört kat) dalgalanmaktadır.¹ Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken intra abdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir.²⁵ Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Yine de bölgesel adipozite, iskelet kası kütlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağıntılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir. Puberte ve gebelik (ikinci ve üçüncü trimesterler) ile ilişkili hormonal değişimler insülin gereksiniminde sıklıkla önemli artışlara neden olurlar. Yaşlanmanın insülin duyarlılığı üzerine etkisi tartışmalıdır.²⁶

İnsülin Direnci Sınıflaması

- I. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması
- II. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

TABLO 1: EGİR Kriterleri.

- Hiperinsülinemi (nondiyabetik nüfusun en üst 1/4'ü)
- Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının pozitifliği
- Açlık plazma glukozu > 110 mg/dl
- Kan basıncı > 140/90 mmHg
- TG > 200 mg/dl
- HDL < 50 mg/dl
- Bel çevresi > 94 cm (erkek)
- Bel çevresi > 80 cm (kadın)

TABLO 2: AACE Kriterleri.

Aşağıdakilerden Birinin Pozitifliği	Aşağıdakilerden İkisinin Pozitifliği
KVH, hipertansiyon, PKOS Akantozis nigrikans tanısı Tip 2 DM, HT, KVH aile hikayesi Gestasyonel diyabet ve BGT öyküsü Beyaz ırk dışı etnik köken Sedanter yaşam Yaş > 40	- TG > 150 mg/dl - HDL < 40 mg/dl (erkek) - HDL < 50 mg/dl (kadın) - Kan basıncı > 135/85 mmHg - Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dl veya - 2. saat plazma glukozu 140-200 mg/dl

I. İNSÜLİN DİRENCİNİN HÜCRESEL SINIFLAMASI

A. Prereseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Üç başlık altında sınıflanabilir.

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri
2. Dolaşan insülin antagonistleri
3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

Anormal Beta Hücre Salgı Ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin- insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

Dolaşan İnsülin Antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, antiinsülin antikorumları ve insülin reseptör antikorumları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

İskelet Kası Kan Akımında ve Kapiller Endotel Hücrelerde Bozukluklar: Burada üç farklı bozukluk söz konusudur.

- a. Hedef dokulara yetersiz kan akımının olması (kapiller dansite azalması)
- b. Hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması
- c. İnsülinin endotelial hücrelere transportunda bozukluk²⁷

Hedef dokulara yetersiz kan sağlanması bu dokulardaki kapiller dansitenin azalması ile belirlenir. Yapılan son çalışmalar, iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek²⁸ tip 2 diyabetiklerde insülin direncine katkıda bulunduğunu işaret etmektedirler. Tip 1 lifler yavaş- seğirmeli oksidatif kas lifleri olup insüline duyarlıdır. Tip 2b lifler ise hızlı-seğirmeli glikolitik kas lifleri olup insüline duyarlı değildir. Böylelikle tip 1 liflere göre daha az kapillerlere sahip olan tip 2b kas liflerinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir.²⁸⁻²⁹

İnsüline duyarlı hedef dokuların fonksiyonel kan gereksinimindeki bozukluklar da insülin etkisi için önemli sayılmaktadır. Fizyolojik hiperinsülineminin sağlıklı non-obez bireylerde,³⁰ tip 2 diyabetiklerde³¹ ve obezlerde,³²⁻³³ kas kan akımını artırdığı ve vazodilatasyona yol açtığı ve bunun da dokularda glukoz kullanımını artırdığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Kan akımındaki bu artış daha önce kapalı olan vasküler yatağın açılmasına, yeni kas liflerinin devreye girmesine ve kas glukoz kullanımının artmasına neden olur. Fakat kan akımındaki bu artışın dokulardaki glukoz kullanımında önemli bir artış sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır.³⁴ İnsülinin vasküler endotelial hücrelere taşınmasındaki bozukluklar da prereseptör düzeydeki insülin direncine katkıda bulunurlar. Bu bozukluklar vasküler endotelial hücresel defekt³⁵ ve insülinin difüzyonundaki bo-

zukluklar³⁶ olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Fakat insülin direncinin oluşmasında endotelial hücrel defektin katkısı daha belirgindir.

B. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid bağı ile bağlı alfa ve beta olmak üzere iki subüniteden oluşur. 130 bin dalton ağırlıklı alfa subünitesi hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. 90 bin dalton ağırlıklı olan beta subünitesi sitoplazmada yerleşmiş olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder. Başlıca insülin reseptör substrat molekülleri.³⁷

- İnsülin reseptör substrat proteinleri (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4)
- Src -homology-collage proteinleri (SHC)
- Growth factor receptor bound2 (Grb-2) associated binder 1 (Gab-1)
- Signal-regulatory protein (SIRP) ailesi
- CAP/c-Cbl kompleks
- Signal transducer and activator of transcription 5B (STAT-5B)
- Downstream of kinase proteinleri (DOK 1-5)

Reseptör düzeyindeki insülin direnci insülinin bağlanma defekti olup iki bozukluk sorumludur.

- Reseptör sayısının azalması
- Reseptör mutasyonları

İnsülin reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur.³⁸⁻⁴³ Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır.⁴⁴

İnsülin reseptör gen mutasyonları: İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile

çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır.⁴⁵ Bu mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir.⁴⁶ Fakat yine de tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında dolayısı ile insülin bağlanmasındaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır.⁴⁷⁻⁵⁰

C. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS -1'deki spesifik tirozin kalıntıları fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan sinyaller iki türlü olup bunlar metabolik sinyal yolu (Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)) ve mitojenik sinyal yoludur (MAP kinaz). Sonuçta tamamlanan sinyaller hedef hücre membranlarına glukozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. İnsülin direnci, PI3K ve MAPK sinyalizasyon yollarını farklı şekillerde etkiler. İnsülin direncinde PI3K yolundaki sinyallerde etki azalırken MAPK sinyallerinde artma oluşur.⁵¹

PI3 kinaz yolu, Fosfatidilinositol 3-kinaz, Akt/protein kinaz B, protein kinaz C enzimlerini çalıştırır.

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli rolü postreseptör düzeyindeki defektlerin oynadığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- Glukoz transportunda azalma
- Glukoz fosforilasyonunda azalma
- Glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- Glukolizis/glukoz oksidasyonunda defektler şeklindedir

İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinin Azalması: İnsülin reseptörlerine bağlandı-

ğında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.^{43,52-54} İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yakınlığı gösterilmiştir.⁵² Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmenin tirozin kinaz aktivitesinin normaleştirilmesi tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

İnsülin Reseptör Sinyal İleti Sisteminde Anomaliler: İnsülin reseptör sinyal iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların son yıllarda önemi giderek artmaktadır. Bunlar insülin reseptör substrat 1 (IRS-1), fosfatidil inozitol 3-kinaz (PI-3 kinaz) ve Rad (Ras associated with diyabetes) sayılabilir.

İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS -1'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan bu sinyaller de hedef hücre membranlarına glukozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 diyabetiklerde bu uyarı bozulmuştur. Hem IRS-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış PI3-kinaz aktivasyonlarının azalması insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

TNF- α ve diğer inflamatuvar ve stres sinyallerince aktive edilen c-Jun N-terminal kinaze (JNK) ve I kappa- β kinazın (I kappa K) keşfi ile insülin etkilerinde yeni bir çıkış açılmıştır. Bu JNK yolunun inhibe edilmesi, JNK-aracılı insülin direncinde azalmaya yol açacaktır.⁵³

Azalmış Glukoz Transportu: Hedef hücrelere glukoz transportu da bozulmuştur. Bu

ya insülin sinyal ileti uyarısının azalmasına ya da glukozu hücre içine taşıyan spesifik transporter proteinlerin doğrudan azalmasına bağlıdır.⁵⁶⁻⁵⁷ Hemen hemen tüm hücrelerde glukoz uptake'i plazma membranlarında glukozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glukoz transporter (GLUT) proteinlerince yönlendirilir. İskelet kası hücrelerinde iki majör GLUT proteini bulunmuştur; GLUT-1 primer olarak bazal glukoz alımında görev alırken, GLUT-4 majör insülin bağımlı glukoz transportörü olarak görev yapmaktadır. GLUT-4 primer olarak iskelet ve kalp kas hücreleri ve adipoz doku gibi insülinin hedef hücrelerinde eksprese edilmektedir. Normal kas hücrelerinde GLUT-4 plazma membranı ve intraselüler depolar arasında sürekli olarak yer değiştirmektedir ve insülin yokluğunda %90'ı hücre içerisinde tutulmaktadır.

İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glukoz kullanımının %5-20'sinden yağ dokusu %80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4 transporterin önemi açıktır.⁵⁷ Fakat yapılan çalışmalarda GLUT 4 transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir.⁵⁶ Yapılan son bir çalışmada reseptör tirozin kinaz aktivitesindeki defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforlanmasının azaldığı bunun da glukoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir.⁵⁸⁻⁶⁰

Glukoz fosforilasyonunun azalması: glukozun hücre içine transportundan sonraki aşama glukoz fosforilasyonudur.

Tip 2 diyabetiklerde hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur ve bu erken bir defekt olarak göze çarpar. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır.⁵⁸

Glikojen Sentezinde Bozulma: Hem obezitede hem de tip 2 diyabetiklerde insülinin glukoz depolanmasını (glikojen sentezlen-

mesini) stimüle etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışma da ileride diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir.⁶¹⁻⁶²

Glukolizis/Glukoz Oksidasyonu: İnsülin aracılığıyla olan glukoz kullanımındaki diğer majör yol glikolizis/glukoz oksidasyonu olup bu diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber⁶³ bir kısım diyabetiklerde sağlam kalmıştır. Fakat bozukluk olanlarında da insülin direncine katkısı azdır. Bu defekt gözlemlendiğinde ise bunun artmış FFA/lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir.

İnsülin Sinyal İletiminin Mekanizmaları

İnsülin Reseptöründeki Serine-Threonine Fosforilasyonu ve IRS pProteinleri: İnsülin reseptöründeki Serine-threonine fosforilasyonu ve insülin substrat docking proteinleri insülin sinyal iletiminin modülasyonu için temel mekanizmadır. IRS-1'in (ve diğer IRS'lerin) serin fosforilasyonu, reseptör-IRS kenetlenmesini; insülin aracılı reseptör fosforilasyonu, IRS-1'in tirozin fosforilasyonu, PI-3 kinaz bağlanması ve aktivasyonu ve glukoz transportunun stimülasyonu gibi yollarla azaltır. IRS-1'in, PKC, PKA, Akt/PKB, MAP kinaz, GSK-3, kazein kinaz II, Cdc-2 kinaz ve c-Jun NH2-terminal kinaz (JNK) gibi birçok çeşit serin-treonin kinazlarına karşı duyarlı olduğu konusunda fikirbirliği mevcuttur. Bu kinazların birçoğunun insülin sinyal iletimini.⁶⁴

Protein Fosfotirozin Fosfataz (PTPase): Endojen PTPase, insülin reseptör beta subünitindeki tirozin rezidülerini ve IRS-docking moleküllerini defosforilize ederek insülin sinyal iletimini engeller. PTPase etkisinin inhibisyonu insülin direncinin azaltılması yönünde umut vaat etmektedir.

Diğer Mekanizmalar

Sitokin Sinyal Reseptörü 3 (SOCS-3): SOCS protein ailesi (CIS ve SOCS-1-7) Janus kinaz (JaK) aracılı sitokin reseptör sinyal iletimi için bir negatif feed-back döngüsü olarak tanımlanmıştır. JaK, SOCS gen ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü olan STAT (signal transducer and activator of transcription)'ı fosforile ederek aktifleştirir. SOCS proteinleri, SH-2 parçasıyla sitokin reseptör substratlarının fosforilasyonu önleyen kompetitif bağlanma ve JaK tirozin kinazlarına bağlanıp inhibe etme yolları ile tirozin fosforilasyonlu sitokin reseptörlerini inhibe eden bir feed-back yaparlar. Benzer bir mekanizmanın insülin reseptörü için de geçerli olabileceği kanıtları ortaya atılmıştır. İnsülin, STAT-5B SH-2 parçasıyla insülin reseptör fosfotirozin 972'ye bağlandıktan sonra direkt tirozin fosforilasyon yoluyla STAT-5B aktivasyonunu sağlar. STAT-5B daha sonra kendisiyle insülin reseptörü için yarışacak ve ileri aktivasyonunu inhibe edecek olan SOCS-3 ekspresyonunu artırır. Böylece, SOCS-3 sadece STAT-5B aktivasyonu üzerinden insülin sinyal iletiminin yeni negatif düzenleyicisi olarak değil aynı zamanda IRS'nin PTB parçası ve insülin reseptörü arasındaki etkileşimi engelleyerek diğer sinyal ileti yolları için de bu şekilde etki gösterir. İlginçtir ki TNF- α , GH, leptin gibi hücrel insülin direncini oluşturan birçok faktör aynı zamanda SOCS-3 ekspresyonunu da artırmaktadır.⁶⁵

Plazma Farklılaşma Faktörü 1/ PC -1: PC-1 bilinmeyen bir yolla insülin reseptör tirozin kinazın intrinsik inhibitörü olarak etki eden pirofosfataz aktiviteye sahip bir membran glikoproteinidir. Diyabet ve obezitede PC-1'in kas yapımı artmıştır ve bu da bozulmuş insülin reseptör tirozin fosforilasyonu ve kas glukoz uptake'i ile ilişkilidir.⁶⁶

II. İNSÜLİN DİRENCİNİN ANATOMO-PATOLOJİK SINIFLAMASI

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defekt veya insülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun uptake'ini, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneogenez ve glikojenolizisi inhibe ederek glukoz üretiminin azalmasına yol açar.

A. İskelet Kasında İnsülin Direnci

Yapılan bir çok çalışmada da NIDDM'li hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir.^{1,24,25} İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir.²⁰

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda defekt tanımlanmasına rağmen insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanması herhangi bir majör bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenlerle kastaki insülin direnci post reseptör düzeydedir. Proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF- α düşük dereceli inflamasyonla kas dokusunda insülin direncine neden olurlar.⁶⁷

B. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Yağ dokusu salgıladığı adipokinler ve hormonlar ile endokrin ve aktif metabolik bir organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusu, insülin direncinin gelişmesinde ve ilerlemesinde belirgin rol oynamaktadır. Obez bireyler sıklıkla büyümüş adipositlere sahiptirler. Lipid depolanmasına karşı tampon işlevleri azaldığından diğer dokuların aşırı oluşan lipidlere maruziyeti o oranda

artmıştır. Bu durum ektopik lipid birikimlerine ve insülin direncine yol açmaktadır. Ayrıca yağ dokusunda kan akımının azalması hipoksiye yol açmakta bu durumda adipokin salgılanmasında artışa ve yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Tüm bu olaylar insülin direncini artırmaktadır.⁶⁸

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. NIDDM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir.^{69,70} Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasını artırır.⁷¹ İnsülinin en önemli etkilerinden biri lipolizisi baskılamak böylelikle de yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Şişmanlarda lipolizis baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu^{69,71} keza artan NEFA düzeylerinin de NIDDM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.⁷³ Ayrıca artan NEFA düzeyleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Büyük miktarlarda artan plazma NEFA konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz uptake'ini azaltmaktadır.⁷⁴ Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış NEFA düzeyleri hem hepatik NEFA oksidasyonu hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glukoz-fatty acid siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında insülinin portal dolaşımında ekstraksiyonu azalmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu NEFA düzeyleri beta hücrelerinin insülin salgılanması üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır.⁷⁵ Bu fenomen tıpkı glukoz toksisitesinde olduğu gibi lipotoksitesite olarak adlandırılmaktadır. Yağ dokusunda da insülin direnci kesin nedeni tam belli olmamakla beraber postreseptör düzeydedir.

Son zamanlarda inflamasyonun anahtar düzenleyicisi olan Janus kinazların insülin etkisini azalttığı gösterilmiştir. Obezitenin Janus kinaz aktivitesini artırdığı, eksikliğin de ise adipozitenin azaldığı insülin sensitivitesinin ise arttığı gösterilmiştir.⁷⁶

C. Karaciğerde İnsülin Direnci

Genel olarak, Tip 2 diyabette karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu iledir. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatic glukoz çıkışının, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunu doğrudan artırdığı ileri sürülmüştür.^{69,77} Karaciğer seviyesinde insülin direnci, açıkça postreseptör birçok mekanizmaları ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı belki visseral yağ dokusu tarafından üretilen, NEFA'nın taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir.

SONUÇ

Metabolik sendromun altında yatan en önemli patogenetik faktör olan insülin direncinin radikal tedavisi metabolik sendromun tüm alt bileşenlerinde de yüz güldürücü sonuçlar verecektir. Endoplasmik retikulum stresinin azaltılmasına yönelik birtakım kimyasal çaperonların klinik kullanıma girmesi ile JNK'nın bloke edilmesi glukoz metabolizmasında ve insülin direncinde düzelmelere yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1595-1607

2. Juhan-Vagurie I et al; ECAT Angina Pectoris Study Group; Involvement of the hemostatic system in the insülin resistance syndrome. *Arteriosclr Tromb* 1993;13:1865-1873
3. Yudkin IS; Microalbuminuria; a genetic link between diabetes and cardiovascular disease. *Ann Med* 1992;6:517-522
4. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutritional Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359
6. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of insülin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insülin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28: 364-76
7. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548-53
8. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15
9. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Lipid Res Clin* 1995;36:839-59
10. Satman I, Yılmaz T: Population Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556
11. Onat A, Sansoy V, Uyarel H et al. Türklere HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:273-278
12. Turgan Ç. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği adına. Hipertansiyon Prevalansı Çalışması. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Antalya 2004
13. Naği DK, Hendra TJ, Ryle AJ, et al. The relationship of concentration of insülin, intact proinsülin an 32-33 split proinsülin with cardiovascular risk factors in type II (non-insülin-dependent) diabetic subject. *Diabetologia* 1990;33:533-537

14. Haffner SM, Mykknen L, Stern MP, et al. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in non diabetic subjects. *Diabetologia* 1993;42:1297-1302
15. Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, et al. Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic-hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1989;2:163-170
16. Randeree HA, Omar MAK, Motala AA, et al. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992;15:1258-1263
17. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752
19. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. For the Conference Participants. Definition of Metabolic Syndrome: Report of National Heart Lung and Blood Institute American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438
20. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73
21. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-57
22. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabetic Med* 1996;13:504-509
23. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti E, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-6
24. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987;27:1893-1902
25. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-88
26. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996;45:947-53
27. Chiu JD, Richey JM, Harrison LN, Zuniga E, Kolka CM, Kirkman E, Ellmerer M, Bergman RN. Direct administration of insulin into skeletal muscle reveals that the transport of insulin across the capillary endothelium limits the time course of insulin to activate glucose disposal. *Diabetes* 2008;25
28. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med* 1990; 228; 385-92.
29. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of Glut 4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM and NIDDM. *Diabetes* 1992;41:465-79
30. Baron AD. Hemodynamic action of insulin. *Am J Physiol* 1994;267:187-202
31. Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Edelman SV. Reduced capacity and affinity of skeletal muscle for insulin mediated glucose uptake in non-insulin-dependent diabetic subjects effects of insulin therapy. *J Clin Invest* 1991;87:1186-94
32. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85;1844-52
33. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel A, Baron AD. Obesity / insulin resistance is associated with endothelial dysfunction implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10
34. Nuutila P, Raitakari M, Laine H et al. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996;97:1741-7
35. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985;227:1983-6
36. Prakash S, Moskhagundam L, Peiris AN, Stagner JI, Gingerich RL, Samols E. Interstitial insulin during euglycemic-hyperinsulinemic clamp in obese and lean individuals. *Metabolism* 1996;45:951-6
37. Garvey WT. Mechanisms of insulin Signal Transduction. Editor: RA DeFronzo, E Ferrannini, H Keen, P Zimmet. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd. England 2004; 13:227-252

38. Kutlu M. İnsülin Reseptör Tayini ve Reseptör Dinamiğinin İncelenmesi. Kitap: Diyabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 1996:67-68
39. Olefsky JM. insülin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981;30:990-95
40. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Mechanism and significance of insülin resistance in non-insülin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981;30:990-5
41. Caro JF, Ittoop O, Popries WJ et al. Study on the mechanism of insülin resistance in the liver from humans with non-insülin dependent diabetes. insülin action and blnding in isolated hepatocytes, insülin receptor structure and kinase activity. *J Clin Invest* 1986;78:249-58
42. Comi RJ, Grunberger G, Gorden P. Relationship of insülin binding and insülin-stimulated tyrosine kinase activity is altered in type II diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:453-62
43. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenberg GR, Olefsky JM. insülin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990;39:250-58
44. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insülin-receptor internationalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38:1579-84
45. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insülin-receptor gene. *Diabetes* 1990;39:129-33
46. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insülin receptor gene in patients with genetic forms of insülin resistance. *J Clin Invest* 1990;86:254-62
47. Olefsky JM, Reaven GM,. insülin binding in diabetes. Relationships with plasma insülin levels and insülin sensitivity. *Diabetes* 1997;26:680-88
48. Arner P, Einarsson K, Ewerth S, Livingstone J. Studies on the human liver insülin receptors in non-insülin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1986;77:1716-18
49. Groop LC, Bonnadonna RC, Del Prato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insülin dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insülin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-15
50. Firth R, Bell P, Rizza R. insülin action in non-insülin dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic and insülin resistance and obesity. *Metabolism* 1987;36:1091-5
51. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-320
52. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insülin receptor kinase activity in non-insülin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988;82:1398-406
53. Maegwa H, Shigeta Y, Egawa K, Kobayshai M. Impaired autophosphorylation of insülin receptors from abdominal skeletal muscles in non-obese subjects with NIDDM. *Diabetes* 1993;40:813-19
54. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insülin receptor kinase in the in vivo insülin dependent diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:471-7
55. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insülin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:S53-5
56. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus.* John Wiley & Sons Ltd. 1997;31:635-89
57. Karşıdağ K. İntraselluler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Kitap: Diyabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 1996:79-86
58. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insülin action: Implications for insülin resistance and diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1999;341:28-257
59. Coffey PJ, Jin J, Woodgett JR. Protein kinase B (c-Akt): A multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation. *Biochem J* 1998;335:1-13
60. Carey JO, Azevedo JL Jr, Morris PG, Pories WJ, Dohn GL. Okadaic acid, vanadate and phenylarsine oxide stimulate 2-deoxyglucose transport in insülin resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 1995;44:682-8
61. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile og NIDDM is fully established in glucose-toler-

- rant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41:1575-86
62. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989;321:337-43
 63. Avogaro A, Toffolo G, Miola M et al. Intracellular lactate and pyruvate interconversion rates increased in muscle tissue of non-insulin dependent diabetic individuals. *J Clin Invest* 1996;98:108-15
 64. Garvey WT. Mechanisms of insulin Signal Transduction. Editor: RA Defronzo, E Ferrannini, H Keen, P Zimmet. International Textbook of Diabetes Mellitus. Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd. England 2004;13:242-244
 65. Emanuelli B, Peraldi P, Filoux C, Sawka-Verhelle D, Hilton D, Van Obberghen E. SOCS-3 is an insulin induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem* 2000;275:15985-91
 66. Kumakura S, Maddux BA, Sung CK. Overexpression of membrane glycoprotein PC-1 can influence insulin action at a postreceptor site. *J Cell Biochem* 1998;3:366-77
 67. Austin RL, Rune A, Bouzakri K, Zierath JR, Krook A siRNA-Mediated Reduction of IKK{beta} Prevents TNF- α -Induced insulin Resistance in Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 2008;28
 68. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*, 2008;94:206-18
 69. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, et al. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol* 1992;263:E79-84
 70. Boden G, Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:391-395
 71. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:216-220.
 72. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during IV insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40:A245
 73. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A, Chang MO and Reaven GM. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1987;30:622-626
 74. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am J Physiol* 1990;259:E736-E750
 75. Zhou Y-P, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994;93:870-6
 76. Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, Chang L, Karin M, Hotamisligil GS. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10741-6
 77. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1986;77:1525-32

METABOLİK SENDROM

ve GENETİK

Dr. Mehmet Ali Ergün

TANIM

Metabolik sendrom (MetS); Tip 2 diyabet (T2DM) ve koroner kalp hastalığına (KKH) doğru ilerleme özelliği taşıyan risk faktörlerini içerir.¹ MetS ilk olarak 1988 yılında "sendrom X" olarak tanımlanmıştır, daha sonra bu terimin yerine "Metabolik Sendrom" terimi kullanılmaya başlanmıştır.²⁻⁵ MetS, iç organlarda yağ birikimi, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz toleransında bozukluk ile karakterizedir.⁶ Obez ya da insülin direnci olan kişilerde, kardiyovasküler risk faktörleri bir araya gelince MetS ortaya çıkar. Bu terim, santral obezite, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid ve yüksek kan glukoz düzeyleri gibi parametrelerin kombinasyonunu ifade eder. Bu gibi durumlarda, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü tip 2 diyabet gelişimini radikal olarak azaltabilir.⁷ MetS gelişiminde genetik, adipositokinler, mitokondriyal fonksiyonlar kadar çevresel faktörlerin etkisi de önem taşır.⁸⁻⁹ MetS etyolojisinde ayrıca; etnik farklılıklar, yaş, sigara, alkol kullanımı, diyet ve fiziksel aktivite azlığı da sayılabilir.⁹

Cinsiyet

Obezite dikkate alındığında; bazı genetik polimorfizmler cinsiyete özgü olarak etkilidir: Örneğin, peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) genleri, kadın ve erkeklerde obeziteyi farklı şekillerde etkilerler.

Kadınlarda, PPAR α genindeki Pro12Ala ve CAC478CAT polimorfizmlerinin ciddi kilo artışı ve yağ kitlesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir.^{2,10} Adipoz dokudan salgılanan inflamatuvar sitokinler ve hormonlar (leptin, rezistin ve insülin); vazodilatasyonda bozulmaya, damar sertliğinde artışa ve endotel fonksiyonunda bozulmaya yol açar.⁵

Gen ve cinsiyet arasındaki ilişki MetS gelişimi açısından dikkate alındığında; vücut kitlesi, insülin direnci ve dislipidemi etyolojisinde önemli faktörlerdir. Ayrıca cinsiyet hormonu farklılıkları da dikkate alınmalıdır.¹¹

HyperGEN isimli bir çalışmada, 1348 erkek ve 2035 kadın üzerinde vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ yüzdesini etkileyen genler, genom düzeyinde taranmıştır. Bu çalışmada, genotip ve etnik özellikler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kadınlarda 12. kromozomun uzun kolunda (12q24.3-12q24.32) ve erkeklerde 15. kromozomun uzun kolundaki (15q25.3) bölgelerde, vücut yağ yüzdesi ile ilgili lokuslar saptanmıştır. VKİ ile ilgili lokusların ise erkeklerde 3. kromozom üzerinde geniş bir bölgeyi içerdiği belirlenmiştir. Erkek ve kadınları içeren genel toplum dikkate alındığında ise, 3. kromozom ile 12q bölgelerindeki lokusların VKİ ile ilişkili bulunduğu saptanmıştır.¹²

Cinsiyet farklılıkları ve vücut yağları ile diyabet benzeri durumların kalıtsal özellikleri bildirilmiştir.¹¹

Yapılan bir araştırmada, LDLR (LDL reseptörü), GBE1 [(glukan (1,4-alfa)-dallanma enzimi 1 (glikojen dallanma enzimi)], IL1R1 (İnterlökin reseptör Tip I), TGFB1, IL6, COL5A2 (Kollajen Tip V, alfa 2), SELE (E-selektin) ve LIPC (Hepatik lipaz) genlerindeki polimorfizmlerin, MetS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, THBS1 (Trombospondin I), ACAT2 (asetil-Koenzim A asetiltransferaz 2), ITGB3 (Integrin beta 3), F2 (protrombin), SELP (P-selektin) ve LRPAP1 (LDL ilgili proteinle ilişkili protein 1) gibi genlerin kadınlarda MetS ile ilişkili olduğu bulunurken, sadece PRCP [prolilkarboksipeptidaz (angiotensinaz C)] geninin belirgin şekilde erkeklerle ilgili olduğu saptanmıştır.¹³

Östrojen reseptör polimorfizmlerinin kadınlarda miyokard enfarktüsü, adipozite ve atorvastatine HDL-kolesterol cevabıyla ilişkisi bildirilmiştir. Ayrıca APOE ve SCARB1 genlerinin erkek ve kadınlardaki polimorfizmlerinin, HDL-kolesterol üzerine etkileri bulunmuştur. MetS ile ilgili bir başka gen, X'e bağlı geçiş gösteren androjen reseptör (AR) genidir. Xq11-12 yerleşiktir ve bu genin polimorfizmlerinin erkekte vücut yağ kitlesi, lipid profilleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır.¹¹ AR geninin 1. eksonundaki CAG (glutamin) tekrarları genin transkripsiyonel aktivitesiyle ters orantılıdır. Erkeklerde CAG > 22 olanlarda yağsız kitlenin, CAG tekrarı az olanlara göre fazla olduğu bulunmuştur.¹⁴

Çevre

MetS'yi oluşturan bileşenlerin kalıtılabilir olması, genetik etkinin önemini göstermiştir. Ayrıca sistolik kan basıncı ile bel çevresi, sistolik kan basıncı ile glukoz düzeyi, HDL ile bel çevresi, ALT (alanin aminotransferaz) ile bel çevresi ve trigliserid (TG) ile ALT arasındaki ilişkiler, pleitropinin rolünü ortaya koymuştur.¹⁵

İnsülin genindeki VNTR III allelini homozigot olarak taşıyanlarda, VNTR I allelini homozigot ya da heterozigot taşıyanlara göre kilo ve yağ kitlelerinde artış belirlenmiştir. Bu nedenle, bu genotipin obezite ve insülin direncine yol açan gen-çevre ilişkisinde önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁻¹⁷

MetS'nin özellikle lipid, vücut yağ, insülin ve glukoz düzeyleri ile kan basıncı dikkate alındığında kalıtsal bir yönü vardır. Ayrıca, bu faktörlerin çok genli kalıtım özelliklerini taşıdıkları belirlenmiştir. Genetik haritalama yöntemlerinin kullanılması spesifik genler bulunmasına yardımcı olacaktır.¹⁸

İkiz Çalışmaları

İkiz ve aile çalışmaları ailesel yığılımı göstermiş ve ebeveynlerinden birisinde insülin direnci sendromu olan çocuklarda, ebeveynleri sağlıklı olanlara göre insülin direncinde artış ve obezite olduğu saptanmıştır.¹⁹

İkiz çalışmalarında, MetS geçişleri araştırılmıştır. MetS'nin kalıtsal geçişinde genlerin cinsiyetle olan ilişkileri bildirilmiştir. GenomEUtwin isimli projede; 8 farklı ülkede 37.000 ikiz çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, VKİ'deki değişkenlik dikkate alındığında kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu ve bunun cinsiyete özgü genlerle açıklanabileceği bildirilmiştir.²⁰

Glukoz intoleransı, obezite ve düşük HDL-kolesterol için konkordans oranları, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksektir. Bu da genetik etkiyi göstermektedir. Ancak bel kalça oranı, açlık insülin ve TG düzeyleri için kalıtsallık oranlarının düşük olması, çevresel etkinin güçlü olduğunu ortaya koymuştur. Erkek ikizler, dişi ikizlerle karşılaştırıldığında; glukoz intoleransı ve sistolik kan basıncı üzerine güçlü ve düşük HDL-kolesterol ve diyastolik kan basıncı düzeyleri üzerine ise zayıf

genetik etkinin olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde multifaktöriyel etkiyle birlikte cinsiyetin etkisi de vurgulanmıştır.²¹

Farklı yaş gruplarındaki ikizlerde, sistolik ve diyastolik kan basınçları üzerinde genetik ve çevrenin etkileri üzerinde kalıtsallığın rolünün olduğu saptanırken, cinsiyetler arasında ise bir farklılık saptanmamıştır.²²

Moleküler Mekanizmalar

Beta adrenerjik reseptörler üzerinden uyarım yapıldığında, bağlı olduğu adenilat siklaz G-proteini yardımıyla cAMP üretimi artar. Adipoz dokudaki lipid akımı, cAMP'nin hücre içi düzeyine bağlıdır. Bu şekilde protein kinaz A (PKA) ve 5'-cAMP-aktive protein kinaz aktive olur ve adipositlerin lipid damlacıklarını çevreleyen hormona duyarlı lipaz ve perilipini aktive eder. Böylece lipidler serbestleşir.²³

İnsülinin lipolitik etkisi incelendiğinde; insülin reseptörü diğer bir ikincil ulak olan fosfatidil inositol kinazı aktive eder, protein kinaz B-Akt etkisiyle cAMP-PDE3B'yi (fosfodiesteraz 3B) fosforiller ve aktive eder, böylece cAMP'nin yıkımını azaltarak adipozitlerdeki cAMP düzeyini azaltır.²⁴

Yağ asit bağlayıcı proteinler (FABP), sitozolde bulunan şaperonlardır. Adipozit FABP'lerinde mutant olan; (FABP4) aP2 ve (FABP5) mal1 olan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, farelerin diyetle bağlı obeziteden, insülin direncinden, tip 2 diyabetten, hiperkolesterolemik ateroskleroz ve yağlı karaciğer hastalığından korundukları gösterilmiştir. Bu da FABP'lerin MetS üzerindeki etkisini göstermiştir.²⁵

Bu çalışmalar leptinden yoksun farelerle kombine olarak yapıldığında; vücut ağırlığında azalma ve artmış kas cAMP aktivitesinin leptin bağımlı olduğu, ancak sistemik insülin duyarlılığı ve karaciğer yağlanması korunanın ise leptinle ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir.²⁶

Obezitede inflamasyonun rolünü anlamak önemlidir. Bazı genetik polimorfizmlerin inflamasyona bağlı insülin direncine eğilim oluşturabileceği bildirilmiştir. Diyabet ile TNF- α ve IL-6 genlerinin promotör bölgelerindeki polimorfizmler arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. En önemli bulunan ilişki, PPAR γ geniyle ilgilidir. Bu gen, transkripsiyon faktörü olup anti inflamatuvar etkileri vardır. Benzer şekilde; FABP, JNK, IKK, ya da endoplazmik retikulum stres yollarındaki varyasyonları inflamasyonu etkileyebilir. PPAR ailesinin üç izotipi vardır: PPAR α , PPAR δ ve PPAR γ . PPAR α ve PPAR δ , oksidatif lipid metabolizmasını uyarırken; PPAR γ ise anabolik yollarla lipidlerin hücre içinde parçalanmalarında rol oynar. PPAR γ aktivasyonu, NFkB'yi inhibe eder ve adipoz dokudaki lipid saklayıcı genlerin ekspresyonunu artırır.²⁷⁻²⁹

Adiponektin, karaciğerde ve iskelet kasında insülin duyarlılığını artırır ve aterosklerozu azaltır. Farede karaciğerde yağlanmayı ve karaciğer fibrozisini azalttığı bildirilmiştir. Adiponektin plazma düzeyleri MetS'nin şu bileşenleri ile ilişkilidir: İnsülin duyarlılığı, glukoz dengesi, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi. Adiponektin (ADIPOQ) geni 3q27'de yerleşiktir.³¹

Perilipin, adipozitler içinden izole edilen majör bir fosfoproteindir.³¹ Perilipin geni (PLIN), nötral yağların hidrolizinde kritik bir rol oynar. PLIN geni 15q26 yerleşmiştir.³²

Genetik Faktörler

Genetik haritalama yöntemleri kullanılarak 2209 kişide yapılan araştırma sonucunda; 3q27 bölgesinin MetS'nin altı özelliğiyle ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu özellikler; ağırlık, bel çevresi, leptin, insülin, insülin/glukoz oranı ve kalça çevresi olarak sayılabilir. Ayrıca, 17p12 bölgesinin plazma leptin seviyeleriyle kuvvetli olarak ilişkili olduğu da saptanmıştır.³³⁻³⁴

Diğer bir çalışmada, mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) genindeki I128T polimorfizmi 716 Alman erkek üzerinde araştırılmıştır. Bu gen, 4q22-q24 bölgesine yerleşiktir. T128 allelinin; düşük postprandiyal insülin seviyesi, düşük diyastolik kan basıncı, bozuk glukoz metabolizması ve tip 2 diyabet sıklığında azalma ile arasında belirgin ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde T128 allelinin, bozuk glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve diğer MetS bileşenlerine karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür.³⁵

PPAR α gen polimorfizmiyle ilgili 632 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada; V162L polimorfizmindeki V162 allelinin abdominal obezite, TG yüksekliği, yüksek plazma ApoB, düşük LDL seviyesi gibi MetS bileşenleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.³⁶

MetS ve FABP4 geni ile ilgili çalışmalarda, insanlardaki FABP4 genindeki varyasyonlar incelenmiş ve T-87C polimorfizmini taşıyanlarda koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet riskinde azalma olduğu bildirilmiştir. Farelerde de yağ asit bağlayıcı protein olan aP2 eksikliğinde obeziteye bağlı insülin direnci ve tip 2 diyabet dirençli oldukları ve TG düzeylerinin düşük olduğu, ayrıca ateroskleroza karşı korundukları bildirilmiştir. Bu şekilde insanlarda aynen hayvan modellerinde olduğu gibi bir metabolik durum ortaya çıkmaktadır.³⁷

Adiponektin serum seviyeleri kullanılarak yapılan Kuzey Avrupa'da haritalama çalışmalarında 5. ve 14. kromozomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Diyabetik olmayan Pima Hintlileriyle ilgili yapılan çalışmalarda ise; 9p bölgesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, Çinlilerde 15. kromozom ve Japonlarda ise 18. kromozomlarla olan ilişki belirtilmiştir. İspanyollarla ilgili yapılan çalışmada ise 11q23.2-11q24.2 bölgeleriyle yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, obeziteyle ilgili olabilecek diğer bölgelerin ise 2, 3, 9, 10, 17

ve 20. kromozomlar üzerinde olduğu bildirilmiştir.³⁸⁻⁴¹

ADIPOQ geni ve adiponektin düzeyleri ile SNP276 ve SNP45 bölgeleri arasında ilişkiler araştırılmıştır. İspanyol ve Japon toplumlarında yapılan araştırmalar, ADIPOQ geninin SNP276 bölgesinde G alleli taşıyanlarda, düşük adiponektin seviyeleri ve bozuk glukoz tolerans testi olduğu saptanmıştır. ADIPOQ geni SNP45 bölgesinde G alleli taşıyanlarda ise bozuk glukoz testine yol açarken, adiponektin seviyelerinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Buna benzer olarak, İspanyol, Japon ve Alman toplumlarında G allelinin obeziteyle ilişkisi bulunmadığı bildirilmiştir.⁴²

PPAR γ , adiponektin düzeyini etkiler. P467L and V290M mutasyonları ciddi hiperinsülinemi sendromuna yol açar. Bu gende karşılaşılan diğer bir mutasyon ise Pro12Ala polimorfizmidir.⁴³ Heterozigot olarak PPAR knockout farelerin yüksek yağ içeren diyetle bağlı obezite, adiposit hipertrofi ve insülin direncinden korundukları bildirilmiştir.³⁰

PPAR γ için yapılan hayvan modellerinde, PPAR γ 'nın adipoz dokunun gelişimi ve devamlılığında önemli olduğu belirtilmiştir. PPAR γ mutasyonları insanlarda insülin direncine yol açarken, farelerde insülin duyarsızlığının ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. Bu anlamda, PPAR γ , MetS için anahtar bir role sahiptir. Ayrıca, insülin direncinin MetS'deki anahtar rolü de giderek sorgulanmaya başlanmıştır.⁴⁴

Perilipinin, obezite ve tip 2 diyabet yatkınlığı ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Perilipin geni (PLIN), PLIN knock-out fare çalışmalarında zayıf, bazal lipolizin artışı, leptin üretiminde artış, diyetle bağlı obezite gelişimine direnç belirlenmiştir. Ayrıca glukoz intoleransı ve periferik insülin direnci gözlenmiştir. Leptin direncine bağlı obeziteyi hayvan modelinde geri çevirdiği bildirilmiştir.^{32,45}

PLIN gen polimorfizmlerinin, obezite, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığıyla ilişkisi araştırılmıştır. İspanyol popülasyonunda PLIN1: 6209T>C ve PLIN4: 11482G>A polimorfizmlerinin, kadınlarda düşük VKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur. PLIN4, düşük bel-kalça oranı, plazma glukoz düzeyi ve TG ile belirgin şekilde ilişkili bulunurken, PLIN1 ve PLIN4 polimorfizmlerinin ise, kadınlarda düşük obezite riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır.⁴⁶

Ayrıca, PLIN4:11482G>A polimorfizminin, düşük kalorili diyetle zayıflamada önemli olduğu bildirilmiştir.⁴⁷ PLIN 10076C>G, 10171A> T, 11482G>A ve 14995A>T polimorfizmlerinin, serbest yağ asit düzeyleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.⁴⁸ Başka bir çalışmada; PLIN 13041A >G, ve 14995A>T polimorfizmlerinin vücut yağ oranıyla ve bel çevresiyle belirgin olarak ilişkili olduğu saptanmıştır.⁴⁹⁻⁵⁰

PLIN 11482G/A ve 14995A/T polimorfizmlerinin; diyetdeki doymuş yağ asitleri/karbonhidrat oranı ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi düzenlediği saptanmıştır.⁵¹

Türk kadınlarında, lipoprotein lipaz (LPL) X447 alleli taşıyanların, taşımayanlara göre yüksek HDL-C, LDL-C, total kolesterol ve düşük açlık kan glukozu içerdikleri ve bu şekilde MetS gelişmesine karşı korundukları bildirilmiştir. Erkeklerde ise buna benzer belirgin bir ilişki gösterilememiştir.⁵²

Apolipoprotein E (ApoE) gen polimorfizmleri içinde en sık Cys112Arg ve Arg158Cys polimorfizmleri saptanır: ApoE2 (Cys112, Cys158), ApoE3 (Cys112, Arg158) ve ApoE4 (Arg112, Arg158). Bu konuda yapılan bir çalışmada, MetS olan kişilerde E4 taşıyıcı sıklığının fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu fenotipin (ApoE4) HDL dışı partiküllerdeki konformasyonel değişiklikleri artırarak ApoC-III birikimini artırdığı ya da katabolizmasını azaltmakta olduğu ileri sürülmüştür.⁵³

Apolipoprotein A5 (ApoA5) geni artmış TG seviyeleri ve hiperinsülinemiyle ilişkilidir. MetS hastalarında, -1131C allelinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Özellikle yüksek TG seviyeleriyle olan ilişkisinin etken olabileceği, ayrıca, ApoCIII C-482T varyantının insülin direncinde rol oynayarak MetS'ye yol açabileceği belirtilmiştir.⁵⁴

APOC3 geni, TG yüksekliği ile ilişkilidir ve -455T>C polimorfizminin, iki kat artmış MetS riskine yol açtığı meta analizlerde bildirilmiştir. Bu şekilde TG metabolizmasıyla ilgili faktörlerin MetS gelişimi için önem taşıdığı gösterilmiştir.⁵⁵

Kortikosteroid bağlayıcı globulin geninin (CBG) ürünü olan protein düzeyleri insülin direnci olan kişilerde azalır ve ayrıca kilo kaybıyla bu düzeylerin düştüğü bildirilmiştir. CBG gen polimorfizminin glukokortikoid duyarlılığında artışa yol açtığı belirlenmiştir.⁵⁶

Finlandiya toplumu üzerinde yapılan bir çalışmada; β_2 -adrenerjik reseptör (ADRB2), β_3 -adrenerjik reseptör (ADRB3), tümör nekroz faktör α (TNF), interlökin-6 (IL6), insülin-benzeri büyüme faktörü 1 reseptör (IGF1R), hepatik lipaz (LIPC), leptin reseptör (LEPR) ve ghrelin (GHRL) genleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, bu genlerin glukoz toleransı bozuk olanlarda tip 2 diyabet gelişmesiyle ilişkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Ancak, GHRL geninde Leu72Met polimorfizminin kilo ve bel çevresiyle ilgili olduğu ve -501A/C polimorfizminin ise HDL-kolesterol seviyesi üzerine etkili olduğu ve LEPR genindeki Lys109Arg polimorfizminin ise kan basıncında etkisi olabileceği saptanmıştır. Glukoz tolerans testi bozuk kişilerde bu şekildeki genetik değişikliklerin MetS gelişimine etkisi olabileceği belirtilmiştir.⁵⁷

Stearoil-CoA desaturaz (delta-9-desaturaz) enzimini kodlayan gen (SCD) aktivitesi, obezite ve karaciğer ya da çizgili kasta yağ birikmesiyle karakterizedir. Bu enzim

aktivitesi düşük olan hayvanlarda, TG, kolesterol esterlerinde, VLDL ve LDL seviyelerinde düşüklük saptanmış ve bu hayvanların diyetle ilgili karaciğer yağlanmasına karşı dirençli oldukları saptanmıştır. SCD geninin aktivitesindeki artışın obezite ve MetS gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir.⁵⁸⁻⁶¹

Hayvan Deneyleri

MetS ile fare ve rat modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda saptanan lokuslar insan araştırmaları için kesin bilgi verici olmamıştır. Bu çalışmalarda, cinsiyete özgü farklılıklar dikkate alınmamıştır. Dişi hayvanların cinsiyet hormonlarındaki döngüsel değişikliklerin kontrolü zor olduğu için genellikle erkek hayvanlar tercih edilmiştir.¹¹

W(istar) O (ttaw) K(arlsburg) W ratlarıyla yapılan çalışmada, erkek veya dişi ratlarda kilo, VKİ, adipozite indeksi ve serum insülin ilgili lokusların 1. ve 5. kromozomların üzerinde olduğu; serum trigliseridleriyle ilgili lokusların 4 7 11 ve 16. kromozomların üzerinde olduğu; serum total kolesterol ve HDL-kolesterol ile ilgili lokusların 3, 4, 5, 10 ve 17. kromozomlar üzerinde olduğu ve serum leptiniyle ilgili lokusların 8. ve 16. kromozomların üzerinde olduğu kan glukozu ve glukoz toleransıyla ilgili lokusların ise 3, 4 ve 17. kromozomların üzerinde olduğu bildirilmiştir. Erkek ve dişi ratlar birlikte değerlendirildiğinde ise kilo ile ilgili lokusların sadece 1. kromozomun üzerinde olduğu ve serum total kolesterol ile ilgili lokusların ise 3. ve 10. kromozomlar üzerinde olduğu bulunmuştur. Bu şekilde cinsiyete bağımlı ve bağımsız lokusların varlığı bildirilmiştir.⁶⁰

SM/J ve A/J fareleriyle yapılan bir çalışmada; insülin lokuslarının 6. ve 8. kromozomların üzerinde olduğu, TG ile ilgili lokusların 4, 8, 9, 11, 12 ve 19. kromozomların üzerinde olduğu; total kolesterolle ilgili lo-

kusların 1, 3, 4, 14, 17 ve 19. kromozomların üzerinde olduğu, fosfolipidlerle ilgili lokusların 2, 3, 4, 6, 8, 10 ve 19. kromozomların üzerinde olduğu bulunmuştur. Erkek farelerde spesifik olarak fosfolipide ait lokusların 2 ve 6. kromozomların üzerinde olduğu ve insüline ait lokusların ise 8. kromozomun üzerinde olduğu belirlenirken, dişi farelerde spesifik olarak total kolesterole ait lokusların 4, 14 ve 17. kromozomların üzerinde, TG ilgili lokusların 9. kromozomun üzerinde ve fosfolipidle ilgili lokusların 4. kromozomun üzerinde olduğu saptanmıştır.⁶¹ SM/J ve NZB/BINJ fareler üzerindeki çalışmalarda, dişi farelerde HDL ile ilgili lokusların 6, 10, 15 ve 19. kromozomların üzerinde ve erkek farelerde ise 17. kromozomun üzerinde olduğu bildirilmiştir.⁶²

Serotonin-transporter genindeki (Slc6a4) mutasyonlar fare modellerinde çalışılmıştır. Fenotipik değişiklikler içinde geç ortaya çıkan obezite, tip 2 diyabet, dislipidemiye bağlı olarak MetS saptanmıştır.⁶³

Bir diğer araştırmada; 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1(Hsd11b1)'i aşırı üreten transgenik farelerde yüksek yağlı diyetle beslenme sonucu obezitenin geliştiği, insüline dirençli diyabet, hiperlipidemi olduğu bildirilmiştir.⁶⁴ 11,-HSD1 düzeylerinde azalmanın adipositler içindeki glukokortikoid düzeylerini düzenleyerek obezite gelişimini önlediği bildirilmiştir. Bu amaçla, Hsd11b1 knock-out fare modellerinde diyetle ilgili obeziteye dirençli oldukları saptanmıştır. Bu enzimin düzeylerinde artışın ise MetS'ye yol açtığı bildirilmiştir.⁶⁵

İnsanlarda bulunan NEIL1 geni, purin ve pirimidinlerin baz eksizyon tamirinde önemli olan ve E. Coli'nin endonükleaz VII-I enzimine homologdur. Neil1 geni knock-out farelerde yapılan araştırmada, erkek farelerde ciddi obezite gelişirken dişi farelerin orta derecede kilolu olduğu saptanmıştır. Mutant farelerde, MetS'li insanlara benzer şekilde dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı ve hiperinsülinemi saptanmıştır. Ay-

rıca, bu farelerde, mitokondriyal DNA'da ciddi hasar ve delesyonlar saptanmıştır. Bu şekilde, insanlarda NEIL1 geni MetS'den korunma için önemli role sahip olabilir.⁶⁶

Farelerde, leptin geni ya da leptin reseptör geni mutant olan C57BL/6 ve insülin reseptör substrat 2 mutant olan 129S6 fare soyları ile yapılan haritalama çalışmaları sonucunda hiperinsülinemi veya insülin direncini kontrol eden genlerin 14. kromozom üzerinde yerleşik olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

Adiponektin knockout farelerde AMP-aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesinde azalma, açlıkta yağ tüketiminde artış ayrıca, azalmış beslenme ve yüksek yağlı diyetle bağlı obeziteden korunma gözlenmiştir.⁶⁸

Epigenetik

Ateroskleroz, tip 2 diyabe ve yaşlanma ile olan ilişkileri dışında MetS ile ilgili epigenetik mekanizmaların ilişkisi net değildir. DNA düzeyinde metilasyon hataları sonucu ortaya çıkan hipometilasyonun düşük S-adenozilmetiyonine yol açabileceği ve bu şekilde etkilerin zamanla birikerek MetS'ye yol açabileceği bildirilmiştir. İmprint genlerin MetS ile ilgisi olabileceği düşünülmektedir. İmprint genler plasentada besinlerin sağlanmasını kontrol eder ve gerek fetüste dokuların büyümesini düzenler, gerekse postnatal gelişim ve metabolizma üzerine uzun süreli etkileri vardır. GNAS (G-protein alfa alt ünitesi), maternal alleli özellikle gonadlar, hipofiz, tiroid, böbrek proksimal tübül ve adipoz dokularında; paternal allel ise kahverengi yağ dokusunda eksprese edilir ve enerji metabolizmasında farklı etkiler yaptıkları bildirilmiştir. Bu konuda epigenomik çalışmaların yardımıyla obezite ve ilişkili hastalıkların anlaşılması mümkün olacaktır.^{69,70}

Mitokondriyal Faktörler

Mitokondriyal DNA (MtDNA), maternal olarak geçiş gösterir ve 16.6 kb bir uzunluğa

sahiptir. Adipositlerdeki hipoksinin MetS gelişiminde önemli olduğu bildirilmiştir. MtDNA tarafından kodlanan tRNA geninde ortaya çıkan 3243A>G mutasyonu, heteroplazmik özellik gösterir ve diyabet hastaların %0.2-2'sinde saptanır. Bu mutasyonu taşıyanlarda, düşük VKİ, kas sitoplazmalarında TG birikimi, hepatosteatoz saptanmıştır. MtDNA'daki mutasyonlar diyabet gelişimi için önem taşır. Mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri yağ asit metabolizmasını etkileyebilir ve adipositlerdeki triaçilgliserol depolanmasını etkiler. Sonuç olarak, yağ asitleri dolaşıma karışarak tip 2 diyabe gelişimine katkıda bulunabilir.⁷¹

Gen Tedavisi

MetS'nin sıklığı toplumda giderek artmaktadır. Özellikle enerjiden zengin yiyecekler ve sedanter yaşam, obezite ve beraberinde MetS gelişme riskini artırmaktadır. Gen tedavisi, konjenital ya da akkiz hastalıkların tedavilerinde hücre içine gen transfer edilmesidir.⁷²

Leptin geni ya da reseptörlerinin insan ve kemirgenlerde eksikliği aşırı yemek yeme ve obeziteye yol açmaktadır.⁷² Leptin reseptör geni olmayan ratlara yapılan gen tedavisi sonucunda leptin reseptör ekspresyonu saptanmış ve buna bağlı olarak yemek yemede azalma, enerji harcanmasında artış gibi konularında etki saptanmıştır.⁷³ Leptin gen tedavisi uygulanan adult ratlarda yaşa bağlı vücut ağırlığında artış ve adipositeyi önlediği saptanmıştır. Ayrıca, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda obezite önlenmiştir. Gen ekspresyonu ile enerji harcanmasında artış gözlenirken, ayrıca yiyecek almında da azalma saptanmıştır. Bu tedavi ayrıca insülin, TG ve serbest yağ asitlerini düşürmüştür.⁷⁴

Lösemi inhibitör faktörün (LIF), iştah ve kilo almayı azalttığı bildirilmiştir. Bu amaçla uygulanan LIF gen tedavisi sonrası ratlarda, yemek yemede, adipozitede azalma

ile kilo kaybı saptanmıştır. Ancak, leptin gen tedavisinden farklı olarak, LIF gen tedavisi ile elde edilen kilo kaybının iştah azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir.⁷²

Gen tedavisinde başka bir yöntem olan RNA interferans, bir gen ekspresyonunu inhibe etmeyi amaçlar ve MetS'yi tedavi amacıyla bu yolaktaki genlerin inhibisyonunda kullanılabilecek diğer bir yöntemdir.⁷⁵

SONUÇ

Metabolik sendrom, santral obezite, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid ve yüksek kan glukoz düzeyleri gibi parametrelerin kombinasyonundan oluşmaktadır ve bu sendromun ortaya çıkmasında temel olarak genetik ve çevresel faktörler önem taşımaktadır. Ayrıca, ek olarak cinsiyet, etnik özellikler, epigenetik ve mitokondriyal faktörler de dikkate alınmalıdır. DNA çip teknolojilerinin yaygın kullanımına geçmesiyle birlikte toplum taramaları MetS ile ilgili olabilecek çeşitli genlerin tanımlanmalarına olanak sağlamıştır. Diğer taraftan, hayvan modellerinde başarıyla uygulanan gen tedavisi çalışmalarının, önümüzdeki yıllarda insanların tedavisi için de kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pi-Sunyer X. The metabolic syndrome: how to approach differing definitions. *Med Clin North Am.* 2007;91(6):1025-40
2. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med.* 2007;Suppl B:S162-77
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37(12):1595-607. Review
4. Chia DJ, Boston BA. Childhood obesity and the metabolic syndrome. *Adv Pediatr.* 2006;53:23-53
5. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A.* 2007;143(24):3016-34
6. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2007;91(6):1063-77
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; Suppl 2:E1-40
8. Eisenmann JC. Aerobic fitness, fatness and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1723-9
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):427-36
10. Valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamäki J, Rissanen A, Deeb SS, Auwerx J, Uusitupa M, Laakso M. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3708-12
11. McCarthy JJ. Gene by sex interaction in the etiology of coronary heart disease and the preceding metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007;17,153-161
12. Lewis CE, North KE, Arnett D, Borecki IB, Coon H, Ellison RC, Hunt SC, Oberman A, Rich SS, Province MA, Miller MB. Sex-specific findings from a genome-wide linkage analysis of human fatness in non-Hispanic whites and African Americans: the HyperGEN study. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29(6):639-49
13. McCarthy JJ, Meyer J, Moliterno DJ, Newby LK, Rogers WJ, Topol EJ. Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients. *Hum Genet* 2003;114(1):87-98
14. Walsh S, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Metter EJ, Hurley BF, et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J Appl Physiol* 2005;98(1):132e7

15. Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, Bastarrachea R, Smith EO. Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr Res*. 2005; 58(6):1243-8.
16. Thorsby PM, Berg JP, Birkeland KI. Insulin gene variable number of tandem repeats is associated with increased fat mass during adolescence in non-obese girls. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(2):163-8
17. Misra A, Khurana L, Vikram NK, Goel A, Wasir JS. Metabolic syndrome in children: current issues and South Asian perspective. *Nutrition* 2007; 23: 895-910
18. Austin MA, Edwards KL, McNeely MJ, Chandler WL, Leonetti DL, Talmud PJ, et al. Heritability of multivariate factors of the metabolic syndrome in nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes* 2004;53 (4):1166-9
19. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care*. 2004; 27(3):775-80
20. Schousboe K, Willemssen G, Kyvik KO, Mortensen J, Boomsma DI, Cornes BK, et al. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Res*. 2003;6(5):409-21
21. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001;44(5):537-43
22. Hottenga JJ, Boomsma DI, Kupper N, Posthuma D, Snieider H, Willemssen G, de Geus EJ. Heritability and stability of resting blood pressure. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8(5):499-508
23. Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 6): 1120e4
24. Karpe F, Tan GD. Adipose tissue function in the insulin resistance syndrome. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1045-8
25. Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, Furuhashi M, Uysal KT, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab*. 2005;1(2):107-19
26. Cao H, Maeda K, Gorgun CZ, Kim HJ, Park SY, Shulman GI, Kim JK, Hotamisligil GS. Regulation of metabolic responses by adipocyte/macrophage Fatty Acid-binding proteins in leptin-deficient mice. *Diabetes*. 2006;55(7):1915-22
27. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006; 116(3):581-9
28. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115 (5):1111e9
29. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(2):125-39
30. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005; 26(3):439-51
31. Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Barber T, Coxey RA, Takeda T, Rondinone CM, Theodorakis JL, Greenberg AS, Londos C. Perilipin is located on the surface layer of intracellular lipid droplets in adipocytes. *J Lipid Res* 1995;36(6):1211-26
32. Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Roush DL, Zee JV, Gavrilova O, Reitman ML, Deng CX, Li C, Kimmel AR, Londos C. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (11):6494-9
33. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, Marks JA, Krakower GR, Jacob HJ, Weber J, Martin L, Blangero J, Comuzzie AG. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(26):14478-83
34. Francke S, Manraj M, Lacquemant C, Lecoeur C, Leprêtre F, Passa P, Hebe A, Corset L, Yan SL, Lahmidi S, Jankee S, Gunness TK, Ramjuttun US, Balgobin V, Dina C, Froguel P. A genome-wide scan for coronary heart disease suggests in Indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27. *Hum Mol Genet*. 2001;10 (24):2751-65.
35. Rubin D, Helwig U, Pfeuffer M, Schreiber S, Boeing H, Fisher E, Pfeiffer A, Freitag-Wolf S, Foelsch UR, Doering F, Schrezenmeier J. A common functional exon polymorphism in the microsomal triglyceride transfer protein gene is associated with type 2 diabetes, impaired glucose metabolism and insulin levels. *J Hum Genet*. 2006;51(6):567-74

36. Robitaille J, Brouillette C, Houde A, Lemieux S, Pérusse L, Tchernof A, Gaudet D, Vohl MC. Association between the PPARalpha-L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet*. 2004;49(9):482-9
37. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, Hotamisligil GS. A genetic variant at the fatty acidbinding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(18):6970e5
38. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, Maas D, Takahashi M, Kihara S, Tanaka S, Matsuzawa Y, Blangero J, Cohen D, Kissebah A. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4321-5
39. Lindsay RS, Funahashi T, Krakoff J, Matsuzawa Y, Tanaka S, Kobes S, Bennett PH, Tataranni PA, Knowler WC, Hanson RL. Genome-wide linkage analysis of serum adiponectin in the Pima Indian population. *Diabetes* 2003;52(9):2419-25
40. Chuang LM, Chiu YF, Sheu WH, Hung YJ, Ho LT, Grove J, Rodriguez B, Quertermous T, Chen YD, Hsiung CA, Tai TY; Stanford Asia-Pacific Program of Hypertension and Insulin Resistance Study Group. Biethnic comparisons of autosomal genomic scan for loci linked to plasma adiponectin in populations of Chinese and Japanese origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5772-8
41. Tejero ME, Cai G, Göring HH, Diego V, Cole SA, Bacino CA, Butte NF, Comuzzie AG. Linkage analysis of circulating levels of adiponectin in hispanic children. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(3):535-42
42. González-Sánchez JL, Zabena CA, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Pérez-Barba M, Laakso M, Serrano-Ríos M. An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance. *Obes Res* 2005;13(5):807-12
43. Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med* 2006;84(2):112e21
44. Gray SL, Dalla Nora E, Vidal-Puig AJ. Mouse models of PPAR-gamma deficiency: dissecting PPAR-gamma's role in metabolic homeostasis. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 5):1053-8
45. Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, Quast MJ, Gorenstein D, Chen KH, Chan L. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in Lepr(db/db) mice. *Nat Genet* 2000;26(4):474e9
46. Qi L, Corella D, Sorlí JV, Portolés O, Shen H, Coltell O, Godoy D, Greenberg AS, Ordovas JM. Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. *Clin Genet* 2004;66(4):299-310
47. Corella D, Qi L, Sorlí JV, Godoy D, Portolés O, Coltell O, Greenberg AS, Ordovas JM. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5121-6
48. Jang Y, Kim OY, Lee JH, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Park S, Cho H, Lee JE, Ordovas JM. Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(11):1601-8
49. Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, Greenberg AS, Tregouet DA, Corella D, Ordovas JM. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. *Obes Res* 2004;12(11):1758-65
50. Qi L, Tai ES, Tan CE, Shen H, Chew SK, Greenberg AS, Corella D, Ordovas JM. Intragenic linkage disequilibrium structure of the human perilipin gene (PLIN) and haplotype association with increased obesity risk in a multiethnic Asian population. *J Mol Med* 2005;83(6):448-56
51. Corella D, Qi L, Tai ES, Deurenberg-Yap M, Tan CE, Chew SK, et al. Perilipin gene variation determines higher susceptibility to insulin resistance in Asian women when consuming a high-saturated fat, low carbohydrate diet. *Diabetes Care* 2006;29(6):1313e9
52. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humpries SE, Acharya J, Hergenc G, Coban N, Can G, Erginel-Unaltuna N. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta*. 2007;383(1-2):110-5
53. Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, Trabetti E, Girelli D, Pizzolo F, Friso S, Pignatti PF, Cor-

- rocher R. ApoE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism, ApoC-III/ApoE ratio and metabolic syndrome. *Clin Exp Med*. 2007;7(4):164-72
54. Maász A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohás M, Markó L, Csöngéi V, Faragó B, Járomi L, Magyari L, Sáfrány E, Sipeky C, Wittmann I, Melegh B. Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(3):243-7
 55. Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregaard P, Anand SS, Yusuf S, Zinman B, Harris SB, Hanley AJ, Connelly PW, Huff MW, Hegele RA. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample. *BMC Med Genet*. 2007;8:80.
 56. Torpy DJ, Ho JT. Corticosteroid-binding globulin gene polymorphisms: clinical implications and links to idiopathic chronic fatigue disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):161-7
 57. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Mager U, Salopuro T, Kubaszek A, Todorova B, Laukkanen O, Lindström J, Eriksson JG, Hämäläinen H, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism*. 2008;57(3):428-36
 58. Soriguer F, Rojo-Martínez G, de Fonseca FR, García-Escobar E, García Fuentes E, Olveira G. Obesity and the metabolic syndrome in Mediterranean countries: a hypothesis related to olive oil. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(10):1260-7
 59. Lam TK, Gutierrez-Juarez R, Pocai A, Bhanot S, Tso P, Schwartz GJ, Rossetti L. Brain glucose metabolism controls the hepatic secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Nat Med*. 2007;13(2):171-80
 60. Kloting I, Kovacs P, van den Brandt J. Sex-specific and sex-independent quantitative trait loci for facets of the metabolic syndrome in WOKW rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(1):150e6.
 61. Anunciado RV, Nishimura M, Mori M, Ishikawa A, Tanaka S, Horio F, Ohno T, Namikawa T. Quantitative trait locus analysis of serum insulin, triglyceride, total cholesterol and phospholipid levels in the (SM/J x A/J)F2 mice. *Exp Anim*. 2003; 52(1):37-42
 62. Korstanje R, Li R, Howard T, Kelmenson P, Marshall J, Paigen B, Churchill G. Influence of sex and diet on quantitative trait loci for HDL cholesterol levels in an SM/J by NZB/BINJ intercross population. *J Lipid Res* 2004;45(5):881e8
 63. Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(2):85-96
 64. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001 ;294(5549):2166-70
 65. Buettner R, Schölmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(4):798-808
 66. Vartanian V, Lowell B, Minko IG, Wood TG, Ceci JD, George S, Ballinger SW, Corless CL, McCullough AK, Lloyd RS. The metabolic syndrome resulting from a knockout of the NEIL1 DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(6):1864-9
 67. Almind K, Kahn CR. Genetic determinants of energy expenditure and insulin resistance in diet-induced obesity in mice. *Diabetes*. 2004;53:3274-85.
 68. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett*. 2008;582(1):74-80
 69. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes*. 2005;54(7):1899-906
 70. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev*. 2007 Nov;8(6):487-502
 71. Maassen JA, 't Hart LM, Ouwens DM. Lessons that can be learned from patients with diabetogenic mutations in mitochondrial DNA: implications for common type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(6):693-7

72. Kalra SP, Kalra PS. Gene-transfer technology: a preventive neurotherapy to curb obesity, ameliorate metabolic syndrome and extend life expectancy. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(10):488-95
73. Keen-Rhinehart E, Kalra SP, Kalra PS. AAV-mediated leptin receptor installation improves energy balance and the reproductive status of obese female Koletsky rats. *Peptides.* 2005;26(12):2567-78
74. Kalra PS, Kalra SP. Obesity and metabolic syndrome: long-term benefits of central leptin gene therapy. *Drugs Today (Barc).* 2002;38(11):745-57
75. Barthel A, Herzig S, Müller HW, Harborth J, Bornstein SR RNA interference-based strategies for metabolic syndrome treatment. *Horm Metab Res.* 2005;37(2):59-62

METABOLİK SENDROM

ve İNFLAMASYON

Dr. Mustafa Kanat

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk faktörlerinin birarada bulunduğu dismetabolik bir süreç olarak tanımlanan metabolik sendromun (insülin direnci sendromu) fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamakla beraber bu tablo için önerilen tanı kriterlerinin ATP III kılavuzu dışında hepsinde [WHO, EGIR, AACE, IDF –(IDF kılavuzunda bel çevresi insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edildiği için zorunlu kriter olarak bel çevresi önerilmiştir)] insülin direnci zorunlu kriter olarak benimsenmiştir.¹⁻⁴ Metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki bu güçlü ilişkiden dolayı konu insülin direnci ve inflamasyon bağlamında ele alınacaktır.

Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde insülin direncinin rolünün bugünkü kadar net bilinmediği bin sekizyüzlü yıllarda yüksek doz salisilat tedavisinin glukozüriyi azalttığı rapor edilmiştir.⁵⁻⁶ Benzer şekilde romatizmal ateş nedeniyle yüksek doz aspirin tedavisi alan diyabetik bir hasta insülin ihtiyacı ortadan kalkacak kadar glisemik iyileşme göstermiştir. Aspirin tedavisinin sonlandırılmasından sonra ise insülin tedavisine tekrar gerek duyulmuştur.⁷ O tarihlerde insülin rezistansı ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki yeteri kadar bilinmediğinden aspirinin inflamasyonun yarattığı insülin direnci üzerinden etkili olduğu yakın zamandaki çalışmalarla ortaya konulmuştur.⁸⁻⁹

Gözlemler fizyolojik koşullarda insülinin antiinflamatuvar etkili bir hormon olduğunu ortaya koymaktadır. İnsülinin inflamasyona aracılık eden nükleer faktör kapaβ (NF-κβ), aktive edici protein-1 (AP-1) gibi birçok proinflamatuvar transkripsiyon faktörünü baskıladığı gösterilmiştir.¹⁰⁻¹¹ İnsülin direncine bağlı olarak insülinin antiinflamatuvar etkinliğinin azalması proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ve bunlarla ilişkili genlerin ekspresyonlarında artışa neden olmaktadır.

İnsülin NF-κβ ekspresyonunu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini, intraselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1), monosit kemotaktik protein-1, AP-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretimlerini baskımlarken inhibitör κβ (I κβ) ekspresyonunu artırır.¹¹⁻¹²

İnsülinin antiinflamatuvar etkinliğine uygun olarak tiazolidindion (TZD) sınıfı insülin duyarlılaştırıcıların glikoz düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkiye de sahip oldukları gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵

Tüm bunlar proinflamatuvar bir sürecin neden insülin rezistansına eşlik ettiğini kolayca izah edebilir. Buna karşın metabolik sendromun fizyopatolojisinde anahtar rolü oynayan insülin direncinin kendisi nereden kaynaklanmaktadır sorusu gündeme gelmektedir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar metabolik sendroma eşlik eden düşük yoğunluklu proinflamatuvar sürecin insülin sinyal iletilisini engellediğini göstermektedir. Yani bir taraftan eşlik eden infla-

matuar süreç insülin direncine neden olurken diğer taraftan insülinin yetersiz etki göstermesinden kaynaklanan antiinflamatuvar etkinlikteki azalma bu süreci beslemektedir.

Adipoz Doku ve Adipokinler

Adipoz doku dinamik bir endokrin doku olup serbest yağ asidi dışında adipokin olarak isimlendirilen ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1), leptin, rezistin ve adiponektini içeren çok sayıda mediatörün salınımından sorumludur. Söz konusu adipokinler iştah üzerine inhibitör etkiden insülin duyarlılığına, inflamasyondan ateroskleroza kadar birçok süreçte etkin rol oynamaktadır. İnsülin direnciyle beraber adipositlerde disfonksiyonel bir tablo ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, rezistin, PAI-1) sentezinde artış olurken antiinflamatuvar etkinlik gösteren sitokin düzeylerinde (adiponektin, IL-10) azalma gözlenir.¹⁶⁻¹⁷ Aşağıda metabolik sendroma eşlik eden inflamatuvar süreçte rol oynayan adiposit kaynaklı mediatörler gözden geçirilmiştir.

Metabolik Sendrom ve İnflamatuvar Markırlar

TNF- α

Obezite insülin direnciyle yakından ilişkilidir. Obezite proinflamatuvar bir süreçle beraberdir ve muhtemelen bu süreç insülin direncini beslemektedir. Bu konuda yapılmış ilk köşe taşı niteliğindeki çalışma Dr. Hotamışlıgil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁶ Bu çalışma hayvan modeli üzerinde yapılmıştır ve en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- α 'nın kaynağı ve insülin direncine etkisi araştırılmıştır. Zayıf (+/?) ve obez (db/db) farelerde dokulardaki TNF- α 'nın ne düzeyde eksprese edildiğini araştırmak için TNF- α mRNA

analizi yapılmıştır. Endojen TNF- α ekspresyonunun sadece adipoz doku ve dalakta yapıldığı; dalaktaki TNF- α ekspresyon düzeyinin zayıf ve obez farelerde benzer olmasına karşın şişman farelerde adipoz dokudaki TNF- α ekspresyonunun çok daha bariz olduğu gösterilmiştir. Hayvan modelinde TNF- α 'nın adipoz doku üzerindeki etkisi araştırıldığında glikoz transportör-4 (GLUT-4) ve adipsin ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. TNF- α ekspresyonunun insülin direnci üzerindeki etkisini anlamak için TNF- α reseptör (TNFR)-immünglobulin G (Ig G) şimerik proteini kullanılarak TNF- α nötralizasyonu sağlanmıştır. Hiperinsülinemik-öglisemik klemptekniği kullanılarak yapılan değerlendirmede TNFR tedavisi alan grupta tedavi almayan gruba göre üç kat daha fazla glikoz ihtiyacı doğmuştur.¹⁸ Bu da göstermektedir ki TNF- α 'nın etkilerinin bloke edilmesi insülin duyarlılığını artırmaktadır. Yani TNF- α insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Diğer yandan obez tip 2 diyabetiklerde human TNF- α nötralizan antikor (CDP571) kullanılarak bunun glikoz homeostasisi üzerine etkisini araştıran dört haftalık bir çalışmada ise insülin duyarlılığında bir azalma gösterilememiştir.¹⁹ Bu, muhtemelen örneklem sayısının yetersiz olmasıyla karakterize tip 2 hata (β) veya tedavi süresinin kısa olması ya da kullanılan dozların yetersizliğine bağlı olabilir. Zira son yapılan çalışmalar Hotamışlıgil'in hayvan modelindeki verilerini doğrular niteliktedir. Bir çalışmada obez bireylerde yüksek TNF- α konsantrasyonunun kilo kaybı ile beraber insülin duyarlılığındaki artışa paralel bir biçimde düştüğü gösterilmiştir.²⁰ Bir başka çalışmada tip 2 diyabetik bireylerde CRP, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.²¹

Metabolik sendroma eşlik eden obezitede nasıl oluyor da proinflamatuvar sitokinler insülinin sinyal iletisini etkiliyor? Bunun moleküler mekanizmaları nasıl yürümekte-

dir sorusuna yanıt aramak için birçok çalışma yapılmıştır. Normalde insülin ve IGF reseptörleri tirozin kinaz ailesine mensuplardır. Bu reseptörlerin kullandığı çok sayıda intraselüler substratlar arasında insülin reseptör substrat ailesine (IRS-1-6) sahip altı adet protein bulunmaktadır. İnsülinin etkisinin gerçekleşmesi IRS proteinlerine ait tirozinin fosforilasyonu aracılığıyla olmaktadır. IRS proteinlerine ait tirozin yerine serin fosforilasyonu insülin sinyal iletilisini engellemektedir. Hem hayvan hem insan modeli üzerindeki çalışmalarda insülin rezistansı olan olgularda insülin sinyal iletilisinin bu basamakta sekteye uğradığı gösterilmiştir.²²⁻²³

Özetle söylemek gerekirse insülin direncinin primer rol oynadığı metabolik sendromda, obezitede, tip 2 diyabette, gestasyonel diyabette ciddi derecede inflamatuvar bir süreç işlemektedir. Bu süreci işleten en önemli mediatörlerden bir tanesinin de yüksek TNF- α düzeyleri olduğu düşünülmektedir.

C- Reaktif Protein (CRP)

Obezite; genetik, diyet, metabolizma ve egzersizin kompleks etkisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve beraberinde sistemik inflamatuvar bir süreçle seyretmektedir. Bu inflamatuvar süreçte rol oynayan diğer bir mediatör de CRP'dir. CRP karaciğerde sentezlenir ve sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesidir.²⁴ Artmış vücut kitle indeksi (BMI) beraberinde CRP düzeylerinde de lineer artışlarla seyretmektedir.²⁵⁻²⁶⁻²⁷ Metabolik sendromda artmış CRP düzeyleri muhtemelen adipoz dokudaki IL-6 sentezindeki artışın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.^{28,29} Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 karaciğerde CRP sentezini uyarır. Obez bireylerde IL-6 ile obezite arasında güçlü bir ilişki söz konusudur.³⁰ IL-6'nın CRP ekspresyonu için esansiyel olması³¹ obezitedeki artmış CRP düzeylerinin yüksek IL-6 düzeylerinin sekonder bir sonucu

olduğunu düşündürmektedir. İnflamasyonun aterosklerozun fizyopatolojisinde çok önemli rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir.³² Obezitede, insülin direncinde ve tip 2 diyabette ateroskleroz artmıştır. Muhtemelen aterosklerozdaki bu artışta rol oynayan proinflamatuvar mediatörlerden bir tanesi de CRP'dir.

Adiponektin

Adiponektin insülin duyarlılığı ve doku inflamasyonunda anahtar rol oynayan bir hormondur ve sadece adipoz doku tarafından eksprese edilir ve yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma verilir. Adipoz doku tarafından sekrete edilen faktörler arasında insülin duyarlılığını artıran en önemli faktördür.³³ Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığında azalmaya, kas dokusunda enerji oksidasyonunda artışa ve vasküler yatakta inflamasyonda azalmaya neden olur. Plazma adiponektin düzeyleri obez ve tip 2 diyabetik bireylerde yağ dokusunun artışıyla beraber diğer adipokinlerin tersine belirgin derecede azalmış olup bu azalma insülin direncinin ciddiyetiyle çok yakın ilişki gösterir.³⁴ Adiponektin güçlü antiinflamatuvar etki gösteren bir hormondur. Adiponektin etkisini birçok dokuda bulunan ve AdipoR1 ve AdipoR2 adı verilen reseptörlere bağlanarak göstermektedir. AdipoR1 özellikle musküler dokuda eksprese edilir ve adozin monofosfat tarafından aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) üzerinde aktive edici etkiye sahiptir ve bu etkisiyle lipid oksidasyonunu artırır. AdipoR2 ekspresyonu ise özellikle karaciğerde olmaktadır ve adiponektin bu reseptör üzerinden karaciğerde insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır. AdipoR2 aynı zamanda AMPK aktivasyonu ve PPAR- α ligand aktivitesindeki artış yoluyla hepatositozda azalmaya neden olmaktadır.³⁵ İnsan ve hayvan modelinde ateroskleroz gelişimini birçok basamakta inhibe etmektedir.³⁶ Adiponektin TNF- α 'nın birçok etkisi-

ni antagonize etmektedir ve muhtemelen obezitede artmış TNF- α düzeyleri adiponektin salınımını süprese etmektedir. Fizyolojik koşullarda insülin adiponektin ekspresyonunu artırmaktadır. Metabolik sendrom ve/veya tip 2 diyabetiklerde insülin direncine bağlı olarak adipositlerden adiponektin ekspresyonu azalmaktadır.

Rezistin

Rezistin adipositler tarafından sentezlenen bir protein olup insülin direnci ile yakından ilişkilidir.³⁷ Antirezistin antikörlerle rezistinin nötralizasyonu plazma glikoz konsantrasyonunda azalmayla sonuçlanır. Hayvan modeli üzerinde yapılan çalışmalarda rezistin infüzyonunun karaciğerde ciddi derecede insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Obezitede plazma rezistin düzeyleri ve yağ dokusundaki rezistin ekspresyonu artmaktadır. Rezistin aynı zamanda FIZZ (found in inflammatory zone) ailesinden bir protein olup potent bir inflammatuar ajandır.³⁸ İnsülin fizyolojik şartlarda adipositlerden rezistin ekspresyonunu inhibe eder. Obezitede insülin direnciyle beraber plazma rezistin düzeyleri de artmaktadır.³⁹

Interlökin-6 (IL-6)

IL-6 adipoz dokudan oldukça yüksek düzeylerde salgılanan bir sitokin olup gerek inflamasyon gerekse immün fonksiyonların düzenlenmesinde önemli görevlere sahiptir.⁴⁰ Tip 2 diyabetiklerde IL-6 düzeyleri artmıştır ve bu artış glikoz intoleransının ciddiyeti ve inflamasyonun şiddeti ile çok yakından ilişkilidir.⁴¹ Plazma IL-6 düzeyleri adipoz doku ile doğru orantılı olarak artarken insülin duyarlılığı ile ters orantılı olarak azalmış bulunur.⁴² Obezitede, hipertansiyonda, kardiyovasküler hastalıklarda ve insülin direnci durumunda plazmada IL-6 düzeyleri artmaktadır. Tüm bunların metabolik sendromun komponentleri olduğu düşünülmüşse düşük derecede bir inflamasyonun metabolik sendromun patolojisinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

yonun metabolik sendromun patolojisinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

PAI-1; plazminojeni plazmine çeviren plazminojen aktivatörünü inhibe ederek trombus formasyonunu, inflamasyonu ve aterosklerozu artırır. Adipoz doku PAI-1'in sentezlendiği en önemli dokudur. PAI-1 ekspresyonu özellikle tip 2 diyabetiklerde ve obezlerde belirgin derecede artmıştır.⁴³ PAI-1 düzeylerindeki artış koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü gelişimi ile yakından ilişkilidir. Bundan dolayıdır ki obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetteki disfonksiyonel adipoz dokudan aşırı miktarda salgılanan PAI-1 artmış kardiyovasküler hastalıkla yakından ilişkilidir.

Anjiotensinojen

Anjiotensinojenin primer kaynağı karaciğer olsada adipoz doku önemli bir anjiotensinojen kaynağıdır. Tip 2 diyabetiklerde ve obezlerde serum anjiotensinojen düzeyleri artmıştır.⁴⁴⁻⁴⁵ Renin aktivitesi sonucu anjiotensinojenden oluşan anjiotensin güçlü bir vazokonstrüktör olmasının yanında inflamasyon ve ateroskleroz gelişiminden de sorumludur. Anjiotensin aynı zamanda insülin sinyal iletimini de engellemektedir.⁴⁶

Aşırı Beslenme ve İnflamasyon

Obeziteye eşlik eden ve insülin sinyal iletimini engelleyen proinflammatuar tablonun temel kaynağı muhtemelen aşırı beslenmenin oksidatif stresi ve inflammatuar yanıtı artırıcı etkisinde yatmaktadır. Süperoksit radikallerinin oluşumunda gerekli bir enzim olan NADPH oksidaz enziminin subüniti olan p47 phox ekspresyonu oral glikoz yüklemesinde bile artmaktadır. Aşırı beslenme NF- κ B sentezini artırırken inhibitör κ B(I κ B) ekspresyonunu azaltır. Buna ilaveten I κ Bve I κ B,'nin proteozomal degradasyonunu sağlayan inhibitör kappa-bi kinaz(I κ K-) ve I κ K, ekspresyonunu artırır.⁴⁷⁻⁴⁸

Bu bulgular uygun olarak obez bireylerde kalorinin kısıtlanması gerek inflamatuvar mediatörler üzerinde gerekse oksidatif stres üzerinde olumlu etkiye sahiptir.⁴⁹

NF- κ B en az 100'ün üzerindeki genin transkripsiyonundan sorumludur ve bunların çoğu proinflamatuvar özelliğe sahiptir.⁵⁰ Bundan dolayıdır ki NF- κ B ekspresyonunun oldukça artmış olduğu metabolik sendrom ve obeziteye inflamatuvar bir süreç eşlik eder.

Özetle söylemek gerekirse adipoz doku normalde birçok adipokininin salınımından sorumludur. Metabolik sendrom/obezite/insülin direnci/tip 2 diyabette adipoz doku kitlesinin artışına paralel olarak buradan salınan adipokinlerin salınımında değişiklikler olmaktadır. Adipositlerden sentez edilen proinflamatuvar mediatörlerin (TNF- α , IL-6, IL-1, CRP, IL-8, rezistin, PAI-1) salınımında artış olurken antiinflamatuvar mediatörlerin (özellikle adiponektin ve IL-10) salınımında ise düşüşler gözlenmektedir (Tablo 1). Tüm bunların sonucu olarak düşük yoğunluklu inflamatuvar bir süreç gelişmektedir. Bu inflamatuvar süreç metabolik sendrom/obezite/insülin direnci/tip 2 diyabette artmış olan aterosklerozun en önemli nedenlerinden biridir.

KAYNAKLAR

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
2. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-43
3. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 (9491):1059-1062
5. Ebstein W. Zur therapie des Diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des Salicylsäuren Natron bei demselben. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1876;13:337-340
6. Williamson R.T. On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *Br. Med. J.* 1901;1:760-762
7. Reid J, Macdougall AI, Andrews M.M. On the efficacy of salicylate in treating diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1957;2:1071-1074
8. Yuan M. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of *Ikk*. *Science* 2001;293:1673-1677

TABLO 1: Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin metabolik sendromlu bireylerdeki düzeyleri ve metabolik etkileri.

Sitokinler	Metabolik Sendromdaki Düzeyleri	Etkileri
TNF- α	Artar	İnsülin direncini artırır
IL-6	Artar	İnsülin direncini artırır
CRP	Artar	Proinflamatuvar, aterojenik etki
IL-1	Artar	Proinflamatuvar etki
IL-8	Artar	Proaterojenik etki
Resistin	Artar	Pronflamatuvar etki
PAI-1	Artar	Proaterojenik etki
IL-10	Azalır	Anti-inflamatuvar etki
Adiponektin	Azalır	Anti-inflamatuvar etki

9. Hundal R S et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109:1321–1326
10. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3257–3265
11. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1419–1422
12. Ghanim H, Mohanty P, Aljada A, Chowhan S, Tripathy D, Dandona P. Insulin reduces the pro-inflammatory transcription factor, activation protein-1 (AP-1), in mononuclear cells (MNC) and plasma matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) concentration. *Diabetes* 2001;50(suppl 2): A408
13. Ghanim H, Garg R, Aljada A, Mohanty P, Kumbkarni Y, Assian E, Hamouda W, Dandona P. Suppression of nuclear factor-kappaB and stimulation of inhibitor kappaB by troglitazone: evidence for an antiinflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1306–1312
14. Aljada A, Garg R, Ghanim H, Mohanty P, Hamouda W, Assian E, Dandona P. Nuclear factor-kappaB suppressive and inhibitor-kappaB stimulatory effects of troglitazone in obese patients with type 2 diabetes: evidence of an antiinflammatory action? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3250–3256
15. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, Al-Haddad W, Dhindsa S, Dandona P. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2728–2735
16. Bjorntorp P. 'Portal' adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10:493–6
17. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes. effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662–7
18. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91
19. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1996;45:881–885
20. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907–2910
21. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327–334
22. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1813-1822.
23. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867
24. DuClos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000;32:274–278
25. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237–242
26. Mendell MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross-sectional study. *Br Med* 1996;312:1061–1065
27. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* 1999;282:2131–2135
28. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Loppack SW. Subcutaneous adipose tissue release interleukin-6, but not tumor necrosis factor-3, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196–4200
29. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot diffe-

- rence and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:847–850
30. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99: 2221–2222
 31. Szalai AJ, van Ginkel FW, Dalrymple SA, Murray R, McGhee JR, Volanakis JE. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. *J Immunol* 1998; 160:5294–5299
 32. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126
 33. Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest* 2001;108:1875-1881
 34. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:200-206
 35. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006 May;8(3):264-80
 36. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26: 1745-1751.
 37. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409: 307-312
 38. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-26749
 39. McTernan PG, Fisher FM, McTernan CL, et al. Depot-specific expression of resistin in human adipose tissue and regulation of resistin secretion by insulin and rosiglitazone in human subcutaneous adipocytes in vitro. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl.2) A66-A67
 40. Van Sanick J. Interleukin 6: an over-view. *Annu Rev Immunol* 1990;8:253-278
 41. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6 tumour necrosis factor and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000;67:291-300
 42. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and secretion. *Obes Res* 2001;9 :414–417
 43. Elessi MC, Peiretti F, Morange P, et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46: 860-867
 44. Karlsson C, Lindell K, Ottoson M, et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3925-3929
 45. Hainault I, Nebout G, Turban S, et al. Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression and secretion in the obese (fa/fa) Zucker rat. *Am J Physiol* 2002;282:E59-E66
 46. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999;84:21J-24J
 47. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-2973
 48. Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Tufail S, Bandyopadhyay A, Dandona P. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear kappaB in mononuclear cells. *Metabolism* 2004;53:330-334
 49. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:355-362
 50. Woronicz JD, Gao X, Cao Z, Rothe M, Goeddel DV. IkappaB kinase B: NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase alpha and NIK. *Science* 1997;278:866-869

METABOLİK SENDROM

ve YAĞ DOKUSU

Dr. Adnan Erol

GİRİŞ

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sürekli artan ve daha da vahimi çocukluk döneminde benzersiz bir tırmanış gösteren sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı, tip 2 diyabetin dünya çapında epidemik oranlarda artışının baş sorumlusu olarak obeziteyi göstermektedir.¹ Obezitenin klinik ölçüsü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) ile metabolik komplikasyonlar arasında net bir ilişki ortaya konamamaktadır. Obezitenin metabolik komplikasyonlarına yakınlıkta etnik farklılıkların önemi de giderek anlaşılmaktadır. Destekler şeklinde diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara Avrupalılardan daha yatkın olan Asyalılarda VKİ değerleri obezite değerlerinin altında kalmaktadır. Bu yüzden Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) abdominal obezite açısından anlam taşıyan bel çevresi ölçümünü bu tür komplikasyonlar için daha hassas bir gösterge olarak kabul etmektedir.²

Obez hastalarda artmış morbidite ve mortaliteden yağ dokusu fonksiyonlarındaki değişikliğin sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Araştırma verileri yağ dokusunun, değişik metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli sorumluluklar üstlenen endokrin bir organ olduğunu düşündürmektedir.³ Bu nedenle biriken yağ miktarından çok, yağ dokusu fonksiyonlarının metabo-

lik komplikasyonlardan sorumlu olabileceği irdelenmeye çalışılacaktır.

Obezitenin en basit ve görsel tanımı, artmış vücut yağdır. Ancak epidemiyolojik literatürde ağırlık kg/boy (m)² şeklinde hesaplanan VKİ değeri obezite belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. VKİ'nin 30 ve üzerinde olması obezite, 25-30 arasında olması ise "overweight" veya toplu olarak adlandırılmaktadır.⁴ Adale kitlesi artmış sağlıklı sporcu ve sinema yıldızlarının bir kısmının bu kategoriye girmiş olması bile, bu indeksin yağ dokusu fonksiyonlarının doğrudan göstergesi olabileceği düşüncesini daha baştan sıkıntıya sokmaktadır.

Obezite riskini değerlendirirken yağ dokusunun dağılımını göz önünde bulundurmak daha önemlidir. Kardiyovasküler ve metabolik riskler daha çok trunkal obeziteyle birliktelik arz etmektedir. Trunkal obezite kavramından, Adult Treatment Panel III (ATP III) kılavuzlarında kullanılan bel çevresi ölçümü erkeklerde 102 cm (40 inç), kadınlarda 88 cm (35 inç) değerlerinin üzerinde olması şeklinde anlaşılmaktadır. Etnik farklılıklar bu ölçüm algoritmalarında karışıklığa neden olmaktadır. Aslında bel çevresi ölçümü, abdominal cilt altı yağ dokusuyla visseral yağ dokusunun kitlesel büyüklüğü hakkında bir fikir vermektedir. Metabolik bozukluklarla doğrudan alakalı visseral yağ dokusu genişlemesi hakkında net bir bilgi elde edilememektedir. Ancak trunkal cilt altı yağ dokusunun da insülin

direncinin kuvvetli belirleyicisi olabileceğine yönelik kuvvetli kanıtlar mevcuttur.²

Metabolik komplikasyonları olan obezlerde ılımlı bir kilo kaybı bile morbidite ve mortalitede azalmalara neden olabilmektedir. Fakat metabolik komplikasyonları olmayanlarda, idamesi yapılabilmekte olan kilo kaybının faydalı olduğuna dair net bilgiler mevcut değildir. Bununla beraber, morbid obezlerde eklem bozuklukları ve tıkaçıcı uyku apnesi gibi ciddi sorunlar da gelişeceğinden metabolik zorlayıcı nedenler olmasa bile kilo kaybına yönelik ısrarcı olmak gereklidir. Sorun, bugün için geçerli olan VKİ eksenli kilo fazlalığı ve metabolik bozukluklar arasında kurulmaya çalışılan ilişkinin geçerliliği konusundaki şüphelerdir. Bu nedenle, bel çevresi ölçümlerini zorunlu görmeyen ATP III ölçütleri yerine IDF'nin bunu zorunluluk olarak gören tanımını kabul etmek daha doğru yaklaşım olacaktır. Bu şekilde metabolik sendromun vücutta total yağ artmasıyla değil adipoz dokunun lokalizasyonundan kaynaklanan fonksiyon kusurlarının sonunda gelişmekte olduğunun klinik doğrulamasını yapabiliriz.⁵ Bu nedenlerle, yağ hücrelerinin karakteristik özelliklerinin, dağılımının ve bunların metabolik düzenlemelerdeki rolünün ele alınması metabolik sendromun tartışılmasında merkezi öneme sahiptir.

Metabolik Açıdan Yağ Hücresinin Kısa Biyolojisi

Memelilerde yağ dokusu vücudun değişik bölgelerine geniş bir dağılım gösterir. En yaygın yerleşim şekli adale ve dermis arasında, gevşek bağ dokusu içinde cilt altı yağ dokusu olarak adlandırılan biçimdir. Fakat adipoz spesifik yağ depoları kalp, böbrekler ve diğer iç organlar çevrelerinde de olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun homojen bir organ olmadığını ortaya koymaktadır. Yağ dokusu deposuna özgün metabolik profildeki değişiklikler obezite ve buna ilişkin komplikasyonla-

rın belirleyicisi olmaktadır. Vital organların çevresindeki yağ dokusunun mekanik destek sağlama fonksiyonlarına ilaveten, acil yakıt ihtiyaçlarına karşı yerel metabolik rollerinin olduğu da artık kabul edilmektedir. Aslında yağ hücrelerinin hormonal (örneğin, insülin) ve sempatik sinir (örneğin, adrenajik) stimülasyonlara uygun cevabı verebilecek şekilde moleküler ve biyokimyasal donanımlara sahip oldukları anlaşılmıştır.⁶

Normal enerji homeostazı için yağ depolanmasıyla enerji kullanımı arasında bir dengenin varlığı gereklidir. Bunun için sayısı bir milyar dolaylarında olan yağ hücrelerine sahip yağ organının (vücutun en büyük endokrin ünitesi) garantörlüğüne ihtiyaç vardır.⁷ Aşırı beslenmeye sekonder yağ dokusu kitlesindeki artış tek başına obeziteye ilişkin periferik insülin direnci ve metabolik bozulmalardan sorumlu tutulamaz. Zira yağ dokusu gelişiminin bozukluğu ile giden hayvan modellerinde periferik insülin direnci gelişmektedir. Periferik cilt altı yağ dokusunun olması gereken bölgelerdeki yetersizliği ile giden lipodistrofik bozukluklarda, periferik efektör organlarda (karaciğer, adale ve pankreas gibi) lipidbirikimine bağlı gelişen lipotoksiste şiddetli periferik insülin direnci ve komplikasyonlarını oluşturmaktadır.⁸ Lipodistrofi anormal veya dejeneratif yağ dokusuyla karakterize olup parsiyel/lokalize ya da jeneralize olabilir. Genetik veya akkiz başlangıçlı heterojen bir bozukluk olan lipodistrofinin detaylı patojenezi çok net değildir.⁹ Bu açıklamalar enerji fazlalığıyla baş edebilmek için lipidi sağlıklı depolayabilecek bir organ gereksinimini ortaya koymaktadır.

Termodinamik açıdan bakıldığında, gıda alımı ile enerji harcanması arasındaki enerji birikimi yönündeki dengesizliğin obezitenin hazırlayıcısı olabileceğine kimsenin itirazı olmayacaktır. Sorun olan husus yağ dokusunun depolama kapasitesinin sınırlı veya daha önceden kısıtlanmış

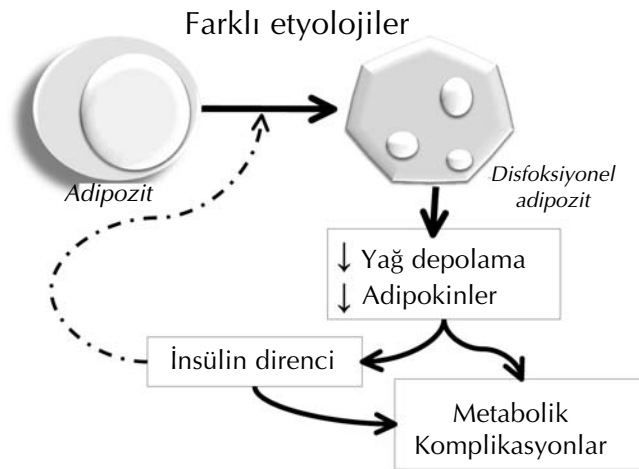
olduğunu kestirebilmekte yatmaktadır. Çünkü genel kanaat normal yağ dokusunun aşırı beslenmeye uyum göstererek pasif olarak genişleyebilme özelliğine sahip olduğu şeklindedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, yeni adipozit proliferasyon ve matür adipozitlerin gelişimiyle giden yağ dokusu genişlemesinin sınırlı ve enerji gereksinimi gösteren karmaşık bir genetik kontrol gerektirdiğini ortaya koymaktadır.¹⁰

Neticede yetersiz fonksiyon gösteren, bir başka deyimle disfonksiyonel adipozit dokusu metabolik hastalıkların oluşumuna iki yolla katılır: 1) trigliseridlerin yetersiz depolanmasıyla dolaşımdaki lipidlerin artması ve yağ depolama kapasitesi olmayan dokularda yağ depolanması; 2) adipokin ve hormonlardaki anormal sekresyon. Bu iki mekanizma bir yerde birlikte hareket ediyor olsalar bile farklı çalışarak da metabolik bozulmalara neden olabilirler (Şekil 1).

Yağ depolanmasındaki bu açık özelliğine ilaveten, yağ dokusu sistemik glukoz homeostazında da önemli rol oynar. Metabolizma söz konusu olduğunda, yağ dokusunun esasında oldukça karmaşık bir yapı gösterdiğinin bir diğer kanıtı da glukoz biyokimyasıyla olan ilişkisinde gözlenmektedir. Glukozun hızlandırılmış taşıyıcıları

olan GLUT'ların 14 elemanından sekiz kadarı yağ hücresinde gösterilmiştir. Böylece glukoz farklı taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine taşınmaktadır. Bunlardan en iyi bilineni GLUT4'ün yeri farklıdır. İnsülin aracılıklı glukoz taşıyıcısı olan GLUT4'ün sadece yağ hücrelerinde tahrip edildiği (GLUT4 knockout) farelerde, glukozun insülin aracılıklı yağ hücresine taşınmaması periferik insülin direnci ve glukoz intoleransına neden olmaktadır.¹¹ Buradan anlaşılıyor ki, glukozun yağ hücresince alınması, vücudun tümü için karbonhidrat metabolizması düzenlenmesinde işlev görecektir adipozit kökenli sinyal moleküllerinin (adipokinler) devreye girmesi gerekmektedir. Bu gözlemlerin sonunda, yağ dokusunun kapasitesinde sınırlanma olması ve yağ hücresi fonksiyonlarındaki bozulmalar obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki-de önemli roller oynamaktadır (Şekil 1).

Bu açıklamalar ışığında kronik enerjiden yoğun beslenme durumunda, eğer yağ dokusu kapasitesi yeterli değilse, depolanmayan besleyici enerji karaciğer ve adale gibi diğer organlarda birikir. Uygun olmayan bu birikim bu organlardan beklenen metabolik cevapların verilmesinde yetersizliğe neden olur. Öte yandan aşağıda ayrıntılarına değinileceği gibi, yağ dokusunda



aşırı depolama, adipozitten salgılanacak olan adipokinlerde miktar ve kalite değişikliklerine neden olur. Bunlar neticede lokal ve sistemik insülin duyarlılığı değişikliklerine sebep olur.¹²

Geçen 10 yıl içerisinde yağ hücresinin (adipozitin) fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlarına ilişkin görüşlerimiz neredeyse tamamen değişmiştir. Bir zamanlar düşünüldüğü gibi, fazla enerjiyi trigliserid olarak depolayan pasif tipte bir destek dokusu olma yerine, yağ dokusunun nöro-endokrin, immün ve metabolik sinyalleri aktifçe destekleyen gerçek bir endokrin organ olduğu düşünülmektedir. Öncül yağ hücreleri (preadipozit) ve erişkin yağ hücrelerinin adipokin olarak adlandırılan sekretuar ürünleri enerji homeostazı, iştah/doygunluk, üreme, insülin duyarlılığı, nöro-endokrin, endotelial, immünolojik, hematolojik, anjiyogenetik ve vasküler fonksiyonlar üzerine endokrin, parakrin ve otokrin etkiler göstermektedir.³

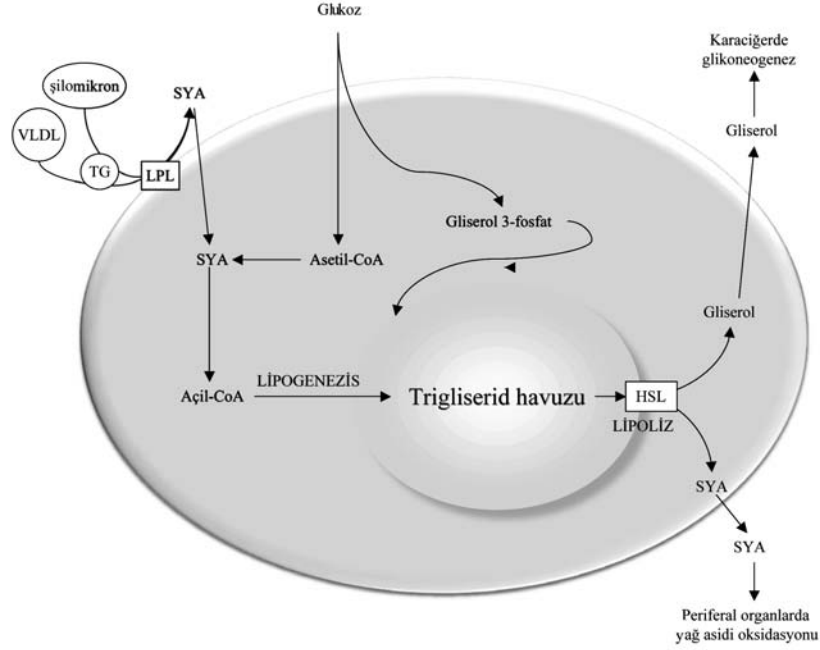
Adipozitler, kondrogenik, miyogenik, osteogenik ve adipogenik farklılaşabilen yetenekleri olan pluripotent mezenkimal hücrelerden köken alırlar. Olgun adipozitlere farklılaşmaları oldukça kontrollü basamakları takiben gelişmektedir. Burada, bazı metabolik yağ dokusu fonksiyon kusurlarında etkileri ortaya konmuş değişik transkripsiyon faktörleri oldukça etkin görevler yaparlar. Karışık bir sürecin sonunda erişkin yağ hücresi lipid damlacıkları biriktirip, oldukça özellikli leptin, adiponektin, rezistin gibi bir dizi farklılaşım belirleyicilerini (marker) yapıp salgılar. Bu moleküller sadece enerji, glukoz ve lipoprotein metabolizmasını düzenlemekle kalmazlar, aynı zamanda yağ dokusunun pro- ve anti-inflamatuar araçları olarak da işlev görürler.¹³

Yağ dokusu esasen yağ hücrelerinden oluşmakla beraber makrofajlar ve stromovasküler kompartmanın diğer hücreleriyle, zengin bir damar ağı ve sinirsel innerasyona sahiptir. Yağ dokusu kan damarla-

rı ve makrofajları obezitede artarlar. Bu açıklamalarla beslenmenin kontrolü, adipozitin yaşam süresi ve metabolik sendromun gelişiminde artık önemi iyice anlaşılmalı başlamış olan ve genişçe tartışılacak olan inflammatuar sürecin önemine giriş yapılmaya çalışılmıştır.¹⁴

Gıdanın bol alındığı dönemlerde, insülin, glukoz ve diğer besleyiciler karaciğerde lipid sentezini ve yağ hücrelerinde bunların depolanmasını uyarırlar. Tersine açlık glikojen, lipidler ve proteinin sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kontur-düzenleyici hormonlar olan glukagon, adrenalın ve glukokortikoidler aracılığıyla parçalanmasına neden olur. Bu süreçlerde temel amaç başta beyin olmak üzere vital organlara sabit bir glukoz akışını sağlayabilmektir. Yağ dokusundan serbestleşen yağ asitleri adale, karaciğer ve diğer periferik organlar için bir yakıt temin ederken, açlık durumlarında beyin kullanımı için de keton maddelerin oluşumuna destek sağlarlar.¹⁵

Yağ dokusu ağırlığının yaklaşık %80'ini lipid oluşturur. Depolanan lipidin de %90'unu trigliserid (TG) teşkil eder. Depolanan trigliseridlerin adipozitlere özgün lipazlar aracılığıyla serbest yağ asidi (SYA) ve gliserole hidroliziyle açığa çıkan SYA'leri adipozitten sekrete edilirler. Yağ dokusu açlık durumunda temel yakıt olan yağ asitlerinin dolaşıma serbestleşmesini gerçekleştiren majör bir sekretuar organdır. Fonksiyon kusuru gösteren adipozitlerden aşırı miktarlarda salınan SYA'lerinin dolaşımda artması yağ dokusu dışındaki (ektopik) kronik birikimine neden olur. Bu ektopik yağlanma adale ve karaciğerde olursa insülin direncine, pankreasta olursa lipotoksik süreçler sonrasında insülin yapım bozukluğuna ve dolayısıyla tip 2 diyabet gelişimine yol açar (Şekil 2). Dolaşımda artan SYA'leri hipertansiyon için de bağımsız bir risk faktörü oluşturur ve diğer mikrovasküler disfonksiyonlara sebep olur. Son olarak artan açlık ve postprandiyal SYA'leri hipertrigliseridemi,

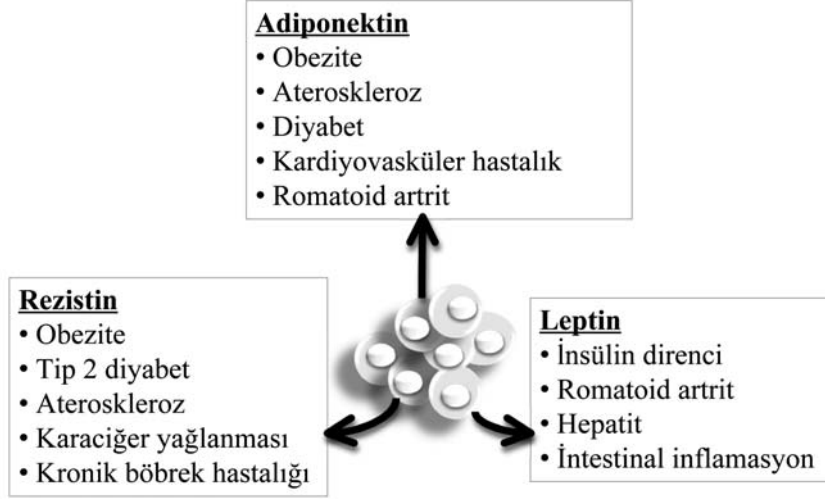


düşük HDL, ufak ve yoğun LDL gibi anormal lipoprotein özellikleriyle giden metabolik sendromun tipik dislipidemi tablosunun oluşumunun hazırlayıcısıdır.¹⁶

SYA metabolizması yağ hücresi trigliseridini hidroliz eden hücre içi hormon sensitif lipaz (HSL) ile adipozit dışı trigliseridi hidrolize eden ve yağ hücresince sekrete edilen lipoprotein lipaz (LPL) arasındaki dengeyle belirlenir (Şekil 2). HSL aktivitesi α -adrenerjik stimülasyonla artıp insülinle azalırken, LPL aktivitesinde tersine bir etkilendirim söz konusudur. Bu yüzden insülin direnci durumunda HSL ve LPL cevabında bozulmalar sonucunda, hücre içi ve hücre dışı trigliserid hidrolizlerinde azalmalara bağlı olarak özellikle postprandiyal dolaşan SYA ve trigliserid düzeylerinde artışlar meydana gelir.¹⁷ Yağ hücrelerinden salınan enzim LPL, dolaşımdaki trigliseridleri SYA'lerine parçalayıp sonra yağ hücrelerinde birikimini sağlar. Dokudan aynı zamanda kolesterol, prostaglandinler ve retinol gibi diğer lipid parçacıkları da salınır. Ko-

lesterol ve retinol dolaşımından çekilerek dokuda depolanır.¹⁷

11-dehidroksikortikosteronun, kortikosteron'a 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (11- β -HSD) tip 1 enzimi aracılığıyla aktivasyonu gibi steroid hormon dönüşümleri yağ hücrelerinde yapılabilmektedir. Transgenik yağ dokusunda 11- β -HSD-1 aktivite artışı metabolik sendrom komponentlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Aşırı 11- β -HSD-1 yapan transgenik fare modellerinde yağ dokusundan aktif kortizol yapımı %30 oranında artmıştır. Bunlarda plazma glukokortikoid seviyeleri artmadığı halde regülasyonu bozulmuş 11- β -HSD-1 karaciğerde aktivite düşüklüğüne, yağ dokusunda aktivite artışına sebep olmaktadır. Bu farelerin visceral yağ dokusu adipozitetleri kontrol farelerinkine göre üç misli daha fazla yağ depolamaktadır. Hiperfajik, hiperglisemik ve hiperinsülinemik bulunmuşlardır. Leptin seviyeleri artmış ve adiponektin konsantrasyonları azalmıştır.¹⁸ Bu klinik ve biyokimyasal göstergeler insan metabolik sendromunu taklit etmektedir.



Adipozitenin enerji homeostazı, insülin sensitivitesi, nöroendokrin, kardiyovasküler ve immün sistem düzenlemelerine salgıladıkları aracı hormonlarla aktif olarak katıldıkları belirtilmiştir. Bu adipokinlerin metabolik sendrom açısından önemli olanlarına kısaca değinelim (Şekil 3).

LEPTİN

1994 yılında keşfedildi. Homozigot leptin gen mutasyonlu insanlarda anormal bir açlık hali, erken morbid obezite, şiddetli insülin direnci, steatozis, hipotalamik hipogonadizm gibi çeşitli nöro-endokrin defektler ve immün süpresyon durumu tespit edilmiştir. Leptin esas olarak yağ dokusunda yapılıdır. Leptin konsantrasyonu vücut yağ miktarıyla pozitif bir ilişki gösterir. İnsülin, glikokortikoid, tümör nekroz faktör (TNF)- β ve interlökin (IL)-6 gibi sitokinler leptin düzeyini artırırken, soğuk ve adrenajik stimülasyon bunu azaltır.¹⁹

Alınan kalorinin eksilmesi leptin konsantrasyonunu vücut yağındaki eksilmekten orantısız biçimde azaltırken, beslenmenin akabinde kan seviyesi saatler içinde tedrici bir artış gösterir. Beslenmenin dinamikleri açısından leptin, insülin ve muhtemelen glukozla yakın bir ilişki gösterir.^{13,19}

Leptin cilt altı yağ dokusunda, omental yağ dokusundan daha fazla bulunur. Kadınlarda plazma leptin konsantrasyonu daha fazladır. Yağ hücresinin büyüklüğü ile leptin sentezi arasında ilişki vardır. Büyük yağ hücreleri küçük olanlardan daha fazla leptin içerir.²⁰

Leptin reseptörü (LR) klas 1 sitokin ailesinden olup, en az beş leptin reseptör izoformu vardır. LRA, en yaygın olan "kısa leptin reseptörü" olup, hücre içi sinyalleme yapabilecek sitoplazmik bölümü yoktur. Beyinde, özellikle kapiller endotelde yaygın bir dağılım gösterir ve leptinin taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir.²¹

LR β "uzun leptin reseptörü" hücre içi sinyalleme gerçekleştirir. Leptin, hipotalamus arkuat nükleusundaki LR β pozitif nöronları doğrudan etkileyerek nöropeptid Y (NPY) süpresyonu ve β -melanosit stimüle edici hormon (β -MSH) uyarılmalarıyla iştahı baskılar. Konjenital ve açlığa bağlı leptin eksikliği durumlarında NPY gibi iştahı uyaran nöropeptid düzeylerinde belirgin artış olur. Bu durumlarda leptinin beyne doğrudan enjeksiyonu oluşan bu değişiklikleri geriye çevirir.²²

Düşük leptin düzeyinin nöroendokrin aks ve metabolizmadaki bu güçlü etkilerine karşı, obezite gibi durumlardaki yüksek leptin seviyelerine minimal cevap alınır. Obezlerde yüksek seviyelerde görülen endojen leptin düzeyinin iştahı azaltıp, obeziteyi engelleyememesi "leptin direnci" olasılığını düşündürür. Toplumda yaygın olan obezitenin poligenik karakterde olması ve aşırı beslenmeden ötürü ekzojen leptine cevabı yetersiz olmaktadır. Burada, kan beyin bariyerinden leptinin yetersiz transportu sonucu beyin parankimindeki hedeflerine yetersiz ulaşımı sorumlu gibi durmaktadır. Leptin rezistansı nöropeptid regülasyonu, insülin ve ghrelin gibi periferik hormonların, glukoz ve lipidler gibi metabolik yakıtların kullanımında sıkıntılar oluşturabilmektedir.²³

Evrimsel tıp yaklaşımından değerlendirilecek olursa, leptin seviyesinin biraz düşük gitmesi yönünde bir programın varlığını kabul etmek gerekir. Böylece gıda alımını ve enerji depolanmasını destekleyici eğilim, olası açlık tehditlerine karşı cankurtaran olarak çalışacaktır.²⁴ İnsan evriminin binlerce yıllık gelişim sürecinde karşılaşacağı enerji eksikliklerine karşı avantajlı olacak bu durum, modern toplumlarda yaşanan obezite, diyabet epidemileriyle diğer komplikasyonlar için bir zemin hazırlamış gibi durmaktadır.

Leptin trigliseridin yağ dokusu dışında depolanmasının engellenmesinde önemli etkiler gösterir. Şişman olmayan sağlıklı kişilerde leptin adale ve karaciğerde kritik bir enerji algılayıcısı olan AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu ile doğrudan olmayan bir yolla etkili olduğu düşünülmektedir. AMPK yağ asidi senteziyle ilgili yolaktaki temel enzimleri inhibe ederken, dolaylı da olsa mitokondride yağ asidi oksidasyonunu artırır. Bu şekilde leptin karaciğer ve adale gibi metabolik efektör sistemlerde trigliserid birikimini sınırlar.²⁵

Leptin pankreas β -hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığını doğrudan düzenler. Leptin reseptörünün beyinden kaldırılması insülin direnci ve diyabete neden olurken, hipotalamik düzeyde leptin etkinliğinin sağlanması insülini azaltırken, glukoz düzeyini de normalleştirir.²⁶

Leptin ve insülin endokrin sistemde değişik boşlukları doldururlar. Her ne kadar leptin çeşitli sistemik süreçlerde etkin roller olsa da, leptinin primer görevi, beyinde gıda alımını baskılamak ve net katabolik etkisi olan bir peptid olarak negatif döngülü (feedback) bir sinyal oluşturarak adipozitenin (yağlanma) sınırlanmasıdır.^{25,26}

Kan basıncı regülasyonu açısından bakıldığında, leptin dengeleyici bir etkiye sahiptir. Bu denge sempatik aktivasyonla artan presör cevapla, nitrik oksit (NO) aracılıklı depresör etkinin ayarlanması şeklinde olmaktadır. Bu yüzden leptin, nörojenik konstrüktör faktörler ve NO-aracılıklı damar genişletici etkileri arasında aynı anda düzenleyicilik yaparak vasküler tonusun kontrolünde işlev görmektedir. Böyle bakıldığında leptin obezitede artmış hipertansiyon ve kardiyovasküler mortaliteden sorumlu faktörlerden biri olma özelliğini taşımaktadır.²⁷

Artık iyice anlaşılmaya başlanmıştır ki leptin immünite üzerinde etkin bir rol oynamaktadır. Uzamış açlık ve kalori eksilmelerinde fare immün sistemi baskılanmaktadır. Bunlara dışarıdan leptin uygulandığında baskılanma düzeltilmektedir.²⁸

Leptinin İmmün Cevaplardaki Bilinen Doğrudan Etkileri Şunlardır:

1. Makrofaj ve monositlerde çeşitli pro-inflamatuar sitokinler, NO ve prostaglandinlerin sentezini uyarıp fagositik fonksiyonları destekler.
2. Makrofajlarda IFN- β aracılıklı NO sentaz yapımını artırır.
3. Kemotaksis ve nötrofillerden reaktif oksijen moleküllerinin salınmasını artırır.

4. Natural killer (NK) hücrelerinin aktivasyon ve sitotoksitesini artırır.
5. IL-10 düzeyini azaltıp, IL-12 ve TNF- α düzeylerini artırarak CD4+ T hücrelerinin proliferasyonunu destekler.
6. T hücresi dengesini düzenler. Böylece T_{H1} cevabını artırıcı yönde çalışır.^{28, 29, 30}

Adiponektin

Adiponektin de esas olarak yağ hücrelerince sentezlenen bir proteindir. Leptinle kıyaslandığında dolaşımında çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur.³¹ Leptinin tersine obezitede azalır. Kan glukoz ve insülin düzeyi ile tersine bir ilişki gösterir. Farelerde adiponektin geninin ablasyonu insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, vasküler zedelenme ve ateroskleroza artmış hassasiyet oluşturmuştur.^{31,32} Adiponektin verilmesi yağ asidi oksidasyonunda artışa, glikoneogenezin baskılanması ve makrofaj fonksiyonlarındaki düzelmelere neden olur.³³ Adiponektin bu etkilerini insülin reseptör fosforilasyonu, AMPK aktivasyonu ve inflammatuar transkripsiyon faktörü NF- κ B üzerinden yapmaktadır.³⁴ Tiazolidindion grubu ilaçların insülin duyarlılığında artış oluşturan farmakolojik etkileri esasen adiponektin üzerinden sağlanmaktadır.^{32, 34}

Adiponektin, damar endotelini kendi içinde bulunan veya diğer vasküler yapıardan gelecek aterojenik inflamasyon yaratıcı etkilere karşı güçlü bir anti-aterojenik faktör olarak korur. Monositlerin endotele adezyonunu engeller, adezyon moleküllerinin senteziyle TNF- α ve NF- κ B yapımını azaltır. Adiponektin düzeyindeki eksilmeler, zedelenmeye cevaben vasküler düz adale hücresi proliferasyonunda artış, serbest yağ asidi düzeylerinde yükselme ve insülin direncinin gelişimine neden olur. Metabolik sendromda görülen azalmış adiponektin düzeyleri pro-diyabetik ve pro-aterojenik etkileriyle obezite ve inflamasyon

arasındaki bağın teşkilinde rol oynamaktadır.³⁵

Adiponektin neredeyse leptinle beraber bulunmasına rağmen obezite ve obeziteye eşlik eden hastalıklarla ilişkisi sonraki yıllarda anlaşılmıştır. Artık kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve romatoid artrit gibi inflammatuar komponentleri olan hastalıklarla olan ilişkisi gün geçtikçe netlik kazanmaktadır.³⁶ Adiponektin apoptotik hücrelerin fagositozunu desteklemektedir. Apoptotik artıkların inflamasyon ve immün sistem disfonksiyonuna neden olduğu bilindiğinden, hipoadiponektineminin inflamasyonla ilişkili bozukluklara bir başka açıdan zemin hazırladığı düşünülmektedir.³⁷

Enteresan olarak obezite ve vasküler hastalıklardaki protektif etkilerine karşın adiponektin iskelet eklemlerinde pro-inflamatuar roller üstlenip matriks hasarına yol açmaktadır. Romatoid artritli hastalarda plazma adiponektin düzeyi sağlıklı kontrollerden daha yüksektir. Adiponektindeki bu artış, leptinin iyi bilinen pro-inflamatuar etkilerini karşı koyup TNF- α , IL-6 ve CRP yapımını azaltmaya yönelik bir girişim olarak yorumlanmaktadır.³⁸

Rezistin

Dimerik bir protein olup ismini farelerde aşikâr bir insülin rezistansı oluşturmasından almaktadır. Rezistin adipozitler, makrofajlar ve bazı diğer hücrelerde tespit edilmiştir. İnsülin direnciyle kemirgenlerde gösterilen ilişki insanlarda tam olarak doğrulanamamıştır.³⁹ Bununla beraber rezistin düzeyi beslenme durumu ve hormonal etkileşimlere açık bir değişkenlik göstermektedir.⁴⁰

Rezistinın insan inflammatuar durumlarında artışı mononükleer hücrelerden sekresyonunun arttığını düşündürmektedir. Tıkayıcı uyku apne bozukluğunda adezyon molekülleri ve aterosklerotik hastalarda

inflamasyonun diğer belirleyicileri ile rezistin seviyeleri korelasyon gösterir.⁴¹ İnsan periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-6 ve TNF- β uyarılmaları rezistin yapımını artırırken, bu uyarılar adipozitlerde ya etki göstermez ya da yapımı azaltır.⁴²

Rezistin vasküler endotelial hücrelerde endotelin 1 salınışını ve adezyon molekülleriyle makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1) yapımını artırır. Fare ateroskleroz modellerinde sklerotik lezyonlarda, lezyonun şiddetine paralel olarak rezistin miktarı artışı gösterir.⁴³

Adipozit Kökenli Sitokinler

TNF- α

TNF- α esasen makrofajlardan sekrete edilen bir akut faz sitokindir. Lokal salındığında bölgesel enfeksiyonun kontrolünü amaçlayan bir inflamatuvar cevabı körükler. Ancak sepsiste olduğu gibi sistemik salınımı durumunda sistemik inflamatuvar cevap sendromunun (SIRS) temel mediyatörü olarak işlev görür.⁴⁴ TNF- α ilk başta kaşeksi oluşturan bir faktör olarak tanımlanmış ve bu yüzden de kaşektin olarak adlandırılmıştır. Hayvan obezite modellerinde önemi iyice anlaşılmiş olmasına karşın insandaki önemi halen tartışmalıdır.⁴⁵

15 yıl önce G. Hotamışlıgil ve arkadaşlarının obez farelerde TNF- α aktivasyonunun artışı göstermeleri obezite ve diyabet ile kronik inflamasyon arasındaki var olan ilişkinin ilk açık kanıtı olarak bir dönüm noktası olmuştur.⁴⁶ Obez yağ dokusunda TNF- α genetik ifadesi artmıştır. Obezitede bu sitokin seviyesinin artmış olması paradoksik görünse de, kaşeksi ve obezitenin her ikisinin de inflamatuvar süreçler olmasıyla bu mediyatörün her iki süreçte de rol oynaması sürpriz olarak karşılanmamalıdır.⁴⁷ Kemirgenlerde insülin sinyalizasyonu üzerine negatif etkisi vardır. TNF- α insüline duyarlı glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4 genetik aktivasyonunu bozar. Obez fare modellerinde

TNF- α fonksiyonunun engellenmesi insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında düzeltilmeye neden olur ki, bu da obezitede insülin etkisinin düzenlenmesinde inflamatuvar cevabın kritik önemini göstermektedir.⁴⁸ Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda kullanılan anti-TNF- α tedavileri, insanlardaki insülin duyarlılığı üzerine TNF- α 'nın rolünü ortaya koyan sonuçlar sağlamışlardır.⁴⁹

İnterlökin-6

IL-6, akut faz reaktanı olarak lenfositler ve makrofajlar gibi çeşitli immün hücrelerden salınarak dolaşımında yer alan bir pro-inflamatuvar sitokindir. Travma, enfeksiyon ve diğer stres durumlarında C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) ve fibrinojen gibi değişik akut faz proteinlerinin yapımını uyararak farklı inflamatuvar kaskadların işleyişine önemli katkılar sağlar. T hücresi proliferasyon ve NK hücrelerinin aktivasyonuna neden olur.⁵⁰ IL-6'nın doku ve serum konsantrasyonlarında yaşlanmayla beraber görülen artış,⁵¹ yaşlanmaya eşlik eden insülin direnci, osteoporoz ve Alzheimer hastalığı gibi sorunların ortaya çıkmasında rol oynar.⁵² Diğer sitokinlerin aksine IL-6 inflamatuvar olmayan koşullarda yağ dokusundan bol miktarlarda yapılmaktadır.⁵³ Leptin gibi adipoz doku kökenli IL-6 konsantrasyonları VKİ ile pozitif ilişki gösterir ve kilo kaybıyla azalır.⁵⁴ Serum leptin konsantrasyonuyla, IL-6 düzeyleri arasında vücut yağlanmasının işareti olabilecek bir uyum söz konusu gibi durmaktadır.⁵⁴

Abdominal Obezite ve Metabolik Sendrom

Cilt altı veya periferik yağ dokusu total yağ kitlesinin %80'ini teşkil eder. Toplam yağın %20'sini oluşturan visseral yağ intraperitoneal (omental, mezenterik ve umbilikal yağ), ekstra-peritoneal (peripankreatik ve perirenal) ve intrapelvik (gonadal, epidi-

dim ve ürogenital) yağ bölgelerinden oluşmaktadır. Bu farklı yağ depoları genetik olarak tayin edilmiş değişik hücre reseptörleri, farklı yağ metabolizması enzimleri, biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu farklı genetik düzenlemelere sahiptirler. Periferik cilt altı yağ dokusu ile kıyaslandığında visseral yağ dokusu deposu daha ufak olmasına karşı, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hadiselerle belirgin bir ilişkim göstermektedir. Benzer şekilde metabolik sendromun bileşenleri ve klinik sonuçlarıyla ile visseral yağlanma arasındaki etkileşim de oldukça dikkat çekici bulunmuştur.⁵⁵

Visseral yağ dokusunun artması, lipolizle serbestleşen yağ asitlerinin doğrudan portal ven aracılığıyla karaciğere naklini hızlandırır. Portal ven hepatik kan akımının yaklaşık %80'ini sağlar. Karaciğere artan miktarlarda gelen SYA'leri, insülinin hepatik glukoz salınımı üzerindeki baskılayıcı etkisini bozar. Neticede karaciğere dolaşıma olan kontrolsüz bir şeker desteği özellikle açlık kan şekeri yükselmelerine neden olur.⁵⁶

Visseral yağ ayrıca, TNF- α , MCP-1 ve rezistin gibi önemli pro-inflamatuar adipokinlerin salgılandığı önemli bir kaynaktır. Bunların karaciğere transferiyle akut faz reaktanlarının yapımı artar.⁵⁷ Visseral yağ dokusunun bir nevi özelleşmiş immün doku gibi hareket etmesi kronik persistan patojenlerin yerleşim yeri olabileceğini düşündürmektedir. Kronik enfeksiyonla indüklenmiş yağ hücresi immün aktivitesi sonucunda hipertrofik ve artmış sekretuar özellikleriyle visseral yağ dokusunun metabolik sendroma neden olabileceği spekülasyonu yapılmıştır.⁵⁸

Yağ Dokusu İnflamasyonu ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendromla kronik sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin detaylarına girmeden innat (doğuştan) immünitenin öne-

mine değinmekte yarar olacaktır. Innat immün sistem mikrobik, kimyasal, fiziksel ve psikolojik zedelenmelere karşı vücudun birinci basamak savunma hattını oluşturur. Bu sistem aracılığıyla geliştirilen çeşitli reaksiyonlar oluşan hasarı tamir edip, tehditlerden uzaklaştırarak ya da izole ederek bozulan homeostazi yeniden sağlar. Innat immünitenin sistemik bileşeni veya sistemik inflamasyon "akut faz cevabı" olarak bilinir. Burada organizmaya yayılmış, makrofajlar, adipositler ve endotel hücreler gibi hata tarama yetenekleri olan gözcü hücreler özelleşmiş reseptörleri aracılığıyla çevresel tehditleri algılayarak IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinler salgırlar. Bu tür sitokinler karaciğere akut faz proteinlerinin yapımını uyarırlar. Akut faz proteinleri, zedelenmeler sonucu gelişen inflamasyonlarla plazma konsantrasyonları değişen ve bu yüzden "inflamatuar belirleyiciler (marker)" olarak da adlandırılan bir grup proteinlerdir. Akut faz proteinlerinin çoğu metabolik sendromun bileşenlerindeki artışa tedrici bir yükselmeye eşlik ederler.⁵⁹

Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet anormal sitokin yapımı, artmış akut faz reaktanları ve inflamatuar yolların aktivasyonu ile giden düşük dereceli kronik inflamasyon durumu olarak görülmektedir. Metabolik sendromda sistemik inflamasyonun orijini ile yağ dokusu arasındaki ilişki son yıllarda ciddi tartışma ve araştırma konusu oluşturmuştur. Obez yağ dokusundan salınan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin karaciğere CRP yapımını artırdığı net bir şekilde ortaya konmuştur. TNF- α 'nın obez yağ hücrelerinden salındığı ve bunun inflamatuar transkripsiyon faktörü NF- κ B'yi aktive ettiği gösterilmiştir.⁵⁸ Bu transkripsiyon faktörünün başta yağ dokusu olmak üzere diğer metabolik olarak aktif periferik organlarda (iskelet adalesi ve karaciğer) inflamatuar sürecin idamesine neden olduğu anlaşılmıştır.

Yağ dokusu daha önce de tanımlandığı gibi adipozitlere ilaveten pre-adipozitler, fibroblastlar, dokuya yerleşik makrofajlar ve vasküler elemanlardan oluşmaktadır. Makrofajların inflamasyonun oluşumundaki hayati önemleri iyi bilinmektedir, ancak son çalışmalar, adipozitlerin de önemli intrinsek inflamatuvar özelliklerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Makrofajlar gibi adipozitler enfeksiyöz ajanlara ve sitokinler aracılığıyla inflamatuvar sinyallere oldukça hassastırlar.⁵⁸ Bu hücreler reseptörleri aracılığıyla patojenler ve inflamasyonun varlığını kolaylıkla algılar ve sinyal yollarını harekete geçirerek çok sayıda iltihap körükleyici sitokin ve akut faz reaktanının devreye girmesini sağlarlar. Enfeksiyöz ve inflamatuvar uyaranlara cevaben adipozitlerin salgıladıkları inflamatuvar mediyatörlerin bir kısmı şunlardır: TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1, IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-5, makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF), haptoglobin, komplemen faktörler (B, D, C3), prostaglandin E2; leptin, adiponektin ve rezistin gibi potansiyel inflamatuvar düzenleyiciler. Bunların çoğu otokrin ve parakrin etki gösterebilirler de, sitokinlerin bazıları sistemik inflamasyona önemli katkılarda bulunurlar.⁶⁰

Neticede yağ dokusunun immün sistemin etkin ve aktif bir parçası olduğunu düşündürecek delilleri beş ayrı başlık altında özetleyebiliriz:

Adipozitler IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokin ve MCP-1 gibi kemokinlerin etkin yapım yeridirler.

Adipozitler monosit ve makrofaj fonksiyonlarıyla, innat ve adaptif immünitenin değişik hedef hücrelerinde düzenleyici roller oynayan leptin, adiponektin ve rezistin gibi adipokinlerin bol miktarlarda yapıldığı yerlerdir.

Pre-adipozitler makrofaj benzeri hücrelere dönüşebilirler ki bu da yağ dokusuyla innat immün cevap arasında bir bağ oluşturur.

Adipozitler, yeni tariflenen kompleman ve adiponektin ile ilişkili, innat immüneye ait olan C1q/TNF ve C1qTNF-related protein süper ailesine ait molekülleri yapmaktadır.

Pre-adipozitler ve adipozitler innat immünitenin elemanları olan Toll-like reseptörlerin (TLR) geniş bir spektrumunu barındırmaktadırlar.^{61,62}

Normal koşullarda yağ dokusunda makrofajlar hücre popülasyonunun %5-10'unu teşkil ederlerken, diyetle oluşan kilo alımı durumlarında, bu oran %60'ları bulabilir. Genelde immün bir organ olarak düşünülmeyen adipoz doku, obezite ile sistemik inflamasyon arasındaki bu doğrudan bağlantılar sonrasında immün veya inflamatuvar bir organ olarak düşünülmektedir.^{61,63}

Artmış yağ dokusu ile kazanılan immün ya da inflamatuvar karakter, üç yolla idame ettirilir: inflamasyon oluşturuca lipotoksiste, diğer organlarda inflamatuvar ajanların sentezini uyaran faktörlerin salgılanması, yukarıda anlatıldığı gibi inflamatuvar ajanların kendilerini doğrudan salgılamak. Bu proinflamatuvar adipokinler, metabolik sendromun obezitesine eşlik eden "düşük dereceli inflamatuvar durum" oluşumunun önemli belirleyicilerindedir.⁶⁴

Bu aşamada, immün özelliğini vurgulamak açısından yağ dokusunun aynı zamanda anti-inflamatuvar faktörler de yapmakta olduğunun belirtilmesi gerekir. Bunlardan IL-1 reseptör antagonistleri, IL-1 reseptörlerine kompetitif olarak bağlanırlar. IL-10, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını etkin şekilde inhibe eder ve insülin sensitivitesi üzerine oldukça faydalı etkiye sahiptir.⁶⁵

Bazı tariflenmiş koşullar altında, obezite gibi diğer tetikleyici faktörlerin bulunmadığı durumlarda tek başına inflamatuvar mediyatörler insülin direncine neden olabilmektedir. Bu tür gözlemler inflamasyonun metabolik bozuklukların tetikleyicisi olabileceğini açık bir şekilde düşündürmektedir.

Şiddetli enfeksiyonlar, yanık ve travma gibi durumlar bu tür ilişkiler için iyi örneklerdir. Lipid ve glukoz gibi besleyicilerin yoğun ve kronik tüketilmeleri durumunda metabolik disfonksiyonların geliştiği de oldukça açıktır.⁶⁶ Burada organizmanın yakıtı olan makro besin fazlalıklarıyla tetiklenen inflamatuvar cevap, metabolik düzenlemeleri bozup daha fazla stres ve inflamasyona neden olarak, her türlü kritik hadiselerin nedeni olabilecek bir kısır döngünün gelişimine sebep olmaktadır.

Sonuçlar

Giderek artan deliller adipozitetler ve adipokinlerin primer inflamatuvar süreçlere katkı olarak iç hastalıkları üst ihtisas dallarını ilgilendiren kronik dejeneratif hastalıkların bir çoğunun patojenezinde rol aldığını düşündürmektedir. İnsülinin metabolik hastalıklardaki önemi ve kronik enerjiden yoğun beslenme durumunda oluşan hücresel oksidatif strese karşı tüm canlılarda evrimsel olarak korunan bir savunma mekanizması olan insülin direncinin gelişiminde yağ dokusunun önemi aşikârdır.⁶⁷ Bu bağlamda metabolizmayla immünite arasında kurulmaya çalışılan ilişkilerin yürütülmesinde yağ dokusunun aktif katılımcı rolünü kabul etmek durumundayız. Dolayısıyla tetikleyici faktör/faktörler tarafından uyarılmış, özellikle visseral yağ dokusu inflamasyonu olarak görülebilecek metabolik sendromdan korunma ve tedavi konusunda yeni yaklaşımların devreye sokulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-636
2. Lorenzo C, Haffner SM, et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29:685-691
3. Erol A. Adipobiology-based pharmacology. *Biomed Rev* 2006;17:73-87
4. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *2004;2:82-104*
5. Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. *Ann Med* 2007;39:482-494
6. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lip Res* 2007;48:1253-1262
7. Garg A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. *Clin Cornerstone* 2006;8(Suppl 4):S7-S13.
8. Kim JK, et al. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem* 2000;275:8456-8460
9. Asterholm IW, Halberg N, Scherer PE. Mouse models of lipodystrophy key reagents for the understanding of the metabolic syndrome. *Drug Discov Today Dis Models* 2007;4:17-24
10. Hegele RA, et al. Thematic review series: Adipocyte Biology. Lipodystrophies: Windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res* 2007;48:1433-1444
11. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 2006;116:1767-1775
12. Kong AP, Chan NN, Chan JC. The role of adipocytokines and neurohormonal dysregulation in metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:397-407
13. Chaldakov GN, Stankulov IS, et al. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003;9:1023-1031
14. Bullo M, Casas-Agustench P, et al. Nuclear receptors in macrophages: a link between metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 2008;582:106-116
15. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte-At the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-3773
16. Erol A. Energy dense high-carbohydrate and low fat diets are the reason for the epidemic of metabolic syndrome. *Turk J Endocrinol Metab* 2001;1:1-16
17. Bays H, Ballantyne C. Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? *Future Lipidol* 2006;1:389-420

18. Morton NM, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front Horm Res* 2008;36:145-164
19. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007;13:3676-3680
20. Erol A. Adipocyte insensitivity syndromes –novel approach to nutritional metabolic problems including obesity and obesity related disorders. *Med Hypotheses* 2005;64:826-832
21. Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:287-304
22. Kos K, Harte AI, et al. Secretion of neuropeptide Y in human adipose tissue and its role in maintenance of adipose tissue mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1335-E1340
23. Bulcao C, Ferreira SR, et al. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:19-28
24. Schwartz MW, et al. Is the energy homeostasis system inherently biased towards weight gain? *Diabetes* 2003;52:232-238
25. Erol A. AMP ile aktive edilen kinaz (AMPK) sistemi ve metabolik sendrom tedavisi. *Folia* 2002;4:13-16
26. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007;129:251-262
27. Yang R, Barouch LA. Leptin and obesity: cardiovascular consequences. *Cir Res* 2007;101:545-559
28. Chan JL, Matarese G, et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *PNAS* 2006;103:8481-8486
29. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines- novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-528
30. Lago F, Dieguez C, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Fact Rev* 2007;18:313-325
31. Kadowaki T, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-1792
32. Maeda N, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50:2094-2099
33. Zhou Q, et al. Evidence for adipose-muscle cross talk: opposing regulation of muscle proteolysis by adiponectin and fatty acids. *Endocrinology* 2007;148:5696-5705
34. Ronti T, et al. The endocrine role of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006;64:355-365
35. Tan KC, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:760-765
36. Erol A. Diyabetin gelişiminde inflamasyonun, tedavisinde anti-inflamatuar tedavinin önemi. *Folia* 2004;3:5-9
37. Takemura Y, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007;25 January. Doi:10.1172/JCI29709
38. Ehling A, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006;176:4468S-4478S
39. Stepan C, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312
40. Koerner A, et al. Adipocytokines: leptin- the classical, resistin- the controversial, adiponectin- the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:525-546
41. Reilly MP, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2003;108:736-740
42. Pang S, Le Y. Role of resistin in inflammation related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006;3:29-34
43. Burnett MS, et al. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005; 182:241-248
44. Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-452
45. Halse R, Pearson SL, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes* 2001;50:1102-1109
46. Hotamisligil G, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
47. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-919

48. Uysal K, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-614
49. Gonzalez-Gay MA, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockage improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83-86
50. Meyers JA, McTiernan A, Ulrich CM. Leptin and immune function: integrating the evidence. *Nutrition Res* 2005;791-803
51. Erol A. Interleukin-6 (IL-6) is still the leading biomarker of the metabolic and aging related disorders. *Med Hypotheses* 2007;69:708
52. Erol A. An integrated and unifying hypothesis for the metabolic basis of sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008;13:241-253
53. Bastard JP, et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99:2221-2222
54. Bastard JP, et al. Elevated levels of interleukin 6 reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-3342
55. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003;19:457-466
56. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-1013
57. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest* 2004;113:1530-1532
58. Erol A. Visceral adipose tissue specific persistence of mycobacterium tuberculosis may be reason for the metabolic syndrome. *Medical Hypotheses* 2008; Apr 28 PMID:18448263
59. Pickup JC, Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;40:1286-1292
60. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867
61. Schaffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs *Trend Immunol* 2007;28:393-399
62. Pietsch J, et al. Toll-like receptor expression and response to specific stimulation in adipocytes and preadipocytes. On the role of fat in inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1072:407-409
63. Weisberg SP et al. Obesity is associated with accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796-1808
64. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70-75
65. Wolf AM, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:630-635
66. Trayhurn P. Adipose tissue in obesity -an inflammatory issue. *Endocrinology* 2005; 146:1003-1005
67. Erol A. Insulin resistance is an evolutionarily conserved physiological mechanism at the cellular level for protection against increased oxidative stress. *Bioessays* 2007;29:811-818

OBEZİTE ve METABOLİK

SENDROM

Dr. Özlem Çelik, Dr. Volkan Yumuk

GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) paterninin kişiler ve toplumlar arasında önemli farklılıklar göstermesi, sendromun risk komponentlerinin genetik değişkenlikler tarafından belirlendiğinin bir göstergesidir. Her fazla kiloluda ve obezde MetS'in gelişmiyor olması bunun önemli bir kanıtıdır. Obezitede insülin direnci görülse bile, sendromdaki risk faktörlerinin ağırlığını insülin direncine olan genetik yatkınlığın belirlediğini söylemek daha doğru olur. Birçok çalışma obeziteyle metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişkiyi kurmuş ve bu bağın adipositlerden salgılanan mediyatörlerden kaynaklandığını ortaya koymuştur.¹

Obezitenin Tanımı ve Ölçümü

Obezite çağımızın pandemisini oluşturan kronik bir hastalıktır. Vücuttaki yağ oranının anormal artışı obezite olarak değerlendirilmektedir. Beden kütle indeksi (BKİ) (kg cinsinden ağırlık/metre cinsinden boyun karesi) obezitenin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre 25-29,9 kg/m² fazla kilolu, 30-34,9 kg/m² 1.derece obez, 35-39,9 kg/m² 2. derece obez ve 40 kg/m² üzeri 3. derece (morbid obez) 50 kg/m² üzeri ise 4.derece obez (süper obez) olarak sınıflandırılmaktadır.² Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki-

nin gösterilmesi nedeniyle BKİ ile birlikte bel çevresi (BÇ) ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür.³ Bel çevresinin erkekte > 102 cm, kadında > 88 cm olması tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk göstergesidir. Vücuttaki yağ miktarını ve dağılımını belirlemek için başvuru alan biyoelektrik impedans analizi, tomografi, manyetik rezonans maliyeti oldukça yüksek olan ve sadece araştırma amaçlı kullanılan yöntemlerdir.

Prevalans

Obezite prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika'da yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması (NHANES) II ve NHANES III çalışmaları karşılaştırıldığında obezite prevalansında %8'lik bir artış görülmüştür. NHANES'e göre obezite prevalansı erkeklerde %19,5, kadınlarda %25 bulunmuştur.⁴ Ülkemizde 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genel popülasyonda ise %22 düzeyinde bulunmuştur. Santral obezite prevalansı %34'e kadar çıkmaktadır.⁵ Konya'da yapılan bir çalışmada da fazla kilolu oranı %34,2, obezite oranı %23,7 saptanmış, diğer çalışmalarda olduğu gibi kadınlarda obezitenin erkeklere göre daha sık gözlemlendiği bulunmuştur.⁶ TEKHARF çalışmasında 1990'lı yıllardan itibaren obezite-

nin arttığı, 2000 yılında obezite prevalansının kadında %43, erkekte %21,1 olduğu gösterilmiştir.⁷

Abdominal Obezite

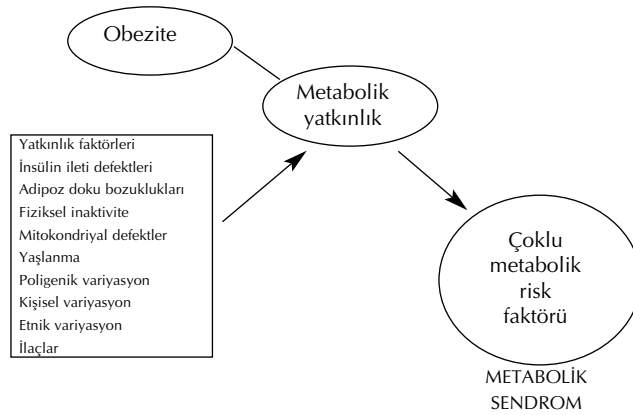
Visseral obeziteyle (abdominal obezite) tip 2 diyabet, HT, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi arasında bulunan iyi bilinen ilişkiler yanında obezitenin kas-iskelet sistemi hastalıkları, venöz tromboembolik olaylar, uyku-apne sendromu ve çeşitli kanser (meme, uterus, kolon, özafagus, böbrek) tiplerinde sıklık artışına neden olması dikkat çekicidir. MetS, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturan santral obezite, glukoz tolerans bozukluğu, dislipidemi ve hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların bir araya gelmesi ile oluşan kompleks bir metabolik bozukluktur. Obezite ve MetS prevalansı birbirine paralel artış göstermiş, NHANES III verilerine göre normal ağırlıkta olanlarda MetS sıklığı %5 iken, obez grupta %60 saptanmıştır. NCEP ATPIII kriterleri alınarak yapılan bu çalışmada ortalama prevalans Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkinlerde %22 bulunmuştur.⁸ TEKHARF çalışmasına göre Türkiye genelinde 30 yaş

üzerinde 9,2 milyon kişide metabolik sendrom vardır, prevalansı yaş ile artmakta 60 yaşlarında ise %43,5'e erişmektedir.⁹ Yakın zamanda Kozan ve ark. yaptığı çalışmada NCEP ATP III kriterlerine göre Türkiye'deki genel prevalans %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) bulunmuştur.¹⁰

Vücut Yağı ve Metabolik Sendrom

Obezlerde adipoz doku metabolik risk faktörlerinin oluşturduğu düşünülen birçok faktör salgılar. Esterifiye olmamış yağ asitlerinin aşırı miktarda salınması karaciğer, kas ve visseral adipoz dokuda ektopik yağ birikmesine yol açar. Ektopik yağ ile metabolik sendrom risk faktörlerinin yakın ilişkisi bulunmaktadır. Artmış yağ dokusunun metabolik sendromu oluşturan metabolik risk faktörlerini yaratması için metabolik yatkınlığa eşlik etmesi gerekmektedir (Şekil 1).¹¹

Yağ dokusu enerji deposu olmasının yanısıra glukoz ve lipid metabolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler hemostazı etkileyen adipokin olarak isimlendirilen proteinleri salgılama özelliği taşır. Leptin, rezistin, TNF- α , interlökin-6, adiponektin, PAI-1 bunlardan bazılarıdır. Bunların arasında adiponektin dışında hepsinin kan düzeyle-



ŞEKİL 1: Önerilen metabolik sendrom patogenezi (Grundy SM'den uyarlanmıştır¹⁰).

ri abdominal obeziteye/insülin direncine paralel olarak artmıştır.¹¹

Serbest Yağ Asitleri (SYA)

Trigliseridlerin hidrolizi hormon sensitif lipaz (HSL) tarafından gerçekleşir. Katekolaminler HSL aktivitesini artırır, insülin ise baskılar. Normalde açlık durumunda insülin düzeyleri az olacağından lipoliz artar ve plazma SYA seviyesi yükselir ve SYA açlıkta enerjinin tek önemli kaynağıdır. Genetik olarak insülin direnci olan insanlarda SYA salınımı artmıştır. Bu duruma obezite de eklenince dolaşıma geçen serbest yağ asitleri daha da artar. İskelet kasına olan artmış SYA akışı da insülin direncine neden olmaktadır. Karaciğere olan artmış SYA akışı hepatik trigliserid içeriğini artırır ve yağlı karaciğere neden olur. Bu yağlanma da kasta olduğu gibi karaciğerde de insülin direnci oluşturur. Hepatik yağ artışı aynı zamanda aterojenik dislipidemi gelişmesine yol açar.^{1,12}

İnflamatuvar Sitokinler

Adipoz doku TNF- α , IL-6 ve diğer sitokinleri sentezler ve salgılar. Vücuttaki yağ kütlesi arttıkça plazma TNF- α düzeyleri artmaktadır. İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra tetiklenen sinyal sistemi ile yağ ve kas dokusunda GLUT-4'ler hücre membranına gelir ve glukozu hücre içine alırlar. TNF- α bu sinyal sistemini bozarak insülin direncine neden olmaktadır. TNF- α düzeyi ve m-RNA ekspresyonu, TNF- α reseptör düzeyi ile obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır. Ağırlık kaybının sağlanması ile plazma TNF- α düzeyleri düşmektedir.¹³

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

Abdominal adipoz doku alt beden adipoz dokuya göre PAI-1 sentezinde daha aktiftir. Yağlı karaciğer de PAI-1'in kaynağı olabilir. Sonuç olarak artmış PAI-1 ve yüksek fibri-

nojen değerleri obezlerde protrombotik duruma yol açarlar.¹²

Leptin

Leptin ob geni tarafından salgılanan 167 aminoasitlik bir adipokin olup vücuttaki yağ kütlesi ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. Leptin hipotalamusta NPY'nin gıda alımını arttırıcı etkisini baskılamaktadır.¹⁴ Otonom sinir sistemini uyararak özellikle kahverengi yağ dokusunda, sempatik uyarıyı artırır.³ Obezlerde leptin düzeyi genellikle yüksek bulunmuştur.¹⁵ Leptin ile insülin arasında da karşılıklı bir ilişki vardır. Beslenme sonrası artan insülin düzeyine paralel bir şekilde leptin artmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda leptinin insülin sekresyonunu azalttığına dair kanıtlar çoksa da sekresyonu etkilemediği veya artırdığını gösteren sonuçlar da elde edilmiştir. Diyabetik olan ve olmayan ratlarda leptin tedavisinin insülin direncini düzelttiğine dair çalışmalar vardır.¹⁶ Metabolik sendromlularda leptinin bağlandığı çözünebilir reseptörlerin azaldığı bu nedenle serbest leptin düzeyinin arttığı bilinmektedir. Leptinin santral etkileri zayıfladığından MetS'li kişilerde insülin direnci gibi leptin direncinden söz edilebilmektedir.¹⁷ Heymsfield ve arkadaşlarının obez ve obez olmayan vakaların karşılaştırıldığı çalışmasında subkütan leptin uygulanmıştır. Bu tedavi ile kilo kaybı sağlanmasına karşın kan şekeri ve insülin düzeylerine etki gözlenmemiştir.¹⁸

Adiponektin

Adipoz dokudan salgılanan diğer bir protein adiponektindir. Obezite ve diyabette plazma düzeyi azalmaktadır. Adiponektin düzeylerinin azalması ve adiponektin gen polimorfizmleri insülin direncine neden olmaktadır. Adiponektin serbest yağ asitlerinin (SYA) beta oksidasyonunu artırır, glukoneogenezi baskılar ve plazma SYA, trigliserid, glukoz düzeylerini azaltır.¹⁹ Adipo-

TABLO 1: Adiponektinin in vitro metabolik etkileri (Després JP'den uyarlanmıştır¹⁹).**Antiaterojenik Özellikler**

Adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda azalma
 Endotel hücrelerine monosit adhezyonunda azalma
 Okside ¹LDL 'uptake'inde azalma
 Köpük hücresi formasyonunda azalma
 Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunda azalma

Antidiyabetik Özellikler

İnsülin duyarlılığında artış
 Düz kas glukoz 'uptake' ve ²SYA oksidasyonunda artış
 Hepatik glukoz üretiminde azalma
 İntraselüler trgliseridlerde azalma

¹Low density lipoprotein, ²Serbest yağ asidi

nektinin tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığından koruyucu etkileri Tablo 1'deki özelliklerden kaynaklanmaktadır.²⁰

Rezistin

Rezistin, primer olarak adipositlerden salgılanan insülinin etkilerini inhibe ettiği dair kuvvetli deliller bulunan bir sitokindir. Son yayınlarda rezistinin hepatik glukoz üretimi üzerine olan insülinin baskılayıcı etkisini azalttığı ve GLUT-4 den bağımsız kas hücrelerine glukoz alımını inhibe ettiği gösterilmiştir.²¹ Yapılan çalışmalarda obezlerde rezistin düzeyi yüksek bulunmuş, insülin direnci ile olan ilişkisi saptanmışsa da özellikle bazı insan çalışmaları bunu desteklememiştir.²²

Sonuç

Global şehirleşme ve sedanter yaşam tarzı obezite sıklığını ve ilgili metabolik riskleri dramatik biçimde artırmaktadır. Görüldüğü gibi metabolik sendromun bileşenlerinin etyolojisini ve patogenezini açıklayabilecek

tek bir faktör tanımlanmamıştır. MetS poligenik yatkınlıkla birlikte insülin direnci zemininde gelişen sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme gibi çevresel faktörlerin alevlendirdiği kompleks bir bozukluktur. MetS tedavi hedefleri, insülin direncine neden olan risk faktörlerinin (abdominal obezite) yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınması, yeterli kontrol sağlanamadığında ise ilaç tedavisinin eklenmesidir. Case ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dört haftanın sonunda sağlanan orta derecede bir ağırlık kaybının metabolik sendromun var olan tüm unsurlarını ortadan kaldırdılabileceğini göstermişlerdir.²³ Sağlıklı beslenme ve egzersizle normal ağırlığın korunması ve/veya var olan obezitenin tedavisi bunun en temel bileşenleridir. Ana hedef toplumun sağlık hizmeti veren kurumlarının koruyucu hekimlik sistemine geçiş gerekli önlemleri olarak tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır.

KAYNAKLAR

1. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;(33):267-282
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation on obesity, Genova, Switzerland, June 3-5, 1997
3. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51-209
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79
5. Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002;25: 1551-1556
6. Yumuk VD, Hatemi H, Tarakçı T et al. High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey

- Diabetes Res Clin Pract 2005 Nov;70 (2):151-158
7. Onat A, Keleş İ, Sansoy V et al. Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kütle indeksi erkeklerde koroner olayları bağımsız öngörücüsü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:430-436
 8. Ford ES, Giles W H, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-3599
 9. Onat A, Ceyhan K, Basar O ve ark. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels –a prospective and cross sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-292
 10. Kozan O, Oğuz A, Aban A ve ark. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European J of Clinical Nutrition* 2007;61:548-553
 11. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk factor. *JCEM* 2007;92(2):399-404
 12. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *JCEM* 2004;89(6):2595-2600
 13. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor - ain sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910
 14. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004;82: 4-11
 15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334: 292-295
 16. Chinookoswong N, Wang JL, Shi ZQ. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insülin deficient diabetes in the rat. *Diabetes* 1999; 48: 1487-1492
 17. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF et al. Soluble leptin receptor and soluble receptor bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003;11:760-768
 18. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose escalation trial. *JAMA* 1999;282:1568-1575
 19. Yang WS, Lee WJ, Funafashi T et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose - derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819
 20. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine* 2006; 38: 52-63
 21. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997-1001
 22. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plazma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlation with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-335
 23. Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002;(4):407-414

METABOLİK SENDROM: **ATEROJENİK DİSLİPIDEMİ**

Dr. Ergün Barış Kaya, Dr. Giray Kabakcı

Metabolik sendrom (MetS) santral obezite, insülin rezistansı, dislipidemi, hipertansiyon ve koagülopati ile karakterize bir klinik sendromdur.¹ Özellikle intra-abdominal visceral yağ birikimi ile ilişkili santral obezitenin dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için temel oluşturduğu öne sürülmektedir.¹

Bel çevresinde artışla karakterize santral obezite, aterosjenik dislipidemisinin önemli bileşenlerinden bir tanesidir. Metabolik Sendromun Genetik Epidemiyolojisi isimli çalışmada Wysszynski ve ark² abdominal obezitenin metabolik sendromu öngörmede en önemli belirteç olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, NCEP ATP III kriterlerine göre ailesel veya sporadik aterosjenik dislipidemisinin metabolik sendromu öngörme sıklığı araştırılmıştır. Otuz beş yaşın üzerinde aterosjenik dislipidemisi olan hastaların büyük bir çoğunluğunda ATP III metabolik sendrom kriterlerinin olduğu saptanmıştır. Dagenais ve ark³ intraabdominal obezitenin vücut ağırlığına veya vücut kitle indeksine (VKİ) göre koroner arter hastalığını daha doğru bir biçimde öngördüğünü saptamışlardır. VKİ'de artışla tanımlanan obezitenin son yıllarda belirgin oranda artmasına rağmen, bel çevresindeki artış daha belirgindir. Erkeklerin yaklaşık %37'si ve kadınların da %55'i yüksek riskli bel çevresine sahiptirler.⁴ Popülasyon bazlı San Antonio Kalp Çalışmasında, sekiz yıllık izlem sonu-

cunda, hem VKİ hem de bel çevresinin metabolik sendrom gelişimi için önemli birer öngördürücü oldukları gösterilmiştir.⁵ Bazal VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya bel çevresi erkeklerde $\geq 102 \text{ cm}$ ve kadınlarda ≥ 88 olan hastalarda, VKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ veya küçük bel çevresi olan hastalara kıyasla metabolik sendrom gelişme riski 3-8 kat daha fazla olarak kaydedilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, adipoz dokunun basit bir enerji deposu olmasının dışında, değişik biyoaktif maddeler (adipositokinler) üreten ve salgılayan büyük bir endokrin organ olduğunu göstermektedir.

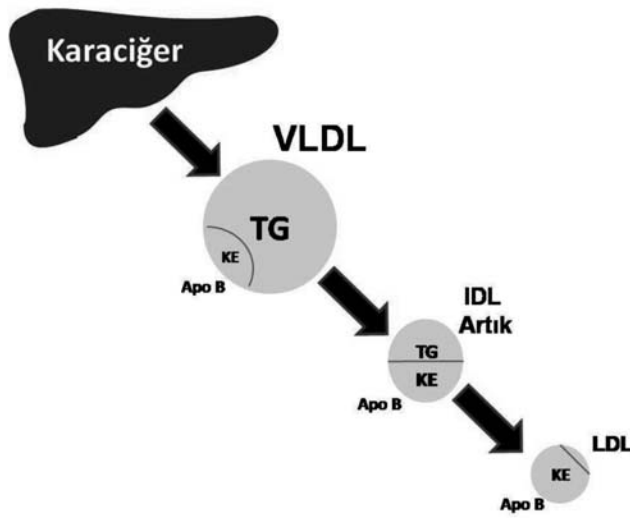
Obezite insülin rezistansına yol açarak aterosjenik dislipidemiye ve buna bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olmaktadır.⁶ Obezite insülin duyarlılığını çeşitli yollarla bozmaktadır. Aşırı lipoliz sonucunda açığa çıkan fazla miktarda esterifiye olmamış yağ asitleri kas dokusunun glukoz alımını engellemektedir.⁷ Ayrıca obezite, adipoz dokudan çeşitli sitokinlerin ve leptin, tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-6 gibi faktörlerin salınımına yol açarak ve insülin duyarlılığını artıran adiponektin salınımını azaltarak insülinin etkilerini azaltmaktadır.⁸ Metabolik sendromla ilişkili obezite bel çevresinde artışla karakterize olan üst vücut obezitesidir. Üst vücut obezitesindeki adipoz doku artışı hem trunkal subkütan hem de intra-abdominal bölgede izlenmektedir. Bir çok prospektif çalışma abdominal (visseral) yağ birikimi-

nin koroner arter hastalığı, hipertansiyon, inme ve tip 2 diyabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.⁹ Abdominal obeziteyi etkileyen çoklu çevresel ve genetik faktörlerin olabileceği düşünülmektedir. Normal kilolu veya fazla kilolu bireylerde, total vücut yağ miktarından bağımsız olarak yaşla birlikte intra-abdominal yağ birikimi artmaktadır.¹⁰ Seks steroid hormonlarının vücut yağ dağılımı üzerine olan etkileri (erkeklerde abdominal obezite iki kat daha fazla) ve östrojen eksikliğinde (menapozda) intra-abdominal yağ birikiminde olan artış bilinmektedir.¹¹ Fiziksel inaktivitenin, plazma kortizol seviyelerinde artmanın ve intrauterin çevrenin intra-abdominal yağ birikimi ile ilişkili olduğunu gösterir kanıtlar bulunmaktadır.¹²

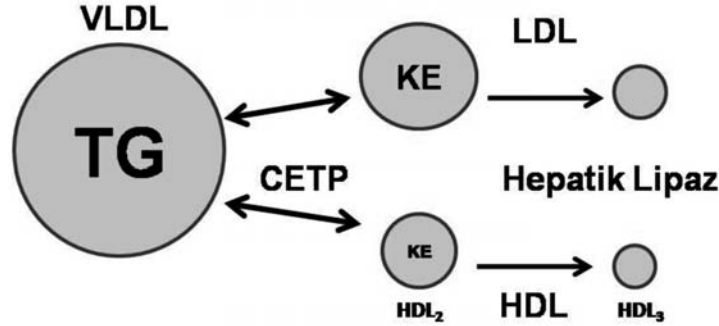
Abdominal yağ birikimi nedeniyle lipid metabolizmasında bozukluklar izlenmektedir. Bu bozukluklar, serum trigliserid (TG) seviyelerinde yükselme (hipertrigliseridemi), küçük yoğunluklu düşük dansiteli lipoprotein (sdLDL) partiküllerinde artma ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

(HDL-K) düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Metabolik sendromlu hastalarda daha detaylı bir analiz, artık (*remnant*) lipoproteinlerinde, apolipoprotein B ve küçük HDL partiküllerinde artma gibi diğer lipoprotein bozukluklarını da göstermektedir.¹³ Serum trigliserid ve sdLDL partiküllerinde yükselme ve HDL-K seviyelerinde azalma aterojenik lipoprotein fenotipi veya kısaca "lipid triadı" olarak adlandırılmaktadır ve koroner arter hastalığı riskinde önemli derecede artışla ilişkilidir.¹⁴ Lipid triadı klasik olarak bilinen ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerinde yükselme ile karıştırılmamalıdır. Aterojenik dislipidemi, izole LDL-K yüksekliğinden daha sık olarak görülmektedir ve metabolik sendromun diğer bütün klinik bulgularından daha önce ortaya çıkmaktadır.¹⁵

Abdominal obezite ve insülin rezistansında görülen hipertrigliseridemi, TG'den zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partiküllerinin fazla miktarda sek-



ŞEKİL 1: İnsülin rezistansına bağlı olarak artan serbest yağ asitleri apo B içeren partiküllerin yapımını artırmaktadır. Metabolik sendromda küçük VLDL, IDL ve LDL partikülleri artmaktadır. Apo B, apolipoprotein B; IDL, orta (intermediate) yoğunluklu lipoprotein; KE, kolesterol ester; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TG: trigliserid; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein.



ŞEKİL 2: Lipoprotein partiküllerinin yeniden biçimlenmesi. CETP, kolesterol ester transfer protein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; KE: kolesterol ester; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TG, trigliserid; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

resyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). Hepatik serbest yağ alımındaki artış apolipoprotein B (apo-B)-100 sekresyonunu artırmaktadır. Apo B VLDL, orta (intermedite) yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve LDL gibi aterojenik lipoproteinlerin yapısal proteinidir. Bu lipoproteinlerin hepsi bir apo B molekülü içermektedir ve plazma apo B düzeyleri kandaki toplam aterojenik partiküllerin miktarını yansıtmaktadır. Periferik dolaşımda bulunan lipoprotein lipaz enzimi VLDL partiküllerindeki TG'leri hidrolize ederek serbest yağ asitlerini açığa çıkarmaktadır. Normal durumlarda bu serbest yağ asitleri kas ve adipoz doku tarafından alınmakta ve enerji veya depo amaçlı kullanılmaktadır. Geriye kalan artık partiküller karaciğer tarafından alınmakta ve LDL'ye dönüştürülmektedir.

İnsanlarda LDL kolesterol büyük ve daha yoğun küçük partiküller olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Küçük, yoğun LDL partiküllerindeki artış abdominal obeziteye bağlı dislipideminin değişmez özelliğidir. Trigliserid yüksekliğinin olduğu durumlarda, LDL partiküllerinde TG'ler artarken çekirdek kolesterol esterler azalmaktadır (Şekil 2). Hepatik lipaz enzimi trigliseridden zengin LDL partiküllerini hidrolize ederek daha küçük, yoğun LDL

partiküllerini oluşturmaktadır. Küçük, yoğun ve kolesterolden fakir LDL partikülleri miyokard infarktüs riskini ve koroner arter hastalığının ciddiyetini artırmaktadır.¹⁶ Zambon ve ark¹⁷ agresif lipid düşürücü tedavi ile koroner arter darlık regresyonunun en önemli belirleyicisinin LDL kolesterol seviyesindeki değişiklikten çok partikül büyüklüğü ile orantılı olduğunu saptamışlardır. Küçük, yoğun LDL partikülleri ve koroner arter hastalığı riskindeki artış arasındaki ilişkinin mekanizmaları tam olarak açık olmasa da, çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bir açıklamada, küçük, yoğun LDL partiküllerinin saptanmasının TG ve apo B yüksekliği ve HDL azalmasıyla karakterize aterojenik lipoprotein fenotipinin bir belirteci olduğu belirtilmektedir.¹⁸ Küçük, yoğun LDL partiküllerinin arter duvarına girmeleri ve buradaki proteoglikanlara bağlanmaları daha kolay olmakta ve oksidatif strese daha duyarlı olmaktadır. Böylelikle, aterogenezde daha hızlı bir progresyon izlenmektedir. Küçük ve yoğun LDL partiküllerinin koroner dışı ateroskleroz ile de ilişkili olduğunu gösterir veriler bulunmaktadır. Bu partiküllerin, diyabetin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak periferik arter hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Değişik hasta gruplarında

(ailesel kombine hiperlipidemi, ailesel hiperkolesterolemi, vasküler demans, Alzheimer hastalığı, insülin rezistansı veya tip 2 diyabetes mellitus) ve sağlıklı kontrollerde karotid arter hastalığı ve küçük yoğun LDL partikülleri arasında ilişki rapor edilmiştir.²⁰ Ayrıca, LDL boyutu ile ateroskleroz regresyonu veya progresyonu arasındaki bağlantı gösterilmiştir.²⁰

Plazma trigliserid düzeylerinde artma hemen daima HDL kolesterol seviyelerinde azalma ile karakterizedir. HDL ve VLDL metabolizmaları yakından ilişkili olup "kolesterol ester transfer protein" (CETP) VLDL'deki TG'leri LDL ve HDL'deki kolesterol esterle yer değiştirerek, trigliseridden zengin LDL ve HDL partikülleri oluşturmaktadır. Takiben, hepatik lipaz enziminin etkisi ile HDL2 (büyük antiaterojen HDL) kolesterol azalmaktadır.²¹

Aterojenik Dislipideminin Tedavisi

Metabolik sendromlu hastalarda diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri uygulanması gereken ilk ve en önemli basamaktır.

NCEP ATP III'e göre lipid düşürücü tedavide, LDL kolesterol hedeflerine ulaşıldıktan sonra aterojenik dislipideminin tedavi edilmesi önerilmektedir. Bir diğer deyişle, metabolik sendromlu hastalarda da LDL kolesterol tedavinin primer hedefidir. Diğer lipid risk faktörleri sekonder hedeflerdir. LDL kolesterol hedefleri mutlak risk hesaplarına bağlı olarak değişmektedir. Aterojenik dislipidemi olan hastalarda, serum trigliserid seviyeleri ≥ 200 mg/dl olduğunda, LDL kolesterol istenilen düzeylere çekildikten sonra non-HDL kolesterol (VLDL-K + LDL-K = total kolesterol - HDL-K) bir sonraki hedef olmaktadır.²² Total apo B düzeylerindeki artış da bazı yazarlar tarafından sekonder hedef olarak gösterilmekte ve hatta lipid düşürücü tedavide non-HDL'e göre daha iyi bir hedef olduğu öne

sürülmektedir.²³ Fakat, ATP III non-HDL kolesterolü sekonder hedef olarak belirlemiştir (Tablo 1).

Trigliserid düzeyleri ≥ 500 mg/dL olduğunda, akut pankreatit gelişimini önlemek için TG düşürücü tedavi hemen başlanmalıdır. TG < 500 mg/dl ise, non-HDL-K hedeflerine ulaşmak için LDL düşürücü tedaviye ek olarak TG düşürücü tedavinin başlanması da faydalı olabilmektedir. Non-HDL-K'yı düşürmenin yanında, aterojenik dislipidemili hastalarda HDL-K'yı yükseltici üçüncül hedefler de düşünülmelidir. Düşük HDL için belirlenmiş bir hedef değer olmasa da, LDL ve non-HDL-K hedeflerine ulaşıldıktan sonra HDL-K yükseltilmelidir. Bununla birlikte, uluslararası uzman panelinde, özellikle metabolik sendromu veya diyabeti olan hastalarda HDL-K seviyelerinin > 40 mg/dl olacak biçimde yükseltilmesi için her türlü çabanın gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır.²⁴

LDL-K hedeflerine ulaşıldıktan sonra non-HDL-K yüksek ise, en az iki terapötik yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi, LDL-K düşürücü tedavinin yoğunlaştırılmasıdır. Örneğin statinler hem LDL-K hem de non-HDL-K düzeylerinde önemli azalmalara neden olmaktadır. Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda statinler aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini azaltmaktadır.²⁵ Deedwania ve ark²⁶ rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin ve pravastatin tedavisinin metabolik sendrom hastalarında LDL-K'yı etkin bir biçimde düşürdüğünü göstermişlerdir. Statinler LDL-K'yı düşürmenin yanında, diğer apo B içeren lipoproteinlerde azalmaya ve daha az aterojenik olan partiküllerin oluşmasına neden olmaktadır. Ek olarak statinler hepatik lipaz aktivitesini ve küçük yoğun LDL partikül oluşumunu da azaltmaktadır.²⁷ Ballantyne ve ark.²⁸ rosuvastatin 10 mg tedavisinin hiperkolesterolemik hastalarda metabolik sendrom bulunan ve bulunmayan gruplarda benzer etkinlik gösterdiğini

TABLO 1: Aterojenik dislipidemi tedavi hedefleri (ATP III).

Terapötik Hedef ve Tedavinin Amaçları	Terapötik Öneriler
Primer hedef: LDL kolesterol yüksekliği	ATP III önerileri
Sekonder hedef: non-HDL yüksekliği Yüksek riskli hastalar*: < 130 mg/dL (opsiyonel < 100 mg/dl) (<70 mg/dl) Çok yüksek riskli hastalar†)	LDL-kolesterol hedeflerine ulaş İlk seçenek LDL-K hedeflerine ulaş, LDL-K düşürücü tedaviyi artır HDL-K hedefleri için sekonder opsiyon: LDL-K düşürücü tedaviden sonra non-HDL-K halen yüksek ise, fibrat (fenofibrat) veya nikotinik asit ekle Yüksek riskli hastalara fibrat veya nikotinik asit eklemeyi düşün orta-yüksek veya orta riskli hastalara fibrat veya nikotinik asit verme
Orta derecede yüksek riskli hastalar‡ < 160 mg/dl Tedavi opsiyonu: <130 mg/dl	Eğer TG ≥ 500 mg/dl ise, fibrat veya nikotinik asit tedavisini hemen başla (LDL düşürücü tedaviden önce)
Orta derecede riskli hastalar**: < 160 mg/dL	
Düşük riskli hastalar***: < 190 mg/dl	
Üçüncül hedef: HDL-K azalma Spesifik hedef yok	Yaşam tarzı değişikliklerini maksimize et: kilo verilmesi, fiziksel aktivitede artış, LDL-K düşürücü tedaviden sonra fibrat veya nikotinik asit verilebilir

*Yüksek riskli hastalar, aterosklerotik vasküler hastalığı olanlar, diyabetikler, 10 yıllık koroner kalp hastalık riski >%20. Serebro vasküler hastalık için yüksek risk durumu, geçici iskemik atak, inme ve karotidlerde darlık.

†Çok yüksek riskli hastalar, akut koroner sendromlar, koroner arter hastalığı tanısı + çoklu risk faktörleri (özellikle diyabet, ciddi ve kontrol edilemeyen risk faktörleri (sigara) ve metabolik sendromdan bir tanesi).

‡Orta-yüksek riskli hastalar, 10 yıllık koroner riski %10-20 arasında, çoklu risk faktörleri, ciddi ve kontrol edilemeyen risk faktörleri, metabolik sendrom ve subklinik aterosklerotik hastalık (koroner kalsiyum, karotid intima media kalınlığında artma)

**Orta derecede riskli hastalar, +2 risk faktörü ve 10 yıllık risk < %10

***Düşük riskli hastalar, 0-1 risk faktörü ve 10 yıllık risk < %10

saptamışlardır. LDL-K düşürücü tedaviye ek olarak TG düşürücü tedavi de başlanabilmektedir. Hem fibratlar hem de nikotinik asit non-HDL-K düzeylerini düşürmekte ve buna bağlı olarak metabolik sendromlu hastalarda ASKVH riskini azaltmaktadır.²⁹ Her iki ilaç da HDL-K seviyelerinde artışa ve TG ve küçük yoğun LDL partiküllerinde azalmaya yol açmaktadır. Helsinki Kalp Çalışmasında, gemfibrozil aterojenik triadı olan hastalarda olay riskini %71, triadı olmayan hastalarda ise %34 oranında azaltmıştır.³⁰ Yine bu çalışmada fibrat tedavisi, obezite ile ilişkili koroner kalp hastalığı riskinde de azalmaya neden olmuştur. Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda,

bazal HDL-K < 35 mg/dl olan hastaların kümülatif fatal veya fatal olmayan koroner kalp hastalığı gelişme riskinin bezafibrat tedavisi ile belirgin derecede azaldığı BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) çalışmasında gösterilmiştir.³¹ Hem Helsinki Kalp Çalışması (gemfibrozil ile primer korunma) hem de BIP çalışması (bezafibrat ile sekonder korunma) metabolik sendrom özellikleri olan alt gruplarda primer sonlanım noktalarının belirgin derecede azaldığını göstermiştir. Çeşitli çalışmaların post-hoc analizleri, fibrat tedavisinin artmış TG ve düşük HDL-K düzeylerine sahip hastalarda koroner kalp hastalık riskini azalttığını saptamıştır.³² LDL-K düşürücü tedavi olarak

statinler kullanılıyorsa, ciddi miyopati riskinden korunmak için fenofibrat gemfibrozile tercih edilmelidir. Nikotinik asit tedavisi alan bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan hastalar hiperglisemi açısından yakından takip edilmelidir. Düşük dozlarda risk azalmaktadır.

Antidiyabetik bir ilaç olan glitazonlar (tiyazolidinedionlar) insülin direncini azaltmakta, kas ve hepatik dokularının insüline duyarlılığını artırmakta ve hepatik glukoneogenezi inhibe etmektedir.¹⁴ Glitazonlar dolaşımdaki insülini azaltarak glisemik kontrolü sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin rezistansı olan hastalarda glitazonların tip 2 diyabet gelişimini geciktirdiği hatta önlediği gösterilmiştir.³³ Pioglitazon tedavisi ile LDL-K seviyelerinde değişme olmamasına rağmen, rosiglitazon ile LDL-K'de yaklaşık %8-16 oranında artış izlenmektedir. Her iki ilaçla HDL-K'de yaklaşık %10 oranında artış olmaktadır.³⁴

Selektif kannabinoid tip-1 reseptör blokeri olan rimonabant çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etki göstermektedir. Bu ilacın kilo kaybından bağımsız olarak glukoz ve aterosklerik dislipidemi üzerine etkileri gösterilmiştir.³⁵ Rimonabant tedavisinin kilo kaybına yol açmasının yanında, bel çevresinde azalmaya ve diğer kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.³⁵

Aterosklerik dislipidemi metabolik sendromun en önemli özelliklerinden bir tanesidir ve koroner kalp hastalık riski ile yakından ilişkilidir. Bel çevresindeki artışla karakterize santral veya intra-abdominal obezite koroner kalp hastalığının en önemli belirteçlerinden bir tanesidir. Metabolik sendromda farmakolojik tedavi stratejileri aterosklerik dislipidemiye yöneliktir. Yeni ajan rimonabant metabolik risk faktörleri üzerine olan etkilerinden dolayı metabolik sendrom tedavisinde umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:24S-28S
2. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol* 2005;95:194-8
3. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;149:54-60
4. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res* 2003;11:1223-31
5. Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002;10:923-31
6. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7
7. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994;93:2438-46
8. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:146-54
9. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease: the Paris Prospective Study. *Int J Obes* 1986;10:229-40
10. Borkan GA, Hults DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol* 1983;38:673-7
11. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr* 1993;58:463-7
12. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738

13. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8
14. Vinik AI. The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clin Cornerstone* 2005;7:27-35
15. Vega GL. Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:525-44, vi
16. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8
17. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959-64
18. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7
19. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2422-30
20. Rizzo M, Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:14-20
21. Santamarina-Fojo S, Haudenschild C, Amar M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:211-9
22. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e19-24
23. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Jr., Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2004;110:2687-93
24. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139-43
25. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046-51
26. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:360-6
27. Cignarella A, Bellosta S, Corsini A, Bolego C. Hypolipidemic therapy for the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006;53:492-500
28. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, Southworth H, Blasetto JW. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:25C-27C; discussion 28C
29. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604
30. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45
31. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7
32. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:339-45
33. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:280-5

34. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:708-11
35. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97

METABOLİK SENDROM

ve DİYABET

Dr. Kubilay Karşıdağ

Metabolik sendrom (sendrom X); periferik insülin direnci, hiperinsülinemi, (santral) obezite, dislipidemi, hızlanmış ateroskleroz, hemoreolojik değişiklikler, inflamasyon, polikistik over hastalığı gibi birçok faktörü içeren, epidemik oranlara ulaşmış klinik bir tablodur. Batı toplumlarının %25'inde bu sendromun bazı parametreleri vardır.¹ Bu parametrelerin en önemlilerinden biri tip 2 diyabettir. Metabolik sendromun temel fizyopatolojik sorunu olan insülin direncini aşabilecek düzeyde beta hücre rezervi olduğu sürece hiperglisemi ortaya çıkmayacaktır. Ancak ortaya çıkma nedeni hala tartışmalı olan beta hücre yetersizliği derecesine bağlı olarak bir süre değişen düzeylerde hiperglisemi gelişecektir. Metabolik sendromun anlaşılabilmesi için öncelikle insülin rezistansının anlaşılabilmesi gerekmektedir.

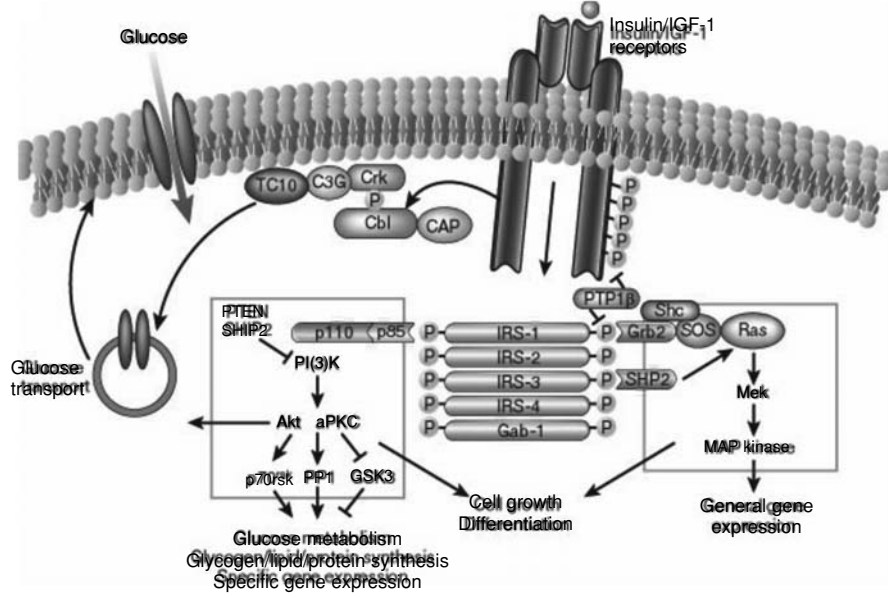
İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin internalize edilecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri

postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. Periferik insülin rezistansı (PIR) ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanabilir.

İnsülin rezistansı bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur.²⁻⁷ Ayrıca insülin etkisi aynı kişide bile diet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne hatta aynı gün içinde bile değişebilir.⁸⁻¹¹

Organizmada temel enerji kaynağı olan glukoz sinir hücreleri gibi bazı dokular dışında hemen tüm dokularda insülinin yönlendirmesiyle hücre içine girer. Yakın zamana kadar insülin direncinin karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğunu düşünürken¹³⁻¹⁶ bugün özellikle knock-out mice modelleri ile beta hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin direnci olduğunu bilmekteyiz. Bu hücrelerin yüzeyinde bulunan insülin reseptörü sayesinde dolaşımda bulunan insülin yakalanır. İnsülin reseptörü, birbirine disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa,



ŞEKİL 1: İntrasellüler insülin sinyal ileti sistemi.¹²

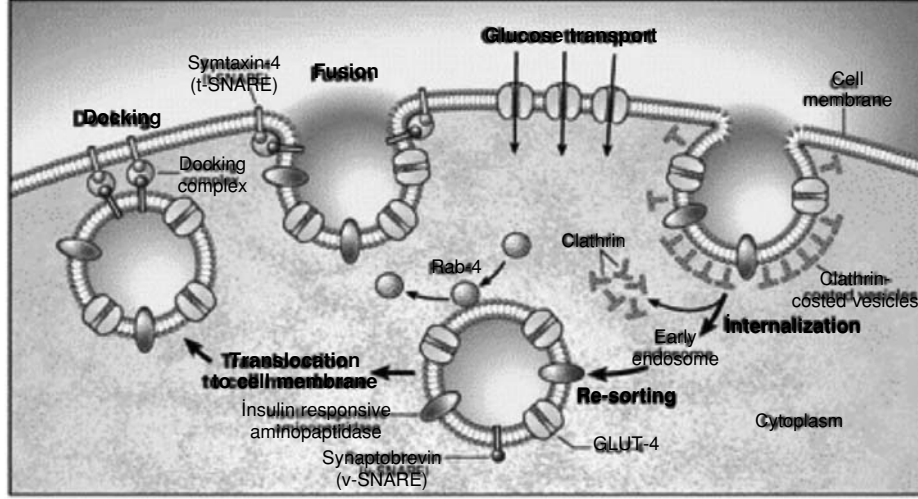
2 beta subunitinin oluşturduğu bir kompleksdir. Alfa subunitesi hücre dışında bulunan ve insülinle direkt temasa giren kısımdır. Beta subunitesi ise hücre dışı-transmembran-hücre içi bölümler olan daha büyük subunitedir. Alfa subunitesinin insülinle temasından sonra bu ileti beta subunitesine iletilir ve beta subunitesinin intrasellüler bölümünde yer alan tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sonucu İnsülin Receptor Substrat (IRS) proteinleri aktive olur. IRS protein grubunda dört ana protein vardır: IRS-1,2,3 ve 4. IRS-1 ve 2 intrasellüler sinyal ileti sisteminde en belirgin rol oynayan proteinlerdir. IRS-1 öncelikle kas ve yağ dokusunda glukoz transportu ve hücre büyümesinde etkin iken; IRS-2, daha ön planda karaciğer dokusunda glukoz transportundan sorumludur. Henüz etkileri tam olarak anlaşılamamış diğer IRS molekülleri olan IRS-3 yağ dokusu, beta hücresi ve muhtemelen karaciğerde; IRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde eksprese edilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Bir sonraki basamak phosphoinositide-3 kinase [PI(3)K] proteininin devreye girmesi ve hücre içi glukoz taşıyıcılarını (Glukoz transporter, GLUT) hücre yüzeyine doğru transloke etmesidir. Şu anda bilinen 11 GLUT vardır (Tablo 1). Bizi en çok ilgilendiren kas ve yağ dokusunda yer alan GLUT4 ile karaciğer ve beta hücresinde yer alan GLUT2'dir.

İnsülinin yokluğunda, GLUT-4'lerin %90'ı insüline yanıtı aminopeptidaz olan "synaptobrevin" ("vesicle-associated membrane protein-2" veya "v-SNARE" olarak da bilinir) ve "the small guanosine triphosphate"

TABLO 1: GLUT ailesi.

Class I (GLUT 1-4)	(Glukoz taşıyıcıları)
Class II (GLUT 5, 7, 9, 11)	(Fruktoz Taşıyıcıları)
Class III (GLUT 6, 8, 10, 12 ve HMIT1)	(Atipik yapıda)



ŞEKİL 2: Glukoz transporter (GLUT) sisteminin işleyişi.¹²

hosphate-binding protein Rab-4" içeren proteinlerin de yapısında yer aldığı veziküller şeklinde hücrenin iç taraflarında yer alır. İnsülin etkisiyle beraber hücre yüzeyine hareketlenen veziküller hücre membranda yarık oluşturarak membrandaki GLUT moleküllerinin sayısını artırır ve dolayısıyla hücre içine glukoz girişi hızlanır. İnsülin uyarısıyla Rab-4 vezikülden uzaklaşır ve sitozole doğru hareket eder. İnsülin stimülasyonunun ortadan kalkmasıyla GLUT, "clathrin" kaplı veziküller oluşturarak daha sonra tekrar kullanılmak üzere hücre içine geri döner.

İnsülin direnci, ayrıntılı anlatılan bu basamakların bir veya birkaçında gerçekleşen defektler sonucu ortaya çıkan ve klinikte kendini metabolik sendrom olarak gösteren bir sorundur. İnsülin direncinde temel sorun, 1970'li yılların başlarında insülin direnci varlığında hücre yüzeyindeki reseptör sayısının azalmış olması nedeniyle reseptör düzeyinde gelişen bir defekt olarak algılanmışsa da bu sayı azalmasının, "down-regulation" yani neden değil bir sonuç olduğu anlaşılmıştır. Reseptör yapısının

daki defektlere bağlı gelişen insülin rezistans sendromları genellikle klinikte daha farklı tablolarla kendini gösterir ve çok nadirdir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci postreseptör düzeydedir.²¹⁻²⁵

İnsülin direncinde TNF- α , IL-6, IL-1 gibi bazı inflamatuvar sitokinlerin yanında serbest yağ asitlerinin (*Free fatty acids*, SYA), leptin, resistin, adiponectin gibi bazı maddelerin artmış olduğu gösterilmiştir. TNF- α 'nın nötralizasyonu farelerde insülin rezistansının düzelmesi, obezlerde TNF- α mRNA 2-3 misli daha artmış olması, TNF- α mRNA ve BKİ-vücut yağ oranı arasında anlamlı korelasyon varlığı ve kilo kaybıyla TNF- α düzeyi ve buna paralel olarak insülin rezistansının azalması bunun göstergeleridir. TNF- α 'nın moleküler biyolojik etkileri, IRS-1'in serin fosforilasyonunu artırması, tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmesi, IRS-1 ve PI3-kinaz arasındaki ilişkinin bozulması, IRS-1 ekspresyonunu azaltması, GLUT4 ekspresyonunu azaltıp, GLUT1 ekspresyonunu artırması olarak özetlenebilir. TNF- α 'yı overexpresse eden transgenik

farelerde TNF- α etkisi bloke edilirse HGO'nun tamamen suprese olup, periferik insülin direncinin azaldığının gözlenmesi TNF- α 'nın karaciğer üzerinde de etkileri olduğunun göstergeleridir. Bunun dışında TNF- α ve IL-6'nun adipositlerde lipolizi hızlandırması SYA düzeyinde artışa neden olur. SYA artışı, başlangıçta iskelet kasları düzeyinde insülin direncini, hepatik glukoneogenezi artırır ve hiperinsülinemiye neden olur. Ancak bir süre sonra insülin sekresyonu kapasitesinin de azalmasına neden olacaktır. Ayrıca insülin sinyalinin sitokinle yönlendirilen blokajı (insülin başlıca antilipolitik hormonlardan biri olduğundan), serum SYA düzeyinde artışla sonuçlanacaktır.²⁶⁻³¹

Beta hücre fonksiyonları normal devam ettiği sürece hastada hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonları bozulmaya başlayınca önce tokluk hiperglisemileri, daha sonra açlık hiperglisemileri ortaya çıkmaya başlar. Rezervin azalmasında başlıca üç teori öne sürülmektedir:

1. Beta hücrelerinin programlanmış ölümü
2. Kısa süreli ve az belirgin bile olsa zaman zaman gelişen hiperglisemi ataklarının ve SYA yüksekliklerinin yol açtığı beta hücre apoptozu
3. Uzun süren hipersekresyonun yıllar içinde neden olduğu beta hücre yorgunluğu

Beta hücre disfonksiyonundaki başlıca özellikler, glukoz ve diğer sekretagolara insülin yanıtında azalma, pulsatil ve osilatuar insülin sekresyonunda düzensizlikler, proinsülinin insüline dönüşümünde anormallikler ve Islet Amyloid Polypeptid (IAPP) salınımında azalma olarak özetlenebilir.

Sağlıklı bireylerde insülin sekresyonu iki fazda gerçekleşir:

1. Erken faz (Birinci faz): Daha önceden yapıp beta hücresinde hazır bekleyen, kan

glukozunun ani yükselmesi durumunda hemen kana verilen insülidir. Toplam insülin miktarının %5-10'u bu dönemde salgılanmasına karşın, glisemi regülasyonunda çok önemli bir dönemdir.

2. Geç faz (İkinci faz): Kan glukozu yükselmeye başlayınca, yeni yapılan insülinin kana verildiği dönemdir.

Tip 2 diyabette en erken bozulan sekresyon dönemi erken faz insülin sekresyonudur. Bu nedenle önce erken postprandiyal hiperglisemi gözlenir. Hastalığın, dolayısıyla beta hücre yetersizliğinin ilerlemesiyle de ikinci faz insülin sekresyonu bozulur ki, bu durumda da yemekten sonra da uzun süre devam eden hiperglisemiler ortaya çıkar.

KLİNİK SEYİR

Genetik olarak metabolik sendroma eğilim gösteren bir bireyde sendromun laboratuvar ve klinik bulgularının belirginleşmesinin en önemli nedeni, tetikleyici faktör egzersiz azlığı ve gıda almında/dengesindeki düzensizliktir. Egzersiz azlığı; kas kütlesinde azalma, kapiller kas dansitesinde azalma ve glukozun intrasellüler transportunda azalmaya neden olacaktır. Ayrıca sigara içimi, HDL düzeyini ve LPL aktivitesini azaltır.

Metabolik sendromun doğal seyrinde insülin direncinden sonraki basamak direnci aşmak amacıyla gerçekleştirilen hiperinsülinemidir. Vücut uzun yıllar oluşturduğu kompensatuar bu hiperglisemi sayesinde glisemi değerlerini normal sınırlarda tutar. Hiperinsülinemik dönemde obezite belirginleşir, engel olunamayan yeme atakları, açlığa tahammülsüzlükler hiperinsülineminin sonuçlarıdır. Geç prandiyal hiperinsülinemi vücut ağırlığında artışa, reseptör down-regülasyonuna ve dolayısıyla insülin direncinin daha ağırlaşmasına, tübuler sodyum reabsorpsiyonu ve PAI-1 düzeylerinde artışa neden olacaktır. Hipe-

rinsülineminin hipertansiyona yol açmasının diğer nedenleri sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, Na⁺K⁺-ATP-az aktivitesinde artış, Na⁺H⁺ pompa aktivitesinde artış, sellüler kalsiyum birikiminde artış, büyüme faktörlerinin stimülasyonu ve endotelin sekresyonundaki artıştır. Bu dönemde hipertansiyon belirginleşir, kan lipid düzeyleri yüksek çıkmaya başlar. Özellikle serum trigliserid yüksekliği ve HDL-Kolesterol düşüklüğü belirgindir. Düz kas hücrelerinde proliferasyon, lipid plaklarının oluşumunda artış, regresyonunda azalma, bağ dokusu sentezinde stimülasyon ve büyüme faktörlerinin stimülasyonu hiperinsülineminin arteriyel sistem üzerindeki olumsuz, ateroskleroza hızlandıran etkileridir. Erken ateroskleroz bulguları sıklıkla akut miyokard infarktüsü ve serebral iskemik atak şeklinde kendini gösterir. Uzun yıllar sonra beta hücre yetersizliği başladığında önce tokluk hiperglisemileri ortaya çıkar, bunu hem açlık hem de tokluk hiperglisemileri takip eder.

TEDAVİ İLKELERİ

Metabolik sendromda tedavi olumsuz yaşam tarzını değiştirme, obezitenin tedavisi, metformin, glitazonlar, akarboz gibi ilaçların kullanımı, LDL düşürücü tedavinin uygulanması ve protrombik komponentlerin tedavisi şeklinde özetlenebilir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde ilk başvurulması gereken tedavi yöntemi medikal beslenme tedavisi (MBT, diyet tedavisi), ideal vücut ağırlığının sağlanması, santral obezitenin düzenlenmesi ve düzenli egzersiz yapılması şeklinde özetlenebilen nonfarmakolojik yöntemlerdir. UKPDS'de randomizasyon öncesi üç aylık peryotta medikal beslenme tedavisi ile HbA1c düzeyinin %2, vücut ağırlığının %5 azaldığı unutulmamalıdır.

Özellikle santral obezitede bu bölgede yer alan adipositlerin, insülinle yönlendirilen glukoz kullanımını diğer bölgelerde yer alan adipositlere göre 7-8 kat daha fazla azaltması nedeniyle gerek egzersiz gerekse medikal beslenme tedavisi santral obeziteyi azaltmaları sonucu insülin direncinde belirgin bir azalma sağlayacaktır. Egzersizinsülin direncini azaltmadaki başlıca etkileri hem gerçekleştirdiği kilo kaybı, hem de glukoz transporterlarının (GLUT) hücre yüzeyine translokasyonunu reseptör sisteminin bağımsız olarak 5'-AMP-Kinaz sistemi üzerinden artırmasıdır.

Farmakolojik Tedavi

Diyabetik bireylerde, glisemiye kontrol altına alabilen, trigliserid düzeylerini normalleştiren her yöntem glukotoksiteyi ve lipotoksiteyi azaltmak yoluyla indirekt olarak insülin direncini azaltacaktır.

Direkt olarak insülin direncinin medikal tedavisinde günümüzde iki ana grup ilaç kullanılmaktadır: Biguanidler ve tiazolidinedionlar (Tablo 2).

BİGUANİDLER

Metformin öncelikle hepatik, daha geriplanda kas düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glukoz utilizasyonunun %20-53 oranında artışını sağlar. Hepatik glukoneogenezi inhibe etmesi, nonoksidatif glukoz kullanımını artırması (Glukozun trigliseridlere dönüşümünü hızlandırıp, glikogenez yoluyla glukojen oluşturarak), plazma SYA konsantrasyonunu azaltarak ve lipid oksidasyon hızını yavaşlatması ve aşırı glukagon salınımını azaltması yoluylaadır.

Bunun dışında, periferik insülin rezistansının azalması sonucu insülin reseptör sayısı, insülinin reseptöre bağlanma afinitesi, reseptör kinaz aktivitesi, GLUT-4 ekspresyonu ve aktivitesi artar. Metforminin diğer etkileri, plazmada laktatın glukozu

TABLO 2: Çeşitli oral antihiperglisemik ajanların insülin rezistans komponentleri üzerindeki etkileri.

Kardiyovasküler Risk Faktörü	Sülfonilüreler	Hızlı-Etkili İnsülin Sekretogolları	Metformin	Thiazolidin dionlar	Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri
İnsülin Direnci	0	0	Belirgin Azalma	Belirgin Azalma	0
Hyperinsülinemi	0	0	Belirgin Azalma	Belirgin Azalma	Belirgin Azalma
LDL Kolesterol Düzeyi	0	0	Azalma	Artma veya Etki Yok	0
LDL Partikül Özelliği	0	0	Değişmez	Büyük	0
HDL Kolesterol düzeyi	0	0	0	Artma	0
Trigliserid Düzeyi	0	0	Azalma	Azalma	0
Lipoprotein(a)	0	0	Azalma	Azalma	0
PAI-1	0	0	Azalma	Azalma	0
Endothelial Fonksiyon	0	0	Düzelme	0	
Vücut Ağırlığı	Orta Derecede Artış	Orta Derecede Artış	Orta Derecede Azalma	Orta Derecede Artış	0
Visseral Yağlanma	Hafif Artış	Bilinmiyor	Orta Derecede Azalma	0 veya Hafif Azalma	

dönüşümünü azaltması, gastrointestinal iritasyon yapması, intestinal glukoz kullanımını artırması şeklindedir.

Metforminle tedavi, özellikle tedavinin üçüncü ayından sonra belirginleşen ve 0,7-3,8 kg arasında değişen kilo kaybı sağlar. Bunun nedenleri, gıda alımında azalma, termojenik aktivitedeki artış, gastro intestinal traktusta karbonhidrat kullanımını düzeltme ve hiperinsülinemiyi azaltmasıdır. Metformin kullanımı leptin konsantrasyonlarını etkilemez.

Metformin kullanımının sağladığı lipid düşürücü etkileri dozla ilişkilidir. Trigliserid düzeylerinde %10-50, T. Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinde %5-10 oranında azalma sağlarken, HDL'ye etkileri değişkendir. VLDL partiküllerinde kolesterol miktarında da azalmaya neden olabilir. Diğer sülfonilürelerle beraber kullanımı glukotoksitemiyi azalttığından plazma lipid düzeylerinde olumlu değişikliklere neden

olur. Tüm bu etkiler, antihiperglisemik etkilerden bağımsızdır.

PAI-1 konsantrasyonlarını %20 oranında azaltması sonucu fibrinolitik aktivite ve trombosit agregasyonu üzerinde olumlu etkileri vardır. Bunların dışında IR azaltmasına bağlı olarak kan basıncını bir miktar düşürebilir, polikistik overli hastalarda da olumlu etkileri bildirilmiştir.

Metformin ve Tiazolidindionlar birlikte kullanıldıklarında, insülin direncini azaltma mekanizmaları farklı düzeylerde olduğundan etki additif olabilir.

Ayrıca geniş çalışmalarda tip 2 diyabetin gelişmesini engellediği de gösterilmiştir.

TIAZOLİDİNDİONLAR (TZD)

Etki Mekanizması

Tiazolidindionlar, nükleer reseptör peroksisom proliferatör tarafından etkinleştirilen reseptör- γ 'yı (PPAR- γ) etkinleştirerek etki

ederler. Memelilerde yağ dokusunda serbestlenen bu reseptör, preadipositlerin başkalaşımında ve periferik dokularda insülinle yönlendirilen glukoz kullanımında rol oynayan birçok genin transkripsiyonunu düzenler. PPAR- γ agonistlerinin primer etkisi yağ dokusundaki etkisinden kaynaklanıp, kaslardaki duyarlılık artışı buna sekonderdir. Ancak kaslardaki düşük konsantrasyondaki PPAR- γ reseptörlerinin direkt aktive edilmesinin de direkt olarak artmış duyarlılıktan sorumlu olduğunu düşündüren çalışmalar da vardır.

PPAR- γ agonistleri ayrıca subkutan yağ dokusundaki stem cell'lerin küçük adipositlere dönüşümünü artırır. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar TZD'la PPAR- γ agonistlerinin, subkutan yağ dokusunda artışa neden olduklarını ancak visseral yağ dokusunda değişiklikliğe yol açmadıklarını ve plazma SYA düzeyini %20-25 azalttıklarını göstermiştir. Bu etkilerini muhtemelen adipositlerde hücre içi lipolizde yavaşlamaya yol açan fosfodiesteraz-3b düzeyini azaltıp, trigliseridden zengin lipoproteinlerin klirensini hızlandıran lipoprotein lipazda artırarak gerçekleştirirler. Adiposit lipid-bağlayıcı protein (aP2), GLUT-1 ve GLUT-4 ekspresyonu ve translokasyonunu artırdığı, postreseptör düzeyde insülin sinyalizasyonunu güçlendirdiği, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) etkisini azalttığı, leptin ve plazma SYA düzeyinde belirgin azalma yaptığı ve fosfoenolpiruvat kinaz, resistin ve adiponektin seviyelerini azalttığı da gösterilmiştir.

Kontrendikasyonları

- TZD duyarlılığı
- Kalp yetersizliği
- Aktif karaciğer hastalığının varlığı (enzimlerin 2.5 kat artışı)
- Tip 1 diyabetikler
- Diyabetik ketoasidoz

SONUÇ

Metabolik sendrom günümüzde en sık görülen, endüstrileşen yaşamla birlikte önemi giderek artan ve artacak bir sorundur. Tedavide öncelikle olumsuz yaşam koşulları düzeltilmeğe çalışılmalı, başarısız kaldığı takdirde sendroma ait klinik tablolar tam olarak yerleşmeden medikal tedaviye başlanmalıdır. Erken yapılacak girişimler beta hücre disfonksiyonunu engelleyecek dolaşımıyla hipergliseminin de gelişmesini engelleyecektir. Beta hücre fonksiyonunu korumaya çalışmak metabolik sendromda hiperglisemi gelişmesini engelleyecek en önemli faktördür.

KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
2. Rakbin R, Ryan MP, and Duckworth WC. The renal metabolism of insülin. *Diabetologia* 1984; 27:351-357
3. Sonne O. Receptor mediated endocytosis and degradation of insülin. *Physiol Rev* 1998 68:1129-1196.
4. Duckworth WC. Insülin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocrine Rev* 1988; 9:319-345
5. Hamel FG, Posner BI, Bergeron JJM, Frank BH, and Duckworth WC. Isolation of insülin degradation products from endosomes derived from intact rat liver. *J Biol Chem* 1988;263:6703-6708
6. Bergeron JJM, Cruz J, Khan MN, and Posner BI. Uptake of insülin and other ligands into receptor-rich endocytic components of target cells: The endosomal apparatus. *Ann Rev Physiol* 1985;47:383-403
7. Levy JR, and Olefsky JM. Retroendocytosis of insülin in rat adipocytes. *Endocrinology* 1986; 119:572-579
8. Brandenburg D, Diaconescu C, Klotz G, Macke P, Neffe J, Saunders D, and Schuttler A. Biological action and fate of photo-affinity-

- labelled insülin receptor complexes. *Biochemie* 1985;67:1111-1117
9. Schuttler A, Diaconescu C, Saunders DG, and Brandenburg D. Time dependence of biological activity induced by covalent insülin-receptor complexes in rat adipocytes. *Biochem J* 1985;232:49-53
 10. Carpentier J-L. The cell biology of the insülin receptor. *Diabetologia* 1989;32:627-635
 11. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insülin-sensitive and insülin-insensitive types. *Lancet* 1936;1(part 1):127.
 12. Shephert PR, Kahn BB. Glucose transporters and insülin action-implications for insülin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999 Jul 22;341(4):248-257
 13. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR, Protein-protein interaction in insülin signaling and the molecular mechanisms of insülin resistance. *J Clin Invest* 1999;103:931-943
 14. Nystrom FH, Quon MJ: Insülin signaling: metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal* 1999;11 563-574
 15. Krook A, Bjornholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG, Walberg-Henriksson H, Zierath JR: Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:284-292
 16. Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Dohm GL. IR kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsülin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:1330-1337
 17. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: The key switch mechanism in insülin signaling. *Biochem J* 1998;333:471-490
 18. Folli F, Saad MJ, Backer JM, Kahn CR. Regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity in liver and muscle of animal models of insülin-resistant and insülin-deficient diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;92:1787-1794
 19. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A: Tumor necrosis factor-[alpha] suppresses insülin-induced tyrosine phosphorylation of IR and its substrates. *J Biol Chem* 1993;268:26055-2605,
 20. White MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insülin and cytokine action. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:119-138
 21. Myers MG, White MF. Insülin signal transduction and the IRS proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:615-621
 22. Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, Carey J, Smith RJ, Dohm GL. Insulin receptor phosphorylation, insülin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995;95:2195-2204
 23. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhany E, Kanety H, Zick Y. A molecular basis for insülin resistance: elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insülin receptor and impairs their ability to undergo insülin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272:29911-29918
 24. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 1999; 274:1865-1868
 25. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insülin receptor tyrosine kinase activity in TNF-[alpha]- and obesity-induced insülin resistance. *Science* 1996;271:665-668
 26. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor [alpha]-induced phosphorylation of insülin receptor substrate-1 (IRS-1): possible mechanism for suppression of insülin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* 1995;270:23780-23784
 27. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-[alpha] in human obesity and insülin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95:2409-2415
 28. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF-[alpha] by human muscle: relationship to insülin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111-1116
 29. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-[alpha] in sera of obese patients:

- fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910
30. Furnsinn C, Neschen S, Wagner O, Roden M, Bisschop M, Waldhausl W. Acute and chronic exposure to tumor necrosis factor-[alpha] fails to affect insulin-stimulated glucose metabolism of isolated rat soleus muscle. *Endocrinology* 1997;138:2674-2679
31. Delahaye L, Mothe-Satney I, Myers MG, White MF, Van Obberghen E. Interaction of insulin receptor substrate-1 (insulin receptorS-1) with phosphatidylinositol 3-kinase: effect of substitution of serine for alanine in potential insulin receptorS-1 serine phosphorylation sites. *Endocrinology* 1998; 139:4911-4919

METABOLİK SENDROM

ve HİPERTANSİYON

Dr. Barış İlerigelen

Metabolik Sendromda Hipertansiyonun Tanımı ve Önemi

Hipertansiyon metabolik sendromun öğelerinden biridir. Bel çevresinin geniş olması, trigliserid düzeylerinin yüksek olması, HDL kolesterol düzeylerinin düşük olması, kan glukoz düzeylerinin yüksek olması ve kan basıncının yüksek olması metabolik sendrom (MetS) kriterleridir. Bu beş kriterden herhangi üçünün varlığında metabolik sendrom tanısı konabilir. Metabolik sendromda sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 85 mmHg bulunması ya da antihipertansif ilaç tedavisinin söz konusu olması "yüksek kan basıncı" olarak tanımlanmaktadır.¹ Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması şeklindeki "klasik" hipertansiyon tanımlamasında sistolik, kan basıncının 130-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 85-89 mmHg olması "yüksek normal kan basıncı" olarak kabul edilmektedir.² Bu durumda metabolik sendromlu hastalarda "yüksek normal" kan basıncı da "hipertansiyon" anlamı taşımaktadır. Bunun nedeni metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler riskin yüksek olması ve dolayısıyla hipertansiyon ile ilgili riskin daha düşük kan basıncı düzeylerinde de önem taşımasıdır. Hipertansiyon yoksa diğer dört kriterden üçünün varlığına dayanarak da metabolik sendrom tanısı konabilir. Ancak me-

tabolik sendromlu hastaların %85'inden fazlasında -kriter olarak kabul edilen kan basıncı düzeylerine göre- hipertansiyon mevcuttur.³ "Metabolik sendromlu hastalarda hipertansiyonun mevcut olup olmaması prognozu nasıl etkiler?" sorusuna yanıt arayan ve kısa süre önce sonuçları yayımlanan büyük bir çalışmada hipertansiyonun (kriter olarak sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif tedavinin söz konusu olması alınmış) mevcut olup olmamasının prognozu etkilemediği sonucu çıkmıştır.⁴ Bu sonuca göre metabolik sendrom "hipertansiyon" mevcut olmasa da yüksek riskli bir durumdur. Ancak hipertansiyonun çok önemli bir risk faktörü olduğu ve metabolik sendromlu hastaların çok büyük bir bölümünde zaman içerisinde ortaya çıktığı unutulmamalıdır. Benzer şekilde hipertansif hastaların önemli bir bölümünde (farklı toplumlarda değişkenlik gösterir) metabolik sendrom mevcuttur. Ülkemizde hipertansif hastalarda metabolik sendrom sıklığı %65 gibi çok yüksek bir oranda bulunmuştur.⁵

Metabolik Sendromda Hipertansiyona Sık Rastlanma Nedenleri

Metabolik sendromda hipertansiyona neden olabilecek, bir çoğu birbiriyle bağlantılı çok sayıda faktör söz konusudur. Bunların başlıcaları Tablo 1'de özetlenmiştir.⁶

TABLO 1: Metabolik sendromda hipertansiyona sık rastlanma nedenleri.

1. Obezite
2. İnsülin direnci
3. Sempatik aktivite artışı
4. Oksidatif stres
5. Endotel disfonksiyonu
6. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu
7. İnflamatuar mediyatörlerde artış
8. Obstrüktif uyku apnesi

Obezite: Metabolik sendrom ile hipertansiyon arasındaki ilişkide obezite önemli rol oynar. Ancak hipertansiyonu ya da obezitesi olan hastaların yaklaşık yarısında metabolik sendrom yoktur.⁷ Obezite çeşitli mekanizmalarla kan basıncının yükselmesine yol açabilir.⁸

- Sempatik tonusta artış
- Hiperaldosteronizm eğilimi
- Kan basıncının tuza duyarlılığında artış
- Total kan volümünde ve dolayısıyla kalp debisinde artış ve
- Kan hücrelerinde sitosolik serbest kalsiyum düzeylerinde artış, hücre içi magnezyum düzeylerinde azalma.

Obezite ayrıca insülin direncine (insülin ile ilgili glukoz düzenlenmesinde bozukluk) neden olarak da kan basıncında yükselmeye yol açabilir.

İnsülin Direnci: Hipertansiyon ile insülin direnci arasında yakın bir ilişki vardır. Diyabeti ya da bozulmuş açlık glukozu olmayan hipertansif hastaların yaklaşık dörtte birinde insülin direnci saptanmış ve bu hastalarda diğer metabolik bozuklukların oldukça sık olduğu dikkati çekmiştir.⁹ Obez hipertansif hastalarda insülin direncine rastlanma sıklığı çok daha yüksektir. Öte yandan insülin direnci saptanan normotansif bireylerde ileride hipertansiyonun ortaya çıkma olasılığının da yüksek olduğu bilinmektedir.¹⁰ MetS'da insülin direnci ön planda yer alan bozukluklardan biridir. İn-

sülin direnci hipertansiyonun oluşumunda çeşitli mekanizmalarla rol oynar. Bu mekanizmaların anlaşılabilmesi için insülinin etki mekanizmasının bilinmesi gerekir. İnsülin, etkisini gösterirken önce hedef dokulardaki hücrelerin yüzeyindeki insülin reseptörlerinin alfa subünitesine bağlanır ve böylece hücre içi beta subünitesini düzenleyerek sinyal kaskadını başlatır. Bu kaskad GLUT4'ün (glukoz taşıyıcı) plazma membranına doğru yer değiştirmesi ile sonlanır. İnsülin direnci aşağıdaki basamaklardan herhangi birindeki bozukluğa bağlı olabilir:

- Reseptör öncesinde (insülin üretiminde bozukluk ya da insülin antikorlarının varlığı)
- Reseptör seviyesinde (reseptör sayısının azlığı ya da insüline afinitesi azalmış, bozuk reseptörler)
- Reseptör sonrasında (insülin bağlandıktan sonra sinyal iletiminde bozukluk) ve
- Glukoz taşınması ile ilgili (az GLUT4 molekülü)

İnsülin direncini kompanse edebilmek için insülin salgılanması artar. Hiperinsülinemi ise çeşitli mekanizmalarla hipertansiyon oluşumuna zemin hazırlar:

- Katekolamin düzeylerinin artması sonucunda sempatik sinir sisteminin uyarılması
- Renal sodyum retansiyonu
- Hiperinsülineminin mitojenik insülin sinyal yolundaki etkileri nedeniyle vasküler düz kas hipertrofisi
- Endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit üretiminde azalma
- Hücre membranı boyunca iyon transportunun modifiye olması ve sitosolik kalsiyumda artış ve
- Anjiyotensin II'ye vazopressör yanıtın ve aldosteron yanıtının artması

Obezite çeşitli mekanizmalarla insülin direncine yol açar:

- İnsülin reseptörlerinin "downregülasyon"u
- GLUT 4 moleküllerinin sayısında azalma

- İnsüline bağımlı enzimlerin (lipoprotein lipaz gibi) duyarlılığında azalma
- Total kan volümünde ve dolayısıyla kalp debisinde artış
- Çeşitli proteinlerin (reseptörler ve enzimler) glukozilasyonu.

Obeziteye (özellikle santral tipte) hipertansiyon eşlik ettiğinde insülin direnci daha belirgindir.⁸ Bu durumda trigliserid ve glukoz düzeylerinin yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin düşük olma olasılığı da çok yüksektir ve hastaların büyük çoğunluğunda metS söz konusudur.

Sempatik Aktivite Artışı: Metabolik sendromda sempatik aktivite artışına yol açabilecek bir çok neden vardır. Bunlardan bir bölümü yukarıda sözü edilen obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bir diğer neden de uyku apnesidir. Metabolik sendromda sempatik aktivite artışını gösteren veriler giderek artmaktadır.¹¹ Santral obezitesi olan kişilerde periferik obezitesi olanlara kıyasla sempatik aktivite artışının daha belirgin olduğu ortaya konmuştur.¹²

Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu: Hipertansiyon oluşumunda önemli bir yer tutar ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir.⁶ Oksidatif stres ile sodyum retansiyonu ve tuza duyarlılık arasında korelasyonun mevcut olduğu gösterilmiştir.¹³ Akıma bağımlı dilatasyon ile belirlenen endotel disfonksiyonunun hipertansiyon oluşumuyla korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur.¹⁴

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin Aktivasyonu: Metabolik sendromda hipertansiyon oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.⁶ Özellikle obezite ile yakından ilişkilidir. Plazma aldosteron düzeyleri abdominal obezite ile korelasyon göstermektedir.¹⁵

İnflamatuar Mediyatörlerde Artış: İnflamasyon ile metabolik sendrom ve hiper-

tansiyon arasında yakın bir ilişki vardır.¹⁶ Serum CRP (C-Reaktif Protein) düzeylerinin yüksek olması ile hipertansiyon oluşumu arasında pozitif korelasyon söz konusudur.¹⁷ Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda CRP düzeyleri kardiyovasküler prognozun önemli bir göstergesidir.¹⁸ Tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) metabolik sendromda hipertansiyon fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen bir diğer mediyatördür; endotelin-1 ve anjiyotensinojen oluşumunu uyarır.^{19,20} Serum TNF- α düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür.²¹ Bir başka mediyatör olan interlökin-6 (İL-6) merkezi sinir sistemini, sempatik sinir sistemini ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyararak hipertansiyona yol açabilir.²²⁻²⁴ Kan basıncı ile serum İL-6 düzeyleri arasında korelasyonun varlığı gösterilmiştir.²⁵

Obstrüktif Uyku Apnesi: Obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde metabolik sendrom prevalansı yüksektir.²⁶⁻²⁷ Obstrüktif uyku apnesinin hipertansiyon ile korelasyonu nettir, ancak insülin direnci ve dislipidemi ile korelasyonu tartışmalıdır.²⁸ Obstrüktif uyku apnesi olan hastaların genellikle obez oldukları bilinse de obstrüktif uyku apnesinin hipertansiyon ile korelasyonu viseral obeziteden bağımsız bulunmuştur.²⁹ Obstrüktif uyku apnesinin sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış ve barorefleks duyarlılığında azalmaya yol açarak hipertansiyon oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.^{26,27,30}

Metabolik Sendromda Hipertansiyon ile İlgili Özellikler

Gerek hipertansiyonun ve gerekse metabolik sendromun prevalansı artan yaşla birlikte artıyorsa da çocuklar ve ergenlerde obezite ve tip 2 diyabet sıklığında belirgin artış ile birlikte hipertansiyona ve metabolik sendroma giderek daha sık rastlanmaktadır.

Ciddi obezitesi olan çocuklar ve ergenlerde metabolik sendrom prevalansı %50 civarındadır.³¹ Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda hipertansiyon tipinin dağılımı dikkate alındığında hastaların yaklaşık yarısında izole sistolik hipertansiyon, yaklaşık dörtte birinde izole diyastolik hipertansiyon ve yaklaşık beşte birinde hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon söz konusudur.^{32,33} Genç yaş grubunda izole diyastolik hipertansiyonun, yaşlı grupta ise izole sistolik hipertansiyonun ön planda olduğu dikkati çekmektedir. Diğer dikkati çeken nokta metabolik sendromda izole diyastolik hipertansiyon görülme eğiliminin yüksek olmasıdır. Zira metabolik sendromlu hastalar içerisinde genç yaş grubunda yer alanların oranı belirgin olarak düşük, ileri yaş grubunda yer alanların oranı belirgin olarak yüksektir ve buna karşın hastaların önemli bir bölümünde izole diyastolik hipertansiyon söz konusudur. İzole diyastolik hipertansiyonda periferik damar direncinde artış, izole sistolik hipertansiyonda ise büyük arterlerin katılığında (*stiffness*) artış ön plandadır. Metabolik sendromda özellikle diyastolik kan basıncının yüksek olma eğilimi taşımalarının nedenlerinden biri kilo fazlalığı olabilir. Zira vücut kitle indeksindeki artış diyastolik hipertansiyon riskini sistolik hipertansiyon riskine kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla artırmaktadır.³⁴

Metabolik Sendromda Hipertansiyon Tedavisi

Metabolik sendromda hipertansiyon tedavisi ele alınırken öncelikle bu hasta grubunda hipertansiyonun tanımı ve hedef kan basıncı düzeyleri ortaya konmalıdır. Metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterlerden biri yukarıda da sözü edildiği üzere sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 85 mmHg olmasıdır.¹ Bu nedenle metabolik sendromlu hastalarda hedef kan basıncı düzeyleri de sistolik 130 mm Hg'nın ve diyastolik 85 mm Hg'nın altıdır.^{35,36} Bu hedef değerlere ulaşmak için öncelikle yaşam tarzının düzenlenmesi yönünde çaba göstermek gerekir.^{37,38} Bu çaba yalnızca kan basıncının düşürülmesinde değil, aynı zamanda metabolik sendromun diğer öğeleri ile ilgili olumlu sonuçların alınmasında da çok önemlidir. Yaşam tarzının düzenlenmesinden sağlanan yarar bu hasta grubunda özellikle çok belirgindir, zira metabolik sendromun oluşumunda olumsuz yaşam tarzı önemli rol oynar. Yaşam tarzının düzenlenmesinden sağlanabilecek yarar Tablo 2'de özetlenmiştir.³⁷

Yaşam tarzının düzenlenmesiyle sağlanan yarar kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Örneğin tuz kısıtlaması, fazla tuz tüketen ve tuza duyarlı hipertansiyonu olan hastalarda daha belirgin kan basıncı düşü-

TABLO 2: Yaşam tarzını düzenlemenin kan basıncına etkisi.

Uygulama	Miktar	Kan Basıncı Düşüşü (Sistolik/diyastolik)
Tuz kısıtlaması	1,8 g	5,1/2,7 mmHg
Zayıflama	Her bir kg için	1,1/0,9 mmHg
Alkolün azaltılması	3,6 ölçek/gün	3,9/2,4 mmHg
Aerobik egzersiz	120-150 dak/gün	4,9/3,7 mmHg
Diyet	DASH diyeti	11,4/5,5 mmHg (hipertansifler) 3,6/1,8 mmHg (normotansifler)

DASH diyeti: Meyve ve sebzeden zengin, düşük yağ içeriği olan diyet

şü sağlar. Ülkemizde tuz tüketiminin oldukça yüksek olduğu kısa zaman önce tamamlanan ve sonuçları henüz yayımlanmamış olan SALTÜRK çalışmasında somut olarak ortaya konmuştur. Bu sonuçlara göre Türkiye’de yaşayan erişkinlerde günlük tuz (NaCl) alımı ortalama 18 g (erkeklerde yaklaşık 19 g, kadınlarda yaklaşık 16 g) olarak bulunmuştur ve tuz kısıtlamasına yönelik önlemlere önem verilmesi gerekir. Yaşam tarzının düzenlenmesiyle elde edilen yarar çok önemli ise de bunun sağlanabilmesi ve/veya devam ettirilebilmesi oldukça güçtür.³⁹ Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda tek başına yaşam tarzının düzenlenmesiyle hedef kan basıncına ulaşmak çoğu zaman mümkün değildir.

Yüksek kardiyovasküler risk altında olan metabolik sendromlu hastalarda çoğunlukla ilaç tedavisine başvurmak gerekmektedir. Bugün için tartışmalı olan konu, hangi kan basıncı düzeylerinde ilaç tedavisine başlamanın uygun olduğudur. Metabolik sendromlu hastalarda hedef kan basıncı sistolik 130 mmHg’nın, diyastolik 85 mmHg’nın altı olduğuna göre yaşam tarzı düzenlemesine karşın kan basıncı bu rakamların üstünde bulunan hastalarda ilaç tedavisi düşünülmelidir. Ancak son olarak yayımlanan Avrupa Hipertansiyon Kılavuzu yüksek normal kan basıncı (sistolik 130-139 mmHg ve/veya diyastolik 85-89 mmHg) olan metabolik sendromlu hastaların tümünde antihipertansif ilaç tedavisini önermemektedir.³⁷ Buna gerekçe olarak yeterli klinik çalışma kanıtının olmaması gösterilmektedir. Öte yandan kan basıncı yüksek normal olan metabolik sendromlu hastalarda kan basıncı düşürücü ilaç tedavisiyle hipertansiyon oluşumunun azaltılabileceği düşünülebilir.⁴⁰ Metabolik sendromlu hastalarda renin –anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) bloke eden ilaçların erken dönemde kullanılması kardiyovasküler ve renal korumada erken adım atmak anlamına gelebilir. Sonuç olarak bu konuda he-

kimlerin klinik çalışma sonuçları ve kılavuzların yanısıra kendi gözlemlerini ve hasta özelliklerini dikkate alarak uygun gördükleri hastalarda ilaç tedavisine başlamaları doğru olacaktır.

Metabolik sendromda hipertansiyon tedavisinin temel hedefi kan basıncının kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle “hangi ilaç olursa olsun”, yeter ki “kan basıncı kontrol altında olsun” şeklindeki bir yaklaşım gerçekçidir. Ancak metabolik sendromlu hastalarda “ilaç seçimi” de önemlidir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ACE inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Bunun başlıca nedenleri diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla yeni diyabet oluşumunu azaltmaları ve metabolik sendromlu hastalarda sık görülen mikroalbüminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyal “stiffness” (katılık) gibi organ hasarları üzerinde olumlu etki göstermeleridir. ACE-İ ya da ARB tedavisiyle kan basıncı kontrol edilemezse tedaviye bir kalsiyum antagonistinin (dihidropridin ya da dihidropiridin dışı) eklenmesi uygun görünmektedir (metabolik olarak nötral olmaları ve organ hasarı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle). Metabolik sendromlu hastalarda kan basıncı yüksekliği genellikle tuza duyarlı olduğu için düşük dozda tiazid grubu diüretikler ikinci ya da üçüncü basamak seçeneği olarak düşünülmelidir. Beta blokerler metabolik sendromlu hastalarda yeni diyabet oluşumunu artırmaları, vücut ağırlığı, insülin duyarlılığı ve lipid profili üzerine olumsuz etkileri nedeniyle özel bir endikasyon olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Ancak karvedilol ve nebivolol gibi vazodilatör beta blokerlerin bu tür olumsuz etkileri yoktur ya da çok azdır ve metabolik sendromda ilk seçenek olmasalar da kullanılabilirler. Tiazid grubu diüretiklerin de özellikle yüksek dozlarda diyabet oluşumunu artırıcı ve diğer metabolik yan etkile-

ri nedeniyle metabolik sendromda ilk seçenek olarak kullanılmaları uygun değildir. Metabolik sendromlu hastalarda hedef kan basıncına ulaşmak için genellikle birden fazla antihipertansif ilacın kullanılması gerekir. ACE-İ veya ARB ile kalsiyum antagonistlerinin ve/veya diüretiklerin kombinasyonu en uygun seçenek olarak görünmektedir. Metabolik sendromda ACE-İ ile ARB'nin kombinasyonu bir diğer tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Ancak çok yakın zaman önce sonuçları açıklanan ON-TARGET çalışmasında bu kombinasyon ile monoterapiye (ACE-İ ya da ARB) kıyasla kan basıncında daha belirgin düşüş elde edilmesine rağmen prognozda anlamlı iyileşme sağlanamamıştır.⁴¹

KAYNAKLAR

1. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-2497
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-1187
3. Franklin SS, Barboza M, Pio JR, et al. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome. J Hypertens 2006;24:2009-2016
4. Bruno P, Frederique T, Kathy B, et al. The metabolic syndrome: similar deleterious impact on-all cause mortality in hypertensive and normotensive subjects. J Hypertens 2008;26:1223-1228
5. Kabakci G, Koylan K, Kozan O, Buyukozturk K, Ilerigelen B; ICEBERG Investigators. Evaluation of the metabolic syndrome in hypertensive patients: results from the ICEBERG Study. J Cardiometa Syndr 2007;3:168-173
6. Yanai H, Tomono T, Ito K, et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutr J 2008;7:10
7. Rahmouni K, Correia MLG, Hayes WG, et al. Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. Hypertension 2005;45:9-14.
8. Weidmann P, de Courten M, Boehlen L, Shaw S. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. Drugs 1993;46 Suppl 2:197-208
9. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. J Hypertens 1995;13:1457-1462
10. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. Ann Epidemiol. 1995;5:464-472
11. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. Sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. J Hypertens 2007;25:909-920
12. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. J Hypertens. 2004; 22:2363-2369.
13. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? Am J Nephrol. 2007;27:44-54
14. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, et al. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. J Am Coll Cardiol. 2004;44: 1636-1640
15. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. Endocr Res. 1998; 24:789-796
16. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. JAMA. 2003; 290: 3000-3002.
17. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA. 2003;290:2945-2951
18. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation. 2004;109: 2818-2825
19. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. Clin Exp Rheumatol. 1997;15:163-167
20. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. Hypertension. 1996;27:1009-1017

21. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:272-278
22. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol.* 1996;271: E601-605
23. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:64-102
24. Takano M, Itoh N, Yayama K, et al. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol.* 1993;45:201-206
25. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1154-1159
26. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension.* 2003;42:1067-1074
27. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25: 735-741
28. Lam JC, Ip MS. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 484-489
29. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest.* 2007; 131:1387-1392
30. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98:772-776
31. Weiss M, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374
32. Oparil S, Chen RS, Yuan Y, et al. Hypertension control rates and hypertensive subtypes in the year 2000: an analysis comparing the clinics-based path and population-based NHANES III surveys. *Am J Hypertens* 2002;15:144A-144A
33. Franklin SS, Barboza MG, Pio JR, Wong ND. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2006;24:2009-2016
34. Chirinos J. Obesity and hypertension patients in the United States population: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Hypertens* 2007;9,S4:A53-A54.
35. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112:2555-2580
36. Padwal RS, Hemmelgarn BR, McAlister FA, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2007;23:539-550
37. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536
38. Khan NA, Hemmelgarn BR, Padwal RS, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2- therapy. *Can J Cardiol* 2007;23:529-538
39. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al; Trial for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11
40. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al: Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-1697
41. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.

METABOLİK SENDROM

ve KARACİĞER

Dr. Orhan Kocaman, Dr. Ömer Şentürk

ÖZET

Metabolik sendrom (MetS), patofizyolojik temeli insülin direncine dayanan metabolik ve hemodinamik hastalıklar bütünüdür. Metabolik sendromun karaciğer yansıması sıklıkla alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (ADYKH) olarak ortaya çıkmaktadır. Bu derlememizde, metabolik sendromunun karaciğer üzerine olan etkileri literatür eşliğinde irdelenecektir.

GİRİŞ

Sedanter yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlıkları metabolik sendrom epidemisinde en önemli rolü oynamaktadır. Son yapılan epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin dinamik bir problem olarak artmaya devam ettiğini göstermektedir. İsimlendirme kronolojisinde metabolik sendrom ilk kez Reaven ve ark.¹ tarafından 1988 yılında tarif edilmiş olup, tanımlamada bel çevresi, serum HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri, kan basıncı ve açlık glukoz düzeyi gibi belirteçler kullanılmıştır.² Türkiye’de yapılan ve bir prevalans çalışması olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması’nın (METSAR)³ sonuçlarına göre metabolik sendrom oranı ülkemizde %35 olarak tespit edilmişken, bu oran Amerika’da erişkin popülasyonda %25 bulunmuştur.⁴

Alkol dışı karaciğer yağlanması hastalığı (ADKYH) aşırı alkol kullanım öyküsü olmadan karaciğerde yağlanma ile ilgili bul-

guların bulunmasına verilen addır. Hastalığın tanımlanabilmesi için karaciğerdeki (alkol dışı) yağlanmanın radyolojik veya patolojik olarak doğrulanması gerekir. “Aşırı” alkol kullanımı için ileri sürülen miktarlar farklı olup, sıklıkla kabul edilen günlük 20 gramın altıdır. Hastalığın histolojik spektrumu basit yağlanmadan fibrozis ve siroza kadar giden geniş bir yelpazede kendini gösterebilir.

Bel çevresindeki yağ artışı ile karakterize olan santral obezite, alkol dışı karaciğer yağlanması hastalığının patogeneğinde en güçlü bağımsız risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümlerine göre obez olmayan ADYKH olan hastaların bir kısmında, metabolik sendromun en önemli bulgusu olarak kabul edilen insülin direnci ile güçlü birliktelik gösteren santral obezite mevcuttur.^{5,6} Metabolik sendrom bileşenlerinin özelinde yapılan prevalans çalışmalarında, ADYKH’nın hastalığın ilerleme skalasına uygunluk gösteren dinamik bir artış gösterdiği saptanmıştır. Örneğin, açlık kan glukoz düzeyi normal, tokluk hiperglisemisi ve tip 2 diabetes mellitusu olan hasta gruplarında ADYKH sırasıyla %27, %43, ve %62 olarak tespit edilmiştir.⁷

İlerlemiş karaciğer fibrozu olan ADYKH hastalarının yedi yıllık takiplerinde karaciğere ait komplikasyonlar %30-60 oranında ortaya çıkmıştır.^{8,9} Bu oran, kronik hepatit C’si olan ve tedavi edilmeyen ya da tedaviye cevap vermeyen hasta gruplarındaki ka-

raciğer komplikasyon oranlarıyla benzerlik göstermektedir.⁸ ADYKH ve siroz birlikteliği olan hastaların çoğunda metabolik sendromun bulunması,¹⁰ ADYKH olan yaşcinsiyet eşleştirilmiş hasta gruplarında yapılan prevalans çalışmalarında karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin en sık 3. mortallite nedeni (normal popülasyonda sıklık sırasına göre 13. sırada) olması,⁹ metabolik sendrom-ADYKH ilişkisinin patolojik ilişki ve tedavi bağlamında irdelenmesi gerektiğini gösterir.

Metabolik Sendrom ve Karaciğer

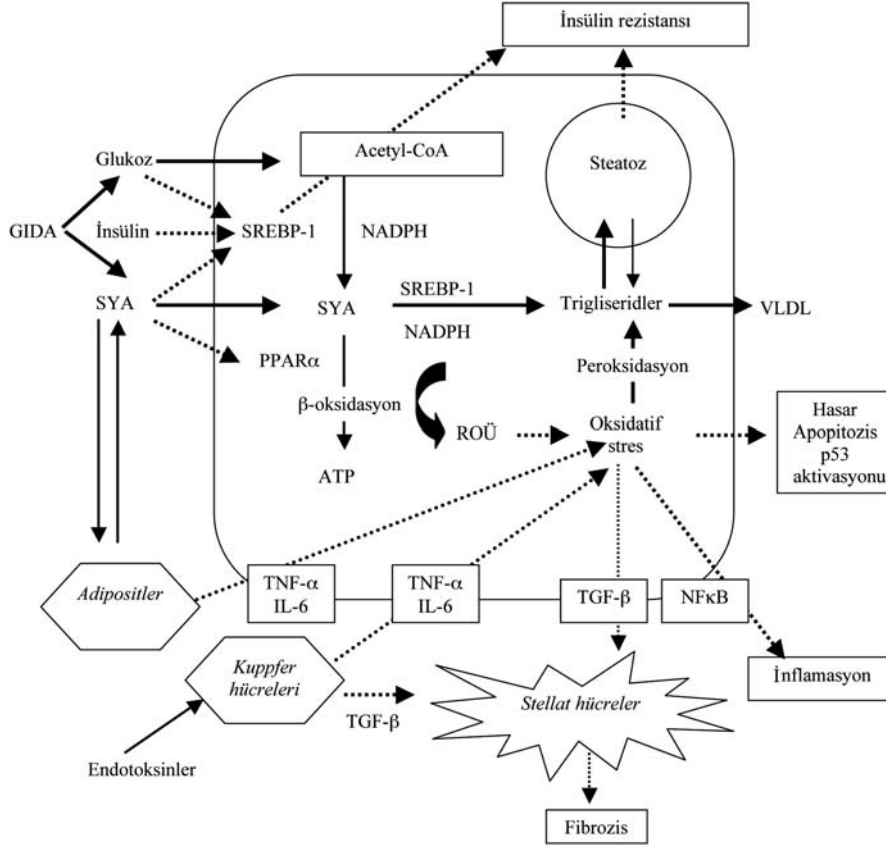
ADYKH olan hastaların hemen hemen tümünde insülin direnci bulunur. İnsülin direncinin ADYKH'nın patogenezinde birincil rol oynadığı düşünülmektedir.^{5,6}

ADYKH'ında öncelikle insülin direncinin neden olduğu trigliseridlerin karaciğer içi depolanması ve sonrasında oksidatif strese bağlı hasarın ortaya çıkması ile tanımlanan "çift darbe teorisi" (*two hit hypothesis*), karaciğer patolojisini açıklamakta hala geçerliliğini korumaktadır.¹¹ Bununla birlikte, insülin direnci tek başına steatozdan karaciğer sirozuna kadar olan karaciğer hastalığı spektrumunun sorumlusu olabilir.¹² ADYKH'nın alt grupları olarak tanımlayabileceğimiz steatoz, steatohepatit ve ileri karaciğer hasarı olan fibroz evreleri arasındaki geçişi öngören hastalığa ve hastaya ait faktörler hala gizemini korumaktadır. Metabolik sendromda mevcut olan obezite steatoza sebep olur. ADYKH'da "çift darbe teorisi"nde (Şekil 1), insülin, serbest yağ asitleri (SYA) ve glukoz karaciğerin trigliserid sentezlemesinde anahtar enzim rolünü oynayan SREBP enzimini uyarır. Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein*) (SREBP) enziminin uyarılması, lipogenik enzimlerin yanında, lipogenez için ko-faktör olan NADPH üretimini de artırır ve insülin direncinde patogeneze dahil olur.¹³

Karaciğerde yağ bulunması, karaciğeri endotoksinlere karşı hassas duruma getirir ve karaciğer yenilenmesini bozar. Yenilenmede ortaya çıkan bu bozulma, steatozda üretimi artan ve tümör baskılayıcı görevi bulunan p53 aktivasyonu ile ilgili olabilir. Reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) ve inflamasyon ikinci darbeyi oluşturur. SYA steatoza sebep olan trigliserid üretiminde ve steatohepatite yol açan oksidasyonda başat rol oynar. SYA oksidasyonu, kendi metabolizmasında en önemli rolü oynayan *peroxisome proliferators-activated receptors-α*'yı (PPAR- α) aktive ederek gerçekleştirir. Sonuçta ortaya çıkan ROÜ oksidatif strese sebep olur ve ADYKH meydana gelir. Bununla birlikte, steatozdan steatohepatite geçişte en önemli rolü inflamasyon oynar. SYA bu patogenetik mekanizmada da I κ B/NF κ B miktarını artırarak işlev görür.¹³

ADYKH patogenezinde "çift darbe teorisi"nden farklı olarak, Wanless ve Shio-ta¹⁴ tarafından "dört basamak modeli" önerilmiştir. Bu modele göre, ilk aşamada insülin tarafından kolaylaştırılan steatoz oluşumu ortaya çıkar. İkinci ve üçüncü basamaklarda sırasıyla, hücre içi yağ toksisitesi ve yağ peroksidasyonu ile nekroz ve sonrasında yağ partiküllerinin hepatositlerden interstisyel alana salınmasıyla hepatik venlere direkt ve inflamatuvar hasar gerçekleşir. En son basamakta da, fibroz ve septasyon oluşmasıyla venöz tıkanma ve sekonder hasar ortaya çıkar. Hem "çift darbe teorisi" hem de "dört basamak modeli" ADYKH'da patogenezin ayrıntıları hakkında bilgi vermekle beraber, niçin hastaların sadece küçük bir kısmında bu sürecin fibroza kadar ilerlediği sorusu gizemini korumaya devam etmektedir.

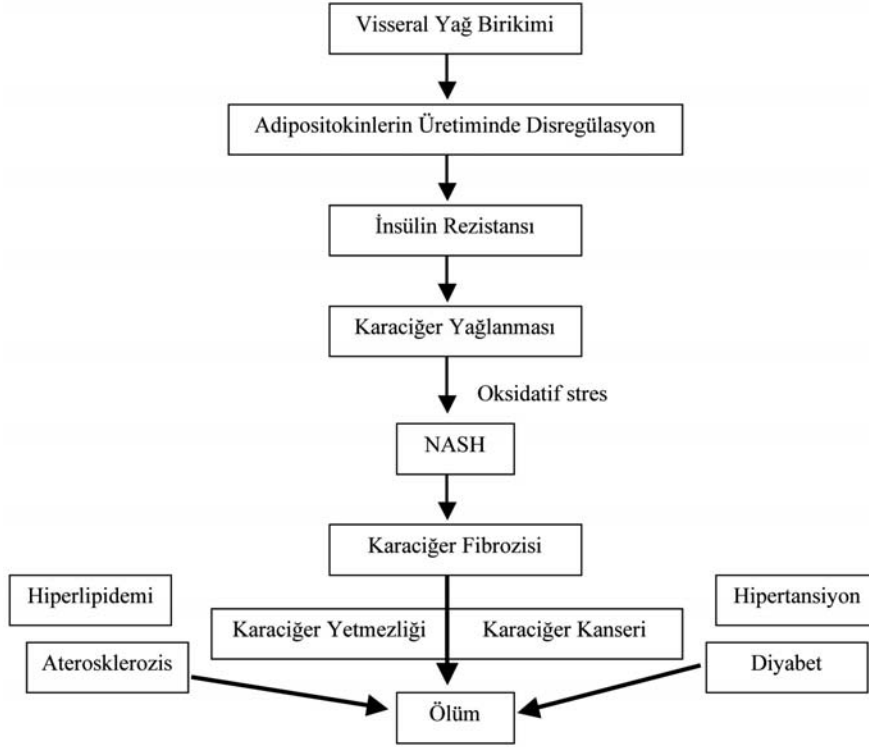
ADYKH'nın, eşlik eden komorbid hastalıklar ile birlikteliğinde ileri evre karaciğer hasarının daha kolay oluşabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Andersen ve ark.,¹⁵ komorbid hepatit C hastalığının ADYKH'da, ileri evre karaciğer hastalığı



ŞEKİL 1: Yağlanma-siroz ilişkisi. SYA hepatositler tarafından alınır ve trigliserid şeklinde depolanır. İnsülin direnci yağ dokularında lipolizi tetikler ve SREBP uyarılmasını sağlayarak karaciğerde SYA sentezini ve lipogenezini artırır. Karaciğerde yağ depolanması olur. SYA PPAR- α 'yı aktive eder ve kendi oksidasyonunu sağlar. Oluşum ve oksidasyon arasındaki denge sürekli ve aşırı miktarda SYA üretimi sonucu bozulur ve ortamda aşırı miktarda reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) birikmeye başlar. Sitokrom P-450 enzim grubu da PPAR- α tarafından aktive edilir ve ROÜ artışına katkı sağlar. ROÜ karaciğerdeki yağların peroksidasyonu ve inflamasyon kaskatında başat rol oynayan NF κ B aktivasyonu ile oksidatif strese sebep olur. Ek olarak, yağ dokusunda ve Kupffer hücrelerinde sitokinler üretilir. TGF- β hepatik stellat hücreleri uyarır, kollajen artışı olur ve karaciğer fibrozu ortaya çıkar. Hepatik stellat hücrelerin myofibroblastlara dönüşmesiyle daha çok kollajen üretimi olur ve intrahepatik vasküler direncin artmasıyla portal hipertansiyon meydana gelir. Kemokinler monosit ve nötrofil taksisiyle inflamasyonu, oksidatif stresi, hepatosellüler hasarı ve apoptozu artırır. Hepatik regenerasyon p53 aktivasyonu ile bozulur. Sonuçta karaciğer hasarı ortaya çıkar.

için risk faktörü olabileceğini bildirmiştir. Metabolik sendrom belirtilerinin varlığının karaciğer fibrozu için yüksek risk taşıdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi,¹⁶ vücut kitle indeksinin (VKİ) ADYKH'nın evresiyle ilgisi olmadığını bildiren çalışmalar

da literatürde mevcuttur.¹⁷ Obez olmayan hastalar da dahil olmak üzere ADYKH olan çoğu hastanın aile hikayesinde diabetes mellitus ya da hipertansiyon bulunması, patogenezin genetik uzantısının insülin direncine dayandığı ve sadece bazı hastalar-



ŞEKİL 2: ADYKH'da metabolik yolak.

da fenotipik manifestasyonların ortaya çıkmasıyla ADYKH ve metabolik sendrom birlikteliğindeki farklı klinik tabloların oluştuğu söylenebilir.¹⁸ İnsülin direncine sebep olan genetik ve kazanılmış (metabolik sendrom belirteçleri) faktörler ADYKH'nın başlangıç ve sonraki evrelerinde önemli rol oynar. Metabolik sendrom, ADYKH'nun visceral yağ artışından başlayarak, karaciğer yetersizliği ve karaciğer kanserine kadar uzanan hastalık spektrumunda kilit rol oynayabilen, ADYKH'da morbidite ve mortaliteyi artırabilen bir faktördür¹⁹ (Şekil 2).

Kilo verme ve hayat tarzında değişiklikler metabolik sendromda primer yaklaşımın temelini oluşturur. ADYKH olan hastalarda hayat tarzında yapılan değişikliklerin ALT düzeyinde azalma ve karaciğer histo-

lojisinde iyileşme sağladığı gözlenmiştir. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar medikal tedavide ilk basamağı oluşturur. Metformin ve glitazonlar en çok çalışma yapılan ve karaciğer histolojisinde düzelme sağlayabildiği tespit edilen ilaçlardır. Tedavi sürecinde ALT düzeyinin normale inmesiyle metforminin yararlı etkisinin ortadan kalkması, insülin duyarlılığını artıran ilaçların uzun süreli etkilerinin bilinmemesi ve tedavi sonlanım noktalarından biri olan ALT düzeyinin normale inmesiyle birlikte ilaçların kesilmesinin tedavi öncesi yüksek olan ALT değerlerinin tekrar ortaya çıkmasına yol açması gibi sebepler günlük pratikte olan medikal tedavilerin yetersiz olduğunu kanıtları olarak karşımızda durmaktadır.²⁰

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1595-1607
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel II-I). *JAMA* 2001;May:16;285 (19):2486-97
3. METSAR Çalışması (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) 2005
4. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-49
5. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72
6. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-79
7. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141-45
8. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Suda A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-27
9. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21
10. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112
11. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits". *Gastroenterology* 1998; 114:842-5
12. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:1748-49
13. Jansen PL. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(11):1079-85
14. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver disease: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2004;24:99-106
15. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33(6):1358-64
16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917-23
17. Harrison SA, Togerson S, Hayashi P. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a clinical histopathological study. *Gastroenterology* 2002;122:A-621 (Abstract 1)
18. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50
19. Saito T, Misawa K, Kawata S. Fatty Liver and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Intern Med* 2007;46(2): 101-3
20. Marchesini G, Natale S, Manini R, Agostini F. Review article: the treatment of fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov; 22 Suppl 2:37-9

POLİKİSTİK OVER

SENDROMU

Dr. Bülent Okan Yıldız

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmiştir.¹ PKOS hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile karakterizedir.² Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi hastalıkların gelişmesi açısından bir risk faktörüdür. Sendromun herkes tarafından kabul edilmiş ve yaygın olarak kullanılan bir tanı kriteri yoktur. En çok kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur.³ Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovulasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Buna karşılık, 2003 yılında ESHRE/ASRM sponsorluğunda yapılan bir sempozyumda 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etiyolojik ne-

denler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının bu kez aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir.^{4,5}

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

En son olarak Androgen Excess Society 2006 yılında PKOS'un bir androjen fazlalığı bozukluğu olarak tanımlanması gerektiğini vurgulayan bir konsensus raporu yayınlamıştır.⁶ Bu raporda PKOS tanısının, hastada benzer kliniğe yol açabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra, hiperandrojenizm beraberinde oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografide polikistik overler saptanması ile koyulması gerektiği vurgulanmıştır. Buna göre klinik veya laboratuvar olarak androjen fazlalığı bulunmayan hastalar PKOS olarak kabul edilmemelidir.

PKOS tanı kriterlerinde kullanılan oligo-anovulasyon hastada oligo-amenore ya da infertilite olarak kendisini gösterir. Hiperandrojenizmin klinik bulguları hirsütizm, akne, sebore ve androjenik alopesi şeklindedir. Ancak hirsütizm olmaksızın diğer belirtilerin varlığı klinik hiperandrojenizm tanımı için yeterli değildir.⁷ Biyokimyasal hiperandrojenizm serum andro-

jen düzeylerinin yüksek bulunması ile tanımlanır.⁸ Ultrasonografik değerlendirmede overlerde pre-antral follikül sayısı ve over hacmine göre polikistik over olup olmadığı saptanır.⁴⁻⁵

PKOS'un tanımı ve tanı kriterleri hakkında süregelen tartışmalara rağmen son yıllarda PKOS ile insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki giderek belirginleşmiştir. Günümüzde PKOS'un yalnızca reproduktif ve kozmetik problemlere neden olan akut bir bozukluktan ziyade uzun süreli takip gerektiren kronik metabolik bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

PKOS ve Tip 2 Diyabet

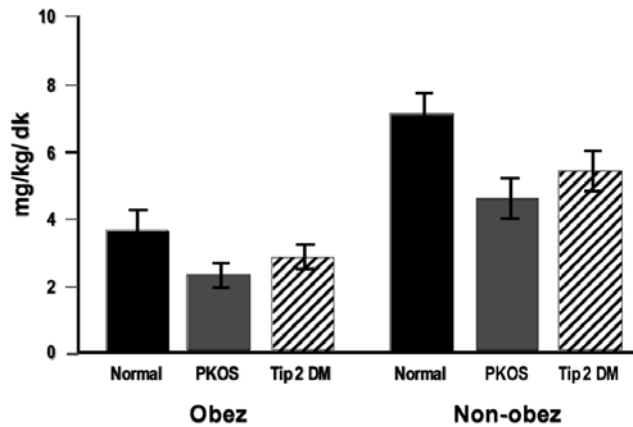
PKOS ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir. İlk kez 1980 yılında Burghen ve ark.⁹ tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından bir çok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir (Şekil 1). Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'da

görülen insülin etki bozukluğunu açıklamaktadır.¹⁰ Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz.¹¹ PKOS'da insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metodları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir.¹¹ Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda PKOS hastalarında %70'e varan oranda insülin direnci saptanmıştır.^{12,13}

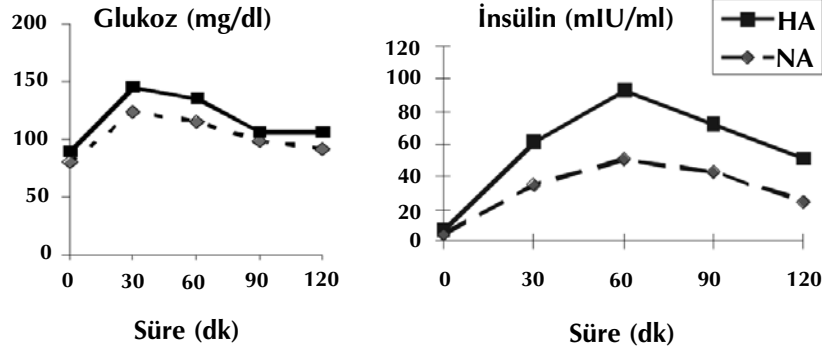
PKOS patogeneğinde major rol oynayan insülin direnci değişik fenotiplerde kendini gösterir. İnsülin direncinin derecesine ve klinik ekspresyonuna, eş zamanlı over ya da pankreasta genetik defekt bulunup bulunmaması, moleküler mekanizmadaki farklılıklar ve beta hücresi disfonksiyonunun derecesi etki etmektedir.

PKOS'da insülin etki anormalliklerinin mekanizması halen net olarak bilinmemektedir.¹⁰ PKOS hastalarının adipositleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda insülinin reseptör sayısı, kinaz aktivitesi normal iken insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu saptanmıştır.¹⁰ Bu sonuç PKOS'da post-reseptör mekanizmaların insülin direncine neden olduğunu akla getir-



ŞEKİL 1: PKOS'da insülin-aracılı glukoz alımı*

*10 nolu kaynaktan uyarlanmıştır



ŞEKİL 2: Hirşutizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik overleri olan PKOS hastaları arasında biyokimyasal olarak hiperandrojenemi (HA) ve normoandrojenemi (NA) durumuna göre insülin direnci*

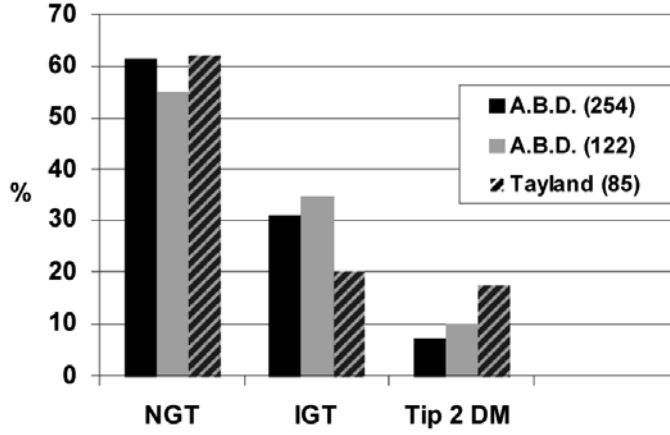
*17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

mektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda PKOS hastalarından elde edilen fibroblast hücre kültürlerinde insülin aracılı tirozin kinaz otofosforilasyonunun azaldığı, buna karşılık serin fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir.¹⁴ Serin fosforilasyonunda artış hücre içi sinyal iletiminde azalmaya neden olmaktadır. Protein kinaz gibi ekstrinsik bir faktör serin fosforilasyonunda rol oynayabilir.¹⁵

PKOS'da hiperandrojenizm de insülin direncini artıran bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Androjenler adipositlerden serbest yağ asidi salınımını artırıp kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek insülin duyarlılığını azaltırlar.¹⁶ Yapılan bir çalışmada, klinik hiperandrojenizm (hirşutizm), kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik overler bulunması şeklinde her üç tanı kriterini birden sağlayan PKOS hastaları arasında biyokimyasal hiperandrojenemisi olanlarda, serum androjen düzeyleri normal olan hastalara göre insülin direncinin daha belirgin olduğu bulunmuştur (Şekil 2).¹⁷

PKOS'da ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden

olmuştur.¹⁸ Genetik faktörler sendromun reproduktif özelliklerinin belirlenmesinde önemli olduğu gibi, insülin direnci ve glukoz intoleransı başta olmak üzere metabolik fenotiplerinin gelişmesine de katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkla bulunurken, baba ve erkek kardeşlerinde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir.¹⁹ Ayrıca PKOS'lu hastaların tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme sıklığı, yaş ve beden kitle indeksi eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır.¹⁹ PKOS'lu hastaların hem anne hem de babalarında bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya tip 2 diyabet şeklinde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme sıklığı %50'nin üzerindedir.¹⁹ PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermekte ve PKOS'da gözlenen insülin direncinin gelişiminde genetik faktörlerin de önemli rolü olduğu işaret etmektedir.²⁰



ŞEKİL 3: PKOS'da glukoz intoleransı görülme sıklığı*
*25-27 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

PKOS'da İnsülin Sekresyonu

PKOS'da insülin direnci hiperinsülinizme neden olur. Çoğu PKOS'lu hasta insülin direncini pankreas insülin salgısını artırmak suretiyle kompanse eder. Ancak bir grup, özellikle birinci derece akrabalarında tip 2 diyabeti olanlar, glukoz yüküne bozulmuş ve yetersiz beta hücre fonksiyonu ile cevap verirler.²¹ Glukoz intoleransı gelişene kadar insülin salınımındaki defektler sessiz kalabilir. Gebelik veya glukokortikoid kullanımı gibi insülin direncini artırıcı durumlar glukoz intoleransı gelişimini kolaylaştırabilir.^{22,23}

PKOS'lu hastalarda yemek yeme ile oluşan fizyolojik insülin salınım cevabı azalmıştır ve bu durum yemek ilişkili salınım sinyal derecelerinde göreceli azalma ile açıklanmıştır.²⁴ Özellikle birinci derece akrabalarında tip 2 diyabeti olan hastalarda insülin sekresyonunun birinci fazında bozulma saptanmıştır. Bu hastaların beta hücrelerinin plazma glukoz seviyesindeki osilasyonlara verdikleri cevap azalmıştır.²¹ Bu yüzden PKOS'lu insülin sekresyon defekti olan hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski daha da artmıştır

PKOS'da Glukoz İntoleransı ve Diyabet Görülme Sıklığı

PKOS'lu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. PKOS hastalarında IGT ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (Şekil 3).²⁵⁻²⁷ PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığı %10 civarındadır²⁵ ve sendromda tip 2 diyabet gelişimi riski, yaş ve vücut kitle indeksi yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre 5-10 kat arasında artmıştır. Bazı PKOS hastalarında (özellikle ailede diyabet öyküsü olanlarda) IGT veya tip 2 diyabet olmadan azalmış beta hücre fonksiyonu bulunmuştur.^{21,28} Bozulmuş ya da normal glukoz toleransı olan %10-30 PKOS'lu hastanın 2-3 yıl takip sonucunda tip 2 diyabet geliştirecekleri düşünülmektedir. Bu nedenlerle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında tanı esnasında diyabet yönünden tarama yapılması ve bu taramanın yıllık olarak tekrarlanması önerilmektedir. PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir.¹¹ PKOS'da glukoz intoleransı gelişmesinde başlıca risk faktörle-

ri yaş, vücut kitle indeksi, vücut yağ dağılımı, ailede diyabet öyküsüdür. Özellikle obez hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelişme hızı daha da artmıştır.²⁹

PKOS ve Metabolik Sendrom

PKOS hastalarında glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riski ve görülme sıklığının artmış olması yanında metabolik sendromun diğer bileşenleri de sağlıklı bireylere göre daha sık bulunmaktadır. Çalışılan popülasyona göre değişiklik göstermekle birlikte PKOS'lu hastalarda fazla kilolu veya obez olma sıklığı %70'lere ulaşmaktadır.³⁰ Normal vücut kitle indeksi aralığında dahi PKOS hastalarının bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçümleri yaş ve vücut kitle indeksi bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller göre daha yüksek bulunmakta ve görüntüleme çalışmaları PKOS'da viseral yağ artışı olduğunu göstermektedir. PKOS hastalarında aterojenik dislipidemi sıklığı artmıştır.³¹ PKOS'da NCEP-ATP III ve IDF tanı kriterleri kullanılarak yapılan metabolik sendrom çalışmalarında, hastaların yaş aralığına göre değişmekle birlikte, PKOS hastalarında %50'ye varan oranda metabolik sendrom görülme sıklığı rapor edilmiştir.³²⁻³⁵ PKOS hastalarının %90'ında metabolik sendromun en az bir kriteri bulunmaktadır.³¹ Ayrıca metabolik sendromu olan orta yaşlı kadınlarda da hiperandrojenizm başta olmak üzere PKOS bileşenleri artmış sıklıkta gözlenmektedir.³⁶

PKOS ile metabolik sendromun patofizyolojik olarak bağlantısı henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Her iki sendromda potansiyel ortak özellikler, başta insülin direnci olmak üzere obezite ve ilişkili adipoz doku faktörleri ile hemostatik ve vasküler bozukluklar gibi görünmektedir. PKOS ve metabolik sendromda eşlik eden komorbiditelerin ortaya çıkmasında ve fenotipik ekspresyonda hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Son yıllarda PKOS'un kardiyometabolik özelliklerinin ön plana çıkması ile birlikte sendromun PKOS yerine "kadın metabolik sendromu" ya da "sendrom XX" olarak isimlendirilmesi konusu da tartışılmaktadır.

PKOS hastalarında metabolik sendrom değerlendirilirken NCEP-ATP III kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Ancak PKOS'u olmayan bireylerdeki değerlendirmeden farklı olarak glukoz toleransı için yalnızca açlık plazma glukozu değil OGTT esnasında 2. saat glukozunun da ölçülmesi gereklidir⁴⁻⁵ (Tablo 1).

PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu hastaların birçoğunda kardiyovasküler risk faktörleri artmış oranda bulunmakta ve bu nedenle hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir.^{31,37} PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabilir.³⁸ Ayrıca epidemiyolojik

TABLO 1: PKOS'da metabolik sendrom tanı kriterleri.*

Risk Faktörü	Sınır Değer
Abdominal obezite (bel çevresi)	> 88 cm
TG	≥ 150 mg/dl
HDL-K	≤ 50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/≥85 mmHg
Açlık ve OGTT 2. saat glukoz değeri	≥ 100 mg/dl ve/veya 2. saat glukoz ≥ 140 mg/dl

veriler, doğurganlık çağındaki menstrüel düzensizliklerin ileride kardiyovasküler hastalık riskini belirgin olarak artırdığını göstermekte ve indirekt olarak PKOS ile kardiyovasküler hastalık arasındaki potansiyel ilişkiyi desteklemektedir.³⁹

Literatürdeki PKOS çalışmalarının hepsinde olmasa da çoğunluğunda, sendromda artmış kardiyovasküler hastalık riskine işaret edecek şekilde aterojenik dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve artmış kronik inflamasyon rapor edilmiştir.⁴⁰ PKOS'da tromboz eğilimin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁴¹⁻⁴³ PKOS'da subklinik aterosklerozu değerlendiren çalışmaların çoğunda hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış karotis intima-media kalınlığı bulunmuştur.^{38,44} Sınırlı sayıda çalışmada PKOS'da koroner arter kalsifikasyonu görülme sıklığının artmış olabileceğine dair veriler elde edilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

PKOS'da artmış kardiyovasküler hastalık riskini destekleyen bütün bu mevcut verilere karşılık literatürde PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimini prospektif olarak değerlendiren çalışma bulunmamaktadır ve PKOS'da artmış erken kardiyovasküler mortalite veya morbidite direkt olarak gösterilmemiştir.³⁸

PKOS'da Tedavi

PKOS'un etiopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerindeki önemli etkisi olduğu anlaşıldıktan sonra insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerlerini almışlardır.⁴⁸ PKOS'da uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır.

Hiperandrojenizm Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar androjenlerin baskılanması ve hedef organ etkilerinin azaltılması şeklindedir. Bu etkiler, over ve adrenal kaynaklı androjen sekresyonunun azaltılması, androjenlerin plazma proteinlerine bağlanmasının değiştirilmesi, androjen öncüllerinin periferde aktif androjenlere dönüşümünün engellenmesi ve androjenlerin hedef dokularda reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi yoluyla sağlanabilir. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğinin hastaya anlatılması önemlidir. Ayrıca başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik/kozmetik yöntemler ile birlikte kullanılmalıdır.⁴⁹

Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar, uzun etkili GnRH analogları, ve insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar kullanılabilir. Oral kontraseptif ajan kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabı alınmasını kolaylaştırır. Bu grupta androjen reseptör blokörleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamit) ve 5-redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır.⁴⁸

Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi

Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kombine oral kontraseptifler menstrüel siklusu düzenlerler, endometriyum üzerinde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmakla birlikte ideal tedavi şemasında düşük maliyetli invazif olmayan tedavi seçenekleri ile başlamak ve cevap alınmazsa invazif tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır.⁵⁰

Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtız hastalarda ikinci basamak ekzojen gonadotropinlerdir (hMG, uFSH, recFSH).⁵¹ Over diyatermisi gibi cerrahi ovulasyon indüksiyon metotları PKOS'da küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarı ile denenmiştir. Bu metotların postoperatif adezyon gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle yalnızca klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.⁵²

İnsülin Duyarlılığını Artırıcı Ajanlar

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ile bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının rasyoneli oluşturur.^{48,50} Bu grupta en sık kullanılan ajan metformindir. Bir biguanid analogu olan metformin etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını artırır. PKOS tedavisinde metformin kullanımı ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovulasyon hızında artma ve klomifene artmış yanıt klinik çalışmalarla gösterilmiştir.⁴⁸ Metforminin overde steroidogenez üzerinde insülinde bağımsız etkisini olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁵³ Metformin, klomifen sitrat ile kullanımında ovulasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamakta ancak gonadotropinler ile beraber kullanımda ovulasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır.⁵⁴

Tiazolidindionlar (TZD), peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)'ya bağlanarak insülin duyarlılığında artış sağlarlar. Bu ajanların moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Grubun ilk temsilcisi olan troglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için piya-

sadan çekilmiştir. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış küçük ölçekli çalışmalar, bu ajanların PKOS'da hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.⁴⁸ TZD grubu ilaçların kilo alımı, ödem ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri olabilir.

PKOS'da Kardiyometabolik Risk Yönünden Yaklaşım

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskine yönelik olarak tanı aşamasında OGTT uygulanmalı ve glukoz homeostazı değerlendirilmelidir. Ayrıca artmış metabolik sendrom görülme sıklığı nedeniyle OGTT beraberinde kan basıncı, lipid profili, vücut kütle indeksi ve bel kalça çevresi ölçümleri de yapılmalıdır. PKOS'da normal glukoz toleransı durumundan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 diyabete ilerleme hızı da artmış olduğundan,⁵⁵ normal glukoz toleransı bulunan hastalarda OGTT her yıl tekrarlanmalıdır. Böylelikle IGT olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleri ile tip 2 diyabete progresyon geciktirilebilir ya da önlenir. Ayrıca PKOS'un uzun dönem tedavisinde sıklıkla oral kontraseptifler kullanıldığından ve bu grup ilaçların bir kısmının uzun süreli kullanımı dislipidemi, glukoz homeostaz bozuklukları ve protrombotik durum açısından risk teşkil edebildiğinden tedavi altındaki PKOS hastalarında OGTT yanında metabolik sendrom bileşenleri de en az yılda bir değerlendirilmelidir.^{48,56}

Gerek tip 2 diyabet, gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerin-

de olumlu etkileri gözlenmiştir.⁵⁷ Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır.⁵⁸ Ayrıca düzenli fiziksel aktivite kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir.

Kısa süreli çalışmalarda endokrin, kardiyometabolik ve reproduktif parametreler üzerinde önemli düzelmeler sağlayan insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar da, başta metformin olmak üzere, BGT saptanan PKOS hastalarında diyabet gelişimini önleme amacıyla kullanılabilir. Diyabet veya BGT saptanmamış PKOS hastalarında, diyabet ve vasküler hastalık gelişiminin önlenmesine yönelik olarak yaşam tarzı değişikliği ya da insülin duyarlılığını artırıcı ajanların kullanımı şeklinde farmakolojik tedavinin potansiyel etkinliğinin değerlendirilmesi için uzun süreli ve geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Hiperandrojenik kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile karakterize PKOS, kronik kompleks bir metabolik ve endokrin bozukluktur. Klinikte genellikle kozmetik problemler ve menstrüel disfonksiyon ya da infertilite nedeni ile değerlendirilen PKOS, görülme sıklığı ve taşıdığı kardiyometabolik risk nedeni ile günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Sendromun etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekte ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. Benzer şekilde sendromun standart bir tedavi şeması yoktur ve tedavi hastaya göre bireysel olarak planlanmalıdır. PKOS hastalarında artmış sıklıkta tip 2 diyabet ve metabolik sendrom bulunmakta ve bu hastalar kardiyovasküler hastalık yönünden artmış riske sahip görünmektedirler. Bu nedenle hastalar tanı anında ve sonrasında yılda bir kez OGTT ile taranmalı, yine tanı anında ve en az yılda bir kez olmak üzere metabolik sendrom bile-

şenleri yönünden değerlendirilmelidir. Ancak rutin klinik uygulamada PKOS hastalarında tanı veya takipte insülin direnci ölçümü yapılması gerekli olmadığı gibi yanıltıcı da olabilir. PKOS hastalarında OGTT'de BGT saptandığında diyabet gelişiminin önlenmesine veya geciktirilmesine ve kardiyometabolik riskin azaltılmasına yönelik olarak tedavide yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kontrolü birinci basamaktır. Kısa süreli çalışmalarda endokrin, metabolik ve reproduktif parametreler üzerinde önemli düzelmeler sağlayan insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar da, başta metformin olmak üzere, BGT saptanan PKOS hastalarında diyabet gelişimini önleme ve kardiyometabolik riski azaltma amacıyla kullanılabilir.

PKOS'da insülin etkisinde azalmaya neden olan post-reseptör sinyal yollarındaki değişikliklerin moleküler mekanizmasının aydınlatılması, PKOS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasında ve PKOS'la ilişkili diyabet ve vasküler hastalık riski için yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli rol oynayabilir. Bununla birlikte, klinik tıp, genetik ve farmakogenetik alanlarında önemli gelişmelere rağmen PKOS hastalarında tedavi yanıtını henüz öngörememekteyiz. Tedavi yanıtı iyi olmayan hastalarda farmakolojik alternatiflerin etkinliği ve güvenilirliğinin belirlenmesi, daha başarılı ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749
2. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:1-17
3. Zawadzki JK, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens, J.R. Haseltine, F. Merriam G.R. ed.

- Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992;377-384
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;81:19-25
 5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-47
 6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245
 7. Yildiz BO Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:167-176
 8. Yildiz BO Hormonal and biochemical evaluation of polycystic ovary syndrome. In: Nestler JE, Diamanti-Kandarakis E, Pasquali R, Panidis D, eds. *Contemporary Endocrinology: Insulin Resistance and Polycystic Ovarian Syndrome: Pathogenesis, Evaluation, and Treatment*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007;241-248
 9. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116
 10. Dunaif A Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
 11. Yildiz BO, Gedik O Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8:649-656
 12. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698
 13. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobransky A Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174
 14. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-810
 15. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4088-4093
 16. Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, DeFronzo RA Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:883-887
 17. Yildiz BO, Gedik O Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:62-66
 18. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Fox J, Dunaif A Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14956-14960
 19. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ;88:2031-2036
 20. Crosignani PG, Nicolosi AE Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3-7
 21. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-527
 22. Ehrmann DA, Breda E, Corcoran MC, Cavanaugh MK, Imperial J, Toffolo G, Cobelli C, Polonsky KS Impaired beta-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E241-246
 23. Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, Wilson H, Robinson S, Johnston D, McCarthy M, Franks S The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:501-507

24. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ;76:1241-1247
25. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169
26. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J 1999 Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141-146
27. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A 2001 Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 75:177-184
28. Dunaif A, Finegood DT Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-947
29. Legro RS Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:99-109
30. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-168
31. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935
32. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2005
33. Bhattacharya SM Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:62-66
34. Cheung LP, Ma RC, Lam PM, Lok IH, Haines CJ, So WY, Tong PC, Cockram CS, Chow CC, Goggins WB Cardiovascular risks and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008
35. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:205-225
36. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women—marker of the metabolic syndrome. *Maturitas* 2005;50:331-336
37. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53
38. Legro RS Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-312
39. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Manson JE Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2013-2017
40. Dokras A Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:39-44
41. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Rumley A, Lowe GD, Sattar N A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3287-3290
42. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3871-3875
43. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Tauchmanova L, Nardo LG, Di Biase S, Labella D, Russo T, Savastano S, Tolino A, Zullo F, Colao A, Lombardi G Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004;9:505-510
44. Orio F, Palomba S, Colao A Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86 Suppl 1:S20-21
45. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, 2nd, Fitzpatrick LA Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2562-2568
46. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A Young obese women

- with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4609-4614
47. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454-5461
 48. Yildiz BO Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1295-1305
 49. Yildiz BO Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:294-300
 50. Yildiz BO, Chang W, Azziz R Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Minerva Ginecol* 2003;55:425-439
 51. Yarali H, Zeyneloglu HB Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8:528-537
 52. Gomel V, Yarali H Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;9:35-42
 53. Attia GR, Rainey WE, Carr BR Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001;76:517-524
 54. Yarali H, Yildiz BO, Demiroglu A, Zeyneloglu HB, Yigit N, Bukulmez O, Koray Z Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002;17:289-294
 55. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1995-1998
 56. Yildiz BO Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med* 2008;26:111-120
 57. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonino M, Morselli L, Reho S, Pezzoli A, Paradisi R Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994;43:706-713
 58. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-819

METABOLİK SENDROM **ve ATEROTROMBOZ**

Dr. Sadi Güleç

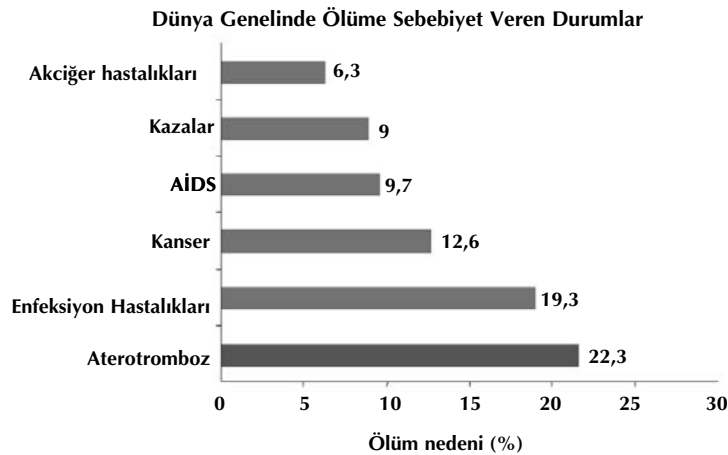
Aterotromboz, *ateroskleroz* zemininde gelişen *tromboz* olarak tanımlanabilir. Bu terim klinik olarak yorumlandığında ise akut koroner sendrom ve serebrovasküler olay gelişimi gibi ölümcül patolojiler ve ekstremitelerde kayıp tehdidi ile seyreden ciddi periferik arter hastalığı tablosu akla gelmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre dünya genelinde ölüme sebebiyet veren faktörler arasında en büyük pay koroner ve serebrovasküler aterotromboza aittir (Tablo 1).

Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerozun nasıl başlayıp gelişim gösterdiği yıllardır tartışılan bir konuya da fikir birliği sağlanan görüş başlangıç noktasının endotel fonksiyon bozukluğu olduğu şeklindedir.¹ Endotel tabakası koroner arterlerin lümenine bakan yüzeyini kaplayan tek sıra endotel hücrelerinin yan yana dizilmesiyle oluşur. Sağlıklı endotel tabakası damarın ihtiyaç duyduğu bazı mikromoleküller dışında hiçbir maddenin subintimal

TABLO 1: Bir numaralı ölüm nedeni olarak aterotromboz.

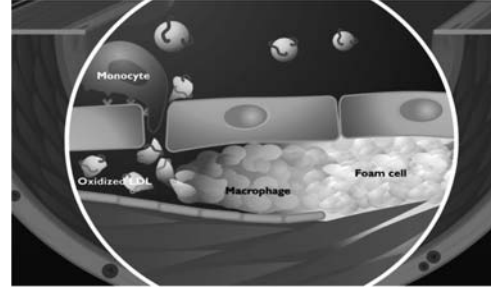


Aterotrombozla kastedilen iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır.

¹The World Health Report 2001. Genevo, WHO 2001

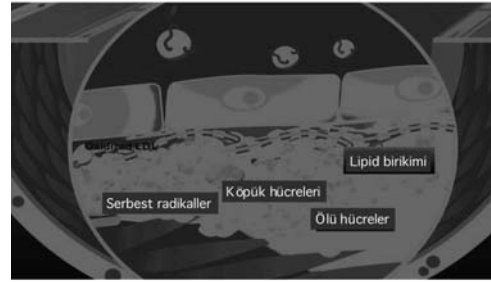
bölgeye geçişine izin vermez. Endotel bu bariyer görevinin dışında salgıladığı birçok vazoaaktif madde ile (nitrik oksit, prostasiklin v.b) damar tonusundan da sorumludur. Ayrıca yüzey özelliği buraya lökosit, trombosit gibi hücrelerin yapışmasına izin vermez. Bu özellikler endotele ateroskleroz gelişimine dayanıklı bir tabaka kimliği kazandırır. Endotel fonksiyonlarının bozulmaya başlamasıyla birlikte bu özellikler yavaş yavaş kaybolur ve ateroskleroz gelişimi için gerekli koşullar hazırlanır. Ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilen sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi gibi faktörlerin hepsinin ortak özelliği oksidatif strese neden olarak endotel fonksiyonunu bozmalarıdır. Oksidatif stresin detaylarına girmek yerine pratik olarak oksidatif stresin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin oksidasyonuna neden olarak normalde aşamayacağı endotel bariyerini aşmasını sağladığını bilmek yeterlidir. Okside LDL (OxLDL) subintimal bölgeye yerleşince nükleer faktör kapa betanın (NF κ B) transkripsiyonunu aktive ederek çeşitli yapışma moleküllerinin (adezyon molekülleri) endotel hücrelerinde aktif hale gelmelerine neden olur. Hücre içi adezyon molekülleri (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAM) endotel hücrelerinden lümeneye doğru uzanırlar ve buradan geçen lökositlerin kendilerine tutunarak endotel tabakasına yapışmasına neden olurlar. OxLDL aynı zamanda monosit kemotaktan protein-1'in (MCP-1) ve makrofaj kolonilerini stimüle edici faktörün (MCSF) ekspresyonuna neden olur. MCP-1 adezyon molekülleri aracılığıyla endotele tutunmuş olan lökosit ve özellikle monositlerin diapedesis yoluyla subintimal tabakaya sızmasını sağlar. MCSF ise monositlerin makrofaja dönüşümünü sağlayan faktördür. İntimal bölgede makrofajlar önce sayıca çoğalırlar, ardından çöpçü reseptörler (*scavenger receptors*) aracılığıyla ortamda bulunan OxLDL'yi fagosite ederler. Bu şe-

Plak oluşumu: Yağlı çizgiler (Fatty streak)



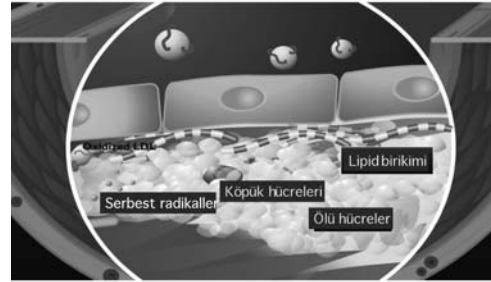
ŞEKİL 1a: Koroner aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilerin oluşumu.

Plak oluşumu: Lipid çekirdek (kor)



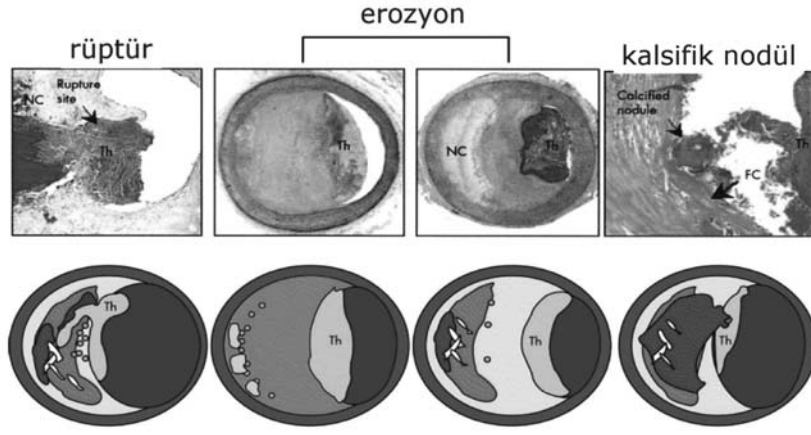
ŞEKİL 1b: Lipid çekirdeği oluşturan yapılar

Plak oluşumu: Fibröz çatı (fibrous cap)



ŞEKİL 1c: Lipid çekirdeğin subendotelial yüzünün çevresini saran fibröz kılıfın oluşumu.

kilde köpük hücreleri meydana gelmiş olur. Köpük hücrelerinin ölmesiyle birlikte içeriklerinin subintimal bölgeye sıvanması neticesinde yağlı çizgilenmeler (*fatty streak*) olarak bilinen aterosklerozun en erken lezyonları meydana gelmiş olur (Şekil 1a). Bu sürecin devam etmesiyle birlikte intimal bölgede artan lipid miktarıyla aterom pla-



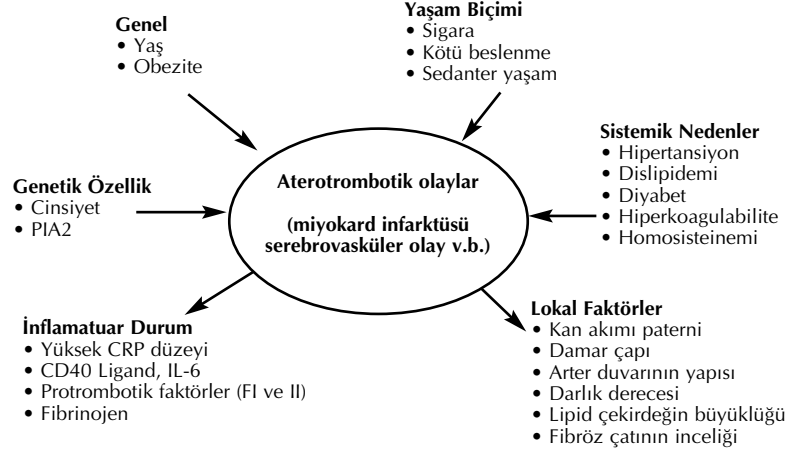
ŞEKİL 2: Koroner aterotromboz.

ğının oluşum süreci başlamıştır. Derken media tabakasında bulunan düz kas hücreleri intimal bölgeye göç ederek lipid çekirdeği (Şekil 1b) çevreleyen fibröz kılıfın yapımı görevini üstlenir (Şekil 1c). Böylece lipid çekirdek ve fibröz kılıftan (şapka) oluşan aterom plağı gelişimi tamamlanmış olur. Bundan sonraki dönemde bu plak içinde yapım ve yıkım işlemi sürekli olarak devam edecek hastanın sahip olduğu genetik alt yapı ve risk faktörlerinin durumuna göre de aterom plağının seyrinin nasıl olacağı şekillenecektir. Bu haliyle ateroskleroz damar lümeninde kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa neden olmadıkça organ perfüzyonunu etkilemeyecek ve semptom oluşturmayacaktır. Dolayısıyla ömür boyu bu halde kalması koşuluyla ateroskleroz korkulacak bir patoloji değildir.

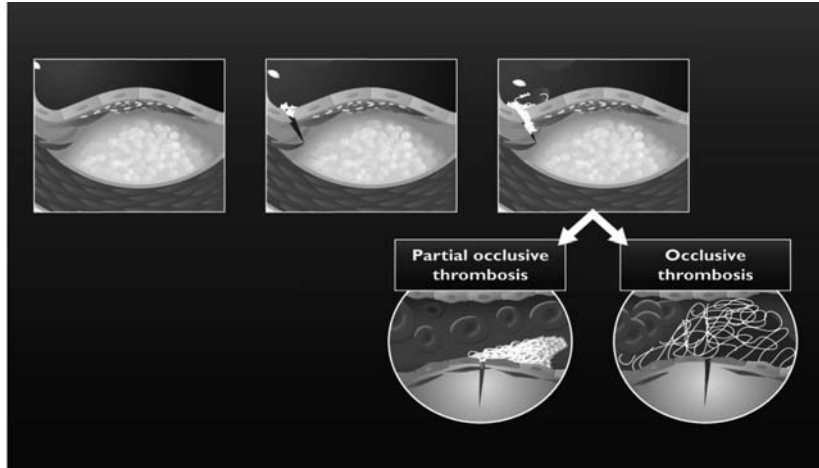
Aterosklerozdan Aterotromboza Geçişin Fizyopatolojisi

Aterosklerozu klinik olarak korkulacak bir patoloji haline getiren olayın seyrine trombozun eklenmesi yani aterotromboz gelişmesidir. Lümene çıkıntı yapan kalsifik nodüllerin bulunması, plak içi kanama, adventisyal yeni damar oluşumları, plak eroz-

yonu gibi birçok faktör aterom plağı üzerinde trombus yerleşmesine neden olabilir (Şekil 2) aterotromboz patofizyolojisinin en sık gözlenen şekli aterom plağının yırtılarak bu bölgeye trombus eklenmesidir.² Ancak aterotromboz gelişiminde sadece lokal faktörler değil, sistemik faktörler de önemli rol oynamaktadır (Şekil 3). Bu faktörler neticesinde, koroner arterlerde yaygın olarak bulunan aterom plakları sessiz sessiz dururken, birden fibröz kılıf en ince -direncinin en düşük- olduğu noktadan (genellikle plakların sağlıklı damar lümeniyle birleşme noktası) yırtılır (Şekil 4). Bunun neticesinde plak içeriği kanla temas eder. Plak içinde bulunan doku faktörü, kollajen gibi maddeler ileri derecede trombo-atraktan maddelerdir ve bölgeye hızla trombositlerin göç etmesine neden olurlar. Önce yırtılan bölgeye trombositlerin yapışması (adezyon), ardından trombositlerin aktive olarak çeşitli trombotik, inflamatuvar ve vazoaktif maddeler salgılaması (aktivasyon) derken trombositlerin küme halinde bir araya gelmesi (agregasyon) aterotrombozu başlatan faktörlerdir Ancak trombositlerin bir araya gelmesi trombus gelişimi için yeterli değildir. Bu birlikteliğin pıhtıya



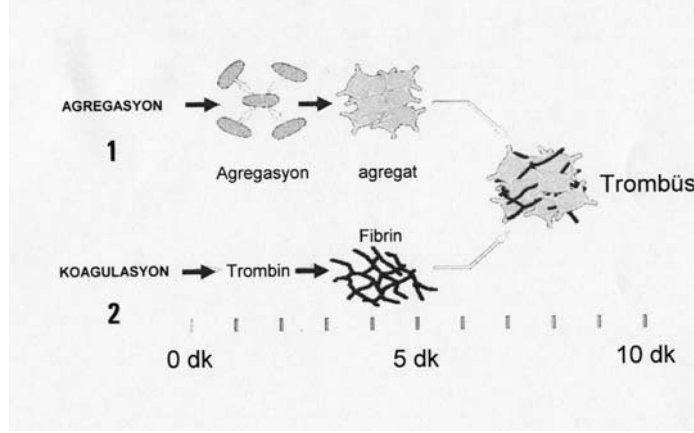
ŞEKİL 3: Aterotromboz gelişimini tetikleyen faktörler.



ŞEKİL 4: Plak yırtılması ve trombus oluşumu.

dönüşebilmesi için çimento görevi yapacak olan fibrin bantlarına ihtiyaç vardır. İşte bu nedenle aterom plağı yırtıldığı anda yine plak içinden veya etraftaki bozuk endotel hücrelerinden ortama salınan doku faktörü sırasıyla tüm koagülasyon kaskatını harekete geçirerek fibrin oluşmasına neden olur. Trombosit agregatı ve fibrinin bir araya gelmesi trombus oluşumu demektir (Şekil 5). Trombusün aterom plağı üzerine eklenme-

si, eğer koroner kan akımını ciddi derecede bozacak düzeyde bir darlık gelişimi ile sonuçlanırsa akut koroner sendrom (unstable angina pectoris, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü veya ST elevasyonlu miyokard infarktüsü) gibi ölümcül olabilen bir tablonun ortaya çıkması kaçınılmazdır. Çok uzun bir zaman sürecine ihtiyaç varmış hissi uyandıran bu tablo plak rüptürü başladıktan sonraki 5-10 dakika içinde gerçekleş-



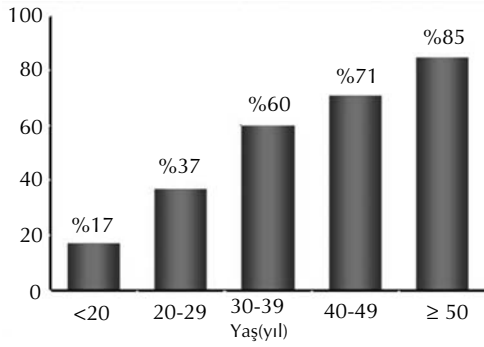
ŞEKİL 5: Trombosit ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu trombüs oluşumu.

mektedir. Kısacası hiçbir şikayete neden olmayan basit bir aterom plağı 10 dakika içinde ölümcül bir tablonun gelişimine yol açabilmektedir. İşte aterotrombozun bu denli kendini belli etmeden, sinsice geliyor olması bizleri tedbirli olmaya zorunlu kılar. Bu yüzden bir numaralı hedefimiz aterotromboza zemin oluşturan ateroskleroz ile mücadele etmek olmalıdır.

Koroner Ateroskleroz Ne Sıklıkta Görünür, Ne Kadar Süre Sessiz Seyreder ve Ne Zaman Aterosklerotik Kalp Hastalığına Dönüşür?

Ateroskleroz uzun yıllar semptomsuz seyrettiği için aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) prevalansı ateroskleroz prevalansını yansıtmaz. Miyokard perfüzyonunu bozmayan nitelikteki koroner aterosklerozu klasik tarama testleri (EKG, efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi v.b) yaparak teşhis etmek mümkün değildir. Örneğin koroner arterlerinde %30 darlık bulunan bir bireyi incelediğimizi düşünelim. Koroner arter lümenindeki darlık oranı %50-70 değerlerini geçmedikçe miyokard

perfüzyonunun egzersiz sırasında dahi bozulmayacağını koroner fizyolojiyi düşünerek hatırlayabiliriz. Dolayısıyla bu bireyin sahip olduğu aterom plağına ait bir şikayeti bulunmayacaktır (hatta bu birey maraton dahi koşabilecektir). Bu derecede bir darlıktan fizik muayene bulgusuna neden olması da beklenemez. Aynı şekilde EKG incelemesi, ekokardiyografi incelemesi ve egzersiz testi de normal sonuç verecektir. Bu nedenle sağlıklı popülasyonda koroner ateroskleroz prevalansını belirlemek gerçekten hiç de kolay değildir. Ancak 2000'li yılların başlarında Cleveland'dan Murat Tuzcu ve ekibinin yaptığı bir çalışma bize aterosklerozun çok erken yaşlarda başladığını ve erişkin yaşa gelmiş bireylerde inanılmaz sıklıkta ateroskleroz bulunduğunu göstermiştir.³ Bu çalışma bilinen ASKH veya buna yönelik şikayeti bulunmayan ve trafik kazası gibi kalp dışı sebeplerle ölümlerini transplanta bekleyen hastalara bağışlayan 250 kadar erişkin üzerinde yapılmıştır. Bu kalpler yeni sahiplerine takıldıktan sonraki ilk iki ay içinde yapılan intravasküler ultrasonografi ile koroner damarların durumu belirlenmiştir. Böylece elde edilen bul-

TABLO 2: Sağlıklı bireylerde yaşa göre koroner ateroskleroz prevalansı.

Tuzcu E.M. ve ark. Circulation 2001;103:2705-10.

gular aniden hayatını kaybetmiş olan kişilerin sağlıklı kalplerinin bilgileri olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Bu çalışmada 20 yaş altında ateroskleroz prevalansı %17, 50 yaş üzerinde ise %85 gibi inanılmaz yüksek oranlarda çıkmıştır (Tablo 2). Bu çalışma verileri daha sonraları koroner BT anjiyografi yöntemi kullanılarak da doğrulanmıştır. O halde ateroskleroz çocukluk yaşlarında başlayabilmektedir (anne karnında başladığına dair veriler bulunmaktadır) ve erişkin yaşa gelmiş ama hiçbir şikayeti olmayan bireylerin önemli bir kısmında mevcuttur. Bu ateroskleroz plakları sessiz sessiz gelecekteki olayla-

rı beklemektedir. Bu bulgu bizleri “o halde hepimiz kalp krizi mi geçireceğiz?” sorusuyla karşı karşıya getirebilir. Aslında modern çağ insanı gerçekten de potansiyel olarak miyokard infarktüsüne adaydır. Ancak hastaların bir kısmında erken yaşlarda infarktüs gelişirken, diğer bir bölümünde 80’li yaşlara gelene kadar semptomatik ateroskleroz görülmemektedir. Kimin semptomatik koroner arter hastası (örneğin kalp krizi) olup olmayacağı sorusunun yanıtı sahip olunan risk faktörleriyle açıklanabilmektedir.

Aterosklerotik Kalp Hastalığı Gelişimini Tetikleyen Risk Faktörleri

Aterosklerotik kalp hastalığı gelişimini tetikleyen risk faktörlerini belirlemeye yönelik en kapsamlı epidemiyolojik, geleceğe yönelik takip çalışması Framingham kalp çalışmasıdır.⁴ ABD’de Boston yakınlarında bir yerleşke olan ve hem iç hem de dış göçün az olduğu kapalı bir topluluk olan Framingham yerleşkesinde yaşayan 30-62 yaşlarında 5.209 sağlıklı kadın ve erkek gönüllü, 1948 yılından itibaren tıbbi takibe alınmışlardır. Daha sonraki yıllarda bu bireylerin çocuk ve torunlarının da takip programına dahil edilmesi farklı kuşaklarda ASKH gelişimi ve risk faktörleri konusunda çok önemli bilgilere ulaşmamızı sağla-

TABLO 3: Koroner arter hastalığı için risk faktörleri.

Müdahale edilebilen

- Sigara
- Dislipidemi
- Yüksek kan basıncı
- Diabetes mellitus
- Obezite (özellikle abdominal)
- Psikososyal stres
- Sedanter yaşam tarzı

Müdahale edilemeyen

- Aile hikayesi
- Yaş
- Erkek cinsiyet

Yeni ortaya atılan (emerging)

- Yüksek duyarlılıkta CRP
- Homosistein
- Lipoprotein (a)
- Fibrinojen
- İnterlökin -6

mıştır. Buradan elde edilen bilgiler doğrultusunda ASKH için risk faktörleri üç alt başlık altında tanımlanmıştır. 1) Müdahale edilemeyen risk faktörleri, 2) Müdahale edilebilen risk faktörleri ve 3) Emerging (yeni ortaya atılan) risk faktörleri (Tablo 3).

Bu risk faktörleri arasında klasikleşmiş olanlar erkek cinsiyet, yaş (erkek > 45, kadında > 55), sigara içimi, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve ailede koroner arter hastalığı varlığı (baba veya erkek kardeşte < 55 yaş; anne veya kız kardeşte < 65 yaş) olarak sayılabilir. Bu faktörlerin dışında ilk akla gelen ise obezitedir (özellikle abdominal obezite).

Bir Risk Faktörü Olarak Metabolik Sendrom

Aterosklerozun korkulan sonu aterotromboz, yani miyokard infarktüsü (serebrovasküler damarlarda inme) gelişmesidir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışma metabolik sendromlu hastalarda hem infarktüs hem de inme gelişiminin artmış olduğunu göstermiştir. Metabolik sendrom ile miyokard infarktüsünün ne denli iç içe olduğunu vurgulamak açısından Inter-Heart çalışmasından bahsetmek yerinde olacaktır.⁵ 2004 yılında Salim Yusuf ve arkadaşları tarafından sonuçları açıklanan Inter-Heart çalışması sadece batı dünyasının değil (daha önce infarktüsle ilgili sahip olunan epide-

miyolojik verilerin tamamı Amerika, kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinden gelmiştir) Asya, Afrika ve uzak doğu ülkelerinin de içine alındığı 20.000'in üzerinde miyokard infarktüsü hastasının kesitsel olarak incelendiği bir çalışmadır. Amacı miyokard infarktüsü için güncel risk faktörlerini belirlemektir. Sonuç olarak önemli coğrafi değişkenliklerin gözlenmediği bu çalışmada dünya genelinde infarktüs gelişimi için altı adet risk, üç adet de koruyucu faktör belirlenmiştir (Tablo 4). Bu tabloya bakıldığında dikkat çeken nokta tablonun adeta metabolik sendrom tanımını çağrıştırdığıdır. Risk olarak belirlenen altı faktörden dislipidemi, kan basıncı yüksekliği, kan şekeri yüksekliği ve abdominal obezite zaten metabolik sendromun tanı kriterlerini oluşturmaktadır. Ayrıca koruyucu faktör olarak tanımlanan günlük meyve sebze tüketimi ile düzenli egzersiz yapma maddeleri de metabolik sendrom gelişimini önlemek adına rutin olarak önerilen yaşam biçimi değişiklikleridir.

Görüldüğü gibi metabolik sendrom tanısında yer alan kan şekeri ve kan basıncı yüksekliği, HDL-kolesterolde azalma, trigliserid yüksekliği ve bel çevresi artışı tek tek ele alındığında her biri ASKH için bağımsız risk faktörüdür. Dolayısıyla metabolik sendromun ASKH için risk faktörü olması son derece doğaldır. Ancak metabolik

TABLO 4: Inter-Heart Çalışması: Mİ için risk faktörleri.

Ris Faktörü	Düzeltilmiş Risk Oranı (Odd's Ratio)
Dislipidemi (Apo B/ Apo A oranı)	3,25 (2,81 - 3,76)
Sigara	2,87 (2,58 - 3,19)
Diyabet	2,37 (2,07 - 7,71)
Hipertansiyon	1,91 (1,74 - 2,10)
Abdominal obezite	1,62 (1,45 - 1,80)
Psikosozyal stres	2,67 (2,21 - 3,22)
Günlük sebze/meyve yeme	0,70 (0,62 - 0,79)
Egzersiz	0,86 (0,76 - 0,97)
Alkol kullanımı	0,91 (0,82 - 1,02)

sendrom denilince sadece tanı kriteri olarak kullanılan bu beş parametrenin akla gelmesi yanlış olacaktır. Metabolik sendromda hiperürisemi, hipoadiponektinemi, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI1) düzeylerinde artış gibi insülin direnci tablosuna eşlik eden ve kalp damar sistemi üzerine potansiyel zararları olan bir dizi değişimin de yer aldığı unutulmamalıdır.⁶ Bu patolojilerin aterotromboz gelişimine katkıda bulunuyor olması şaşırtıcı olmayacaktır. Örneğin insanlarda artan PAI1 düzeyinin aterotromboz gelişimini indüklediğine dair çalışmalar mevcuttur.⁷ Epidemiyolojik çalışmalarda da PAI1 düzeyi ile miyokard infarktüsü arasında anlamlı birliktelik bulunmuştur.⁸ Yine metabolik sendromda gözlenen düşük adiponektin düzeyiyle iskemik kalp hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁹ Bu faktörler pekala insülin direncinin diğer faktörlerden bağımsız olarak ateroskleroza tetiklemesini izah etmekte yardımcı olabilir.

Metabolik sendrom ve diyabet varlığında aterotromboz gelişimini açıklamaya çalışan yeni bir hipotez ise glikokaliks (*glycocalyx*) disfonksiyonudur.¹⁰

Diyabetik ve metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda aterosklerotik süreci başlatan hadisenin damar iç yüzünü döşeyen glikokaliks tabakasının fonksiyonunun bozulması olabileceği iddia edilmektedir

Endotel tabakasının üzerini örten ince bir katman olan "glikokaliks" isimli tabakanın kan akımındaki değişimleri endotel tabakasına ilettiği ve endotel tabakasının da bu tabakadan aldığı sinyaller doğrultusunda davranış biçimini belirlediği iddia edilmektedir. Diyabet ve metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda hiperglisemi ve insülin direnci durumunda glikokaliks tabakasının bütünlüğünü ve fonksiyonunu kaybettiği, bunun neticesinde endotel tabakasının akıma bağlı değişiklikleri doğ-

ru algılama yeteneğinin bozulduğu ve toksik etkilere maruziyetinin arttığı gösterilmiştir.

Glikokaliks disfonksiyonu hipotezi doğrulanması durumunda ateroskleroz ve aterotromboz gelişim basamaklarını yeniden gözden geçirmemiz gerekecek gibi görünmektedir.

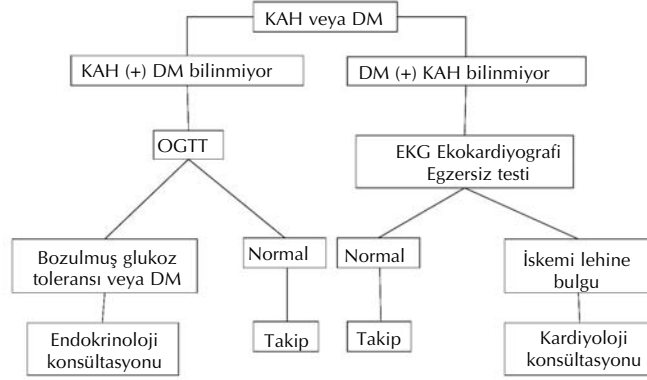
Ortak Toprak / Ortak Kök (Common Soil) Hipotezi

Metabolik sendromun sadece ASKH için değil aynı zamanda diyabet gelişimi için de önemli bir risk faktörü olması diyabet ve koroner ateroskleroz gelişimi arasında bir bağlantı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Esasen diyabet ile koroner ateroskleroz sıklıkla bir arada bulunmaktadır ve bu yeni keşfedilmiş bir durum değildir. 1930'lu yılların başlarında Paul D White "diyabet ateroskleroza zemin hazırlar" şeklindeki yorumunda bu birlikteliğe dikkat çekmiştir.¹¹ Jarret ise 1984 yılındaki makalesinde diyabet ve koroner arter hastalığı için "tavuk mu yumurtadan, yumurta mı tavuktan çıkar; yoksa ikisi de farklı bir yerden mi çıkar?" diyerek "ortak kök hipotezini" (*common soil hypothesis*) ortaya atmıştır.¹² Jarret, tip 2 diyabet daha henüz teşhis edildiği anda hastaların neredeyse yarısında ASKH'ya ait bulguların bulunmasından yola çıkarak ASKH gelişimine neden olan faktörün diyabetin kendisi değil, diyabet öncesi dönemde var olan insülin direnci olduğunu iddia etmiştir. Yani, Jarret'e göre diyabete neden olan insülin direnci aynı zamanda koroner ateroskleroza da neden olmaktadır. İnsülin direncinin ateroskleroza neden olduğu iddiası ciddi olarak ilk kez İnsülin Direnci ve Ateroskleroz (IRAS) çalışmasıyla sorgulanmıştır.¹³ İnsülin duyarlılığıyla karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin sınındığı bu çalışmada insülin duyarlılığı azaldıkça karotis intima media kalınlığının arttığı bulgusu elde edil-

miş, bu ilişkinin hipertansiyon, dislipidemi ve diğer etkenlerden bağımsız olarak ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. 1996 yılında yayımlanan bu çalışma insülin direncinin ateroskleroza indüklediği görüşüne ciddi bir kanıt oluşturmuştur. Dolayısıyla insülin direncini tespit etmek bireylerin gelecekteki diyabet riskini olduğu kadar kardiyovasküler hastalık riskini de göstereceğinden bu parametrenin (insülin duyarlılığı) klinik pratikte ölçümünün faydalı olabileceği kesindir. Ancak en büyük sıkıntı insülin duyarlılığı ölçümünün yapılabilmesi için ciddi laboratuvar alt yapısının gerekli olmasıdır. Bu nedenle insülin duyarlılığı uzun yıllar sadece üniversite laboratuvarlarında endokrinologlar tarafından değerlendirilen bir parametre olarak kalmıştır. Ancak IRAS çalışmasının yayımlanmasından üç yıl sonra, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) insülin direncini bir laboratuvar tanısı olmaktan çıkartıp klinik bir tanı haline dönüştürme yolunda önemli bir adım atarak "metabolik sendrom" ismini ilk kez tanımlayan kurum olmuştur.¹⁴ WHO'nun amacı " insülin direnci varlığını pratik bir yöntemle tanımlayarak, hem diyabet hem de koroner arter hastalığıyla daha etkin olarak mücadele edebilmek" şeklinde özetlenebilir. Bu tanımlama, zaman içinde çeşitli değişikliklere uğrayarak geliştirilmiş ve insülin direncini öngörmede daha ehil bir şekil almıştır. Halen metabolik sendrom tanımına uyan tüm hastalarda insülin direnci bulunduğu söylene- mezse de, metabolik sendrom tanımı sofistike yöntemler kullanmadan insülin direnci hakkında fikir edinmek ve tedbir almak anlamında önemli bir katkı sağlamıştır. İnsülin direncinin nasıl olup da hem diyabet hem ateroskleroza neden olduğu konusu ise açıklık kazanmış değildir. En kolay açıklama bel çevresinde artan yağ dokusunun neden olduğu insülin direncinin yol açtığı kan şekeri yüksekliği, HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliğinin ateroskleroza ne-

den olduğudur. Ancak IRAS çalışmasında da görüldüğü gibi insülin direncinin ateroskleroz gelişimindeki rolü tanımlanmış tüm risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir. Yani insülin direncinin ateroskleroz gelişimine etkisi sadece bilinen risk faktörlerinin insidansını artırarak olmamaktadır. Bugün için üzerinde en fazla durulan hipotez hem diyabet hem de koroner arter hastalığının insülin direncinin neden olduğu kronik (yıllar süren) subklinik inflamasyon zemininde gelişmiş olabileceği ihtimalidir.¹⁵ İnsülin duyarlılığının azalmasıyla birlikte artan inflamatuvar sitokinlerin hem pankreas hem de vasküler yapılarda olumsuz etki göstererek diyabet ve ateroskleroz gelişimine neden olduğuna dair ciddi çalışmalar bulunmaktadır (bir diğer görüşe göre ise inflamasyon hem vasküler hasar hem de insülin direnci gelişimine neden olan baş oyuncudur).¹⁶

Olayın moleküler düzeyine inmek yerine klinik olarak sorulması gereken soru "eğer her iki hastalığın kökeni ortaksa, diyabetin koroner arter hastalığı için risk olması kadar koroner arter hastalığının da diyabet için risk olması gerekmez mi?" olmalıdır. Gerçekten de klasik bilgiler gözden geçirildiğinde diyabetikler koroner arter hastalığı için riskli grup olarak tanımlanırken, koroner arter hastaları diyabet gelişimi için riskli bir grup olarak tanımlanmamaktadır. Ancak son birkaç yıl içinde elde edilen bilgiler kökten bir değişiklik yapacak niteliktedir. Euro Heart Survey'in 2007 sonuçları bunların başında gelmektedir.¹⁷ 25 değişik ülkede 110 merkezde yürütülen bu survide miyokard infarktüsü geçirmiş 1867 hastada glukoz metabolizmasının ne durumda olduğunu test etmek için açlık kan şekeri (AKŞ) ve klasik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ölçümleri yapılmıştır. Sonuçta hastaların %47'sinde normal glukoz regülasyonu, %5'inde bozulmuş açlık glukozu, %32'sinde bozulmuş glukoz toleransı ve



ŞEKİL 6: Koroner arter hastalığı varlığında diyabet; diyabet varlığında koroner arter hastalığı nasıl araştırılmalı?

%17'sinde ise diyabet olduğu görülmüştür. Koroner arter hastalarında inanılmaz derecede yüksek oranlarda glukoz regülasyon bozukluğu (%63) tespit edilmesi kardiyoloji camiasında büyük şaşkınlık yaratmıştır. Bu çalışmanın önemli noktalarından bir tanesi de eğer hastalara AKŞ ve OGTT değil de sadece AKŞ bakılmış olsaydı diyabet tanısının %45, bozulmuş glukoz regülasyonu tanısının ise %73 oranında atlanacak olmasıdır. Kısacası AKŞ ölçümü bu hasta grubunda tek başına yeterli bir öngördürücü değildir. Euro Heart Survey sonuçlarıyla birlikte European Society of Cardiology ve European Association for the Study of Diabetes bir araya gelerek 2007 yılı mart ayında diyabet, prediyabet ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma adı altında bir döküman hazırlamışlardır.¹⁸ Konsensus niteliğindeki bu dökümanda konumuzu yakından ilgilendiren iki öneri yer almıştır (Şekil 6). Birincisi diyabetiklerde koroner arter hastalığının sessiz seyredebileceği vurgulanarak tüm diyabetiklere sessiz koroner arter hastalığı taraması amacıyla egzersiz testi uygulanması önerisidir. İkincisi ve daha çarpıcı olanı ise koroner arter hastalarında sessiz glukoz regülasyon bozukluğunun yüksek oranlarda olduğu ve bu durumun

tespiti için tek başına AKŞ ölçümü yerine AKŞ normal dahi olsa rutin OGTT uygulanması önerisidir. Doğrusu böyle bir önerinin kardiyovasküler prognozu ne derece olumlu etkileyeceği ve doğuracağı maliyetin etkinlikle kıyaslandığında göze alınabilirliği test edilmiş değildir. Yine de koroner arter hastalarında glukoz regülasyon bozukluğunun sıklık ve önemine dikkat çekmesi açısından son derece provokatif olmuştur. Bu bulgular diyabetle ilgilenen hekimlerin koroner arter hastalığının her an kapıda olduğunu bilerek hastalarını tedavi ettikleri gibi kalp damar hastalıkları uzmanlarının da hastalarını her an diyabet gelişebilir kaygısıyla takip ve tedavi etmeleri gerektiğini göz önüne sermiştir.

Metabolik Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi

Pre-diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar ciddi yaşam biçimi değişikliğiyle diyabet gelişiminin %50'lere varan oranlarda azaltılabileceğini göstermiştir.¹⁹ Metabolik sendromlu hastalarda yaşam biçimi değişikliğinin kardiyovasküler olaylara etkisi uzun dönem bilinmese de, farklı populasyonlardaki olumlu etkilerin bu hasta grubuna da uyarlanabileceği kabul edilir. Yaşam biçimi

değişikliğini başarmak için sadece beslenme ve aktivite ayarlaması değil ruhsal olarak da buna hazır olmak büyük önem taşır. Beslenme ve egzersizle ilgili olarak fazla kilosuz olanlarda kısa sürede aşırı kilo vermek yerine günlük kaloriyi 500-1000 kcal azaltarak 6-12 ayda kiloda %7-10'luk azalma sağlayacak düzeyde beslenme programı oluşturmak ve egzersiz programı olarak da günde 30 dk (veya üzerinde) tempolu yürüyüş veya eşdeğeri aktivitelerde bulunmak önerilebilir.^{20,21}

Kardiyovasküler olayların önlenmesinde kan basıncı ve lipid hedeflerine ulaşmak son derece önemlidir. Ancak metabolik sendromu olan hastalarda farklı kan basıncı hedefleri mevcut değildir. Hasta diyabet sınırına gelmedikçe veya hipertansiyona ait hedef organ hasarı oluşmadıkça hedef kan basıncı < 140/90 mmHg olacak şekilde ilaç tedavisi önerilmelidir. Diğer koşulların varlığında bu hedef < 130/80 mmHg olmalıdır.

Hastaların diyabet olma potansiyeli göz önüne alındığında beta bloker ve diüretikler (özellikle yüksek dozları) uygun seçenekler olarak görünmemektedir. ESH 2007 kılavuzunda beta bloker/diüretik kombinasyonunun metabolik sendromda kan basıncı kontrolü amaçlı kullanımı kontrendike olarak belirtildiyse de²² diğer ajanlarla kontrol sağlanamayan vakalarda tedaviye eklenmelerinde sakınca olmadığı unutulmamalıdır. Lipid tedavisinde birincil amaç LDL kolesterol düzeyini hedef değere ulaştırmaktır. Şu an için uluslararası tedavi kılavuzlarında tek başına metabolik sendromun varlığı yüksek risk kriteri olarak görülmemekte ve hastaların 10 yıllık kardiyovasküler riskinin hesaplanarak yüksek risklilerde < 100 mg/dl, orta risklilerde < 130 mg/dl ve düşük risklerde < 160 mg/dl olacak şekilde hedeflere ulaşılması önerilmektedir.²³ Türk Kardiyoloji Derneği'nin koroner kalp hastalığından korunma kılavuzunda ise metabolik sendromu bulunan 55 yaş

üzerindeki erkekler yüksek riskli olarak kabul edilmiş (TEKHARF verilerine dayandırılarak) ve LDL düzeyinin <100 mg/dl olması gerektiği vurgulanmıştır. LDL hedefine ulaşılan hastalarda ikincil hedef olarak ise non-HDL kolesterol değerine ulaşılması önerilmiştir (non-HDL hedefleri her risk grubu için LDL hedefinin 30 mg fazlası olarak hesaplanabilir).

Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler korunmada tartışılan ilaçlardan biri de aspirindir. ACC/AHA kılavuzları 10 yıllık kardiyovasküler riski > %10 olan hastaların tamamına aspirin (75-160 mg) önermektedir.²⁴ Dolayısıyla aspirin kararı vermeden önce 10 yıllık risk hesaplaması yapmak en uygun davranıştır. Yaşı 55, HDL'si 38 mg/dl ve kan basıncı 135/80 mmHg olan, sigara içmeyen ve total kolesterolü 180 mg/dl gibi son derece kabul edilebilir bir sınırdaki bir erkeğin 10 yıllık riskinin %10'un üzerinde (%12) olduğu düşünülecek olursa, metabolik sendrom tanısı alan orta yaş üzeri bireylerin neredeyse tamamının aspirin kullanması gerektiği açıktır. Ancak aynı birey 35 yaşında olduğunda aspirin kullanması için gereken riske sahip olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III27-32
2. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83:361-6
3. Tuzcu EM, Kapadia S, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10
4. www.framinghamheartstudy.org
5. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:9438
6. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP: Clustering of procoagulation,

- inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907
7. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome: Links, Causes, and Consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2200-2207
 8. Gray RP, Yudkin JS, and Patterson DL. Plasminogen activator inhibitor: a risk factor for myocardial infarction in diabetic patients. *Br Heart J.* 1993;69: 228-232
 9. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its Role in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord-Drug Targets* 2008;8:7-46
 10. Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *Q J Med* 2008; 101:513-518
 11. Taegtmeier H. Insulin resistance and atherosclerosis; Common roots for two common diseases? *Circulation* 1996;93:1777-1779
 12. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents—further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988;31:737-740
 13. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R: Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-1817
 14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553
 15. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome. *Endocrine Reviews* 2003;24: 278-301
 16. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease? *N Engl J Med* 1999; 340:115-126
 17. Bartnik M, Rydeń L, Malmberg K, O'hrvik J, Pyo-ra'la K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2007;9 3:72-77
 18. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28, 88-136
 19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
 20. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116
 21. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans. 5th ed. Home and Garden Bulletin No. 232. Washington, DC: US Department of Agriculture; 2000
 22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;9:1751-62
 23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143- 421
 24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86

METABOLİK SENDROM

ve BÖBREK

Dr. Hüseyin Koçak, Dr. Gültekin Süleymanlar

İlk kez 1988 yılında, Raeven ve arkadaşları tarafından "sendrom X" olarak tanımlanan risk faktörleri topluluğu: bozulmuş glukoz metabolizması, hipertansiyon, dislipidemi, inflamasyon, trombotik olaylara eğilim ile bütün bunların sonucunda kardiyovasküler riski artışı ile birlikte dir.^{1,2} Metabolik sendrom (MetS), bugüne kadar beş değişik grup tarafından tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) MetS'yi; hiperinsülinemi veya açlık plazma glukoz düzeyi < 110 mg/dl ile birlikte, hipertansiyon, hiperlipidemi, abdominal obezite ve mikrolalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlanmıştır.³ Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Uzman Paneli ise; abdominal obezite, kan şekeri yüksekliği, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, kan basıncı yüksekliğinden üçünün varlığını MetS olarak tanımlanmıştır.⁴ MetS prevelans çalışmaları ise bu sendromun toplumda oldukça sık olduğunu göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan en kapsamlı popülasyonu içeren çalışmada, NCEP kriterlerine göre MetS prevelansı %27,3 olarak bulunmuştur.⁵ Türk toplumunda ise; 20 yaş üzeri erişkinlerde bu sendromun sıklığı %33,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışma göstermiştir ki; her üç kişiden birinde ülkemizde metabolik sendrom bulunmaktadır.⁶ Oldukça sık görülen bu sendromun başlangıç nedeni, patalojisi tam olarak net değildir. NCEP'ye göre metabolik sendromun oluşmasındaki

temel nedenler şişmanlık, fiziksel inaktivite ve genetik faktörlerdir.⁴ Metabolik sendromun nedenine yönelik evrimsel görüş, ilk çağlarda açlığa karşı fazla enerjiyi daha sonra kullanabilmek için yağ olarak depolama savunma mekanizması, metabolik sendromun, şişmanlığın oluşumundan sorumlu olduğu yönündedir. Aynı şekilde hipertansiyona karşı su ve tuz tutma yönünde bir adaptasyon evresinden sonra organizmanın halen su ve tuz tutmaya devam etmekte olduğu ve bunun sonucunda hipertansiyonun oluştuğu evrimsel görüş arasında yer almaktadır.⁷ Yağ dokusu, şişmanlık ve metabolik sendromun oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Yağ dokusunun sadece fazla enerjiyi saklama organı olmayıp, aynı zamanda büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif bir endokrin organıdır.⁸ Fazla enerji alınımı durumunda ilk önce yağ dokusu hipertrofiye daha sonra da yağ dokusu proliferasyona ve farklılaşmaya uğrar.

Son evre adipogenezis olarak adlandırılmakta olup belirli bir evreden sonra metabolik kusurlar ortaya çıkmaktadır.⁹ Metabolik sendromun komponentlerinden birisi insülin direncidir. İnsülin direnci, insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturma durumu olup, esansiyel hipertansiyonlu hastaların %25'inde insülin direnci bulunmaktadır.⁸ Böbrek hastalığı ile MetS arasındaki ilişkiyi oluşturan temel, MetS'nin

temelini oluşturan tip 2 diyabet ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalık için nasıl bir risk faktörü ise böbrek yetmezliği için de aynı şekilde risk faktörleri olmasından kaynaklanmaktadır. Normalde insülin sekresyonu, hafif düzeyde insülinin sağladığı hücre içine glukoz alınımına karşı oluşan insülin direncini yenmek için artış göstermektedir. Zaman geçtikçe, hücreler bu insülin direncini yenmek için daha fazla insülin salgılamakta, belirli bir aşamadan sonra ise normoglisemi sağlanamamaktadır. Bu evre bozulmuş glukoz tolerans evresi olup, kandaki insülin düzeyi normalden daha fazladır.^{11,12} Hiperinsülinemi evresi glukoz dengesini normal şekilde tutmak için gerekli iken, insüline direnç göstermeyen diğer dokularda insülinin zararlı etkileri ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda metabolik sendrom ortaya çıkmaktadır.¹³ İnsülin böbrek üzerine etkisini özellikle çıkan Henle kulpunun kalın kolunda ve distal kıvrımlı tübüle bağlanarak göstermektedir.¹⁴ İnsülinin sodyum tutucu özelliği ilk defa De Fronzo ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yaptıkları bu çalışmada sağlıklı bireylerde öglisemik klemp uygulamasında glomerular filtrasyon hızı, böbrek kan akımı, glukoz atılımı değişmeksizin sodyum atılımının %50 azaldığını tespit etmişlerdir.¹⁵ En önemli bilgilerden birisi de insülin, insülin direnci durumunda da sodyumu böbrekten tutabilmektedir. Bu durum hem hayvan hem de insan deneylerinde gösterilmiştir. İnsülinin normalde ve insülin direncinde sodyum tutucu özelliği olmasından dolayı, tuza duyarlı hipertansiyon patogenezinde insülin direncinin rol oynadığı hipotez olarak ileri sürülmüştür.¹⁶ Gerçekten bir çok çalışmada, şişmanlıktan bağımsız olarak insülin direncinin tuz duyarlılığıyla birlikte olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Buna paralel olarak tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında albumin atışının artışı ile birlikte kan basıncının tuza duyarlılığının artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bir baş-

ka çalışma ise mikroalbuminüri varlığının insülin direnciyle karakterize ve intraglomerüler basıncın mikroalbuminüri ile pozitif korelasyon ve insülin duyarlılığıyla ters orantılı olduğunu göstermiştir.¹⁶ İzole böbrek ve deneysel çalışmalarda insülinin akut etkisi glomeruler filtrasyonu artırmasıdır.

Glomeruler filtrasyon artışı insülinin vazodilatasyon yapıcı etkisine ve/veya insülinin sodyum emilimini artırması sonucunda makula densaya ulaşan sodyumun az olmasından kaynaklanan renin anjiyotensin sisteminin aktivasyon etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.¹⁹ İnsanlarda yapılan ögilesemik klemp çalışmalarında glomeruler filtrasyon hızının değişmediği tespit edilmiştir.²⁰ Tip 1 diyabet hastalarında da insülinin glomeruler filtrasyon üzerine nötr etkisi olduğu tespit edilmiştir.²¹ İnsülin direncinde ise kronik hiperinsülineminin glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı üzerine etkisi tam olarak belli değildir.¹⁶ Hiperinsülineminin böbrekten protein ve albumin atılımı üzerine etkisine dair yapılmış olan çalışmalar, çok az sayıda insanda, kontrolsüz şekilde yapıldığı için ve insülin boluslar şeklinde kullanıldığı için güvenli sonuç vermemektedir. Sadece bir çalışmada; diyabetik hastalara yüksek doz insülin verilmesinin albumin atılımını artırdığı gösterilmiştir. İnsülin aynı zamanda hücre büyümesi üzerine etki etmektedir. Stout ve ark., otuz yılı geçkin bir süre öncesinde yaptıkları deneyde insülinin vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyardığını göstermişlerdir.²² İnsülin benzeri büyüme hormonu (IGF), vasküler düz kaslardan ve bir çok dokudan insülinin etkisiyle sentezlenmekte olup otokrin ve parakrin etkileri bulunmaktadır. İnsülinin hücre çoğalmasına olan etkisi, insülin benzeri büyüme hormonu sentezini ve bu hormonun reseptörünü uyarabilmesi vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir.¹⁶ In vitro çalışmalar, farmakolojik dozda insülinin ve fizyolojik dozda IGF mezangial hücrelerde büyümeye ne-

den olduğu göstermiştir.²³ Abrass ve ark. yaptıkları çalışmada ise, insülinin mezangial hücrelerden protein yapımını arttırdığını, aynı zamanda bazal membran ve interstitial hücrelerden sentezlenen kollajeni değiştirdiğini ortaya koymuşlardır.²⁴ IGF mezangial hücrelerin apoptozisini engellemekte, matriks metalloproteinazların aktivitesini azaltmaktadır.^{25,26} Matriks metalloproteinaz enzimi normalde hücre dışı matriksin yıkımında görev almaktadır dolayısıyla bu enzimin aktivitesinin azalması matriksin genişmesine ve renal fibrozise neden olmaktadır.²⁷ İnsülin aynı zamanda TGF 1 üretimini de artırmaktadır. TGF 1 artmasında tip IV kollajenin artmasına ve hücre dışı matriksin artışına neden olmaktadır.²⁸

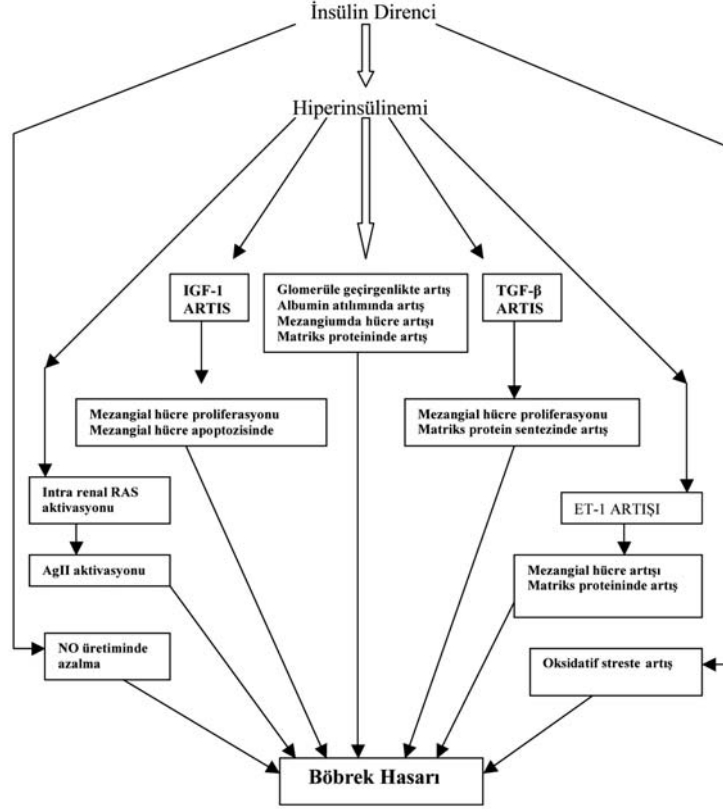
Diğer taraftan IGF'nin bağ dokusu büyüme hormonunu gibi ki bu hormon renal tübüller üzerinde ve interstium da fibrozise neden olmaktadır, diğer sitokinlerin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.²⁹ İnsülinin renin anjiyotensin sistemi üzerine de etkisi bulunmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde ve mezangial hücrelerinde insülin, anjiyotensin II reseptör mRNA ekspresyonunu artırabilmektedir. Ayrıca in vitro çalışmalarda anjiyotensin II'nin mezangial hücrelerde kontraksiyona neden olabilmesi için insülinin varlığına ihtiyaç olduğunu göstermiştir.²⁶ Bunlara ek olarak, insülin in vivo çalışmalarda nitrik oksid salınımını artırarak endotele bağlı vazodilatasyonu artırdığı gösterilmiştir.³⁰ Bunun aksine, insülin direncinin bulunduğu şişmanlıkta, tip 2 diyabette ve hipertansiyonda insüline bağlı endotel fonksiyonunun bozulduğu tespit edilmiştir.³¹ İnsülin direncinde endotel disfonksiyonu sonuç mu yoksa sadece bir birlikelik mi tam olarak aydınlatılmakla birlikte, endotel disfonksiyonuyla mikroalbumürinin birlikte bulunması dikkat çekmektedir. İnsülin direncinin bulunduğu tip 2 diyabette, hiperfiltrasyon aşamasında renal nitrik oksid de katkıda bulunmaktadır.

Diyabetik nefropatinin ilerlemesi ile birlikte vasküler nitrik oksidin ortamda azalması sonucunda endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. İnsülin direncinde endotel disfonksiyonunun birçok nedeni vardır. İnsülin direncinde bulunan glukoz toksisitesi, lipid toksisitesi ve inflamasyon, aterosklerozun oluşumunda büyük rol oynayan endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir.^{16,31} İnsülin direncinde, hipertansiyon mekanizmasında ve böbrek hasarında rol oynayabilecek bir diğer faktör endotel kaynaklı bir molekül olan endotelindir. Endotelin yanısıra makrofaj, vasküler düz kaslar gibi bir çok doku endotelin üretebilmektedir. Şu ana kadar dört değişik endotelin peptidi tariflenmiştir (ET-1,ET-2,ET-3 ve ET-4). ET-1 bilinen doğal en güçlü vazokonstrüktör ajan olup bir çok patolojik durumda rol oynamaktadır. Birçok çalışma insülinin endotelin salınımını artırdığını göstermiştir. Aynı şekilde insülin direncinde de endotelin salınımı artmaktadır. İnsülin direncinde ortaya çıkan hipertansiyonun mekanizmasında endotelinin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Gerçekten, insülin direnci olan hastalarda endotelin antagonisti olan ilaçların verildiği çalışmalarda hastaların kan basıncının düştüğü gözlemlenmiştir.³² Endotelin vazokonstrüksiyonun yanında, oksidatif stres oluşumunda, arterial sertliğin ve vasküler inflamasyonun oluşumunda da rol oynayabilmektedir.

İn vitro yapılan çalışmalarda, endotelinin vazokonstrüksiyona bağlı olarak böbrek kan akımını ve glomeruler filtrasyon hızını azaltabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda böbrek hastalığının progresyonunda rol oynayan proteinürinin artışında da endotelin rol oynayabilmektedir. Endotelin ayrıca mezangial hücre çoğalmasında ve mezangial matriksin artışında da rol oynayabilmektedir. Deneysel diyabetik hayvan çalışmasında endotelin antagonistinin verilmesinin glomerüllerde TGF,1 ve kollejen gen ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir.

tır. Bütün bu bilgiler endotelinin böbrek hasarı üzerine rol oynayabileceğini düşündürse de, insülin direncinde oluşabilecek böbrek hasarında endotelinin rolü üzerine halen net çalışmalara ihtiyaç vardır. İnsülin direncinin böbrek hasarına yol açmasında rol oynayabilecek bir diğer mekanizma ise oksidatif strestir. Oksidatif stres; reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve antioksidan savunma arasındaki dengenin prooksidan moleküllerinin lehine bozulmasının (ROR'lerinin artması ve/veya antioksidan savunma sisteminin azalması) sonucunda makromoleküllerin oksidlenmesi ve bunların oluşturduğu doku hasarı tanımlanmaktadır.³⁴ Glukoz seviyesinin hücre içi ve hücre dışında yükselmesi bir çok değişik yolla oksidatif stresin oluşmasına yol açmaktadır. Bunun yanında hayvan deneyinde insülin direncinin de oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir.³⁵⁻³⁶ Sağlıklı bireylerde de yapılan bir çalışmada oksidatif stres ile insülin direncinin pozitif korelasyon gösterdiği bunun aksine antioksidan enzimler ile de negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. İnsülin direncinde oksidatif stres oluştuğu gibi aynı zamanda oluşan oksidatif stres insülin direncinde de kötüleştirilmektedir. Oluşan oksidatif stres ileri glukozilenmiş son ürünlerin oluşumuna, nitrik oksidin yıkımına ve lipidlerin oksidlenmesine yol açarak böbrek hasarının oluşumuna ve veya böbrek hasarının ilerlemesine neden olabilmektedir.¹⁶ İnsülin direncinde böbrek hasarı oluşturan faktörler Şekil 1'de özetlenmiştir. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'in insülin direncinde artışı, böbrek hasarına yol açma mekanizmalarından biri olarak ileri sürülmektedir. Birçok gözlemsel çalışma, insülin direnci seviyesi ile PAI-1 seviyesi arasında ilişki olduğunu göstermiştir.^{37,38} İnsülin direncinde PAI-1 inhibitörünü artırma mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, PAI-1'ün büyük katkıda bulunduğu hiperkoagülasyon insülin direncinin bir parçası

olarak düşünülmektedir.³⁹ PAI-1 plazminojeni engellemesinin yanında, matriks metalloproteinaz enzimini engelleyerek renal fibrozise katkıda bulunabilmekte, bu yol ile insülin direncinde oluşabilen böbrek hasarına katkıda bulunabilmektedir.¹⁶ Böbrek hasarına yol açabilecek bir diğer durum ise lipotoksitesidir. Dislipidemi MetS'nin bir parçası olup, yapılan bir deneysel çalışmada lipidlerin renal toksisite yaratarak böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir.⁴⁰ Metabolik sendromda mikroalbuminürinin görülmesi, mikralbuminürinin ilerde oluşabilecek olan böbrek yetmezliğinin bir işareti olabileceğini düşünecek olursak metabolik sendromdaki böbrek hasarının olası mekanizmalarından bir tanesi de mikroalbuminüri varlığıdır. MetS'da glomeruler hiperfiltrasyonun sonucunda mikroalbuminüri oluşmaktadır. Metabolik sendromla böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendiren klinik çalışmalardan bir tanesi ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) datalarının analiz edildiği çalışmadır.⁴² Kronik böbrek yetmezliğinin tanısı için glomeruler filtrasyon hızının 60 ml/dakika'nın altında olmasını kabul eden, metabolik sendrom tanısı için NCEP kriterlerinin kullanıldığı, 10.096 diyabetik; olmayan bireyin dahil edildiği bu çalışmada, çalışmanın başında katılanların %21'inde metabolik sendrom vardı. Dokuz yıllık takibin sonunda, metabolik sendromu bulunan bireylerin %10'unda, metabolik sendrom bulunmayan bireylerin ise %4'ünde kronik böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, konfounding faktörlerin düzeltilmesinden sonra bile aradaki fark anlamlı olarak bulunmuştur. Bu çalışma prospektif özellikte olması, kesitsel bir çalışma olmaması ve istatistiksel olarak güçlü olması nedeniyle metabolik sendrom varlığı ile kronik böbrek yetmezliği gelişimi arasındaki ilişkiyi en güçlü bir şekilde gösteren çalışmalardan bir tanesidir. Çin'de yapılan bir



ŞEKİL 1: İnsülin direncinde böbrek hasarı oluşum mekanizması.

Kısaltmalar: IGF-1: insülin like growth factor, TGF-β: transforming growth factor, ET: endotelin
RAS: renin-anjiyotensin sistemi, AgII: anjiyotensin-2, NO: nitrik oksid

kesitsel çalışmada, 2.310 birey çalışmaya dahil edilerek, metabolik sendrom ile kronik böbrek yetmezliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonunda metabolik sendromun komponentlerinin sayıca artışlarıyla orantılı olarak ve metabolik sendromun kendisinin varlığının kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁴³

Sonuç olarak toplumda oldukça sık görülen metabolik sendrom sadece kardiyovasküler hastalıklar değil aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği gelişimi için de risk oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
2. Grundy Sm, Bewer HBJ, Cleemen JI, Smith SCJ, Lenfant C, American H et al. Definition of Metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1988;15:539-553

4. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285-296
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
6. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish Adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548-553
7. Bagby S.P. Obesity-Initiated Metabolic Syndrome and the Kidney: A Recipe for Chronic Kidney Disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2775-2791
8. Pi-Funyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2006;8:14-23
9. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int Obes Relat Disord* 2004;28:12-21
10. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357
11. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states: sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:1714-1721.
12. Turner NC, Clapham JC. Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res* 1998;51:33-94
13. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-718.
14. Butlen D, Vadrot S, Roseau S, Morel F: Insulin receptors along the rat nephron: [125 I] insulin binding in microdissected glomeruli and tubules. *Pflügers Arch* 1988;412:604-612.
15. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ: The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855
16. Sarafidis P.A, Ruilope P.L. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Renal Injury: Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol* 2006;26:232-244
17. Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:397 - 402
18. Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I, Annuzzi G, Rivellese AA, Gatto S, Mancini M. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens* 1997;15:1485-1491
19. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol* 1987;49:251-273.
20. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975 ;55:845-855
21. Mogensen CE, Christensen NJ, Gundersen HJ. The acute effect of insulin on heart rate, blood pressure, plasma noradrenaline and urinary albumin excretion: the role of changes in blood glucose. *Diabetologia* 1980; 18:453-457.
22. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975;36:319-327
23. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975;36:319-327
24. Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 1994;6:613-620
25. Mooney A, Jobson T, Bacon R, Kitamura M, Savill J: Cytokines promote glomerular mesangial cell survival in vitro by stimulus-dependent inhibition of apoptosis. *J Immunol* 1997;159:3949-3960
26. Lupia E, Elliot SJ, Lenz O, Zheng F, Hattori M, Striker GE, Striker LJ. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1999;48:1638-1644
27. Baricos WH. Chronic renal disease: do metalloproteinase inhibitors have a demonstrable role in extracellular matrix accumulation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:365-368
28. Morrisey K, Evans RA, Wakefield L, Phillips AO. Translational regulation of renal proximal tubular epithelial cell transforming

- growth factor-beta1 generation by insulin. *Am J Pathol* 2001;159: 1905–1915.
29. Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 60:96–105
 30. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P: Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994;94:2511–2515
 31. Kim JA, Montagnani M, Kohn KK, Quon MJ. Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanism. *Circulation* 2006; 113:1888-1904
 32. Sarafadis PA, Bakris GL. Insulin and Endothelin: an interplay contributing to hypertension development. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 379-385
 33. Dahaun N, Goddard and Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:943-955
 34. Himmelfarb J and M. Hakim R. Oxidative stress in uremia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2003,12:593–598
 35. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab* 2000;26:163–176.
 36. Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, Anggard EE, Carrier MJ. F2-isoprostane evidence of oxidant stress in the insulin resistant, obese Zucker rat: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol* 1999;377: 89–92.
 37. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1865–1873.
 38. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283:221–228.
 39. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000;283: 221–228.
 40. Kume S, Uzu T, Araki S, Sugimoto T, Isshiki S. Role of altered lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2715-723
 41. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJL, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007;71:260-265
 42. Kurella M, Lo JC, Chertow GM Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-2140
 43. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a chinese population aged 40 years. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 822-829

METABOLİK SENDROM ve

OBSTRÜKTİF UYKU

APNE SENDROMU

Dr. Oğuz Köktürk, Dr. Asiye Kanbay

Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı ve sağlıklı bir yaşam için mutlak gerekli bir olgudur. Yaşamımızın üçte birini uykuda geçirmemize rağmen bu konuda bildiklerimiz yakın zamana kadar bir sır olarak kalmış ve uykunun solunum üzerine etkileri de ancak son dekadlarda anlaşılabilmiştir.¹

Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin zarar gördüğü bir dönemdir. Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozuklukları (USB) ve en önemli tablosu olan obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır.²

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen klinik tablolara “uykuda solunum bozuklukları” denmektedir. Ameri-

kan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) 2005 yılında yeniden düzenlediği uyku bozuklukları sınıflamasına göre (ICSD-2), uykuda solunum bozuklukları beş ana başlık altında 14 alt başlık olarak ele alınmıştır (Tablo 1).³ Tabii ki değişen hastalık tabloları değil, yalnızca isimlendirilmeleri ve USB'nin farklı bir grup olarak sınıflandırılmasıdır. Bu nedenle alışıldığı şekliyle, pratik uygulamada hala eski sınıflama yaygın

TABLO 1: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2).

1. İnsomniler
2. Uykuda solunum bozuklukları
 - Santral uyku apne sendromları
 - Obstrüktif uyku apne sendromları
 - Uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar
 - Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
 - Diğer uyku ilişkili solunum bozuklukları
3. Santral orijinli hipersomniler
4. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar
8. Diğer uyku bozuklukları

TABLO 2: Pratik sınıflama ve ICSD-2'nin karşılaştırılması.

Pratik Sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Basit horlama	Uyku Bozukluklarının 7. grubu olan "İzole Semptomlar" içinde "Horlama" olarak sınıflandırılmıştır
2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu	Varlığı hala tartışmalıdır. Yeni sınıflamada OSAS'ın bir paterni olarak tarif edilmiştir
3. Obstrüktif uyku apne sendromu	Aynı (USB'nin 2. başlığı)
4. Santral uyku apne sendromu	Aynı (USB'nin 1. başlığı)
5. Overlap sendromu	"Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi" başlığı altında "Pulmoner parenkimal veya vasküler patolojiye bağlı" ve "Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı" alt başlıkları olarak sınıflandırılmıştır
6. Obezite hipoventilasyon sendromu	"Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi" başlığı altında "Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı" alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır

olarak kullanılmaktadır. Pratikte sık kullanılan sınıflamanın ve yeni sınıflama ile karşılaştırılması Tablo-2'de görülmektedir.^{2,4}

Tanımlar

Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne; 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Apneler obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılırlar. Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasına "obstrüktif apne", hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasına "santral apne", başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesine ise "mikst apne" denir.

Hipopne; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimidir. Apne ve hipopneler daha sık olarak NREM-1,2 ve REM uykusunda izlenir. REM'de görülenler sıklıkla daha uzun süreli ve oksijen saturasyonundaki düşüşler daha belirgindir.

Arousal; mikrouyanıklık diyebileceğimiz, anormal solunum paterninin sonlan-

masını sağlayan, EEG frekansında en az 3 sn süreli ani değişiklik ile, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

RERA (Arousal ilişkili solunum çabası); Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında en az 10 sn süreli artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur.

Bu konuda en çok kabul gören bir diğer kavram ise, uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen apne-hipopne indeksi (AHİ)'dir. Bu indeksin beşten büyük olması halinde uyku apne sendromundan söz edilirse de, klinik önemi olan değer 15 ve üstüdür.^{1,2,4}

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD-2); 2. ana başlık olan uykuda solunum bozukluklarının içinde 7. ve 8. alt başlıklar olarak erişkin ve çocuk obstrüktif uyku apnesi şeklinde yer almaktadır.³

Tanım

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre OSAS; "Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur." şeklinde tanımlanmaktadır.³

Epidemiyoloji

a. Prevalans: OSAS, her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Prevalansı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir. AHİ > 5 ve gündüz aşırı uyku hali kriter alındığında prevalansın erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu tahmin edilmektedir. Diabetes mellitus prevalansının %3 civarında olduğu düşünülürse OSAS'ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu daha kolay anlaşılabilir.

ABD'de, 30-65 yaş grubunda 12 milyon kişinin OSAS'lı olduğu ve bunlarında yaklaşık %25'inin orta veya ağır dereceli hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir. OSAS prevalansı konusunda ülkemiz açısından sağlıklı değerler vermek ne yazık ki mümkün değildir. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada, toplumumuzdaki OSAS prevalansı %0,9-1,9 olarak tahmin edilmiştir.^{1,2,4,5}

b. Risk faktörleri: Üst solunum yolunun (ÜSY) genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OSAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir. En yüksek prevalansın erkeklerde ve 40-65 yaş grubunda olduğu ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı, Erkek/Kadın oranının 2:1 olduğu bildirilmektedir. OSAS ile ilgili risk faktörleri Tablo-3'de görülmektedir.^{2,4,5}

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir.

TABLO 3: OSAS'da risk faktörleri.

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Obezite
4. Irk
5. Boyun çevresi
6. Sigara, alkol, sedatif kullanımı
7. Genetik faktörler
8. İlişkili hastalıklar

Sedasyon veya uyku bölünmesine yol açan bazı ilaçlar aşırı uyku haline neden olurlar. Benzodiazepinler ve alkol ani sedatif etkileri kayb olduğunda uyku bölünmesine yol açan oldukça potent ajanlardır. Alkol hem apne sıklığını artırır, hem de apne süresini uzatır. Bu nedenle öyküde ilaçların sorgulanması doğru tanı açısından büyük önem taşır.

OSAS patogenezinde genetik faktörlerin de rol oynadığına ilişkin bulgular mevcuttur. Aynı ailenin fertleri arasında OSAS'lı hastaların yayınlanmış olması nedeniyle öykü alırken soygeçmişinde unutulmaması gerekir.^{2,4,5}

c. İlişkili hastalıklar: OSAS ile pek çok klinik tablo arasında büyük bir overlap vardır. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar Tablo-4'de görülmektedir.^{2,4,5,6}

d. Mortalite: OSAS mortalitenin artmasına yol açmakta, özellikle kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel bir risk teşkil etmektedir. Yıllık mortalite oranının %2-3 arasında olduğu bildirilmiştir. Uykunun özellikle REM döneminde postapneik hipoksemi, pulmoner arter basıncında transiyen yükselmeler ve ciddi kardiyak aritmiler ile hastalar kaybedilmektedir. OSAS'lıların neden oldukları trafik ve iş kazaları da mortaliteyi artıran diğer önemli bir nedendir.^{2,4,5}

TABLO 4: OSAS'la ilişkili hastalıklar.

Üst solunum yolu patolojileri: Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognathia, larenks hastalıkları
Kraniofasiyal bozukluklar: Pierre-Robin, Trisomi 21, Fragile X, Prader Willi, Larsen Sendromları
Akciğer hastalıkları: KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalıkları, kifoskolyoz, pectus excavatum
Endokrin hastalıklar: Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite, testosteron tedavisi
Kardiyovasküler hastalıklar: ASKH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
GİS hastalıkları: Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları: SLE, romatoid artrit, skleroderma, CREST sendromu
Nöropsikiyatrik hastalıklar: Nöropatiler, primer kas hast., spinal hast., M. Gravis, anksiyete, depresyon, psikozlar
Diğer: Polikistik over hastalığı, menopoiz, gebelik

Klinik Bulgular

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle uyku apne sendromunun kesin tanısı için altın standart olan polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir.

Diğer yandan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Emek ve maliyetinin yüksek oluşunun yanında, ülkemiz gibi uyku laboratuvarı imkanlarının kısıtlı olduğu ülkelerde bu merkezlere refere edilecek olguların belirlenmesinde klinik tanının önemi büyüktür. Bu nedenle hastalığın semptom ve bulgularının iyi bilinmesi gerekir. OSAS'ın semptomları Tablo-5'de görül-

TABLO 5: OSAS semptomları.

Majör Semptomlar
Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uyku hali
Kardiyopulmoner Semptomlar
Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar
Uyanınca baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomni Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar
Ağız kuruluğu Gece terlemesi Noktürnal öksürük Noktüri, enürezis Libido azalması, empotans İşitme kaybı Gastroözofageal reflü

mekte olup majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.^{2,4,7}

Majör Semptomlar

a. Horlama: OSAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OSAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir.

b. Tanıklı apne: OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiyum takip eder, göğüs ve karın

hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren iki dakikaya kadar uzayabilir.

c. Gündüz aşırı uyku hali: Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OSAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku hali hafif-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir.^{2,4,7}

Bu olgular sıklıkla günde 12 saatten fazla uyurlar. Olur olmaz yerde uyuya kalan ve bu nedenle işlerinde başarısız kişilerdir. İşlerini kaybedecekleri korkusu ile genellikle bu durumu kabul etmek istemezler. TV seyretme, okuma, dinlenme veya çevresel uyaranların azalması gibi durumlarda çok çabuk uyumaya başlarlar (pasif uyuklama). Bu tablo sinema, tiyatro ve konferanslarda, konuşurken, arabada kırmızı ışıkta beklerken ve hatta cinsel ilişki sırasında bile olabilir (aktif uyuklama). Aktivitelerin uyku atakları ile bölünmesine en güzel ve en dramatik örnek ise, bu hastaların neden olduğu trafik kazalarıdır. OSAS'lı sürücülerin normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır.^{2,4,7}

Kardiyopulmoner Semptomlar

Sık olmasa da bir kısım hasta gecenin yarısında boğulma hissi ile uyanıp pencereye koşabilir. Bunların çoğu üst solunum yolu anomalisi olan olgulardır ve sıklıkla hafif dereceli hastalık saptanır.

OSAS'lılar uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrı genellikle kardiyak kökenli olmayıp, apne sırasında

devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabilir.

OSAS'lı hastalar uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritm bozuklukları veya ani ölümler görülebilir.^{2,4,7}

Nöropsikiyatrik Semptomlar

OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle frontal veya diffüz baş ağrısından yakınır. Baş ağrısının özelliği hastanın uyandığında belirgin olması ve ilerleyen saatlerde azalmasıdır.

Epizodik hipoksemi ve uyku bölünmesi, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri gibi "bilişsel bozukluk" olarak nitelendirilen semptomlara neden olabilir ve sıklıkla ağır dereceli OSAS ile ilişkilidir. Bilişsel yetenek gerektirmeyen, otomatizma kazanmış davranış ve fonksiyonlarda genellikle önemli bir değişiklik gözlenmez. Bu durumda kişi yaşamını çok büyük aksamalar olmadan da sürdürebilir. Ancak çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete veya depresyona yol açabilir. OSAS'lıların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler. Kolay ve yersiz uyuma ve bilişsel bozukluklar hastanın veya toplumun zarar görebileceği önemli sorunlara ve kazalara neden olabilir.^{2,4,7}

Diğer Semptomlar

Sık rastlanan diğer semptomlar ağız kuruluğu ve gece terlemeleridir. Uyku sırasında anormal motor aktiviteye bağlı olarak gelişen gece terlemeleri özellikle göğüs ve ensede belirgindir.

OSAS'lı hastalar geceleri sık sık idrar yapma isteği ile uyanırlar. Bu durumu sık uyandıkları için tuvalete gittikleri şeklinde açıklarlarsa da, aslında sık görülen ve hastalığın ileri dönemlerine ait tipik bir semptomdur. Noktüri muhtemelen apne epizodları sırasında, plevral basınçtaki büyük negatif dalgalanmalara bağlıdır. Bu sırada sağ atrial duvardaki gerilme sonucu atrial natüretik faktörün üretimi artmaktadır.

Nokturnal enürezis esas olarak çocuklarda görülürse de, yetişkin olguların da %5'inde saptanmıştır. Bu olgularda özellikle libido azalması şeklinde cinsel problemler sıkır.

Bu hastalarda horlamanın neden olduğu gürültü şiddetinin sıklıkla 65 dB üzerinde olması nedeniyle, bu düzeyde bir gürültüye düzenli olarak maruz kalmanın işitme kayıplarına yol açabileceği ileri sürülmüştür.

ÜSY obstrüksiyonu sonucu negatif intratorasik basınç artışı özofagus ve gastrik basınçlarda da anlamlı değişikliklere ve gastroözofageal reflüya yol açar.^{2,4,7}

Fizik Muayene

OSAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Ancak OSAS'ın ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromüsküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir.

OSAS'lıların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır. (Resim 1). Ancak OSAS'lı-



RESİM 1: Kısa-kalın boyun ve santral obezitesi ile tipik bir OSAS'lı olgu.

ların en az %40'nun da obez olmadığı unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir.

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar ve küçük bir orofarengeal orifis'dir. Eşlik eden hastalıkların (KOAHI, hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OSAS birlikteliği (overlap sendromu) açısından tetkik edilmelidirler. Olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon vardır. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir.

Uyku sırasında yatak başı gözlemleri de çok önemlidir. Özellikle sırtüstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS

TABLO 6: OSAS tanı kriterleri (ICSD-2).

Tanı için A, B ve D veya C ve D varlığı gerekir	
A.	Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;
i.	Uyanırken istem dışı uyku epizodları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları
ii.	Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma
iii.	Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi
B.	Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;
i.	Bir saatlik uykuda beş veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
ii.	Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özofagus manometrisinin kullanımı ile görülür)
C.	Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;
i.	Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
ii.	Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özofagus manometrisinin kullanımı ile görülür)
D.	Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmalıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromunun bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle; yalnızca klinik özellikler ile kesin OSAS tanısı koymak mümkün değildir. Altın standart tanı yöntemi "polisomnografi (PSG)"dir.^{2,4,7}

ICSD-2'ye göre klinik ve laboratuvar (PSG) değerlendirme sonucunda kesin OSAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler Tablo 6'da görülmektedir.³

OSAS'da görülen bütün bu klinik tabloların ve komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur.

1. Asifiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları). Bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Bu de-

ğişiklikler sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar bir dizi OSAS komplikasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

2. Sık tekrarlayan apne ve arousal'lara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyonun gelişmesidir.

Ancak önemli bir nokta bu iki olayın birbirinden bağımsız olmayışıdır, bu olaylar birbirlerini etkilemekte ve ortak faktör olarak rol oynayarak OSAS morbidite ve mortalitesini belirlemektedir.

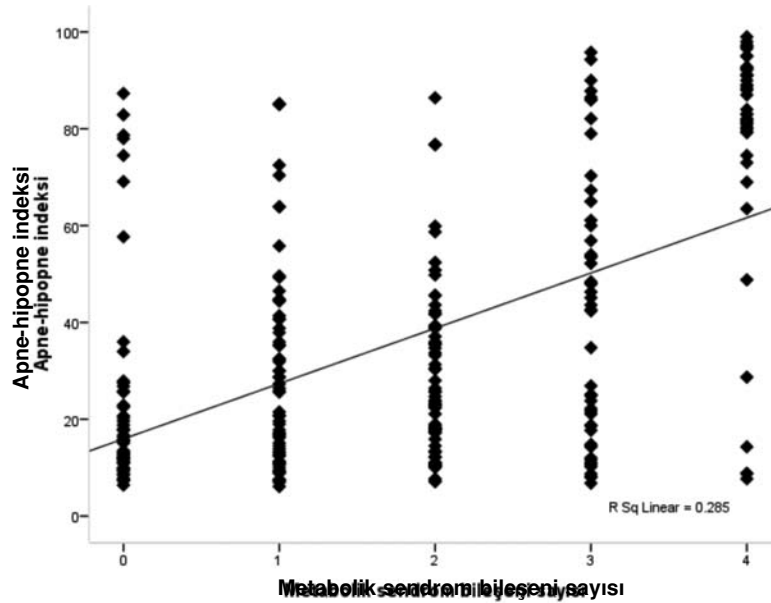
OSAS'ın bu kadar sık görülen ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran bir hastalık olmasının yanında bir diğer gerçek de; halen geçerli tedavilerle sınırlı bir etki sağlanabilmesi ve kompliyansın ne yazıkki iyi olmayışıdır. Günümüzde en sık uygulanan tedavi yöntemi olan pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi sonuçları, sınırlı etki ve hastaların tedaviye kötü uyumu nedeniyle çok yüz güldürücü değildir. Sık uygulanan diğer tedavi yöntemlerinden orofarenks cerrahileri ise yüksek başarısızlık

oranlarına sahiptir. Diğer yandan OSAS'lı hastaların önemli bir kısmında üst solunum yolunda yapısal bozukluk izlenmemesi, aksine üst solunum yolu bozukluğu olan çoğu hastada da OSAS kliniğinin görülmemesi; kilo alma veya verme ile ya da egzersiz kapasitesindeki değişiklikler sonucunda OSAS tablosunda kötüleşme veya düzelme olması olayın yalnızca anatomik bir sorun olmadığını, temelde farklı mekanizmaların olabileceğini akla getirmektedir.^{8,9}

Metabolik Sendrom ve Uyku Apne Sendromu İlişkisi

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program-NCEP), 2001 yılında metabolik sendrom (MetS) tanısını abdominal obezite, kan basıncı değişiklikleri, dislipidemi ve glukoz düzeyinde artma kriterlerinden oluşursa da, günümüzde bu bileşenlerin çağımızın hastalığı olan bu tablonun, yalnızca buz dağının görünen kısmını oluşturduğu söylenebilir.¹⁰ MetS, bu bileşenler dışında hipersitokine-

miden polikistik over sendromuna (PKOS) kadar giden hastalıklar zincirini taşıyan lokomotif gibidir. MetS ve ilişkili hastalıkların gün geçtikçe daha fazla tanımlanması ile birlikte ilk defa 1990'lı yılların sonlarına doğru MetS ve OSAS arasındaki yakın ilişki fark edilmiştir. Bu iki tablonun bir arada bulunması "Sendrom Z" olarak tanımlanmıştır.¹¹ Gün geçtikçe de OSAS'ın metabolik bozukluklara yol açma veya ağırlaştırma katkısı yapılan çalışmalarla daha fazla kanıtlanmıştır.¹² Bu iki tablonun birbirleriyle olan ilişkisini araştıran çalışmalarda OSAS'ın MetS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Tablo 7).¹³⁻¹⁹ Buna karşılık obezite ve insülin direnci/ diabetes mellitus temelinde gelişen MetS'in OSAS'a zemin oluşturması OSAS'ın metabolik bir hastalık olduğunu ya da MetS'in bir bileşeni olduğunu desteklemektedir.⁹ Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, OSAS'ın şiddeti arttıkça MetS tanı kriterlerinin görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (Şekil 1).¹³ Bu bilgiler ışık-



ŞEKİL 1: OSAS şiddeti ve metabolik sendrom kriterlerinin ilişkisi.

TABLO 7: OSAS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar.

Yazarlar, Yıl ve Kaynak	Çalışma Tipi	Metabolik Sendrom Tanısı	OSAS Tanısı	Hasta Sayısı	Çalışma Sonuçları
Kanbay (2008) (13)	Retrospektif	ATP III kriterleri	OSAS: AHI \geq 5 Kontrol: AHI $<$ 5	106 OSAS 32 kontrol	<ul style="list-style-type: none"> OSAS'lı hastalarda MS sıklığı daha fazladır OSAS, MS için bağımsız bir risk faktörüdür
Coughlin (2004) (14)	Vaka-kontrol	ATP III kriterleri	OSAS: AHI $>$ 15 Kontrol: AHI $<$ 5	61 OSAS 43 kontrol	<ul style="list-style-type: none"> OSAS ile MS arasında bağımsız ilişki (risk oranı 9.1) OSAS ile sistolik-diyastolik kan basıncı, açlık glukoz düzeyi, trigliserid, HDL kolesterol arasında bağımsız ilişki bulunmuştur
Gruber (2006) (15)	Vaka-kontrol	Uluslararası diyabet federasyonu kriterleri	AHI değeri belirtilmemiş	38 OSAS 41 kontrol	<ul style="list-style-type: none"> OSAS, MS için bağımsız bir risk faktörüdür (risk oranı 5.9) OSAS ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır
Lam (2006) (16)	Prospektif	ATP III kriterleri	OSAS: AHI \geq 5 Kontrol: AHI $<$ 5	255 hasta	<ul style="list-style-type: none"> OSAS, MS için bağımsız bir risk faktörüdür (risk oranı 5.3) OSAS ile diyastolik kan basıncı, açlık glukoz düzeyi, karın çevresi arasında bağımsız ilişki bulunmuştur
Sasanebe (2006) (17)	Prospektif	Japonya MS tanı kriterleri	OSAS: AHI \geq 5 Kontrol: AHI $<$ 5	819 OSAS 89 kontrol	<ul style="list-style-type: none"> Erkeklerde, OSAS MS için bağımsız bir risk faktörüdür
Parish (2007) (18)	Retrospektif	ATP III kriterleri	AHI değeri belirtilmemiş	146 hasta 89 kontrol	<ul style="list-style-type: none"> OSAS'lı hastalarda MS sıklığı daha fazladır OSAS, MS için bağımsız bir risk faktörüdür
Kono (2007) (19)	Retrospektif	Japonya MS tanı kriterleri	OSAS: AHI \geq 5 Kontrol: AHI $<$ 5	42 OSAS 52 kontrol	<ul style="list-style-type: none"> OSAS'lı hastalarda MS sıklığı daha fazladır OSAS ile hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi arasında bağımsız ilişki bulunmuştur

ğında yazımızda OSAS ve MetS bileşenlerinin ilişkisini ayrı ayrı alt başlıklarla sunuyoruz.

Uyku Apne Sendromu, Sitokinler ve Gündüz Aşırı Uyku Hali

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH) ve yorgunluk uyku merkezlerine en sık başvurma

nedenleri arasında yer alır. Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1, (IL-1,) ve interlökin-6 (IL-6) uyku fizyolojisinde etkili olan sitokinlerdir.²⁰ Bu sitokinlerin dışarıdan alınımın insanlarda uykululuğa ve yorgunluğa yol açtığı gösterilmiştir.²¹ Aynı zamanda inflamasyon yolu ile ateroskleroz ve ilişkili hastalıklara neden oldukları, TNF-

α 'nın ise hem ateroskleroz, hem de antiin-sülin etkisiyle kardiyovasküler ve metabo-lik hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir.¹²² Vgontzas ve arkadaşları- nın yaptığı bir çalışmada, narkoleptikler ve OSAS'lı olgularda normal kontrol grubuna göre TNF- α ve IL-6 düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir.²³ Kontrol ve hasta grubunun tamamının obez bireyler- den oluşturulduğu diğer bir çalışmada ise, OSAS'lı olgularda TNF- α , IL-6 ve leptin dü-zeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu sitokinlerin tümü beden kitle indeksi (BKİ) ve insülin düzeyleri ile pozitif ilişki göstermekte olup, üst hava yollarında inflamasyona ve kas tonusunda değişiklik- lere neden olarak horlamaya ve kollapsa katkıda buldukları düşünülmekte- dir.^{24,25} Ancak tüm bu bulgulara rağmen hala neden semptomatik olguların sadece %20'sinde üst hava yolu patolojisi izlendiği açıklanamamaktadır.

Uyku Apne Sendromu ve İnsülin Direnci / Diabetes Mellitus

MetS tablosu insülin direnci ve visseral obezite zemininde gelişen hipersitokinemi ve hiperlipidemiden kardiyovasküler has- talıklara kadar uzanan hastalıklar zincirini içermektedir.²⁶ Obezitede düşük dereceli bir inflamasyon varlığı ve bunun da ate- roskleroz gelişiminde rol oynadığı bilin- mektedir. İnsülin direnci, diabetes mellitus gelişiminden bir önceki basamak olup vis- seral obezite ile yakın ilişkisi günümüzde açıkça gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu hem anatomik hem de fonksiyonel olarak diğer yağ dokularından farklıdır. Abdo- mendeki yağ dokusu daha büyük, insüline dirençli ve metabolik olarak aktif yağ hü- creleri içermektedir. Ayrıca burada adrener- jik reseptör yoğunluğu da daha fazladır. OSAS'ta adrenerjik uyarı ile abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı antilipolizde azalma ile katekolaminlere bağılı lipolizde

artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin art- masına yol açar. Ayrıca adipositler doku faktörü, PAI-1, fibrinojen gibi trombojenik faktörler salgılayarak kardiyovasküler riski daha da artırır. TNF- α komplemanlar, IL-1 ve 6 adipositler tarafından salgılanıp infla- matuar yanıtı düzenleyen faktörlerdir. Bu değişiklikler hem metabolik, hem de kardi- yovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açar. OSAS'lı hastalarda apne ve hipop- neler sonucunda gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağılı stres mekanizmalarının uyarılması ile nörohü- moral ve otonomik aktivasyona neden ola- rak glukoz regülasyonunda bozukluklara ve TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin- lerin salınımına neden olmaktadır.^{27,29} Ya- pılan çalışmalarda OSAS'ın obeziteden ba- ğımsız olarak insülin direnci gelişiminde predispozan bir faktör olduğu bu mekaniz- malar ile desteklenmektedir.³⁰ Babu ve ar- kadaşlarının yaptığı bir çalışmada üç aylık CPAP tedavisi sonucunda diabetes melli- tuslu hastalarda tokluk kan şekerlerinde ve serum HbA1c düzeylerinde belirgin düş- meler saptanmıştır.³¹ Benzer metod ile ya- pılmış diğer iki çalışmada ise üç aylık CPAP tedavisi ile tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin değişmediği belirtil- miştir.^{32,33} Tedavi ile ilgili çelişkili sonuçlar, hastaların CPAP tedavisini yetersiz süre al- ması ve hasta uyumu ile ilgili diğer neden- lerle açıklanmaktadır. Bu konu ile ilgili kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer yandan obezlerde visseral yağ dokusunun metabolik olarak aktif olması sonucunda salınan proinflama- tuvar sitokinlerle insülin direnci sonucu geli- şen hiperinsülinizm ve büyüme hormonu benzeri etkisi, üst hava yollarında darlığa ve hava kollapsına neden olmaktadır.⁹ Böy- lece MetS hastalığı OSAS gelişimi için bir risk faktörü haline gelmektedir. Vücut ağır- lığında %10'luk azalma ile MetS kriterlerin- de düzelme izlenirken, vücut ağırlığının

%10'undan fazla kilo alımının OSAS gelişme riskini altı kat artırması³⁴ veya BKİ'nde her 6 kg/m²'lik artışın OSAS geliştirme riskini dört kat artırması³⁵ bu çalışmaları desteklemektedir. OSAS'lı olgularda aynı zamanda apne ve hipopneler ile uykudan sıkça uyanma ve derin uykunun azalması sonucunda uyku süresinde azalmalar oluşmaktadır. Spiegel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyku bölünmeleri ile insülin direnci sonucunda glukoz toleransında azalma meydana geldiği tespit edilmiştir.³⁶ Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda sinir sisteminin etkilenmesi sonucunda solunum kontrol mekanizmasının yeterince uyarılmaması, OSAS ve MetS ilişkisine ayrı bir boyut kazandırmaktadır.

Uyku Apne Sendromu ve Dislipidemi

Literatürde dislipidemi ve OSAS ilişkisini inceleyen, geniş serilerden oluşan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. 6.440 kişilik hasta grubundan oluşan Heart Health çalışmasında total kolesterol düzeyi ile OSAS ağırlığı arasında ilişki izlenmezken, HDL kolesterol düzeyi azaldıkça OSAS'ın şiddetinde artma saptanmıştır. Aynı çalışmada OSAS şiddeti ve plazma trigliserid düzeyi arasında da pozitif ilişki bulunmuştur.³⁷ Coughlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSAS'lı hastaların kontrol grubuna göre HDL kolesterol düzeyinin belirgin düşük, plazma trigliserid düzeyinin ise belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak aynı çalışmada yaş, BKİ, alkol ve sigara kullanımı özelliklerine göre regresyon analizi yapıldığında trigliserid düzeyi istatistiksel anlamlılığını kaybetmiş, fakat OSAS diğer faktörlerden bağımsız olarak düşük HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴ Diğer bir yandan OSAS'lı hastalarda plazma HDL kolesterol düşüklüğünün yanısıra HDL kolesterolünün fonksiyonu da etkilenmiştir. 128 OSAS'lı hasta ve 82 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada

OSAS'lı grupta HDL kolesterol fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu ve bu durumda OSAS'ın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁸ Fakat OSAS ve dislipidemi ilişkisini inceleyen geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Uyku Apne Sendromu ve Hipertansiyon

OSAS ve hipertansiyon (HT) ilişkisini araştıran çalışmalar gün geçtikçe bu ilişkinin varlığını daha fazla ortaya koymakta ve bu konuda yapılan çalışma sayısı giderek artmaktadır. OSAS'lı olguların %30-50'sinde sistemik HT saptanır ve şiddeti OSAS'ın şiddeti ile ilişkilidir.³⁹ Obstrüktif apne sırasında kan basıncı %20'sine kadar yükselebilir ve apnenin sona ermesi ile birlikte en yüksek değerine ulaşır. Normal kişilerin aksine gece boyunca kan basıncında düşme izlenmez. Sistemik kan basıncı sık tekrarlayan ve derin oksijen desatürasyonu ile karakterize apneik epizodlar sırasında, arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması aşamasında pik yapar. İdiyopatik HT tanısı alanların ise %22-30'unun OSAS'lı olduğu saptanmıştır. Bu yüzden OSAS'lı olgularda yapılan araştırmalar sonucunda OSAS varlığının HT gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁰ CPAP tedavisi ile bu grup hastalarda gün içindeki ve uykudaki kan basıncında azalmalar olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.⁸ Obstrüktif uyku apneleri sırasında kan basıncındaki siklik paternin mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir; apne epizodları sırasında veya sonunda hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arosal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstrüksiyon sonucu sistemik kan basıncında görülen geçici yükselmeler solunumun başlaması ile tekrar normal düzeylere iner. Ayrıca HT oluşumundan OSAS'ta oluşan endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi sorumlu tutulmaktadır. Kliniğimizde yaptığımız

bir çalışmada OSAS grubunda HT oranı %47,5 olarak tespit edilmiştir.²²

Bu çalışmalar doğrultusunda OSAS'ın metabolik sendrom kriterlerinin her birinin gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Bu nedenle OSAS metabolik sendromun tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilebilir.

Uyku Apne Sendromu, Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi

Menopozda östrojen kaybının sonucu olarak IL-6 düzeylerinde yükselme, kilo alma (özellikle santral tipte) ve kardiyovasküler hastalıklarda artma izlenmektedir.⁴¹ Menopoz sonrası dönemde OSAS ve metabolik hastalıkların prevalansının artmasının; kilo alma ile beraber inflamatuvar sitokinlerde artma ve insülin direnci gelişimi sonucunda olduğu düşünülmektedir. Bixler ve arkadaşlarının premenopozal dönem ve menopozdaki hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada, menopozdaki hastaların östrojen tedavisi altındayken premenopozal dönemdeki hastalarla yaklaşık olarak eşit oranlarda OSAS prevalansına sahip oldukları görülmüştür.⁴² Aynı çalışmada, hormon replasman tedavisi alan menopoz dönemindeki hastaların aynı yaş grubundaki erkek hastalardan daha düşük oranda HT prevalansına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum OSAS ve MetS yakın ilişkisinin diğer bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uyku Apne Sendromu ve Adipokinler

Leptin; yağ dokusundan salınan, salınımı stres ve sitokinlerden etkilenen bir hormondur. Dolaşım yoluyla beyine ulaşan ve hipotalamustaki reseptörlerle etkileşerek iştahı azaltan proteindir. BKİ ve insülin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. MetS, aynı zamanda "leptin rezistan sendrom" olarakta bilinir ve diğer faktörlerden bağımsız olarak MetS'nin güçlü bir prediktö-

rüdür.⁴³ Kliniğimizde yapılan bir çalışmada OSAS'lı olgularda leptin düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu durumun obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Obeziteden bağımsız olarak hiperleptinemiye neden olan OSAS bu yönüyle MetS patogenezinde yerini almaktadır. Yağ dokusundan salınan diğer adipokin olan adiponektinin plazma düzeyi arttıkça negatif feed back mekanizmayla adipositlerden salınımı azalmakta, bu durum obezlerdeki düşük serum düzeylerini açıklamaktadır.⁴⁵ Plazma adiponektin düzeyinin tip iki diyabet, koroner arter hastalığı (KAH) ve kadın obezilere göre erkek obezlerde 2 kat daha az olması bu protein üzerindeki araştırmaları artırmıştır.⁴⁵ KAH bulunan diyabetiklerdeki plazma adiponektin düzeylerinin, KAH'ı bulunmayan diyabetiklere göre daha düşük olması, adiponektinin anti-aterojenik özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir.⁴⁶ Düşük adiponektin düzeylerinin obezite, insülin direnci, KAH ve dislipidemiyle ilişkili olması, bu yeni proteinin MetS'de yeni ve önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. İnsülin benzeri etkilerini; yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonunu artırarak, hepatik glukoz alışıverişini azaltarak, iskelet kasına glukoz girişini artırarak plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırarak ve karaciğerde glukoz üretimini baskılayarak gerçekleştirmektedir.⁴⁷ Ayrıca adiponektinin katekolaminlere bağlı insülin direncindeki olası rolünü destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır.⁴⁸ Uyku merkezimizde yapılan bir çalışmada obeziteden bağımsız olarak OSAS'lı olgularda adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada OSAS grubunda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların daha fazla olması, hipoadiponektineminin OSAS-MetS ilişkisini desteklediğini göstermektedir.

Sitokin Antagonistleri ve Egzersizin Gündüz Aşırı Uyku Hali ve Uyku Apnesi Üzerine Etkisi

TNF- α ve IL-6'nın uyku metabolizması ve GAUH üzerine olan etkilerinin kesinleşmesi ile sitokin antagonistlerinin bu alanda kullanımları ile ilgili çalışmalar başlamıştır. TNF- α antagonisti olan etanercept ile yapılan bir çalışmada, etanercept tedavisi ile obez OSAS'lılarda GAUH belirgin azalmış ve AHİ değerinde de anlamlı düşme izlenerek hastalığın ağırlığını azalttığı gösterilmiştir.⁴⁹

Egzersiz HDL kolesterol ve bununla birlikte MetS üzerine olumlu etkileri günümüzde kanıtlanmıştır. 1.104 hastanın dahil edildiği Wisconsin Kohort çalışmasında günlük yedi saat ve üzerinde egzersiz yapanların egzersiz yapmayanlara oranla AHİ değerleri belirgin düşük bulunmuş ve bunun BKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu ortaya konmuştur.⁵⁰ MetS ve OSAS tedavisinde ortak çözümlerden biri olabilecek bu durum iki tablonun birbirleriyle olan yakın ilişkisini kanıtlamaktadır.

Diabetes Mellitus / İnsülin Direnci ve Gündüz Aşırı Uyku Hali

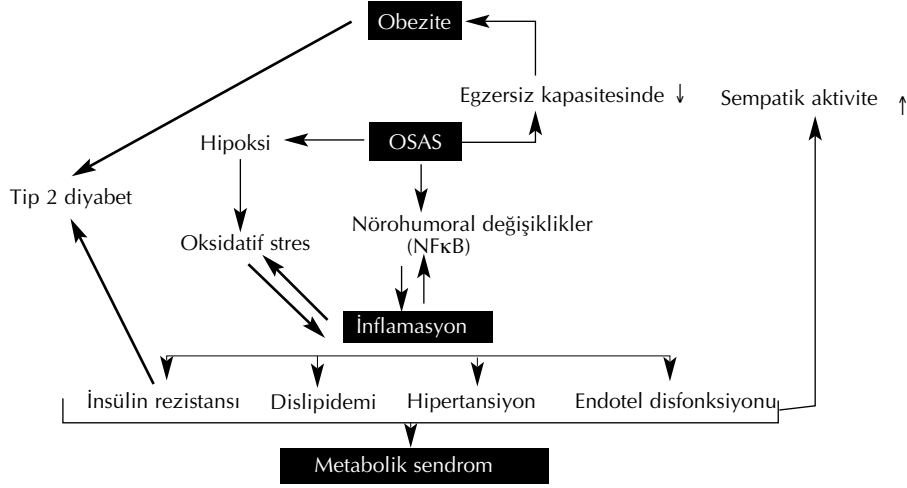
Yorgunluk diabetik hastalarda sık görülen şikayetlerden biridir. Bixler ve arkadaşlarının 1.741 hastadan oluşan çalışma grubunda GAUH ve diabet/insülin direnci ilişkisi incelenmiş, diyabetik hastaların %15,1'de GAUH izlenirken, nondiyabetiklerin sadece %7,5'de GAUH tespit edilmiştir. Bu çalışmada çoklu regresyon analizi ile OSAS, yaş ve obezite GAUH ile karşılaştırıldığında, GAUH'ın diabetes mellitus/insülin direnci ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu saptanmıştır.⁵¹ Bu yüzden GAUH olanlarda diabetes mellitus/insülin direncinin mutlaka araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Uyku Apne Sendromu ve Polikistik Over Sendromu

Kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm kriterleri ile tanı alan PCOS'lu olgularla yapılan ve premenopozal dönemdeki hastalardan oluşan bir çalışmada, bu grup hastaların normal popülasyona oranla 30 kat daha fazla uyku bozukluklarından yakındığı tespit edilmiştir. Uyku bozuklukları içinde en fazla OSAS'ın görüldüğü ve PCOS'un obeziteden bağımsız olarak OSAS ve GAUH ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.^{42,52} Farklı çalışmalar sonucunda da insülin direncinin PCOS'ta OSAS'ın belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.⁵³

Sonuç; Metabolik Sendrom - OSAS İlişkisi Yumurta - Tavuk İlişkisi mi?

Tüm bu bilgiler OSAS'ın sadece üst solunum yolundaki anatomik bir darlıktan kaynaklanmadığını, aksine çoğu OSAS olgusunda üst solunum yolu anatomik yapısının normal olması nedeniyle OSAS'ın lokal bir bozukluktan ziyade sistemik bir patolojinin parçası olduğunu düşündürmektedir. Tekrarlayan obstrüktif apnelar ve sık uyku bölünmeleri OSAS'ın kardivasküler ve metabolik bozukluklara neden olan temel olaylardır. Hayvan ve hücre kültürü deneylerinde aralıklı hipoksiye maruz kalmanın MetS oluşumunda çekirdek lezyon olan insülin direnci, HT ve aterojenik dislipidemiye neden olduğu tespit edilmiştir.¹² Tekrarlayan aralıklı hipoksi atakları sonucunda çok sayıda reaktif oksijen radikalleri oluşur. Oluşan bu radikaller NF-KB gen transkripsiyonunu artırır. NF-KB gen transkripsiyonu, MetS'de inflamatuvar yolları tetikleyen ve kardiyometabolik bozukluklara neden olan en önemli yollardan birisidir.⁵⁴ Böylece proinflamatuvar mekanizmalar tetiklenir ve pek çok sitokin dolaşıma geçer. Bu arada obezite nedeniyle egzersiz kapasitesinde azalma OSAS'ı daha da ağırlaştırır, aynı zamanda ağır OSAS nedeniyle egzersiz kapa-



ŞEKİL 2: OSAS ve metabolik sendrom arasındaki olası mekanizmalar.

sitesinde azalma ve obezitenin daha da artması ile kısır bir döngü oluşur. Tekrarlayan hipoksi atakları, iskemi, reoksijenizasyon ve dolaşıma geçen sitokinler OSAS'ta glukoz metabolizmasında hiperglisemi, insülin direnci gibi değişikliklere neden olur.

Sonuç olarak, sık uyku bölünmeleri ve beraberinde hipoksi ile nörohumoral sistemin aktive olması, inflamatuvar sitokinlerin yapımının artması; insülin direnci, HT ve HDL kolesterol işlev bozukluğu ile OSAS zemininde MetS gelişimine neden olmaktadır (Şekil-2).

Sonuç olarak; metabolik sendrom ve OSAS ilişkisi ile ilgili şu yorumlar yapılabilir;

- Semptomatik OSAS'lıların yaş dağılımı MetS ile benzerdir.
- Semptomatik OSAS'lılarda metS görüme oranı oldukça sıktır.
- Metabolik bozukluklar GAUH ile yakın ilişkilidir.
- GAUH, obez hastaların morbid bir özelliğidir ve hastalığın metabolik/sirkad-

yen bozukluğu ile ilişkili olabilir.

- Uyku kaybı glukoz metabolizmasında bozulma ve diyabet ile yakın ilişkilidir.
- Visseral obezite, genetik/yapısal ve çevresel faktörler ile belirlenen insülin direnci OSAS'a neden olan esas yol olabilir.
- Her iki tabloda da ortak çözüm olan kilo verme ve egzersiz, OSAS ve MetS arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir.
- OSAS'lı olgularda CPAP tedavisinin MetS kriterleri üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar yeterli değildir.
- OSAS ve MetS ilişkisini ortaya koyabilmek için obez olmayan OSAS'lı olgularla yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- "OSAS metabolik sendromun gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü müdür, yoksa metabolik sendromun bir sonucu olarak mı gelişmektedir?" sorusunun yanıtlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46(2):187-192.
2. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilıca-Çeşme, 2007*
3. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, Illinois: AASM, 2005
4. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi Özel Sayısı, 2008; 1(1):40-45*
5. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46 (2):193-201
6. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50(1):104-118
7. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47(1):117-126
8. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92(1):67-78
9. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9(3): 211-224
10. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
11. Wilcox I, Mc Namara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53:25-28
12. Tasali E, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2):207-217
13. Kanbay A, Çiftçi Ulukavak T, Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu metabolik sendromun bir komponenti olabilir mi? *Türk Toraks Derneği 9. Kongresi, Antalya, 2006*
14. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741
15. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22-28.
16. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, Lam KS, Ip MetS. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100:980-987
17. Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M, Shiomi T. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29(5):315-322
18. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):467-472
19. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131(5): 1387-1392
20. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med*; 1992;201:16-27
21. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1690-1694
22. Kanbay A, Köktürk O, Çiftçi TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008;76:324-330
23. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-1316
24. Friberg D. Heavy snorer's disease: a progressive local neuropathy. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 925-933.

25. Sériès F, Chakir J, Boivin D. Influence of weight and sleep apnea status on immunologic and structural features of the uvula. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1114-1119
26. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-288
27. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and glucose intolerance/diabetes mellitus. *Sleep Med Clin* 2007;2(1):19-29
28. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136:167-178
29. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007
30. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toksik* 2000; 48:125-132
31. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-452
32. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese men with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-727
33. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. The effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62: 969-974.
34. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021
35. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900
36. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439
37. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-59
38. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, Ip MS. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-382
39. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-482
40. Linberg E, Janson C, Gislason T, et al. Snoring and hypertension: a 10 year follow up. *Eur Respir J* 1998;11:884-889
41. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Int Med* 1998;128: 127-37
42. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613
43. Galletti F, Barbato A, Versiero M, Iacone R, Russo O, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinara E, Valle E, Strazzullo P. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J Hypertens* 2007; 25:1671-1677
44. Ulukavak Çiftci T, Köktürk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005; 72(4):395-401
45. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3815-3819
46. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1595-1599
47. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:96-99
48. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507:142-146
49. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin H-M, Vela-Bueno A, Chrousos P. Marked decrease of sleepiness in patients with sleep apnea by

- etanercept. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4409-4413
50. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;27:480-484
51. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Leiby B, Kales A. Excessive daytime sleepiness: Association with diabetes. 83rd Endocrine Society Meeting, Denver, CO, 2001
52. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148
53. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
54. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1674-1679.

METABOLİK SENDROM

ve KANSER

Dr. Gülay Sain Güven

Metabolik sendrom (MetS) tanımlanalı yirmi yıl oldu.¹ O zamandan bu yana araştırmaların ilgi odağı olan sendrom son yıllarda da kanser ilişkisi ile ilgili yayınlarla dikkat çekmeye devam ediyor.

Yılığın bu bölümünde MetS'de kanser sıklığının ve mekanizmalarının araştırıldığı çalışma sonuçlarına yer verilecek, sonra da özel kanser tipleri ile MetS ilişkisi, olası hipotezlere de değinilerek irdelenecektir.

Metabolik Sendromda Kanser Sıklığı

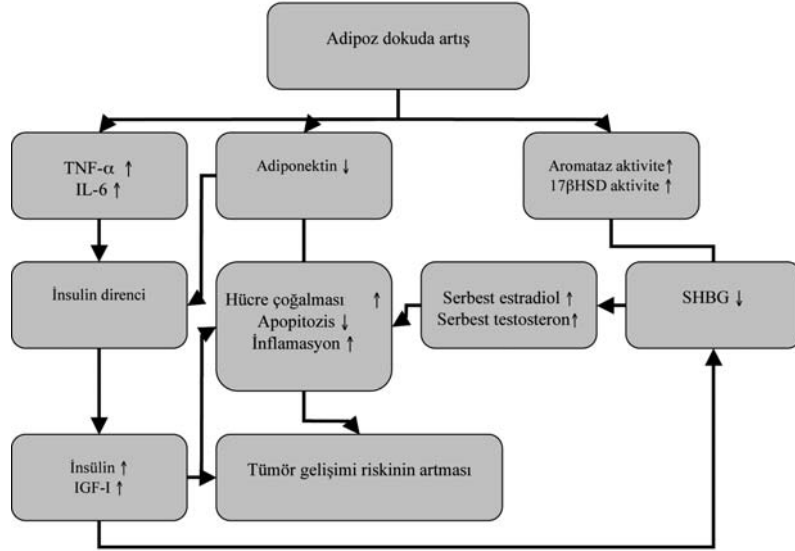
Günümüze kadar yapılan farklı çalışmalarla metabolik sendromun pekçok bileşeni kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyonun, apopitozisi engelleyip modifiye ederek kanser riskini artırabileceğine dair yayınlar mevcuttur.^{2,3} Diyabetle pankreas ve karaciğer kanseri arasında pozitif ilişkiyi ortaya koyan araştırmalar vardır.^{4,5} Fazla kilolu olma ve obezite ise, kanser ölümlerinin kadınlarda %20'sinden, erkeklerde %14'ünden sorumlu tutulmaktadır.⁶ Tüm bu sonuçlara rağmen MetS kanser ilişkisini ortaya koyan epidemiyolojik çalışma sayısı azdır. Russo ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı ilk toplum tabanlı çalışmada, 01.01.1999 - 31.12.2005 tarihleri arasında Milano'da yaşayan 40 yaş üstü kişiler araştırmaya dahil edilmiştir.⁷ Toplam 45.828 insan yılının değerlendirildiği araştırmada, reçete kayıt sisteminden eş zamanlı olarak

antihipertansif, hipolipemik ve hipoglise-mik ilaçların reçete edildiği kişiler bulunmuş, bu hastalar MetS hastası olarak kabul edilmiştir. Bölgesel kanser kayıt sistemin-den de bu hastalardan, yukarıda bahsedilen ilaç gruplarına ait en son ilacın reçete edildiği tarihten sonra kanser tanısı konulanlar tespit edilmiştir. Kanser riskinin artmış olması, gözlenen ve beklenen kanser vakaları arasındaki farka göre belirlenmiştir. Beklenen kanser vaka sayısı, kanser kayıtlarından 1999-2002 yılları arasındaki yaşa özgü kanser insidans hızlarına göre hesaplanmıştır. Araştırmanın sonucunda erkeklerde pankreas, kadınlarda kolorektal kanser sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel anlama ulaşmasa da MetS'li erkeklerde karaciğer, kadınlarda safra kesesi, biliyer sistem, meme ve endometriyal kanserleri daha sık olarak bulunmuştur.⁷

Farklı kanser tiplerinde MetS sıklığı ile ilgili bilgiler aşağıda alt başlıklar altında paylaşılacaktır.

Metabolik Sendrom Kanser İlişkisinde Öne Sürülen Mekanizmalar

Metabolik sendrom kanser ilişkisinde rol oynayan olası mekanizmalar birbirleriyle ilintilendirilerek, 14 nolu kaynaktaki şekilden türkçeleştirilerek şekilde verilmiştir (Şekil 1).



ŞEKİL 1: Obezite-İnsülin Direnci Kanser İlişkisinde Olası Mekanizmalar (14 nolu referanstan Türkçeleştirilerek alınmıştır).

IGF-I: Insulin Like Growth Factor, (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) 17βHSD: 17 Beta Hidroksi-Steroid-Dehidrogenaz

İnsülin Direnci, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I)

Fazla yağ içeren diyetle beslenme, visceral yağ dokusunda artışa neden olmakta, bunu insülin direnci takip etmektedir. İnsülin direnci varlığında, glukoz homeostazını sağlamak amacıyla daha fazla insülin salgılanmakta ve kompanzatuvar hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır.

Açlık insülin ve C-peptid düzeyleri ve kanser riski arasındaki ilişkiyi irdeleyen prospektif çalışmalar halen sürmektedir. Epitelyal kanser tanısı anında insülin konsantrasyonu yüksek olanlarda prognozun daha kötü olduğu ise bildirilmiştir.⁸

Yüksek insülin konsantrasyonu IGF-I biyoyararlanımını artırmaktadır. IGF-I, kanser hücre çoğalması, adhezyonu ve apoptozisinde çok önemli rol oynamaktadır.⁹ IGF-I reseptör yolağının aktivasyonu, hücre çoğalmasını artırmakta ve hücre yaşam süresini uzatmaktadır.¹⁰

Son yıllarda yapılan bir çalışma, IGF-I'yi ve sinyal yolağında görevli başka proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmin kanser riskini değiştirebildiğini ortaya koymuştur.¹¹

Mamografide, ileride artmış meme kanseri riskinin bir göstergesi olan artmış meme doku dansitesi tespit edilen kadınların serum IGF-I konsantrasyonlarının da yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹² Tanı anında IGF-I düzeyi ne kadar yüksekse, prognozun o kadar kötü olduğuna dair yayınlar mevcuttur.

Lipid depolarının miktarının artması ve visceral adipositlerdeki insülin direnci, lipolizize yol açmaktadır. Ayrıca obezitede visceral yağ dokusunun sempatik uyarıya karşı daha hassas olması da lipolizizi artırmaktadır. Hsu IR ve arkadaşları obez hayvanlarda 24 saatlik serbest yağ asidi (SYA) ölçümleri yapmışlardır.¹³ Serum SYA düzeyleri gece yarısında artmakta, 03.00'de de

tepe düzeyine ulaşmaktadır. Araştırmacılar, nokturnal lipolizinin karaciğer ve kas dokusunun gece boyunca SYA'lara maruz kalması sonucu insülin direncinin ve kompanzatuvar hiperinsülineminin ortaya çıkabileceğini ve sinerjistik etkiyle kanser riskini arttırabileceğini öne sürmektedirler.

Adiponektin

Adiponektin; adipositlerden salgılanan 30 k-Da'luk, bir proteindir. Glukoz ve yağ asit metabolizmaları da dahil olmak üzere pek çok fizyolojik süreçte rol oynamaktadır. Yaşlanma ve uzun süreli fazla yağ içeren diyetle beslenme adiponektin seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır.¹⁴

Adiponektin düzeyinin düşük olması şimdide kadar insülin direnci, santral ve genel obezite, tip 2 diyabet ve aterosklerozla da ilişkilendirilmiştir.¹⁵ Şimdilerde ise adiponektinin bazı kanserlerin ortaya çıkışında ve ilerlemesinde de önemli olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır.

Postmenopozal kadınlarda, adiponektin seviyeleri düşük olanlarda, vücut kütle indeksi (VKİ), leptin, IGF-I seviyelerinden bağımsız olarak meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁶ Barb ve arkadaşları, hem retrospektif hem de prospektif vaka kontrol araştırmalarla postmenopozal kadınlarda düşük adiponektin seviyelerinin meme kanseri riskini arttırdığını rapor etmişlerdir.¹⁴ Benzer sonuçlar başka araştırmalarla da desteklenmiştir. Aynı araştırma grubu endometrium kanseri ile adiponektin düzeyi arasında da ters bir ilişki saptamıştır.¹⁷ Araştırmanın sonucuna göre, VKİ fazla ve adiponektin seviyesi düşük olanlarda endometriyal kanser riski, normal VKİ ve yüksek adiponektin seviyesi olanlara göre 6,5 kat daha fazladır. Erkek hastaların dahil edildiği, prospektif, yuvalanmış vaka-kontrol çalışmasında plazma adiponektin düzeyleri ile kolorektal kanser riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur.¹⁸

Vaka kontrol çalışmaları, düşük adiponektin seviyelerinin artmış prostat ve muhtemelen de gastrik kanser ile akut miyeloblastik lösemi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁴

Adiponektinin hücre çoğalmasının önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair bilgiler giderek artmaktadır. Bilgiler her geçen gün artsa da adiponektinin anti-proliferatif etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Adiponektinin, in vitro koşullarda miyelomonositik lösemi hücrelerinin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir.¹⁹ Adiponektin, anti-apoptotik genleri baskılayarak miyelomonositik progenitör hücrelerin apoptozisini indüklemektedir.

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

Adiponektinin antikanser özelliğinin en azından bir kısmının anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileriyle açıklanabileceği düşünülmektedir. İnsülin duyarlılığı üzerine olumlu etkilerinin nasıl ortaya çıktığı tüm açıklığıyla anlaşılmamıştır. Öne sürülen mekanizmalar AMPK ve p38 mitojen-aktive-protein kinaz (MAPK) aktivasyonu ve peroksisom proliferator-aktive-reseptör- β üzerinden etkileridir.²⁰ Ayrıca adiponektinin, TNF- α üretimini baskıladığı in vitro koşullarda gösterilmiştir. Adiponektin adezyon moleküllerinin (interseleüler adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1) uyarılmasını azaltmakta, IL-6 ve IL-8 yapımını baskılayarak anti-inflamatuar sitokin (IL-10, IL-1 reseptör antagonist) salınımını uyarmaktadır.¹⁴

Metabolik Sendrom Kanser İlişkisine Örnekler

Metabolik Sendrom ve Meme Kanseri

Sinagra ve arkadaşları, histopatolojik değerlendirme ile meme kanseri tanısı alan 50, benign histopatolojik değişiklikler tespit edilen 50 ve meme patolojisi saptanmayan 25 kadın hastayı dahil ettikleri bir vaka kontrol araştırması yapmışlardır.²¹ Malign meme kanseri olan kadınlarda metabolik sendromun üç komponentinin (Tip2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon) daha sık olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise meme kanseri rekürrensi bazalde metabolik sendromu olan kadınlarda daha yüksek (Hazard Oranı: 3.0, %95CI 1.2-7.1) bulunmuştur.²²

Metabolik sendromun komponentlerinin (visseral obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, düşük HDL-kolesterol düzeyleri, hipertansiyon) hepsi de artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Diyabet ile meme kanseri ilişkisini araştıran dokuz vaka kontrol araştırmasının sekizinde, meme kanseri olan kadınların daha sıklıkla diyabet öyküsü verdiği tespit edilmiş, bu çalışmaların dördünde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR: 1.10 2.15 ile arasında).²³ Aynı ilişkiyi sorgulayan onbir kohort araştırmanın beşi istatistiksel anlama ulaşmak kaydıyla sekizinde diyabeti olan kadınların daha sıklıkla meme kanseri geliştirdiği saptanmıştır (Hazard oranı: 1,10 ile 2,06 arasında).^{24, 25, 26, 27, 28} Metabolik sendromun ortaya çıkışı obezite ve fiziksel inaktivite ile ilişkilendirmektedir. Metabolik sendrom prevalansı, diyabet, obezite ve meme kanseri prevalansına paralellik göstermekte ve tüm dünya üzerinde artmaktadır. Diyabet meme kanseri ilişkisinde rol oynayan insülin direnci, hiperinsülinemi gibi faktörlerin MetS-meme kanseri ilişkisi için de geçerli olabileceği düşünülmektedir.¹⁴ Bazı çalışmalarda, ab-

dominal obezite ile meme kanseri arasında, VKİ'den bağımsız pozitif bir ilişki saptanmıştır.^{29, 30} Öne sürülen mekanizmalar ise ekstrasgladüler östrojen yapımı, azalmış seks hormon-bağlayıcı globülin (SHBG) dolayısıyla da artmış plazma serbest östrojen düzeyleri ile artmış insülin sentezinin hem normal hem neoplastik meme kanser epitelial hücreleri üzerinde mitojenik etkiler yapmalarıdır.³¹

Ayrıca metabolik sendromda artmış leptin seviyeleri söz konusudur. Leptinin insan meme kanseri hücreleri üzerinde uyarıcı etkileri deneylerle kanıtlanmıştır. Meme kanserli hastalarda açlık serum leptin düzeylerinin vücut kitle indeksine (VKİ) ve yaşa göre düzeltildikten sonra bile kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir.³²

Dört vaka-kontrol, bir prospektif çalışmada azalmış adiponektin düzeyleri ile artmış meme kanseri riski arasında VKİ'den bağımsız bir ilişki bulunmuştur.³² Kang ve arkadaşları da invitro olarak serum düzeylerine benzer konsantrasyonlarda adiponektinin metastaz kapasitesi yüksek insan kanser hücrelerinde büyümeyi baskıladığını ve apoptozizi artırdığını göstermiştir.³³

Endojen olarak sentezlenen östrojenlerin meme kanseri gelişimi üzerine etkileri bilinmektedir. Menopoz sonrası, en önemli endojen östrojen kaynağı C19 steroid androstenedionun yağ dokusunda aromatisasyonudur. Dolayısıyla özellikle santral obezitesi olan kadınlarda artmış östrojen sentezi söz konusudur. Ayrıca hepatik SHBG sentezi de azalmıştır. Her ikisi, östrojen biyoaktivitesinden sorumlu olan serbest östrojen düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Post-menopozal kadınlarda, plazma SHBG düzeyinin düşüklüğü meme kanseri riskini artırmaktadır.³⁴ İnsülinin, hem SHBG düzeyini azaltıp serbest östradiol seviyelerini artırarak hem de aromataz aktivitesini artırıp östrojen biyosentezini ar-

tırarak meme kanser hücrelerinin çoğalmasını uyarabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.³¹ Tüm bu mekanizmalar, Şekil 2’de, 31 numaralı kaynaktan esinlenilerek birbirleriyle ilişkilendirilerek verilmiştir (Şekil 2).

Diğer bir hipotez de meme kanseri ile metabolik sendromun plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) siklusu üzerinden ilintili olabileceğine dairdir. Beaulieu LM ve arkadaşları, metabolik sendromun tümör mikroçevresinde PAI-1 sentezini uyardığını ileri sürmektedir. Metabolik sendromda artan adipositokinlerin (insülin, IGF-1, TNF- α , leptin) sadece meme adiposit ve endotel hücrelerinde değil, meme kanser hücrelerinde de PAI-1 ekspresyonunu değiştireceklerini ve invazyon ve metastazı artıracaklarını savunmaktadırlar.³⁵

Metabolik Sendrom ve Kolorektal Kanser

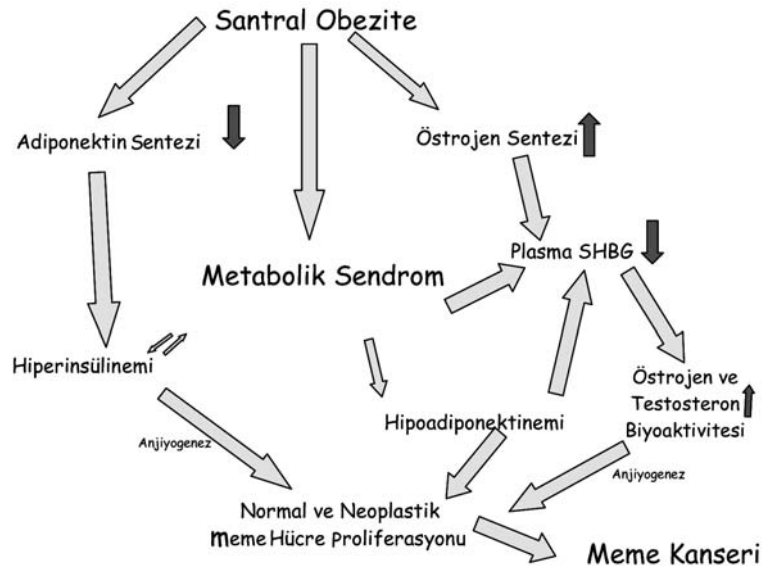
Metabolik sendromu olan kadın ve erkeklerde ölümcül kolon kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (RR=2.99).³⁶ Başka bir çalış-

mada ise bazalde üç ve daha fazla MetS komponenti olanlar, hiç komponenti olmayanlarla karşılaştırıldığında kolon kanseri için RR erkeklerde 1,78, kadınlarda ise 1,16 olarak tespit edilmiştir.³⁷ Kolon kanseri olan 984 vakanın da değerlendirildiği “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC” çalışmasında yüksek bel-kalça oranının artmış kolon kanseri riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir.³⁸

Metabolik sendrom komponent sayısı arttıkça rektosigmoid adenoma riskinin arttığı saptanmıştır.³⁹

Dört prospektif kohort araştırmada da MetS olan hastalarda kolorektal kanser riskinin 1,4-1,5 kat arttığı tespit edilmiştir.⁴⁰

Patogeneizde özellikle hiperinsülineminin rolü olduğu öne sürülmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi farklı yöntemlerle (açlık, açlık-olmayan, glukoz yüklemesi sonrası, proinsülin, C-peptid) ölçülebilmektedir. Kadınlarda yapılan prospektif



ŞEKİL 2: Obezite, Metabolik Sendrom, Meme Kanseri ilişkisi (31 nolu kaynaktan esinlenilerek Türkçeleştirilmiştir) SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin.

bir çalışmada C-peptid düzeyleri dört kate-
goride incelenmiş ve en yüksek dördlük kı-
sımda yer alanların kolorektal kanser riski
üç kat fazla saptanmıştır.⁴⁰ C-peptid seviye-
si en yüksek grupta yer alan erkeklerde, en
düşük C-peptid grubuna göre kolorektal
kanseri için VKİ ve egzersiz için kontrol
edildikten sonra 2,7 kat daha yüksek bulun-
muştur.⁴²

Kolorektal kanser riski ile leptin, adipo-
nektin ilişkisinin araştırıldığı çalışma so-
nuçları ise çelişkilidir.⁴⁰

Metabolik Sendrom ve Prostat Kanseri

Metabolik sendrom, iki durumu ilişkilendi-
ren verilerin azlığına rağmen, prostat kan-
seri etiolojisinde yeni ortaya çıkan hipo-
tezlerden biridir. Üç prospektif çalışmadan
ikisinde MetS ile prostat kanseri arasında
istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tes-
pit edilirken^{43,44} Amerika'dan 6.429 kon-
trol, 385 vakanın değerlendirildiği bir araş-
tırmada MetS olan hastalarda prostat kan-
seri için %23'lük risk azalması bulunmuş-
tur.⁴⁵ Bu konuda yapılacak daha ileri çalış-
malara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1595-607
2. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999;34:320-5
3. Hamet P. Cancer and hypertension. An resolved issue. *Hypertension* 1996;28:321-4
4. El-Serag H, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462-7
5. Davilla JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag H. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case-control study. *Gut* 2005;54(4):533-9
6. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38
7. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008;44:293-7
8. Pollak MN, Chapman JW, Shepherd L, et al. Insulin resistance, estimated by serum C-peptide level, is associated with reduced event-free survival for postmenopausal women in NCIC CTG MA. 14 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2006;24:254
9. Yu R, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl cancer Inst* 2000; 92:1472-89
10. Pollak MN. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance and neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2007;86(suppl):820S-25
11. Cheng I, Stram DO, Penney KL, et al. Common genetic variation in IGF1 and prostate cancer risk in the Multiethnic Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jan 18;98(2):123-3
12. Diorio C, Pollak M, Bryne C, et al. Insulin-like growth factor-I, IGF-binding-protein-3, and mammography breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1065-73
13. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2007 86:867S-871S
14. Diana Barb, Catherine J Williams, Anke K Neuwirth, and Christos S Mantzoros Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007 86: 858S-866S
15. Kubato N, Terauchi Y, Yamauchi Y, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6
16. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1102-7
17. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1160-3
18. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, et al. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1688-94
19. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors

- and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723-32
20. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated-receptor-. *Diabetes* 2006;55:2562-70
 21. Sinagra D, Amato C, Scarpilta AM, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2002 Mar-Jun;6(2-3):55-9
 22. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer.* 2006 Jul 1;119(1):236-8
 23. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86(suppl):823S-35S
 24. Goodman MT, Cologne JB, Moriwaki H, Vath M, Mabuchi K. Risk factors for primary breast cancer in Japan: 8-year follow-up of atomic bomb survivors. *Prev Med* 1997;26:144-53
 25. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes. *Int J Cancer* 1997;71:360-3
 26. Wideroff L, Gridley G, Møller M, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1360-5
 27. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:1752-8
 28. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293:194-202
 29. Kaaks R, Van Noord PA, Den Tonkealer I, et al. Breast cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort. In *J Cancer* 1998; 76:647-51
 30. Huang Z, Willett WC, Colditz GA, et al. Waist circumference, waist-hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:1316-24
 31. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev.* 2007;Sep;8(5):395-408
 32. Han C, Zhang HT, Du L, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine.* 2005; Feb; 26(1):19-24
 33. Kang JH, Lee YY, Yu BY, et al. Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell. *Arch Pharm Res* 2005;28:1263-9
 34. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-616
 35. Beaulieu LM, Whitley BR, Wiesner TF, et al. Breast cancer and metabolic syndrome linked through the plasminogen activator inhibitor-1 cycle. *Bioessays.* 2007; Oct; 29(10): 1029-38. Review
 36. Trevisan, Liu J, Muti P, et al. Insulin resistance and colorectal cancer mortality. Risk Factors and Life expectancy Research Group. *Cancer Epidemiology Biomarkers.* 2001; 10:937-941
 37. Ahmed RL, Schmitz KH; Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006;107:28-36
 38. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the EPIC. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920-31
 39. Wang YY, Lin SY, Lai WA, Liu P, Sheu WH. Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J Gastroenterol hepatol* 2005; 20:1410-5
 40. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review *Am J Clin Nutr* 2007;86(suppl):836S-42S
 41. Kaaks R, Toinolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin like growth factor (IGF-I), IGF-I binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1592-60
 42. Ma J, Giovannucci E, Pollak MN, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer riskmen. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:546-53

43. Lundhaheim L, Wisloff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol* 2006;164:769-74
44. Laukkanen JA, laaksonen DE, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and risk of prostate cancer in finnish men: a population based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1646-50
45. Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164:1094-102

METABOLİK SENDROM

TEDAVİSİNDE BESLENMENİN YERİ

Dr. M. Emel Tüfekçi Alphan

GİRİŞ

Metabolik sendromun primer tedavisi, kilo kaybı, fiziksel aktivitenin artırılması gibi hayat tarzı değişikliği ile birlikte antiaterojenik diyetdir.¹⁻⁴ Fakat, bu durum ilerlese, bireysel risk faktörlerine göre ilaç tedavisi de gerekli olabilir. Metabolik sendromun tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, MetS tanısı konmuş hastaların %84,9'unun kilo vermediği, %66,4'ünün sigara, %6,8'inin alkol kullandığı, %38,4'ünün tuz kısıtlaması yapmadığı, sadece %2,1'inin diyetlerinde yeterli miktarlarda potasyum, kalsiyum ve magnezyum aldıkları, %84,2'sinin diyetlerinde doymuş yağ ve kolesterol kısıtlaması yapmadığı, %91,8'inin fiziksel aktivite yapmadığı belirlenmiştir. Bu durum, yaşam tarzı değişikliği konusunda hastaların uygulamalarını kolaylaştıracak bir strateji geliştirilmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur.⁵ Diyabet Koruma Programı Çalışması'nda (Diabetes Prevention Program-DPP), araştırmacılar, hayat tarzı değişikliklerinin diyabet riskini %58 oranında azalttığını, yaşam tarzı değişikliklerinin, metformin tedavisine göre, metabolik sendrom prevalansını daha fazla azalttığını buldular.⁶ Yaşam tarzı değişikliği konusunda bir yıl boyunca diyetisyenler tarafından takip edilen tip 2 diyabetlilerde yapılan uluslararası bir çalışmanın Türkiye ayağında ise, hastaların ae-

robik aktiviteye katılımı, aktivite için besin-ilaç değişimi, zamanında yemek yeme, öğün planlama, besin etiketlerini okuma, besin-ilaç etkileşimi, sağlıklı yemek pişirme, hiperglisemi ve hipoglisemi yönetimi, hastalıklı günlerin yönetimi ve restoran menüsünden seçim gibi davranışlarında anlamlı ve olumlu değişiklikler kaydedilmiştir.⁷ Bu bulgular, metabolik sendrom tedavisinde de obezite ve diyabet tedavisinde olduğu gibi multidisipliner bir yaklaşımla daha başarılı olunacağını göstermesi açısından önemlidir.

Yapılan prospektif bir çalışmada (The Atherosclerosis Risk in Communities Study-ARIC) batı diyet modelinde tüketilen kırmızı et ve kızartılmış besinler metabolik sendrom insidensine katkıda bulunurken, süt ürünleri tüketiminin ($p = 0.006$) metabolik sendromdan koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Kırmızı etin ($p < 0.001$) ve kızartılmış besinlerin ($p = 0.02$) (%25 oranında), metabolik sendrom insidensini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur. Bu çalışmada, ilginç olan bulgu, diyet soda tüketiminin ($p < 0.001$) metabolik sendromu %36 oranında artırmış olmasıdır. Aynı çalışmada, tam tahıl, rafine tahıl, sebze-meyve, sert kabuklu meyve, kahve veya şekerli içecek tüketimi ile metabolik sendrom insidansı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.⁸ Yapılan başka bir çalışmada, sebze-meyve ve

balığın daha fazla, kırmızı et ve kırmızı et ile hazırlanmış et ürünlerinin daha az tüketilmesi durumunda venöz tromboembolizm insidansının daha az olduğu bulunmuştur.⁹ Literatürde yer alan sekiz çalışmanın değerlendirilmesinin yapıldığı bir derlemede ise, metabolik sendromun tedavisi için herkese uygun olan bir diyetin olmadığı ve rafine karbonhidratı az, posa içeriği yüksek, ılımlı miktarlarda yağ (çoğu doymamış yağ) ve ağırlıklı olarak bitkisel protein içeren Akdeniz tarzı diyetin metabolik sendromun tedavisinde en fazla etkili olduğu belirlenmiştir.¹⁰

METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE BESLENME

Kilo Kaybı

Kilo kaybı, Metabolik Sendromu ve abdominal obezitesi olan kişilerde tedavinin ilk seçeneğidir. Kilo kaybı ve ağırlığın korunması; enerji alımının kısıtlanması, fiziksel aktivitenin artırılması ve davranış değiştirme prensiplerinin hayata geçirilmesi ile mümkün olabilir. Kilo kaybının, 6-12 aylık bir süre içinde kişinin başlangıç ağırlığının %7-10'unu geçmemesi gerekir. Kilo kaybı için gerekli olan, enerji açığının bir kısmının, fiziksel aktivitenin artırılması ile sağlanmasıdır. Önerilen miktardaki kilo kaybı ile metabolik risk faktörlerinin hepsi veya pek çoğu azaltılır. Kilo kaybının korunmasında en önemli nokta; uzun süreli takip ve izlemdir. Şu andaki bilgilere göre, kilo verdirici ilaçların obezitenin tedavisindeki etkisi oldukça düşüktür. Bununla birlikte, ilaçlar, bazı hastaların kilo vermesinde yardımcı olabilir.^{1,2,11-13}

Bilimsel ve doğru beslenmenin genel ilkeleri kısaca aşağıda belirtilmiştir.¹¹⁻¹⁴

Enerji: Kişinin günlük enerji alımı, haftada 0,5-1 kg ağırlık kaybını sağlayacak şekilde azaltılmalıdır. Temel ilke, kişiye, harcadığından daha az enerji verilmesidir. Verile-

cek enerjinin bazal metabolizmanın altında olmamasına dikkat edilmelidir. Çok düşük kalorili diyetlerle, başlangıçta kilo verilir, fakat bu diyetler yaşam tarzı değişikliği oluşturmadığı gibi, bırakıldığında çok hızlı kilo alınmasına neden olur. Ayrıca bu tür diyetlerle yağ dokusundan daha çok, kas dokusunda kayıplar olur. Enerji yoğunluğu düşük olan besinlerin seçilmesi zayıflamaya destek olur. Diyetin enerji yoğunluğu (kalori/gram); alkol haricindeki, tüketilen bütün besinlerin ve kalorili içeceklerin yenilebilir ağırlıklarının, besinin toplam enerjisine bölünmesiyle elde edilen değerdir¹⁵ (enerji yoğunluğu ile ilgili ileride detaylı bilgi verilecektir).

Beslenme Tedavisinde Besin Öğeleri

Hastaların metabolik profiline ve metabolik yanıtlarına göre, diyetle alınan makro besin öğelerinde esneklik yapılabilir. Karbonhidratlar ve yağların tipleri önemlidir. Trans yağlar ve doymuş yağlar mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır. Şeker azaltılmalı, rafine edilmemiş ve işlenmemiş, posası yüksek ve düşük glisemik indeksli karbonhidratlar tercih edilmelidir. Enerji ve toplam yağın azaltılması ve tekli doymamış yağ asitlerinin, rafine karbonhidratlar ve doymuş yağların yerine konulması en iyi seçeneklerdir. Tamamen besinlerden sağlanan, Vitamin D, kalsiyum, magnezyum ve potasyum gibi mikro besin öğeleri, metabolik sendrom için çok yararlıdır. Aşırı sodyum alımından sakınmak ve öğün atlamaktan kaçınmak gerekir.¹⁶ 45 yaş üstü kardiyovasküler hastalığı, kanser veya diyabeti olmayan, menopoza sonrası hormon replasman tedavisi almayan 10.066 kadın üzerinde yapılan "Kadın Sağlığı Çalışması"nda kalsiyum preparatı ve süt ve ürünlerini daha fazla kullanan kadınlarda metabolik sendrom prevalansının düşük olduğu bulunmuştur. Vitamin D alımı ile metabolik sendrom arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.¹⁷

Protein: Enerjinin %15'i proteinden sağlanmalı ve kaliteli protein kaynakları ile birlikte bitkisel proteine de ağırlık verilmelidir. Proteinli besinler tokluk hissi vermeleri nedeniyle zayıflama diyetlerinde etkilidirler. Fakat, proteinli besinlerin aynı zamanda doymuş yağdan da zengin olduğu ve total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliseridler üzerine olumsuz etkisinin olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Yağ: Günlük enerjinin %25-35'i yağlardan sağlanmalıdır. Yağlı besinler de proteinli besinler gibi tokluk hissi verirler, ayrıca yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri) vücutta kullanımını da sağladıkları için, diyetin yağ miktarı çok fazla azaltılmamalıdır. Alınan yağın < %7'sinin doymuş yağlardan, %15-20'sinin tekli doymuş yağlardan ve < %10'unun çoklu doymuş yağ asitlerinden gelmesi gerekir. Bunu sağlamak için katı yağların diyetten çıkarılması, zeytinyağı veya fındık yağının ve ayçiçek yağı vb. sıvı yağların yemek yapımında kullanılması gerekir. Yemek yapımında kullanılacak diğer bir seçenek de kanola yağıdır. Trans yağ asitleri de enerjinin %2-3'ünü geçmemelidir.

Karbonhidrat: Günlük enerjinin %45-55'i karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Hastanın trigliseridlerinin yüksek olması, karbonhidratın bu düzeyde verilmesini gerektirir. Şeker vb. basit karbonhidratların azaltılması, yerine çözünebilir posa ve çözünemez posa da içeren sebze, meyve, kurubaklagiller ve tam tahıllı ürünlerin kullanılması gerekir. Posa besinlerin kullanılması, tokluk hissini vermeleri açısından da önemlidir. Posa ile birlikte yeterli su içilmesi çok önemlidir. Vücuttaki metabolizma artıklarının atılabilmesi için yeterli miktarda sıvı alınması gereklidir. Yemek öncesi ve yemekle birlikte alınan sıvılar mide dolgunluğunu ve dolayısıyla tokluk hissini arttırırlar ve konstipasyonun önlenmesi için de gereklidirler.¹²⁻¹⁴ Günlük posa miktarı 30-35

gram olmalıdır. Düşük karbonhidratlı diyetlerin, obezitenin tedavisindeki uzun süreli etkileri bilinmediğinden, verilecek karbonhidratın 130 gram/gün'ün altına düşürülmemesi gereklidir. Glisemik İndeksi ve Glisemik Yükü düşük olan besinlerin seçimi önemlidir.^{1,14}

Vitamin ve Mineraller: Enerjisi kısıtlanmış diyetlerde vitamin ve mineral yetersizliği söz konusu değildir, bu yüzden supplement olarak verilmeleri gerekmez. Çok düşük enerjili diyetlerde vitamin ve mineral yetersizlikleri (örneğin B-grubu vitaminler, demir, kalsiyum) görülebilir. Yapılan bir çalışmada magnezyumdan zengin bir diyetin, kardiyometabolik sağlığı olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmiştir.¹⁸

Alkol: Eğer zayıflamak isteyen kişi alkol alışkanlığından vazgeçemiyorsa, az miktarda alkol almasına izin verilebilir. Ancak, alınan alkolün enerji değerinin hesaplanıp, günlük enerjiden çıkarılması gereklidir. Kadınlar için en fazla günde bir kez, erkekler için de günde iki kez 15 gram alkol içeren alkollü içecek tüketilmesinin zararlı olmadığına dair bilgiler vardır. Bu miktarlarda alınan alkolün kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ileri sürülmüştür. Az miktarda alınan alkolün koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkisinin yaklaşık %50'si, HDL-Kolesterolü yükseltmesine bağlanmıştır.^{14,19} Yapılan bir çalışmada kırmızı şarabın, oksidatif stresi azaltarak antioksidan durumu artırdığı belirlenmiştir.²⁰ Aşırı miktarlarda ve düzenli olarak alınan alkollü içeceklerin kan basıncını yükseltebileceği ve ayrıca, siroz, felç, pankreatit gibi önemli hastalıkların oluşum nedeni olduğu da unutulmamalıdır.^{14,19}

Tuz: Hipertansiyonu ve ödemi bulunan kişilerde tuz kısıtlanmalıdır. Tuz içeriği yüksek salamurla besinler, turşular, zeytin, hazır çorba ve bulyonlar önerilmemeli, DASH diyeti de uygulanmalıdır.²¹ Sodaların da

sodyum içeriği dikkate alınmalı, soda içimi kısıtlanmalıdır.⁸

Öğün Düzeni: Diyetin az ve sık aralıklarla tüketilmesi (4-6 öğün) çok önemlidir. Metabolizmayı hızlandıran bu uygulama ile; hastanın gereğinden fazla yemek yemesi, diyetin dışına çıkması ve acıkması önlenmiş olur.^{12,13}

Metabolik Sendroma fiziksel aktivitenin etkisi: İnsülin direnci geriye döndürülebilir mi? Fiziksel aktivite ve kilo kaybı ile, insülin duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Kilo kaybı ve daha fazla fiziksel aktivite, tip 2 diyabetin gelişme riskini azaltmaktadır. Diyabet Koruma Programı (Diabetes Prevention Program-DPP), çalışması, kilo kaybı ve sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin yararlarını ortaya çıkaran önemli bir çalışmadır. 2001 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından, DPP çerçevesinde, pre-diyabetli hafif şişman kişileri tip 2 diyabetten korumanın yollarını bulmak için bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet riskini %58 oranında azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca, pre-diyabeti olan pek çok kişinin kan şekerlerinin normale döndüğü bulunmuştur. İnsülin direncinin ve pre-diyabetin tedavisinde temel hedef, vücudun insülini kullanmayı yeniden öğrenmesini sağlamaktır. Fiziksel aktivite, kas hücrelerinin enerjiye ihtiyacı olmasından dolayı kan şekerini kullanmasına yardım eder. Egzersiz, bu hücrelerin insüline daha fazla duyarlı olmasını sağlar. DPP'de, düşük yağlı, düşük kalorili diyet uygulanmış, ayrıca, haftada beş kez, 30 dakika süreyle tempolu yürüyüşle ve bisikletle aktivitelerini arttıran insanlarda, diyabetin gelişme riski, düzenli egzersiz yapmayan kişilere göre daha düşük bulunmuştur.⁶

ANTİHİPERLİPİDEMİK BESLENME FAKTÖRLERİ

Diyet Posasının Etkisi

Metabolik sendrom tedavisinde posanın yüksek alınması gerekir. Posalı besinler, çok çiğnemeyi gerektirdiğinden yemek yeme zamanını uzatırlar, midedeki sindirimi ve midenin boşalma hızını yavaşlatarak tokluk hissini artırır. Böylece posa, ağırlık kaybedilmesine de yardımcı olur. Ayrıca posa, feçes hacmini artırarak barsak hareketlerini ve barsaktan geçişi hızlandırır. Çözünebilir posanın, kan yağlarının düşürülmesinde ve kan şekerinin regülasyonunda önemli işlevleri vardır.¹²⁻¹⁴ Çözünebilir posanın pek çok çeşidi, iştah, vücut ağırlığı ve kan kolesterol seviyeleri üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle metabolik sendromu olan kişilerde yararlı olabilir.²² Diyet posasının komponentleri ile ilgili olarak yapılan araştırmaların değerlendirmeleri, yulaftaki çözünebilir posa fraksiyonlarından birisi olan beta-glukanın keşfine olanak vermiştir. Beta glukanın kolesterolü düşürdüğü, postprandiyal kan şekerini azalttığı, iştahı baskıladığı ve tokluk hissini artırdığı gösterilmiştir.²³⁻²⁵ Beta-glukan içeren glukokolloidlerin, gastrik boşalmadaki gecikmeyi düzenleyen fizikokimyasal özellikler içermesinden dolayı,²⁶ glukoz ve yağ formları içinde bulunan ve intrinsik metabolik etkileri (IMEF) de olan spesifik makronutrientlerin emilimlerini engeller veya geciktirir. IMEF, propiyonik, aseto asetik asit ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin kolondaki fermentasyonları sonucunda oluşur. Bunlardan birisi olan propionik asit, karaciğerin portal sirkülasyonuna girebilir ve kolesterol yolağının anahtar enzimi olan hidroksimetil-glutaril koenzim A (HMG CoA) aktivitesini bloke ederek kolesterol sentezini engelleyebilir.^{23,26} Pektin ve guar gum gibi diğer çözünebilir posalar, postprandial kan şekeri yanıtlarını azaltırlar.²⁷

TABLO 1: Besinlerin glisemik indekslerine göre sınıflandırılması.²⁸

BESİNLER	Gİ DÜZEYİ
Gİ: 55 altında ise	DÜŞÜK Gİ'li besin
Gİ: 55-70 ise	ORTA Gİ'li besin
Gİ: 70'in üzerinde ise	YÜKSEK Gİ'li besin

Glisemik İndeks: Metabolik sendrom tedavisinde yararlı olabilecek diyet önerilerinden birisi de besinlerin glisemik indeksi ve glisemik yüküdür.^{1,14} Bütün karbonhidratlar kan şekeri üzerinde aynı etkiyi göstermezler. Her besinin, yemek sonrası kan şekerini yükseltme etkileri farklıdır. Basit şekerlerin, pankreastan insülin sekresyonuna neden olarak kan şekerlerini hızla yükseltmesi beklenir. Bu besinler, “Glisemik İndeksi” (Gİ) yüksek olan besinlerdir. Glisemik indeks (Gİ), referans seçilen bir besine (örneğin: glukoz veya ekmek) göre, test edilecek besinin, glisemi düzeyine etkisinin hesaplanmasıdır.

$$GI = \frac{\text{Test edilen besinin glisemide yaptığı artış}}{\text{Glukoz veya beyaz ekmeğin glisemide yaptığı artış}} \times 100$$

Glisemik İndeksi değerlendirmek için izlenen yol şöyledir: Sağlıklı kişilere belirli miktarda karbonhidrat (50 gram) içeren besin verilir ve iki saat süresince bakılan kan şekerlerinden elde edilen eğrinin altındaki alan ölçülür. Genellikle beyaz ekmek referans besin (Gİ=100) olarak kabul edilir ve glisemik indeks ölçülecek besin, bu değerle karşılaştırılır. Referans besin olarak, glukozun kabul edildiği çalışmalar da vardır. Glisemik İndeksi etkileyen pek çok faktör vardır (Tablo 2). Yemeklerin pişme süreleri, yemeğin içerdiği karbonhidratın cinsi, yağlar ve proteinlerle birlikte besinlerin alınması, midenin boşalma süresi, bir önceki öğünün içeriği vb. gibi faktörler glisemik indeks etkiler. Örneğin; patates püresinin,

TABLO 2: Besinlerin glisemik cevabını etkileyen faktörler.^{14, 28}

Karbonhidrat miktarı,
Şekerin tipi (glukoz, fruktoz, sukroz, laktoz),
Niştanın cinsi (amilaz, amilopektin, dirençli nişasta),
Besinin hazırlanması ve pişirilmesi (niştanın jelatine olma derecesi, parça büyüklüğü, hücre yapısı),
Besinlerin içerdiği diğer besin öğeleri (yağ ve yavaş sindirilen tabii öğeler-pektin, fitat, tanen ve nişasta-protein ve nişasta-lipid kombinasyonları),
Preprandial glukoz konsantrasyonları,
Glukoz intoleransının ciddiyeti,
Önceki öğünün içeriği,
Karbonhidratların gecikmiş etkisi

soğumuş haşlanmış patatese veya etle birlikte pişirilen doğranmış patatese göre glisemik indeksi yüksektir.^{14, 28} Burada, karışık (çeşitli) beslenmenin önemini yeniden vurgulamak gerekir. Gİ'si yüksek olan bir besin, ara öğün yerine, ana öğünde alınırsa, ana öğünde bulunan diğer besinlerle birlikte oluşan karışım (protein, yağ ve posa içeren besinlerin karışımı) kan şekerini çok fazla yükseltmez.^{29,30} Genellikle posalı besinlerin glisemik indeksleri düşüktür. Kurufasulye, nohut, mercimek, bulgur, kepekli ekmek, elma, armut, portakal gibi besinlerin glisemik indeksleri düşük; beyaz ekmek, patates, pirinç, havuç, muz, kavun ve üzümün glisemik indeksleri ise yüksektir. Kurutulmuş meyvelerin de Gİ'leri yüksektir.

Bazı çalışmalar, Gİ'si düşük besinlerle beslenen kişilerin, Gİ'si yüksek beslenmeye göre, daha fazla kilo verdiklerini ve daha fazla yağ kaybettiklerini ortaya koymuştur.^{28,30} Glisemik indeks (Gİ) ve glisemik yükü (GY) yüksek besinler, kan şekeri ve insülin düzeylerini arttırarak, kan basıncının ve kan lipidlerinin yükselmesine neden olurlar. Bu yüzden, Gİ ve GY'si yüksek olan besinlerin metabolik sendrom ve kalp hastalığı riskini arttırdıklarına inanılır.³¹ NHA-

NES III çalışmasında Gİ ve GY'si yüksek beslenenlerin HDL'lerinin düşük olduğu da belirlenmiştir.³² Ayrıca, bir çalışmada, düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı bir diyetle Gİ ve GY'si düşük besinler yer aldığı, trigliseridlerde %15-25 oranında düşüşler olduğu rapor edilmiştir.³³ Özet olarak; glisemik indeksi düşük olan besinler, kan şekeriindeki yükselmeleri ve düşmeleri önleyebilir. Egzersiz veya fiziksel aktivite sırasında, performansı artırabilirler. Özellikle tip 2 diyabetlilerde, kan basıncının ve kan yağlarının yükselmesi engellenebilir. Glisemik İndeksi yüksek olan besinler ise, kan şekeri yükseltebilirler, vücutta yağların depolanmasını kolaylaştırabilirler.^{14, 28-31}

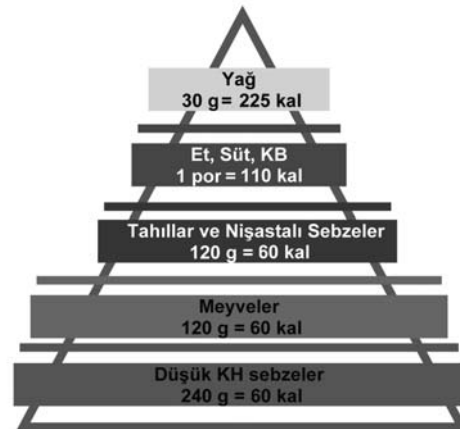
Glisemik Yük (GY): Karbonhidrat içeren bir besinin yenilen miktarının kan şekeri etkisidir. Bir besinin glisemik indeksinin dışında o besinin glisemik yükünün belirlenmesi son derece önemlidir. Genel olarak posa içeriği yüksek olan besinlerin Gİ ve GY'si düşüktür. Bir besinin glisemik indeksi yüksek olsa bile tüketilen miktarı az olduğunda glisemik yükü düşük olabilir. 50 gram karbonhidrat içeren sekiz adet havucun Gİ'si yüksek olmasına rağmen, 7 gram KH içeren bir adet havuç yenildiğinde oluşan GY düşüktür. Dondurmanın Gİ'si düşük olmasına rağmen, fazla tüketildiğinde GY artar. GY'nin hesaplanmasında glukoz referans olarak alındığında; bulunan Gİ değeri sindirilebilen karbonhidrat miktarı ile çarpılarak 100'e bölünür.^{1,14,28,29} GY, < 10 ise, o besinin glisemik yükü düşük, GY, > 20 ise besinin glisemik yükü yüksektir.

$$GY = Gİ \times \text{Sindirilebilen KH} / 100$$

Yetişkinler İçin Sağlıklı Beslenmede Bir Öğünün GY'si 50'yi Geçmemelidir

Glisemik yükü yüksek besinlerle beslenen kilolu kişilerde metabolik sendrom belirtileri daha belirgindir. Glisemik yükü düşük diyetle kilo kaybı ile metabolik sendrom göstergelerinde iyileşmeler sağlanabilir. Bir çalışmada, düşük yağlı diyet yapan obez kişiler, düşük glisemik yüklü diyet yapan obezlerle karşılaştırıldığında; benzer vücut bileşimlerine rağmen düşük glisemik indeksli diyet yapanlarda daha az insülin direnci, daha düşük serum trigliserid, CRP düzeyleri ve kan basıncı ölçümleriyle düşük yağlı diyet yapan gruptan anlamlı bir farklılık göstermişlerdir.³⁴

Besinlerin Enerji Yoğunluğu: Besinlerin enerji yoğunluğunun Amerikalılarda insülin seviyelerini yükselterek Metabolik Sendrom riskini artıran bağımsız bir gösterge olduğu belirlenmiştir.³⁵ Diyetin enerji yoğunluğu (kalori/gram); alkol haricindeki tüketilen bütün besinlerin ve kalorili içeceklerin yenilebilir ağırlıklarının, besinin toplam enerjisine bölünmesiyle elde edilen değerdir. Kısaca; yenilen besinin miktarı ile kalorisi arasındaki ilişkidir (yenilen besinin her gramının kalorisi). Bütün besinler enerji yoğunluklarına göre değerlendirildiklerinde; aşağıdaki dört kategoriye girer.^{15,36} Mayo Klinik tarafından hazırlanan enerji yoğunluğu besin piramidi Şekil 1'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1: Enerji yoğunluğu besin piramidi (Mayo Klinik).

1. **Yüksek- enerji- yoğunluklu besinler:** 4-9 kalori/gram. (Örn., bisküviler, krakerler, tereyağı, ceviz, fındık, fıstık vb. yağlı et ve ürünleri, yağlı besinler)
2. **Orta- enerji- yoğunluklu besinler:** 1,5-4 kalori/gram. (Örn., etlerin çoğu, peynirler, yüksek yağlı karışık yemekler, salata sosları, bazı atıştırmalıklar, kurutulmuş meyveler)
3. **Düşük- enerji- yoğunluklu besinler:** 0,6-1,5 kalori/gram. (Örn., pişmiş tahıllar, düşük yağlı sütle yenilen kahvaltılık tahıllar, düşük yağlı etler, kurubaklagiller ve salatalar)
4. **Çok düşük enerji yoğunluklu besinler:** > 0,6 kalori/gram. (Örn.; taze meyve ve sebzelerin çoğu, yağsız yoğurt, yağsız etsuyu/balık suyundan yapılmış çorbalar)

Yapılan bir çalışmada; sabahları enerji yoğunluğu düşük besin tüketiminin doygunluk sağladığı ve günün kalan kısmında tüketilen besin miktarının azaldığı ve günün herhangi bir zamanında enerji yoğunluğu düşük besin tüketimi ile gün boyunca alınan besin miktarının azaldığı belirlenmiştir. Geceleri geç saatlerde yenilen yemekler, daha önce yenilenlere ilave olacağından, gün boyunca alınan besin miktarının artmasına neden olmuştur. Modern yaşamın gereği olarak, geç saatlere kadar uyanık kalan kişiler, geceleri yemek yerler. Doygunluk mekanizmasının zayıf olduğu, gece yemekleri, obeziteyi artırmış olabilir.³⁷

Kilo Yönetiminde Volüm, Yoğunluk ve Kalori: Doygun hissetmek, yemeyi durdurmak için bir nedendir. Volüm, doygunluğu etkiler. Düşük enerji yoğunluklu besinler, aynı volümdeki yüksek enerji yoğunluklu besinlerden daha az kalori içerirler. Düşük enerji yoğunluklu besinleri yiyen kişiler, daha az kalori alırlar ve kendilerini tok hissederler. Su ve posa, volümü ve enerji yoğunluğunu düşürür. Meyve ve sebzeler, yüksek posa ve su içerdikleri için, göreceli olarak kalorileri ve enerji yoğunlukları da düşük-

tür. Sonuç olarak: Meyve ve sebzeler, kilo yönetimi programlarındaki yüksek enerji yoğunluklu besinlerin yerine konulabilir.³⁶

Yağ, Kolesterol, Yağ Asitleri: Kandaki kolesterol düzeyi, besinlerle aldığımız yağların tür ve miktarlarından etkilenir. Diyetle çok miktarda alınan doymuş yağ asitlerinin kandaki kolesterolü yükseltici, doymamış yağ asitlerinin ise kandaki kolesterolü düşürücü etkisi olduğu bilinir. Kolesterol; kanda, yağ ve proteinden oluşan lipoproteinlerle taşınır. Lipoproteinler birkaç çeşittir. Fakat özellikle ikisi kalp-damar hastalıkları açısından önemlidir. Bu lipoproteinler, düşük yoğunluklu (LDL-Low Density Lipoprotein) ve yüksek yoğunluklu (HDL-High Density Lipo-protein) lipoproteinlerdir.³⁸⁻⁴¹ Kolesterolün kanda yükselmesi, atardamar duvarında birikerek, kalbe kan taşıyan damarların tıkanmasına yol açar. Total kolesterol seviyesinin yükselmesi, kalp krizi ve felç gibi kalp-damar hastalıklarına yakalanma riskini artırır. Sağlıklı insanlardaki total kolesterol miktarının 200 miligramı aşmaması gerekir.^{1,4,40,41} Tip 2 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada, doymuş yağ asidi yüksek olan bir diyetle karşılaştırıldığında; tekli doymamış yağ asidi içeriği yüksek bir diyetin, postprandial küçük VLDL trigliseridleri düşürdüğü ve adipoz dokudaki lipolitik enzimleri değiştirdiği bulunmuştur.⁴² Yapılan başka bir çalışmada, diyetlerinde doymuş yağlardan zengin süt ve türevleri ve görünür yağ olarak tereyağı kullananların koronerlerinde (böyle bir diyet: Miristik, palmitik ve stearik asit yönünden zengindir), aterosklerozun hızlandığı gözlenmiştir. Bu yağ asitlerinden sınırlı diyet alanlarda ise koroner lezyonun sabitleştiği ve ilerlemenin olmadığı belirlenmiştir.⁴⁰ Doymuş yağ asidi içeren besinler, hayvansal besinlerin bünyesinde bulunan yağlar ve tereyağı, kuyruk yağı, iç yağı gibi katı yağlardır, fazla miktarda tüketilmeleri, kolesterolün yükselmesine ve kalp-damar

hastalığı riskine yol açabilir. Tekli doymamış yağ asidi, zeytin, zeytinyağı, fındık, fındık yağı ve balıkta, çoklu doymamış yağ asitlerinden omega-6, bitkiler ve bitkisel yağlarda, omega-3, yeşil bitkilerde, balık ve balık yağında bulunur ve kalp sağlığı için bu besinlerin yenilmesi gerekir.^{1-4,40,43,44}

LDL kolesterol, kandaki düşük yoğunluklu lipoproteinlere bağlı olarak taşınan kolesteroldür. Kalp-damar hastalığı olanlarda çoğunlukla, kandaki LDL'nin yüksek olduğu gösterilmektedir. LDL yüksekliği, damar duvarlarında kolesterolün birikmesine yol açar. Sağlıklı bir insanın kanındaki LDL kolesterol miktarının 70-100 mg/dl olması gerekir. HDL kolesterol ise, yüksek yoğunluklu lipoproteinlere bağlı olarak taşınan kolesteroldür. HDL kolesterol, kandaki fazla kolesterolü toplayarak, parçalanmak üzere karaciğere taşıyarak safra ve benzeri ürünlere yıkılmasını sağlar. HDL-kolesterolün kanda yükselmesi, atardamarlarda biriken kolesterolün temizlenmesine yardım ettiği için, kalp-damar hastalığı riskini azaltır. Sağlıklı bir insanda HDL-kolesterol kanda erkeklerde 45 mg/dl kadınlar da 55 mg/dl ve daha yüksek olmalıdır. Balık eti ve balık yağı, HDL'nin yükselmesine neden olur. Temel besinleri balık olan Eskimolar ve Japonlarda, balığın içerdiği Omega-3 yağ asitlerinden dolayı, kalp-damar hastalıkları ve yüksek tansiyon son derece azdır.^{1-4,40,41,43}

Trans Yağ Asitleri; Bir yağ asidi türüdür ve hidrojenasyon işlemleri sırasında oluşur. Ayrıca bazı besinlerde doğal olarak bulunmakla birlikte, diyetle yer alanın büyük bölümü hidrojene yağlardan gelir. Hidrojenle doyurulmuş katı yağların bileşimindeki yağ asitlerinin yapıları değişir ve trans yağ asitleri olarak adlandırılırlar.

Doymamış yağlar oda sıcaklığında daha dayanıklı ve katı formda bulunmaları için hidrojenle doyurulurlar. Doymamış yağların hidrojenizasyonu, kimyasal yolla sıvı

yağların hidrojenle doyurularak, raf ömrü daha uzun olan margarin elde edilme işlemidir. Trans yağ asitleri, çoğunlukla hidrojene bitkisel yağlar içinde bulunmakla birlikte, doğal olarak; sığır, koyun, domuz etleri ile tereyağı ve süt içerisinde bulunur. Sığır ve koyunlardaki doymamış yağların hidrojenizasyonu, anaerobik fermentasyonla oluşur.^{1-4, 43,44}

Son yıllarda trans yağ asitlerinin kan kolesterolü üzerine etkileri üzerinde tartışmalar sürmektedir.⁴ Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek miktarlarda alınan trans yağ asitlerinin, membran akışkanlığına potansiyel etkisi nedeniyle, koroner kalp hastalığı, kanser ve diğer kronik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.¹ Trans yağ asitleri, normal yağ asiti metabolizmasını, hücre membranlarındaki elzem yağ asitlerini (Alfa Linoleik Asit ve Linoleik Asit) sıkıştırıp çıkartırlar ve kısa zincirli yağ asitlerini, uzun zincirli yağ asitlerine (DHA) çevirerek bozarlar. Sonunda membranlarda daha az uzun zincirli yağ asitleri kalır. Bu, membranları daha az akışkan yapar, insülin reseptör sayısını ve duyarlılığını azaltır. Bu da daha fazla yağ depolanması demektir. Trans yağ asitleri, insülin direncini ve obeziteyi uyarır.^{1,44} Şu andaki bilgilerimizle, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin fetal beyin ve organ gelişimindeki kritik rolünden dolayı, hidrojene edilmiş yağların tüketimlerinin azaltılması önerilmektedir. Öneriler, günlük yağ alımının enerjinin %30'u civarında tutulması ve doymuş yağ asidi alımına dikkat edilmesi doğrultusundadır.^{1,4,43,44}

Diyetle alınan trans-doymamış yağ asitlerinin LDL kolesterolü yükselttiği, HDL kolesterolü düşürdüğü bildirilmiştir. Bu yağ asitleri, kısmi hidrojene edilmiş bitkisel yağ içeren hazır besinlerde bulunur (örneğin; bisküviler, krakerler, fırınlanmış ürünler, hazır kızartılmış besinlerde ve bazı margarinlerde) Ayrıca, pek çok restoranda ve fast food zincirinde hazırlanan kızartıl-

TABLO 3: Amerikan kalp birliği (AHA) diyet rehberi.⁴³

Sağlıklı Beslenme Modeli	Uygun Beden Ağırlığı
Çeşitli sebze ve meyveler, tahıllar, düşük yağlı veya yağsız süt ürünleri, balık, baklagiller, tavuk, hindi, yağsız etleri içeren bir diyet.	Enerji gereksinimine uygun enerji hesaplanıp, uygun değişikliklerle eğer gerekliyse kilo kaybı sağlanmalı.
İstenilen Kolesterol Profili	İstenilen Kan Basıncı
Doymuş yağ ve kolesterolü sınırlayıp, yerine bitkisel yağlar, balık, baklagiller ve sert kabuklu meyvelerin konulması.	Tuz ve alkolü sınırlayıp, istenilen vücut ağırlığı korunmalı ve sebze, meyve ve az yağlı veya yağsız süt ürünlerine ağırlık verilmeli.

muş besinlerin hazırlanmasında kullanılan yağlarda trans yağ asitleri içeriği çok yüksek olabilir. AHA, en çok hidrojene yağlarda bulunan trans yağ asitlerinin alımının sınırlandırılmasını önermektedir. Gelecekte, besin etiketlerine özellikle “**trans yağ asidi içermez**” ibaresinin yazılmasının gerekli olduğu, bunun tüketicilerin şu andaki alımını önemli ölçüde azaltarak kolesterollerini düşürebileceği belirtilmiştir. Öneriler, günlük yağ alımının enerjinin %30’u civarında tutulması ve doymuş yağ asidi alımına dikkat edilmesi ve trans yağ asitlerinin total enerjinin %2-3’ünü geçmemesi doğrultusundadır.⁴³ Tablo 3’de Amerikan Kalp Birliği’nin önerileri ve Tablo 4’de hipertansiyon için kullanılacak DASH diyeti belirtilmiştir.

Sert Kabuklu Meyveler

Yüksek oranda yağ içeren (%60-70) sert kabuklu meyvelerin içerdiği yağın büyük çoğunluğu oleik asittir. Ayrıca bu besinler, yeterli düzeyde alfa-linoleik asit de içerir. Sert kabuklu meyveler, içerdikleri tekli doymamış yağ asitleri ve lipid olmayan bileşenleri ile kolesterol ve lipoproteinleri düşürücü etkiye sahiptirler.⁴⁵⁻⁴⁷ Sert kabuklu meyveler; karbonhidrat, protein ve yağ ile metabolizmayı düzenleyen B grubu vitaminler yönünden de zengindir. E vitamini; kalp ve diğer kasların sağlığı ve üretim sisteminin normal çalışması için gereklidir ve sert kabuklu meyveler, E vitamini açısından

TABLO 4: Kanıta dayalı beslenme önerileri (DASH diyeti).²¹

Eğer obezite varsa kilo verilmeli. Sağlıklı kiloya ulaşıp hayat boyu korunmalıdır.

Derisiz tavuk, hindi, yağsız et ve yağsız veya düşük yağlı süt ürünleri daha sağlıklı seçeneklerdir.

Özellikle TG yüksekse, balık ve balık yağı tüketimi artırılır.

Sebze ve meyve alımını arttırmak, düşük yağlı süt ve ürünleri ve tuzsuz sert kabuklu meyve tüketiminin artırılması esasına dayanan DASH Diyeti uygulanmalı (böylece lipid düşürücü özelliği olan çözünebilir posa alımı artırılır).

Tuz ve sodyum tüketimi azaltılmalı.

Hastaların bulgularının düzeltilmesi için hastaya beslenme ve hayat tarzı değişikliği önerilmelidir.

Alkol alımı erkeklerde günde iki ölçü, kadınlarda günde bir ölçü ile sınırlandırılmalıdır.

Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi için uygunsa fiziksel aktivite için hasta yöreklendirilmelidir.

Farmakolojik tedavi verilse bile beslenme ile ilgili uyarılar yapılmalıdır.

Doymuş yağ, trans yağ asidi ve kolesterol tüketimi azaltılmalıdır.

Diyetin karbonhidrat, yağ ve protein oranlarında, metabolik parametrelere göre değişiklik yapılmalıdır.

Beslenmede yapılacak değişiklikler, hayat tarzı değişikliğinin diğer komponentleri olan fiziksel aktiviteyi artırmak ve sigarayı bırakmaktan çok daha fazla etkili olabilir.

Diyet kısıtlamaları zayıf yaşlılarda kontrendikedir.

dan çok zengindir. Antioksidan besin ögesi olan sebze, meyveler ve sert kabuklu meyvelerde bulunan tokoferoller, kanser oluşumunu önler.^{47,48} Fındık tüketiminin antioksidan potansiyeli artırdığı, bir çalışmada belirlenmiştir.⁴⁹ Minerallerden kalsiyum, magnezyum, potasyum içeriği yüksek ve sodyumu az olan sert kabuklu meyvelerin, kemik gelişimi ve sağlığı ile kan basıncının düzenlenmesinde büyük önemi vardır. Ayrıca sert kabuklu meyveler, posa ve bitkisel sterollerden zengindir.⁵⁰⁻⁵² Bu besinlerin enerji değerleri yüksek olduğundan et, balık, tavuk, yumurta seçeneği olarak diyetle yer almaları uygun olur.⁵²

Bitkisel Sterol ve Stanol Esterleri

Bitkisel sterollerin yapısı, insan ve hayvandaki kolesterolün yapısına benzer. Bunların doğal olarak ya da hidrojenlendirme sırasında esterleşmiş olanları, bitkisel stanoller olarak bilinir, doğal olarak ağaçlarda ve besin olarak kullanılan yağlı bitkilerde bulunurlar. Sterollerin başlıcaları; sitosterol, kampesterol ve stigmasteroldür. En çok bilinenleri ise, sitostanol ve kampesteroldür. Steroller en çok, ceviz, fındık, badem, fıstık gibi sert kabuklu meyveler ile bunlardan elde edilen yağlarda bulunurlar. Günlük diyetin 200-400 mg civarında bitkisel sterol

sağladığı, vejetaryen diyetlerinde bu miktarın 800 mg'a çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyetle alınan bu miktardaki sterol ve stanol esterlerinin LDL-kolesterolü düşürmede etkili olmadığı ve besinlerin sterol ve stanol esterleri ile zenginleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir.^{53,54} Amerikan Besin ve İlaç Yönetimi (FDA), fonksiyonel besin olarak günde 1,3 gram bitki sterollerinin alınmasının veya 3,4 gram bitki stanollerinin yiyeceklerin içinde günde iki öğünde alınmasının, kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkisi olduğunu bildirmiştir.^{55,56} Kolesterolle olan benzerliğinden dolayı, bitki sterollerini, safra kolesterolü ve diyet kolesterolünün ince barsak lümeninden absorpsiyonunu azaltır (misellerin içine steroller girer) ve karaciğere daha az kolesterol döner. Bu, karaciğerde LDL reseptörlerini aktive ederek, hepatik LDL alımını artırır ve kandaki LDL düşürür.^{54,57} Bir çalışmada, bitki sterol/stanol esterlerinin (2-2,2 g/gün), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı'nın step 1 diyetiyle (%8-10'u doymuş, %12'si tekli doymamış ve %8'i çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşan ve toplam yağdan gelen kalori %28-30) birlikte LDL kolesterolü (%6-15 oranında) düşürerek, tedavi edici rol oynadıkları fakat HDL ve trigliserid üzerine etkili olmadıkları bulun-

TABLO 5: Tedavi edici yaşam tarzı değişikliğinde besin öğeleri kompozisyonu.

Besin Ögesi	Alınması Önerilen
Doymuş yağ	Total kaloringin %7'den azı
PUFA	Total kaloringin %10'undan fazlası
MUFA	Total kaloringin %20'sinden fazlası
Total Yağ	Total kaloringin %25-35 'i
Karbonhidrat	Total kaloringin %45-55'i
Posa	25-35 gram/gün
Protein	Total kaloringin % 15'i
Kolesterol	Günde 200 mg
Total Kalori	İstenilen ağırlığa ulaşmak veya ağırlığı korumak için yeterli enerji dengesi

TABLO 6: Diyetle LDL'nin düşürülmesi.¹

Diyet Bileşeni	Diyetteki Değişiklik	LDL Azalması
Doymuş yağ	< %7 kcal	%8-10
Kolesterol	< 200 mg/gün	%3-5
Kilo kaybı	0,5 kg	%5-8
Çözünebilir posa	5-10 g/gün	%3-5
Sterol/stanol esterleri	2 g/gün	%6-15
Toplam	-	%20-30

muştur.^{53,54} Başka bir çalışmada ailesel hiperlipoproteinemisi olan çocuklarda stanol esterleri ile zenginleştirilmiş diyet, önerilen 1,6 g/gün bitkisel sterol tüketiminin, yan etki olmaksızın LDL-Kolesterolde %10'luk bir ek azalmaya neden olduğu gösterilmiş ve bitkisel sterolle zenginleştirilmiş diyetin, çocuklarda serum kolesterolü tedavisinde kullanılmasının etkili ve emin olabileceği sonucuna varılmıştır.⁵⁸ 2001 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program), ve Amerikan Kalp Birliği (The American Heart Association), koroner kalp hastalığı riskini azaltmak için "tedavi edici yaşam tarzı değişikliği" yaklaşımını önermiştir.^{4, 21, 40,59}

Akdeniz Diyeti

1952'de Amerikalı bilim adamı Keys'in gözlemlerinde ve daha sonra Akdeniz bölgesinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, bu bölgede yaşayan kişilerde, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon insidansının düşük olması; Akdeniz mutfağının özelliğine bağlanmıştır.⁶⁰⁻⁶²

Akdeniz mutfağı; bol miktarda meyve ve sebze, tahıl, kurubaklagil, sert kabuklu meyveler ile yüksek miktarda posa, düşük veya orta miktarlarda balık ve tavuk, kırmızı et ve doymuş yağı az ve görünür yağ olarak oleik asitten zengin zeytinyağı ve öğünlerde az miktarlarda şarap içermesi ile karakterizedir. Akdeniz diyeti, bol tüketilen sebze ve meyveler nedeniyle, C vitamini, E

vitamini, karotenoidler, biyoflavanoidler, kükürtlü bileşikler gibi antioksidanlardan zengindir. Yeşil yapraklı ot ve sebzeler, n-3 yağ asitlerinden alfa-linoleik asitten, su ürünleri EPA (Eicosapentenoik asit) ve DHA'dan (Docosahexaenoik asit) zengindir.⁶¹

Akdeniz diyetiyle beslenme ile, inflamasyon ve koagülasyon belirteçlerinin konsantrasyonu azalır, endotel fonksiyonu iyileşir ve insülin direnci düşer. Akdeniz diyetinin düzenli bir şekilde tüketilmesi, kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi düşürür. Geleneksel Akdeniz diyeti ile beslenen sağlıklı Yunanlı yetişkinlerde (22.043 kişi) yapılan araştırmada, Akdeniz diyetine sıkı bağlılık gösterenlerde toplam mortalite ve kardiyovasküler hastalıklara ve kansere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir.⁶³

Akdeniz tipi beslenme, kan kolesterolünü yükseltici doymuş yağın az olması ve kan lipidlerini yükseltmeyen zeytinyağı içermesi, kan pıhtılaşmasını önleyici alfa-linolenik asitten zengin olması, LDL kolesterol oksidasyonunu önleyici antioksidanlardan zengin olması nedeniyle, koroner kalp hastalığı ve kanserden koruyucu olarak kabul edilmektedir.⁶¹

Akdeniz bölgesindeki beslenmenin, koroner kalp hastalığı riski taşıyanlarda koruyucu olması nedeniyle diyabetli hastalarda bu konuda yapılan araştırmalarda, tekli doymamış yağ asidi içeriği yüksek diyetle-

rin, total kolesterol ve LDL'yi düşürdüğü, glisemik regülasyonu olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.^{45,64,65}

Türkiye'de ise halk çoğunluğunun beslenmesi, Akdeniz piramidine uygundur. Ulusal düzeyde yapılan, 1974-1984 araştırmalarından ^{61,66} alınan sonuçlara göre, Türk halkının esas besini ekmektir. Kuru baklagiller, bulgur ve sebzeler kullanılarak yapılan geleneksel Türk yemekleri ile yeterli posayı da alabilen Türk toplumunda, en çok kullanılan yağlar; margarin, bitkisel sıvı yağ ve zeytinyağıdır. Ortalama Türk diyetinde, süt grubu besinler yetersizdir. Bölgelere ve gelir gruplarına göre farklılıklar olmakla birlikte, genellikle Akdeniz beslenme piramidine uygun beslenen Türk toplumunun beslenmesinde önemli hatalar; sağlıklı yemek pişirme kurallarına uyulmaması, şeker tüketiminde artış olması ve son yıllarda özellikle gençler arasında gözde olan, doymuş yağ ve enerjiden zengin fast food türü yiyeceklere yönelmedir.⁶¹

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program), Amerikan Kalp Birliği (The American Heart Association), DASH Diyeti ve Akdeniz Diyetinde yer alan kalp koruyucu, hipertansiyonu düşürücü, lipid profilini iyileştirici önerilerin hepsi bir araya getirilerek elde edilen ve metabolik sendromlu hastalar için tedavici edici yaşam tarzı değişikliğini sağlayacak olan ortak öneriler aşağıda özetlenmiştir. Metabolik sendromlu hastalar için bu beslenme önerilerinin uygulanması ve yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği düşünülmektedir.

TEDAVİ EDİCİ YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

1. Doymuş yağ asitleri (total kaloringin %7'si) ve trans yağ asitleri ve kolesterol alımının azaltılması (günde 200 mg'dan az).
2. Total yağ, kaloringin %25-35'i oranında tutmak, doymuş yağ asitlerinin ve trans yağ asitlerinin, önerilen miktarda azaltılması ve tekli doymamış yağ asitlerinin (total kaloringin %14-20 ve daha fazla) (zeytinyağı, fındık yağı, kanola yağı) artırılması ve çoklu doymamış yağ asitlerinin total kaloringin %10'unun altında olması (soya, ayçiçek, mısır özü yağı). Omega-3-yağ asitlerinden zengin beslenme, en iyi kaynakları; deniz ürünleri özellikle yağlı balıklar (sardalya, ton balığı, somon), fındık, ceviz, badem ve ayrıca soya, kanola, keten tohumu yağıdır.
3. Karbonhidrat alımının (total kaloringin %45-55'i) tam tahıllar, meyve ve sebzeler, kurubaklagiller, tahıllı ve yulaf içeren kahvaltılıklar vb. kompleks karbonhidratlı kaynaklardan sağlanması. Diyet posasının LDL-kolesterolü %3-10 oranında azalttığı belirlenmiştir. Total diyet posasının 25-35 g/gün alınması gerekmektedir.
4. Hafif şişman ve şişman kişilerin kilo vermesiyle LDL'de azalma sağlamaları.
5. LDL'yi düşüren diğer tedavi edici faktör, bitki stanol/sterollerinin (2 gram/gün) ve çözünebilir posanın (10-25 gram/gün) artırılmasıdır. Çözünebilir posanın (3 gram/gün) kaynağı olan yulafın (28 gramlık bir porsiyonda 1 gram çözünebilir posa glukan içeren üç porsiyon yulaf ezmesi) sağlığa yararlı etkileri vardır. Çözünebilir posa, total kolesterol ve LDL-kolesterolü yaklaşık 0,13 mmol düşürür.
6. Düşük yağlı süt ve ürünlerinin diyetten yer alması, metabolik sendromu azalttığı gibi, kalsiyum içeriği nedeniyle osteoporozu önlemesi ve zayıflamaya katkısı da önemlidir.
7. Kırmızı etin daha az miktarlarda alınması, kolesterol alımını ve metabolik sendrom insidensini azaltır. Yerine omega-3 içeren balık (haftada iki porsiyon = 330 gram) ve tavuğun konulması

uygun olur. Sert kabuklu meyvelerin haftada 4-5 kez 40 gram/gün alınması (günlük enerji gereksinimden çıkarılarak, et seçeneği olarak kullanılması) da lipid profilini iyileştirmesi açısından önemlidir.

8. Alkolün enerji değerinin hesaplanıp, günlük enerjiden çıkarılması gereklidir. Kadınlar için en fazla günde bir kez, erkekler için de günde iki kez 15 gram alkol içeren alkollü içecek tüketilmesi, kırmızı şarabın tercih edilmesi uygun olur.
9. Şişmanlığı önlemek ve tedavi etmek için, enerji alımı ile harcamasını dengeleyecek, aterosjenik lipidlerin düşmesine katkıda bulunan ılımlı fiziksel aktivite için cesaretlendirmek.

KAYNAKLAR

1. Krausse MV, Mahan LK. Macronutrients: Carbohydrates, Proteins and lipids. Food Nutrition and Diet Therapy, A Textbook of Nutritional Care. 11th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 2004
2. Espesito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome and Related Disorders. Volume 5, Number 4, 2007, 291-295
3. Grundy SM, Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. Am Coll Cardiol, 2006;47:1093-1100
4. Duyff RL. Fat Facts. In American Dietetic Association Complete Food and Nutrition Guide. 2nd edition. John Wiley&Sons, Inc., Hoboken, New Jersey and Canada, P:52-67, 2002, Printed in USA
5. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S for the Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. Ann Intern Med 2005;142:611-619
6. Albayrak F. Metabolik Sendrom Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. III. Metabolik Sendrom Sempozyumu Özet Kitabı, Poster No:16,22-26 Mart 2006, Antalya
7. Alphan E, Elmacioğlu F, Ersan Ş, Özcan F ve arkadaşları. International Diabetes Outcomes Study (IDOS) of Turkey. International Nutrition and Dietetic Congress April 2-6,2008, Antalya
8. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome Circulation. 2008;117:754-761.
9. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism. The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. circulation. 2007;115:188-195
10. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? American Journal of Clinical Nutrition 2008;87:8-11.
11. Baysal A. Beslenme, Yenilenmiş 9. baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 2002
12. Arslan P, Bozkurt N, Karağaoğlu N, Mercanlıgil S, Erge SA. Yeterli-Dengeli Beslenme ve Sağlıklı Zayıflama Rehberi, 1. Basım. Özgür Yayınları, 2001, Ankara.
13. Alphan ME. Sağlıklı Beslenme Sağlıklı Lezzetler. Yenilenmiş 2. baskı, Nobel Yayınları, Ankara, 2005.
14. Melanson KJ. Nutrition Review: Diet and Metabolic syndrome. American Journal of Lifestyle Medicine 2008;2(2):113-117
15. Liu S, Song Y., Ford ES, Manson JAE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. Diabetes Care 2005; 28:2926-2932
16. A position statement of the American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. Diabetes Care 2007;30; Suppl 1
17. Drewnowski A, Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. Am. J. Clinical Nutrition 2005; 82(1): 265S - 273S.
18. Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. adults. Obesity 2007;15:1139-1146
19. Baysal A. Alkol ve Koroner Kalp Hastalıkları. Beslenme ve Diyet Dergisi 1998;27(1):1-3

20. Red wine consumption increases antioxidant status and decreases oxidative stress in the circulation of both young and old humans. *Nutrition Journal* 2007;6:27
21. Sacks MF, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Pao-Hwa Lin PH. for The DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to Stop hypertension (DASH) diet. *The New England Journal of Medicine*; 2001;344(1):3-10
22. Holt, S. *Combat Syndrome X, Y and Z*. Newark, NJ: Wellness Publishing, 2002
23. Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, et al. Oat beta-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:465-474
24. Inglett GE. Nutrient patent for beta glucan from cereals. U.S. Patent No. 2000;6,060,519
25. Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW. Guild M: Soluble fiber and serum lipids. A literature review. *J Am Diet Assoc* 1994.;94:425-436
26. Hallfrisch J, Schofield DJ, Behall KM. Diets containing soluble oat extracts improve glucose and insulin responses of moderately hypercholesterolemic men and women. *Am J Clin Nutr* 1995;61:379-82
27. Holt S, Heading CR, Carter D, et al. Effect of gel fiber on gastric emptying and absorption of glucose and paracetamol in humans. *Lancet* 1979;1:636-639
28. Miller Jones J. Contradictions and challenges—a look at the glycemic index. *Wheat Foods Council* 2002 Oct:1-12
29. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):274S-80S
30. Brand-Miller JC, Holt SHA, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):281S-5S
31. Liu S, Willett W, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000;71(6):1455-1461
32. Ford ES, Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Intern Med* 2001;261(4):572-6
33. Pelkman CL. Effects of the glycemic index of food on serum concentration of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3(6):456-61
34. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, et al. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292:2482-2490
35. Mendoza JS, Drewnowski A, Christakis DA. Dietary energy density Is associated with obesity and the metabolic syndrome in U.S. Adults. *Diabetes Care* 2007;30:974-979
36. Drewnowski A, Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am. J. Clinical Nutrition*, 2005; 82(1):265S-273S
37. John M. De Castro. The time of day of food intake influences overall intake in humans. *Journal Nutrition* 2004;134:104-111
38. Holt S, Wright JV, Taylor TV. *Syndrome X Nutritional Factors*. Newark, NJ: Wellness Publishing, 2003
39. Watts GF, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *American Journal of Clinical Nutrition* 1996;64:202-209
40. Baysal A. Diyetin Koroner Kalp Hastalığının İlerlemesinin durdurulması ve İyileştirilmesi Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1997;2(2):1-4.
41. Emekli N. Yağlar, Temel ve Uygulamalı Biyokimya, Cem Ofset Matbaacılık San. Ltd.Şti, 459-544, Haziran 2004, İstanbul
42. Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G. Effects of Monounsaturated vs. Saturated Fat on Postprandial Lipemia and Adipose Tissue Lipases in Type 2 Diabetes. *Clinical Nutrition* 2008;27(1):133-138
43. Krauss et al. AHA Dietary Guidelines Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284 –2299
44. Simopoulos AP. Omega Diyeti (çeviri:Prof. Dr. Meral Aksoy). 1.Baskı. Pegasus Yayınları, 2006, İstanbul
45. Alphan ME, Pala M, Açıktur F, Yılmaz MT. Nutritional composition of hazelnuts and its effects on glucose and lipid metabolism, eds: AI Kosal, Y Okay, NT Gunes,. In: Proceedings of the fourth International Symposium on Hazelnut, *Acta Hort* 1997;445.305-10
46. Sabate J, Haddad E, Tansman JS, Jambazien P, Rajaron S. Serum lipid response to the graduated enrichment of a step I diet with al-

- mond: a randomize feeding trial American Journal of Clinical Nutrition 2003;77:1379-84
47. Hu FB, Stampfer MJ. Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1:204-9
 48. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A et al. The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79:1060-1072
 49. Durak İ, Köksal İ, Kaçmaz M, Büyükoçak S, Burak MY, Çimen H, Öztürk S. Hazelnut supplementation enhances plasma antioxidant potential and lowers plasma cholesterol levels. *Clin Chim Acta*. 1999;15;284(1):113-5
 50. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24
 51. Alper CM, Mattes RD. Peanut consumption improves indices of cardiovascular disease risk in healthy adults. *Journal of the American College of Nutrition* 2003;2:133-141
 52. Baysal A. Bitkisel kimyasallar ve antioksidanlar-sağlık yönünden önemi. *Beslenme ve Diyet Dergisi/J Nutr and Diet* 2005;32(1):5-11
 53. Hallikainen MA and Uusitupa MIJ. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:403-410
 54. Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical perspectives. *J Postgrad Med*. 1998;6-14.
 55. FDA Authorizes New Coronary Heart Disease Health Claim for Plant Sterol and Plant Stanol Esters. FDA Talk Paper. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/tpsterol.html>. Accessed October 4, 2006.
 56. FDA Letter Regarding Enforcement Discretion With Respect to Expanded Use of an Interim Final Rule About Sterol/Stanol Esters and Reduced Risk of Coronary Heart Disease. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr30.html>. Accessed October 4, 2006.
 57. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol*. 2005;96(1A):15D-22D
 58. Amundsen AL, Ose L, Nenseter metS, Ntanos FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDLcholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002;76:338-44
 59. Frank B H. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl):544-551 S.
 60. Keys A. Coronary Heart Disease in seven countries. *Circulation* 1970;4(Suppl 1):1-211.
 61. Baysal A. Sağlıklı beslenme ve Akdeniz diyeti. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1996;25(1):21-29.
 62. Mann JI, Levis-Barned NJ. Dietary management of diabetes mellitus in Europe and North America. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, Newyork, Brisbane, Toronto, Singapore: John Willey and sons, 1992:685-700
 63. Levine TB, Levine AB. Diyet ve diyet destekleri. Bölüm 15. Çeviri editörü: A. Oğuz. *Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar kitabında*. Abdi İbrahim İlaç A.Ş. Sigma Publishing. Türkiye 2007
 64. Garg A. High-monounsaturated fat diet for diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:242-246
 65. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang Z, Unger RH. Comparison of a high carbohydrate diet with a high monounsaturated diet in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1988;319:829-834
 66. Köksal O. Türkiye’de 1974 beslenme-sağlık ve gıda tüketimi araştırması. *Türkiye’de Beslenme*. Ankara: UNICEF, 1977

METABOLİK SENDROM

ve EGZERSİZ

Dr. Emin Ergen

SEDANTER YAŞAM ve METABOLİK SENDROM

Gün içinde, bedensel işlerde çalışanlar hariç, ya çok az hareket edilmekte (genellikle oturulmakta) veya çok düşük miktarda kas kitlesi kullanılarak hareket edilmektedir. Teknolojinin sunduğu olanaklarla bu yaşam tarzı bir alışkanlık halinde gelmiştir. Ev, iş ve diğer ortamlardaki modern yaşamın, atalarımızın yaşantısıyla karşılaştırılmayacak kadar sedanter bir tarz olmasının hem avantaj ama aynı zamanda kronik hastalıklar yüzünden dezavantajını deneyimlenmektedir. Hamilton ve ark., sedanter yaşamın, özellikle oturmanın, mortalite, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, metabolik sendrom risk faktörleri ve obezite ile ilişkisini ele alan bir makalelerinde, istatistik açıdan önemli anlamlılığı olan yüksek bir ilişkiden söz etmektedirler.⁹ Yazarlar, çok uzun süre oturmanın moleküler, fizyolojik ve klinik açıdan normal düzenli egzersiz programlarının etkilerinden farklılığının olup olmadığının ortaya konması gerekliliğini vurgulamaktadırlar ve bunu inaktivite fizyolojisi olarak adlandırmaktadırlar. Teorik olarak, oturma, egzersizlere oranla, günlük enerji tüketiminin (termojenesis) önemli bir kısmından sorumludur. Ancak, belki de kısa ama sık kas kasılmala-

rı ile metabolik hastalıklara yol açan sağlıklı-sız moleküllerin yer aldığı kimyasal döngüde kısa devre yaparak olumsuz gidişi engellemek mümkün olabilmektedir. Bununla ilişkili ilk çalışmalarda, gün içinde düşük yoğunlukta ancak uzun süren egzersiz veya aralıklı (intermittent) aktivitelerde (triglicerid katabolizması, HDL ve diğer metabolik faktörleri kontrol eden) kas hücreesindeki lipoprotein lipaz (LPL) regülasyonunun ön plana çıktığı gözlenmiştir. Bu enzim üzerine, spontan olarak ayakta duruşun veya normal olarak yapılan egzersizin üzerine fazladan çalışmanın (fiziksel etkinliğin) etkilerinin birbirinden oldukça farklı sonuçlar doğurduğu bulunmuştur. Başka bir deyişle, bize çok normal gelen günlük oturmanın çok daha ciddi etkileri olabilir ve gelecekte bunların kaçınılmaz sonuçları ile karşılaşılabılır. Dolayısıyla, bir şekilde, oturma yerine, egzersiz olmayan hareketler de göz önünde bulundurulmalı ve mutlaka yapılmalıdır.⁹

Vücut ağırlığındaki artış genellikle aşırı yağlanmaya bağlı metabolik hastalıklar (AYBMH) (*excessive fat-related metabolic diseases* = EFRMD) riskini de beraberinde getirmektedir. Ancak tüm aşırı kilolularda AYBMH yoktur veya tüm AYBMH belirgin aşırı kilolanma ile beraber görülmemektedir. Adiposentrik paradigma yağlanmaya

yatkın hastalardaki “yağ disfonksiyonu” (adiposopati-hastalıklı yağ = “*sick fat*”) ile ilgili patofizyolojik mekanizmalara bir açıklık getirmektedir ve bunun AYBMH ile direkt olarak ilişkili olduğu, tek başına adipozite (yağ kitlesi) artışı ile açıklanamayacağı düşünülmektedir. Yağ fonksiyonunun kötüleşmesinin AYBMH üzerine olumsuz etki gösterebileceği gibi, gelişmiş yağ fonksiyonu AYBMH üzerine olumlu etkiler gösterebilir. Peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör-gamma agonistleri (PPARGA) preadiposit (sağlıklı yağ = “*healthy fat*”) farklılaşmasını sağlayarak, visceral hipertrofik ve disfonksiyonel adipositlerin apoptosisine yol açar. Böylece AYBMH ile ilgili metabolik parametrelerin iyileşmesi sağlanabilir. Hipokalorik diyetler ve egzersiz gibi kilo düşme yöntemleri adiposopati üzerine olumlu etkilerde bulunan yöntemlerdir.³

Metabolik sendrom riski açısından obezitenin önemi bazı hücrel mekanizmaların açığa kavuşturulmasıyla kısmen aydınlatılabilmektedir. Adipokinlerin veya adipoz dokudan kaynaklanan sitokinlerin, metabolik sendrom riskli kişilerde fazla yağ dokusu birikimine ve dolayısıyla metabolik sendroma yol açabileceği görüşü savunulmaktadır. Araştırmalar, tek başına, veya kalorik kısıtlamayla birlikte kombine edilerek, egzersizin, muhtemelen inflamatuvar adipokinlerin sistemik konsantrasyonlarını etkileyerek metabolik sendrom belirteçlerini iyileştirdiğini göstermektedir. Egzersiz, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri ve diğer yüksek adiponektinleri (ApN) düşürmektedir. Egzersizin yağ dokudaki adipokinleri baskıladığı veya salınımını azalttığına ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Ancak, egzersiz sırasında artan mononükleer hücrelerin sitokin üretimini etkileyebileceği düşünülmektedir.²³ Orta yaştaki 33 denek üzerinde 24 ay süren bir çalışmada haftada üç kez ve (maksimal oksijen tüketiminin %50-65'i düzeyinde) 45 dakikalık evde ya-

pılan bisiklet egzersizlerinin plazma adiponektin değişimlerine etkisi incelenmiştir. ApN düzeyinin 12 ay sonra erkeklerde anlamlı olarak yükseldiği, ancak kadınlarda aynı artışın olmadığı izlenmiştir. 24 ay sonraki net yükselmelerin kondisyonlanmayla direkt olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, kardiyovasküler kondisyonlanmadaki %15'lik artışın plazma ApN konsantrasyonu ile direkt ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Böylelikle, orta düzeyde bir kondisyonlanmanın dahi metabolik sendrom riski taşıyanlarda olumlu etkilerinin görülebileceği anlaşılmaktadır.¹⁸

EGZERSİZ ve METABOLİK SENDROM

Egzersiz, metabolik sendromun tedavisinde en somut yöntemlerden birisi olarak kabul edilmektedir. Çünkü biriken depo yağlarının tüketilmesi için gerekli enerji harcamasını sağlar. Ancak egzersizler uygun bir diyet ile kombine edildiğinde başarı oranı artmaktadır. Şüphesiz gerekli olan diğer tıbbi yöntemler tedaviye eklenebilir. Önemli olan nokta, erken yaşta koruyucu bir yöntem olarak egzersize (yaşam boyu spora) başlanabilmesi ve kilo düşme veya kontrolünün yanı sıra yaşam kalitesini yükseltecek etkinlik alışkanlığının kazanılmasıdır.

Çocuklarda görülen obezite toplum sağlığı açısından anahtar bir konu özelliği taşımaktadır. İleride kronik sağlık sorunlarının önlenmesinde çocukların obezitesi dikkatle ele alınması gereken bir durumdur. Sağlıklı yaşam şekli alışkanlığının küçük yaşlarda kazanılması ileride ortaya çıkabilecek sorunları engelleyebilecektir. Metabolik sendrom açısından çocuklara fiziksel etkinlik alışkanlığı kazandırılması çok önemlidir.⁷

ABD'de yapılan bir çalışmada, 12-19 yaş grubundaki 4.450 adolesanda metabolik sendrom belirteçleri ve fiziksel aktivite alışkanlıklarıyla yaşam şekli arasındaki ilişkiler incelenmiştir.¹⁶ Bu yaş grubunda me-

tabolik sendrom oranı %3,5 olarak bulunmuştur ve bu oran obez olanlarda (beden kitle indeksi 95 persentilin üzerinde olanların 85 persentil altında olanlara kıyasla) 16 misli yüksek olarak saptanmıştır. Fiziksel olarak aktif olan adolesanlarda metabolik sendrom görülme sıklığı belirgin olarak azalmaktadır.

Metabolik sendrom açısından dezavantajlı bir diğer grup ise yaşlılardır. Hareket edebilme olanakları ve yetenekleri sınırlanmış olan yaşlılarda risk daha büyüktür. Ancak yapılan çalışmalar yaşlılarda egzersize katılımı metabolik sendrom belirteçlerinde azalma olabileceği göstermektedir. Finlandiya'da geniş bir yaşlı (59-79 yaş) grup (671 erkek - 676 kadın) üzerinde yapılan araştırmada düşük kardiyovasküler kondisyonun metabolik sendromda birincil derecede önemli faktör olduğu belirlenmiştir.¹⁰ Yaşlılarda azalan kas kitlesinin artırılmasına yönelik hafif kuvvet çalışmalarının programa eklenmesi çok daha olumlu sonuçlar doğurabilmektedir.¹⁹ Geniş çaplı uzunlamasına çalışmalardan birisinde 621 sedanter ve sağlıklı (kronik hastalığı olmayan) denek 20 hafta boyunca izlenmiştir.¹² Deneklerin %16,9'unda (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı kriterlerine göre) metabolik sendrom saptanmıştır. Bunlardan %30,5'i egzersiz programı uygulamaları sonrasında metabolik sendromlu olarak tanımlanmayacak gelişme göstermişlerdir. Egzersizin etkinliği açısından cinsiyet ve ırk özelliği saptanmamıştır.

Benzer sonuçları birçok araştırmacı yayınlamış ve egzersizin metabolik sendromda önemli bir önlem ve tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir.^{2,6,8,14,15,18,20,21,22} Bu çalışmalarda özellikle egzersizin, insülin direncine karşı gelişen hücrel ve moleküler cevap mekanizmaları aydınlatılmış, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet açısından etkileri incelenmiştir. Örneğin, egzersizin insülin duyarlılığı üzerine etkisinin 24-48 saat kadar olduğu ve 3-5 gün içinde

kaybolduğu gözlenmiştir. Egzersizlerin bir alışkanlık haline getirilmesi ve rutin olarak uygulanmasının gereği bu sonuçla açıklanabilir. Bu çalışmalarda varılan önemli sonuçlardan birisi de, dayanıklılıktaki (kardiyovasküler) kondisyonlanmaya ek olarak kas kitlesinin artırılması için direnç (kuvvet) egzersizlerinin yapılmasının visceral yağlanmayı azaltabileceği ve daha kalıcı kilo düşülmesinin mümkün olabileceğidir. Genel olarak kabul edilen bilgi, haftada en az 2000 (tercihen 3000-3500) kilokalorinin egzersizle harcanmasıdır. Literatürde yürüyüşün en yaygın egzersiz şekli ve günlük 30 dakikalık yürüyüşlerin en kolay uygulanabilir fiziksel etkinlik olduğu belirtilmektedir. Bu arada, metabolik sendrom riskleri arasında aşırı kilo (obezite) önemli bir yer tutmaktadır. Japonya'da yapılan bir araştırmada, 459 obez (BKİ 28 +/-3) kadından (49 yaş +/- 9 yıl) aralarında metabolik sendromu olan 67'si 14 haftalık bir egzersiz programına alınmış ve düşük kalorili diyet verilmiştir. İstatistik analizlerin, egzersiz ve diyet kombinasyonunun çok daha etkili sonuçlar verdiği belirtilmektedir.^{16,25} Bu nedenle, metabolik sendrom tedavisinde, egzersizlerin tek başına bir modalite olarak düşünülmemesi, gerekli diğer yöntemlerle kombine edilmesi, tedavinin başarısı açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

YAŞAM ŞEKLİ OLARAK EGZERSİZ

Egzersiz alışkanlığının genç yaşlarda kazanılmış olması metabolik sendromun önlenmesinde çok değerlidir. Sonradan, özellikle kilo artışı gerçekleşip kas-iskelet sistemi sorunları baş gösterdiğinde egzersize başlamak ve sürdürmek zorluk oluşturmaktadır. Birçok toplumda egzersiz alışkanlığı düzeyi ve oranı değişiklik göstermektedir. Bazı toplumlarda geleneksel yöntemler yerleşmiş ve uygulanagelmektedir. Örneğin Tai-Chi ve Qigong egzersizleri doğu toplumlarında, özellikle Çin'de yaygın olarak sürdür-

rılmaktadır. Yapılan bir ön araştırmaya göre, 42-65 yaş grubunda yüksek kan glukozu bulunan 11 kişiye (üç bayan ve sekiz erkek) haftada 3 gün, günde 1,5 saat olmak üzere 12 hafta boyunca Tai-Chi ve Qigong egzersizleri yaptırılmış ve metabolik sendrom belirteçlerinden (beden kitle indeksi, göbek çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri, trigliseridler, HDL-kolesterol, glukoz kontrolü-HbA1c, açlık insülini ve insülin direnci) yedisinden dördünde olumlu gelişmeler kaydedilmiştir.²³

Günümüzde kanıta dayalı tıp, sağlık bilimlerinde yadsınamaz bir öneme sahiptir. Özellikle Kuzey-Amerika ülkelerinde yapılan geniş kapsamlı programlarda önemli epidemiyolojik bulgular elde edilebilmiştir. Diyabet Önleme Programı bunlardan birisidir ve egzersiz-beslenme düzenlemelerini içeren yaşam şekli değişimi uygulamaları ile kronik hastalıkların önlenmesi açısından olumlu sonuçlar alınmıştır. Egzersizle, bozulmuş glukoz toleransı ve kaslarda serbest yağ asidi kullanımının düzelebileceği, metabolik ve endokrinolojik yararlar sağlanabileceği saptanmıştır.²⁰ Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde, diğer toplumsal verilerle karşılaştırıldığında, düzenli egzersiz ve spor alışkanlığı bulunmaktadır. Diğer bir çalışmada, İtalya'nın kuzeybatı bölgesinde yaşayan 45-64 yaş arası 335 hastanın 169'u bir yıl boyunca yaşam şekli değişimine tabi tutulmuşlardır. Diğer 166'sı kontrol grubu olacak değerlendirilmiştir. Hemen tüm metabolik sendrom belirteçleri yaşam şekli grubunda anlamlı olarak düşme göstermiştir. Özellikle santral obezite, hipertrigliseridemi ve diyabet sıklığı azalması dikkat çekici bulunmuştur.²² Yaşam şekli değişimi sağlanması uzun bir süreçtir. Aile hekimliği uygulamalarında sadece genel bilgilendirme değil, daha detaylı olarak egzersiz reçetelendirilmesi yönünde çalışmalara da yer verilmesi önerilmektedir.⁴

EGZERSİZ REÇETESİ

Her ne kadar egzersizin metabolik sendrom riski olanlarda yararlı etkilerinden bahsedilmekteyse de ne kadar egzersizin metabolik sendrom sıklığını düşürebileceği konusunda detaylı çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir araştırmada 334 denek tesadüfi dağılımla dört (bir kontrol üç egzersiz) gruba ayrılmışlardır ve 227 denek bu çalışmayı sonlandırmıştır. Birinci grup (düşük yoğunluk) haftada 19 kilometre yürüyüş, İkinci grup (orta yoğunluk) haftada 19 kilometre jogging ve üçüncü grup (yüksek yoğunluk) ise 32 kilometre jogging yapmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre, en düşük yoğunluktaki egzersizin bile kontrol grubuna (inaktif) oranla metabolik sendrom açısından olumlu katkıda bulunduğu saptanmıştır. Egzersiz yoğunluğu arttıkça bu etki belirginleşmektedir. Dolayısıyla günde 30 dakikalık egzersiz, diyet düzenlemesi olmasa bile, tüm yetişkinlere önerilmelidir.¹¹

Yukarıdaki öneriler ve bilgiler genel olarak doğru olmakla birlikte, metabolik sendromluların yapabileceği etkinlikler bir egzersiz reçetesi şeklinde formüle edilmelidir. Egzersiz reçetesi hazırlanması için öncelikle sahip olunan kondisyonel durumun (*fitness level*) saptanması gerekmektedir.¹ Tercih edilecek egzersiz testi cihazları arasında koşu bandı veya bisiklet ergometresi sayılabilir. Test yönteminde uygulanacak protokoller ise kişinin vücut ağırlığı ve sağlık durumu birlikte değerlendirilip kararlaştırılmalıdır. Genellikle düşük düzey fizyolojik yüklemeye yapan basamaklı protokoller tercih edilmelidir.

Egzersiz reçetesinin başlangıç bölümü düşük yüklenmeli ve gittikçe artan sürelerle uzayan tarzda olmalıdır.⁵ Egzersizi uygulatan uzmanın dikkat etmesi gereken nokta, hedef kalp atım hızına yakın bir egzersiz şiddetini bireysel uyumlar da göz önüne alınarak gerçekleştirilmede yardımcı olmaktır. Aslında daha kısa süren ve daha

yüksek bir egzersiz şiddetinde sürdürülen aktivitelerde istenilen kalorik tüketim söz konusu olabilir. Ancak bazı bireyler başlangıç döneminde yeterli kas-iskelet ve kardiyovasküler sistem uyumları olmadığından çabuk yorulabilir ve kısa sürede egzersize katılma motivasyonlarını kaybedebilirler. Bu tip etkinliklerin, monotonluğu gidermek üzere (kondisyonlanma sürecinden) daha sonraki çalışmalara bırakılması önerilmektedir. Çünkü sürekli yürüyüş gibi bir etkinlik de bir süre sonra sıkıcı olabilmekte ve arzulanan dinamik çalışma ihtiyacı karşılanamamaktadır. Sosyal nedenlerle obez bireylerin egzersizlere katılma istekleri sınırlı olmakta, fiziksel çalışma kapasiteleri düşük bulunmaktadır. Bu noktada hedef, vücut kompozisyonunun modifiye edilmesi olmalıdır. Ancak obez kişiler bu miktardaki tüketimi sağlayabilmek için aktivite içine girdiklerinde çeşitli kas-iskelet sorunları ile karşılaşabilmektedirler. Bu nedenle zaman zaman bazı obez bireylerde, önerilen miktarların altındaki egzersiz şiddeti ve süresi ile başlamak ve programı bir süre bu şekilde devam ettirmek tercih edilebilir. Vücut ağırlığının ayaklar üzerinde taşınmadığı etkinlikler de (bisiklet, yüzme gibi) programın oluşturulmasında dikkate alınabilir.

PROGRAM – Egzersiz Reçetesi

Egzersizlerin Tipi: Aerobik enerji yolunu devreye daha fazla sokan, düşük şiddette ve uzun süre uygulanabilen, vücuttaki kaslardan çoğunun kullanımını sağlayan, dinamik, motive edici, açık havada veya kapalı ortamlarda yapılabilen, özel beceri gerektirmeyen, Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) I. ve II. Grup etkinliklerinden olmalıdır. (Örneğin; yürüyüş, jogging, bisiklet, bisiklet ergometresi, yüzme ve diğer su içi egzersizler, dans, trekking, koşu, step makinası, kürek gibi) Düşük maliyetli, tercihlere göre bireysel veya grupla uygulan-

bilen etkinlikler olmalıdır. Bazı araştırmalarda yüzmenin kilo kaybı için yeterli olmadığına ilişkin bulgular sunulmaktadır. Ancak suyun oluşturduğu direnç nedeniyle kondisyonlanma için gerekli yüklenme sağlanabilmektedir. Step türü egzersizlerin dizde patellofemoral eklemle fazla yük getirmesi ve ağrı doğurması söz konusu olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Egzersiz Şiddeti (yoğunluğu): Kalp atım hızı ile belirlenir. Hedef nabız submaksimal (maksimal %50-80'i arasında) olmalıdır. Maksimal kalp atım hızı (220 – YAŞ) bulduktan sonra hesaplanan değer üzerinden nabız sayılarak egzersiz şiddeti bulunabilir. İlk uygulamalarda en düşük (maksimal nabızın %50-60'ı) ve daha sonraki dönemlerde daha yüksek şiddette egzersizlere tolerans gösterilebilir. Şiddet en önemli bireysel parametredir ve tamamen bireyin durumuna göre ayarlanması gerekir. Bazı durumlarda hedef nabız hesabına göre belirlenen aralıkta dahi egzersiz toleransında düşüklük görülebilir. Bu durumda, bireyin tolere edebileceği en düşük yüklenmede egzersizlere başlanması veya şüpheleniliyorsa, bir stres testi ile kardiyovasküler durumun aydınlatılması gerekebilir.

Egzersiz Süresi: Bir günlük (veya seanslık) çalışma süresi 20 ile 60 dakika arasında olmalıdır. Daha düşük sürelerde yapılan egzersizin yararı çok sınırlıdır. İstenen gelişme sağlanamayabilir. Daha uzun süren egzersizlerde ise yorgunluk oluşturmakta, motivasyon kaybı ve yaralanmalar görülebilmektedir. İlk dönemlerde kısa daha sonra uzun süreler tercih edilmelidir. Yeni başlayanlar belirtilen süreyi bir defada tamamlayamayabilirler. Bu durumda süreyi birkaç bölümde tamamlamak (interval çalışma) aynı yararı sağlayabilir. Örneğin; ikişer dakikalık yüklenmeler ve 1-2 dakikalık dinlenme aralarıyla 10 yüklenme toplam 20 dakikalık bir egzersiz programı oluşmasını sağlamaktadır.

	ŞİDDET	SÜRE	SIKLIK
BAŞLANGIÇ DÖNEMİ	%50-60	GÜNDE	HAFTADA
	2-3 HAFTA	20-30 DAKİKA	1-2 GÜN
GELİŞİM DÖNEMİ	%60-70	30-45 DAKİKA	2-3 GÜN
DEVAMLILIK DÖNEMİ	%70-80	45-6 DAKİKA	3-5 GÜN

MET HESAPLAMA ÖRNEKLERİ

Etkinlik	Met/Saat
Hafif Şiddette	
Yavaş Yürüyüş (1,5 – 3 km/s)	2
Orta Hafif Şiddette	
Yürüyüş (3-5 km/s)	2,5 – 3
Dans (Yavaş)	3
Orta Şiddette	
Hızlı Yürüyüş (20 Dakikada 1,5 km)	3,5
Ağırlık Çalışmaları – Su Aerobiği	3,5
Hızlı Yürüyüş (17 – 18 Dakikada 1,5 km)	4
Merdiven Çıkma	4
Dans (Hızlıca)	4
Bisiklete Binme (Saatte 15 km Hızda Yavaş)	
Orta Sert Şiddette	
Yavaş Yüzme	4,5
Hızlı Yürüyüş (15 Dakikada 1,5 km Hızla)	5
Tenis (Çiftler)	5
Kuvvet Makinalarıyla Egzersiz	5
Yavaş Jogging (13 -14 Dakikada 1,5 km Hızla)	6
Verilen MET Değerleri Yaklaşiktir. Özellikle Vücut Ağırlığına Bağlı Olarak Bireysel Değişiklikler Gösterebilir.	
Haftalık Değerlerin Hesaplanmasında Her Etkinliğe Katılma Süreleri MET İle Çarpılır ve Toplamları Bulunur.	
Örneğin;	
1. Yarım Saat Yürüyüş: 5 MET/saat x 1/2 saat = 2,5 MET Haftada 3 Kez	2,5 x 3 = 7,5 MET
2. 1 Saat Çiftler Tenis	= 5 Met
3. 1 Saat Bahçede Çalışma	= 4 Met
Haftalık Toplam : 7,5 + 5 + 4: 16,5 MET	

Egzersizlerin Sıklığı: Egzersiz toleransları düşük olan ve yeni başlayan bireyler için haftada 1-2, en fazla 3 seans uygulamalar, daha sonraki dönemlerde haftada 3-4 ve 5 gün (seans) egzersizler önerilmektedir. Koşullar elveriyorsa haftada 6-7 gün de egzersiz yapılabilir. Ancak bazen sosyal durum buna sınırlı olanak vermektedir. Ayrıca organizmanın rejenerasyonu açısından programda belirli dinlenme günleri bulunması uygun olacaktır.

Program Gelişimi: Yukarıda dört madde olarak verilen egzersiz reçetesini başlangıç, gelişim ve devam dönemleri olarak düşünmek mümkündür. Böylece yaşam boyu uygulanabilecek bir program oluşturulabilir. Gelişim, bir programın, uyum sağlandıkça artan süre, sıklık ve şiddet özelliğini belirtmek için kullanılan bir yaklaşımdır.

Bazı durumlarda metabolik eşdeğer (MET = *metabolic equivalent task*) ölçütleri de egzersiz programlamasında kullanılmakta-

dır. Örneğin, dinlenik durumdayken organizmanın harcadığı enerji eşdeğeri 1 MET'dir. Hafif yürüyüşler 2, orta şiddette yürüyüş 3 ve merdiven çıkma, hızlı yürüyüş 4 MET değerindedir. Haftada toplam 12 – 15 MET/saatlik etkinliklerin hem koruyucu hem de tedavi edici olduğu bilinmektedir.

SONUÇ

Orta derecede yoğunluktaki egzersizler (kalorik kısıtlamayla birlikte) metabolik sendromun hem önlenmesinde hem de tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Bu yaklaşımın özellikle santral obezite açısından göbek çevresi ölçümünde düşmeyi sağlayacağı yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Egzersizlere ait genel uygulamalar açısından günde en az 30 dakikalık yürüyüşlerin yapılması önerilmektedir. Daha etkili bir program için kardiyovasküler kondisyonun laboratuvarında değerlendirilmesi ve egzersizin reçetelendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. American College of Sports Medicine (1995), ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription ed W. Larry Kenney, 5th edition, Williams & Wilkins, Baltimore
2. Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;Dec;17(6):687-95
3. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposity: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006 Nov;4(6):871-95
4. Bo S, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, Lucia C, Nuti C, Durazzo M, Cassader M, Gentile L, Pagano G. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2007; Dec;22(12):1695-703
5. Ergen E, Egzersiz İlkeleri ve Egzersiz Reçetesi, 1. Klinik Spor Hekimliği Sempozyum Kitabı 27 – 28 Nisan 1995, TSV ve TMOK Yayınları, Ankara
6. Deen D, Metabolic Syndrome: Time for Action *Am Fam Physician* 2004;69:2875-82,2887-8
7. Dugan SA. Exercise for Preventing Childhood Obesity. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; May;19(2):205-216
8. Gaesser GA. Exercise for prevention and treatment of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2007;Feb;7(1):14-9
9. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;Nov;56(11):2655-67
10. Hassinen M, Lakka TA, Savonen K, Litmanen H, Kiviahho L, Laaksonen DE, Komulainen P, Rauramaa R. Cardiorespiratory Fitness as a Feature of the Metabolic Syndrome in Older Men and Women: The DR's EXTRA Study. *Diabetes Care*. 2008
11. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, McCartney JS, Tanner CJ, Kraus WE. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol*. 2007;Dec 15;100(12):1759-66
12. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Oct;35(10):1703-9
13. Stone NJ, Schmelz LR. Metabolic syndrome management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; Sep; 8(13):2059-75.
14. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Feb;32(1):76-88.
15. Liang Y, Xie XW, Liu YF, Yao JM. Effect of diet control combined with aerobic exercise on the metabolic syndrome. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;Aug;32(4):671-4
16. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;Oct;15(10):2478-84

17. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2008 ;Feb;108(2):276-86
18. Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud.* 2006;Fall;3(3):118-26
19. Ring-Dimitriou S, Paulweber B, von Duvillard SP, Stadlmann M, LeMura LM, Lang J, Müller E. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2006; Nov;98(5):472-81
20. Sato Y, Nagasaki M, Kubota M, Uno T, Nakai N. Clinical aspects of physical exercise for diabetes/metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;Sep;77 Suppl 1:S87-91
21. Schmidt-Trucksäss A. The metabolic syndrome and sports. *MMW Fortschr Med.* 2006;Sep 21;148(38):30-2
22. Svacinová H. Exercise therapy for patients with metabolic syndrome. *Vnitr Lek.* 2007;May;53(5):540-4
23. Xin L, Miller YD, Burton NW, Brown WJ. A preliminary study of the effects of Tai Chi and Qigong medical exercise on indicators of metabolic syndrome and glycaemic control in adults with elevated blood glucose. *Br J Sports Med.* 2008 Apr 2
24. You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2008; Feb;8(1):7-11
25. Worcester S. Diet + Exercise Beats Exercise Alone for Metabolic Syndrome. *Family Practice News.* Volume 35, Issue 12, Page 16 (15 June 2005)

METABOLİK SENDROMDA

TEDAVİ

Dr. Barış Akıncı, Dr. Abdurrahman Çömlekçi

GİRİŞ

Metabolik sendrom tedavisi birçok komponenti içeren, tek bir spesifik tedavisi olmayan bir kardiyovasküler risk faktörleri kümesidir. Metabolik sendromlu hastalarda sendromun her bir komponenti ayrı ele alınarak tedavi planlanmalı, bu arada sendromun patogenezinde yatan ortak bileşen olan insülin direnci göz önüne alınarak tedavi planı çizilmelidir. Metabolik sendrom tedavisinde ilk basamak yaşam şeklinin düzenlenmesidir. Yaşam şeklinin düzenlenmesi kilo kaybının hedeflenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve sağlıklı bir beslenme alışkanlığı kazandırılması olarak özetlenebilir. Yaşam şeklinin düzenlenmesinin yanı sıra sendromun her bir komponenti için spesifik farmakolojik tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir. Bu yazıda metabolik sendromda yaşam şeklinin düzenlenmesi, beslenme ve egzersizin özellikleri ve farmakolojik tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklara progresyon ile karakterize bir risk faktörleri kümesi olarak tanımlanabilir.¹ Metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterler tek bir hastalık patogenezinin hedeflemek yerine sendromun komponentlerini tanımlamaktadır. Klinik tanı bu birlikteliklerin çeşitli kombinasyonları ile konulmaktadır.² Tanı için kullanılan kriterler Dünya Sağlık Örgütü (WHO)³, Uluslararası

Diyabet Federasyonu (IDF)¹ ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)⁴ tarafından hazırlanan kılavuzlarda bazı farklılıklar içerse de metabolik sendromun temelinde yatan bozukluğun insülin direnci olduğu konusunda bir görüş birliği mevcuttur. Bu nedenle metabolik sendromda tedavinin ana hedefi insülin direncinin düzeltilmesi olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte sendromun her bir bileşeninin kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olması nedeniyle her bir komponentin spesifik tedavisi de esansiyeldir.^{1,5}

Yaşam Şeklinin Düzenlenmesi

Her ne kadar genetik faktörler insülin direncinin oluşumunda önemli olsa da ilişkili klinik tabloların oluşumunda çevresel ve davranışsal faktörler anahtar rolü oynamaktadır. Yaşam şeklinin düzenlenmesi metabolik sendrom tedavisinde ilk basamaktır. Bu tedavi hastalık patogenezinin hedeflediği gibi ekonomik yönden de en az masraflı olanıdır.⁶

Kilo Kaybının Sağlanması

Kilo fazlası bulunan metabolik sendromlu hastalarda abdominal obezite başta olmak üzere kilo kaybının indüklenmesi ilk tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir. Kilo kaybı glikoz toleransını düzeltmekte ve tip 2 diyabete progresyonu önlemektedir.⁷⁻¹⁰ Kilo kaybının lipid profili üzerinde olduğu gi-

bi diğer tüm metabolik sendrom bileşenleri üzerinde de olumlu etkileri vardır.⁶ Fin Diyabet Önleme çalışmasında yedi yıllık izlem sonunda diyet ve egzersiz programı ile elde edilen ortalama 3,5 kg'lık ağırlık kaybı sonucunda diyabet gelişiminde %43'lük bir azalma saptanmıştır.¹¹ Diyabet Önleme Programı 3.234 obez, bozulmuş glikoz toleransı bulunan bireyde üç yıl sonunda ortalama 6,8 kg ağırlık kaybıyla diyabet gelişiminin %58 oranında önlenildiğini göstermiştir.¹² Kilo kaybı için genel yaklaşım davranışsal değişiklik sağlamak suretiyle kalori alımını azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır.¹³ İlk hedef 6-12 aylık bir periyotta vücut toplam ağırlığının %7-10'u civarında bir azaltılmasıdır.¹² Bu hedef için günlük ortalama kalori tüketiminde 500-1.000 kalorilik bir azaltma gereklidir.⁶

Diyet

Değişik tip gıdalar postprandial glisemi üzerinde farklı etkiler oluşturur. Bu durum glisemik indeks olarak adlandırılır. Karbonhidrat içeriği yüksek gıdalar yüksek glisemik indekse sahiptir. Glisemik indeksin yanı sıra gıdaların yağ içerikleri ve yağların doymuş ya da doymamış olması, tuz ve lif içerikleri metabolik sendromlu bireylerde beslenme önerilirken değerlendirilmektedir.⁵

Epidemiyolojik veriler diyetel faktörlerin metabolik sendrom prevalansını etkileyebileceğini göstermektedir. Williams ve arkadaşları¹⁴ çiğ salata sebzeleri, yaz ve kış meyveleri, balık, makarna ve pirinç içeren gıdaları sık, kızartma, sucuk, sosis vb. gıdalar, kızarmış balık ve patates içeren gıdaları daha az tüketen kişilerde metabolik sendrom komponentleri olan santral obezite, açlık plazma glukozu, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri yönünden azalmış bir prevalans bildirmişlerdir. Genç Erişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi çalışmasında süt ürünleri tüketimi metabolik sendrom yönünden azalmış bir risk ile ilişkili

bulunmuştur.¹⁵ Üçüncü Amerikan Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Taraması'nda (NHANES III) metabolik sendromlu bireylerin daha az oranlarda antioksidan (örneğin retinil esterleri, C vitamini, karotenoidler), meyve ve sebze tükettiği görülmüştür.¹⁶ Framingham Çocuk çalışmasında parça hububat ve tahıl liflerini daha çok tüketenlerde metabolik sendrom riskinin daha az olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Metabolik sendromlu hastalarda kilo kaybını hedefleyen bir beslenme glisemik indeksi düşük, basit şekerlerden mümkün olduğunca arındırılmış gıdalardan oluşturulmalıdır. 50-79 yaşları arasında 48.835 bireyin katıldığı Kadın Sağlığı Diyetel Düzenleme Girişimi çalışmasında yer alan 190 aşırı kilolu birey iki yıl boyunca takip edilmiş ve bu bireylerden karbonhidrattan fakir (enerjinin %50'den azı karbonhidrattan sağlananlar) Akdeniz tarzına uygun beslenenlerde karbonhidrattan zengin (enerjisinin %50'den fazlası karbonhidrattan sağlananlar) Akdeniz tarzına uygun beslenenlere göre daha çok kilo kaybı gözlenmiştir.¹⁸ Bir başka randomize çalışmada obez erişkinlerde düşük glisemik indeksli diyet (%40 karbonhidrat, %35 yağ) ve düşük yağ içerikli diyet (%55 karbonhidrat, %20 yağ) karşılaştırılmış ve metabolik sendrom için önemli bir bulgu olan artmış insülin sekresyonu saptanmış bireylerde düşük glisemik indeks içeren beslenmenin daha çok kilo kaybı ile sonuçlandığı bildirilmiştir.¹⁹

Metabolik sendromlu bireylerde beslenmenin sature ve trans yağlardan fakir (günlük kalorisinin %7'sinden azını sağlayacak şekilde sature yağ, günlük kalorisinin %7'sinden azını sağlayacak şekilde trans yağ, toplam kalorisinin %25-35 civarı yağlardan karşılanacak şekilde), kolesterol içeriği fakir, meyve, sebze ve tahıl ürünlerini daha bol miktarlarda içeren, protein içeriği has-

tanın organ disfonksiyonu ve katabolik süreci doğrultusunda belirlenmiş bir anlayışta düzenlenmesi önerilmektedir.²⁰ Hemşireler Sağlık Çalışması'nda lif, polisatüre olmayan yağdan zengin, trans yağlardan fakir, glisemik indeksi düşük gıda alımının kadınlarda diyabet gelişimini önlediği bulunmuştur.²¹ Benzer olarak Sağlık Profesyonelleri çalışması erkeklerde batı tarzı beslenmenin özellikle vücut kütle indeksi (VKI) 30 kg/m²'den büyük hastalarda diyabet gelişimi riskini artırdığını bildirmektedir.^{13, 22} Metabolik sendromlu bireylerde yağ merkezli beslenme önerileri günlük kalori ihtiyacının %50-60'ının karbonhidratlardan ve yaklaşık %15'inin proteinlerden karşılanmasını öngörmektedir.⁵ Bu rolatif yüksek karbonhidrat içeriğine karşın, Kadın Sağlığı Diyetel Düzenleme Girişimi Çalışmasında düşük yağ içerikli beslenen postmenopozal kadınların 7,5 yıllık izleminde anlamlı bir kilo alımı gözlenmemiştir.²³ Diğer yandan, Hemşireler Sağlık Çalışması karbonhidrattan fakir, yağdan zengin diyetin 20 yıllık izlemede koroner kalp hastalıkları için artmış bir risk ile ilişkili olmadığını bildirmektedir.²⁴ Bir diğer ilginç yaklaşım ise düşük yağ ve artmış karbonhidrat içeren diyetlerin triaçilgliserol düzeylerini arttıracak ve HDL- kolesterol düzeylerini düşürecek yönündedir.^{5, 20} Bilindiği gibi artmış triaçilgliserol ve azalmış HDL düzeyleri metabolik sendrom tanısını destekleyen iki önemli bulgudur. Bu tespit nedeniyle Amerikan Kalp Cemiyeti çok düşük yağ içeren diyetlerin artmış triaçilgliserol ve azalmış HDL düzeylerine neden olabileceği ve bu yüzden metabolik sendromlu bireylerde tercih edilmemesi gerektiğini bildirmiştir.²⁰

Lifli gıdaların tüketiminin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir.²⁵ 25.000 erkek ve kadın katılımcı ile gerçekleştirilmiş olan prospektif bir çalışmada hububat liflerinin tüketiminin diyabet gelişim riskini

azalttığı gösterilmiştir.²⁶ Gözlemler çalışmalarında fındık ve süt ürünleri tüketiminin diyabet gelişimini önlemede yararlı olduğu bildirilmiştir.^{15, 27}

Çalışmalar kahve tüketimi ile diyabet gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmektedir.^{28,29} Hemşire Sağlık Çalışması'nda günde bir büyük fincan kahve alımının diyabet gelişimini %13 oranında azalttığı bildirilmiştir.²⁹ Benzer bir ilişki kafeinsiz kahve ve yeşil çay için de bildirilmiştir.³⁰

Düşük düzeyde alkol tüketen bireylerin hiç alkol tüketmeyenlere göre daha iyi bir insülin duyarlılığına ve daha düşük plazma insülin seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir.³¹ Yine diyabet gelişimi yönünden düşük-orta düzeyde alkol alımı risk azaltımı sağlamaktadır. 15 kohort çalışmanın metaanalizinde ağır düzeyde olmamak şartıyla hafif-orta düzeyde alkol alımının (günde 2-3 kadeh ve daha az) diyabet gelişimi yönünden risk azaltımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.³² Ancak metabolik sendromlu bireylerde alkol alımı ile ilgili dikkat edilmesi gereken bir konu hastanın tükettiği alkol türünün glisemik indeksidir.

Sigara kullanımı kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür.⁶ Sigara içimi oral glukoz tolerans testinde plazma glukoz değerlerini artırmaktadır. Sigara kullanımı insülin duyarlılığını bozar, abdominal yağ oranını artırır ve artmış bel/kalça oranına neden olur.³³⁻³⁵ Diyabet gelişimi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha belirgindir. Risk sigara içimi miktarı ve süresi ile ilişkilidir.³⁶⁻³⁸ Bu nedenlerle metabolik sendromlu bireyler mutlaka sigaranın bırakılması konusunda desteklenmeli gerekli görülen olgularda sigara bırakma polikliniklerinden destek alınmalıdır.

Görüldüğü gibi beslenme çalışmalarında elde edilen sonuçlar komplekstir ve ne yazık ki basitçe tüm metabolik hastalara

belli tarzda bir beslenme önermek çoğu zaman zordur. Genel bilgilerimiz dahilinde beslenme önerileri kişiselleştirilmeli ve hastaların sosyokültürel durumları ve genel alışkanlıkları da göz önünde tutulmalıdır.^{5, 20}

Fiziksel Aktivite

Düzenli egzersiz kilo kaybını indükler, insülin duyarlılığını artırır ve diyabet gelişimini önler.³⁹⁻⁴² Günümüzde uluslararası kılavuzlar metabolik sendromlu bireylere pratik, düzenli ve orta düzende egzersizi (> 30 dakika/gün, örneğin yürüme bandı) önermektedir.^{43,44} Kilo kaybını hedefleyen bir egzersiz daha uzun tutulmalıdır. Ayrıca bireylere günlük yaşamlarındaki aktivitelerini genel anlamda arttırmaları önerilmelidir. Sedanter yaşam tarzının bireysel özellikleri (örneğin televizyon, bilgisayar oyunları) değerlendirilmeli ve bu faktörlerin eliminasyonu için önerilerde bulunulmalıdır. Egzersiz önerilen tüm hastalar kardiyovasküler hastalıklar yönünden sorgulanmalıdır. Ayrıca diyabetik olan hastalarda retinopati değerlendirilmelidir. Proliferatif retinopatisi olan hastalarda ağır egzersiz önerilmemelidir.⁴⁵ Kritik koroner iskemi ve fonksiyonel kapasiteyi kısıtlayan kalp yetmezliği durumlarında egzersiz önerilmeden önce olgu kardiyolog ile konsulte edilmeli, kardiyak problemin tedavisi (örneğin revaskülarizasyon) sonrasında kardiyolog denetiminde egzersiz programı gözden geçirilmelidir.⁴⁴

Farmakolojik Tedavi

Obezitede Medikal Tedavi

Obezite; kronik ve tekrarlayan bir hastalık olup tedavisi ömür boyudur. Bu nedenle obezite tedavisinde temel yaklaşım yaşam tarzını düzenlemek ve uygun diyet ve egzersiz programını belirlemektir. Yine de kilo kaybı hedeflerine ulaşmakta zorluk çeken hastalarda farmakolojik tedavi bir seçenek olabilir.

Sibutramin; nörotransmitterler üzerinden santral etki gösteren ve iştah azaltıcı etkisi ön planda olan obezitede kullanımı onaylı bir preparattır. Sibutramin santral sinir sisteminde serotonin ve norepinefrin inhibitörüdür. Sibutramin termogenezi ve enerji tüketimini arttırmaktadır. Oniki çalışmanın metaanalizi 10 mg/gün dozunda kullanılan sibutraminin yalnız diyet ve egzersize göre üç kat daha fazla kilo kaybına neden olduğunu göstermiştir.⁴⁶ Belirgin bir kalori kısıtlaması yapılmaksızın yalnızca yaşam değişiklikleri ile ilgili önerilerde bulunan hastaların tedavisinde de sibutramin kullanımı anlamlı kilo kaybı sağlamıştır. Tip 2 diyabetik obez hastalarda sibutramin kilo kaybına neden olmuştur.⁴⁸ 5 mg/gün dozunda başlanan ve izlemde kilo kaybına göre titre edilerek maksimum 15 mg/gün dozda kullanılan sibutramin tedavisi ile tip 2 diyabetli ve aşırı kilolu hastalarda anlamlı düzeylerde kilo kaybının yanı sıra HbA1c düzeylerinde düşüş saptanmıştır.⁴⁹ Tip 2 diyabetli aşırı kilolu hastaları içeren sekiz prospektif randomize çalışmanın metaanalizinde sibutramin anlamlı düzeylerde kilo kaybı, bel çevresinde incelleme, açlık glukoz, HbA1c ve trigliserid düzeylerinde azalma ve HDL kolesterol düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁰

Bu yararlı etkilerinin yanı sıra sibutramin kan basıncında ve kalp hızında orta düzeyli bir artışa neden olmaktadır. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir risk artışı ile ilişkili olabilir.^{46-49, 51-53} Ayrıca tüm farmakolojik obezite tedavilerinde olduğu gibi ilacın kesilmesini takip eden dönemde hastalar yeniden kilo almaya başlayabilmektedir.

Orlistat pankreatik lipaza bağlanarak ve diyetteki yağların absorbe olabilen serbest yağ asitleri ve monoaçilgliserollere hidrolizini kısmen engelleyerek yağ emilimi azaltan bir antiobezite ilacıdır.^{54, 55} İki çok merkezli randomize kontrollü prospektif çalışmada düşük kalorili diyet ile birlikte günde

üç kez 120 mg orlistat alımının ortalama %9-10 civarında bir kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir.^{56,57} Obez bireylerde Diyabetin Önlenmesinde Xenical (XENDOS) çalışmasında 3305 obez hasta dört yıl süreyle izlenmiştir. Orlistat tedavisi alanlarda plasebo koluna göre daha fazla kilo kaybı ve daha az oranlarda diyabet gelişimi gözlenmiştir. Ayrıca bel çevresi, total ve LDL kolesterol ve kan basıncı gibi kardiyovasküler risk göstergelerinde anlamlı oranlarda düzeltilmeler gözlenmiştir.⁵⁸ Tip 2 diyabeti mevcut olan obez hastalarda yapılan çalışmalarda da orlistat anlamlı düzeylerde kilo kaybına neden olmuş, ayrıca HbA1c, total ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma bildirilmiştir.⁵⁹⁻⁶¹

Orlistatın sık gözlenen yan etkileri etki mekanizması ile açıklanabilir doğadadır. Hastalar ilacı yemekle birlikte alırlar ve bu şekilde öğündeki kalorisinin üçte biri yağ içeriği baskın olmak üzere dışkı ile atılır. Buna bağlı olarak gastrointestinal orjinli yan etkiler izlenebilmektedir. Ancak bu yan etkiler hastanın diyetinde tükettiği yağ miktarı ile sıkı ilişkiindedir. Orlistat kullanımı sırasında gözlenebilecek bir diğer durum ise yağda çözünen vitaminlerde eksikliklerdir. Bu durum yağda çözünen vitaminlerin tedavisi engellenmesi ile engellenebilir.⁵⁵

Vücut ağırlığının ve enerji dengesinin regülasyonunda rol oynayan önemli bir diğer sistem de endokanabinoid sistemdir. Kanabinoid sistem reseptör blokleri rimonabant ile yapılmış olan çalışmalarda kilo ve bel çevresinde azalma ve bazı kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşmeler bildirilmiştir. Rimonabant tedavisi sonucunda gözlenen HDL kolesterol düzeylerinde artış, trigliserid düzeylerinde azalma, adiponektin düzeylerinde artış, glukoz-insülin homeostazında olumlu etkiler ilacın olumlu kardiyovasküler etki potansiyeli yönünden anlamlı olabilir. Ancak rimonabant kullanımında depresif mizaca eğilim gözlenmiştir. Bu olguların küçük bir kısmında

da olsa tanımlanmış olan intihar ile ilgili düşüncelerdeki artış ile ilgili veriler ilacın kullanımında yakın psikiyatrik destek gerektirebilecek niteliktedir.⁶²⁻⁶⁸ Amerika Birleşik Devletlerinde ruhsatı bulunmayan ilacın Avrupa'daki ruhsatıda 2008 sonunda askıya alınmıştır.

Diyabetin Önlenmesi ve Diyabetik Metabolik Sendromlu Bireylerin Tedavisi

Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ortak patogeneizde insülin direncini paylaşmaktadır. Bu nedenle diyabetik metabolik sendromlu hastalarda diyabet tedavisi insülin direncini hedeflemelidir. Ancak tip 2 diyabette beta hücre disfonksiyonu farklı hastalarda farklı düzeylerde eşlik etmektedir. Bu nedenle diyabet tedavisi bireyselleştirilmeli ve uluslararası kılavuzların önerileri doğrultusunda sıkı glisemik kontrolün sağlanması hedeflenmelidir.⁴⁵

Metformin insülin duyarlılığını artıran ve aynı zamanda beta hücre fonksiyonlarını koruyan bir oral antidiyabetik ajandır. Metformin tedavisi kilo alımı engellemektedir. Bu özellikleri nedeniyle metformin birçok tip 2 diyabetli metabolik sendrom hastasında ilk seçenek olarak tercih edilmektedir.⁶⁹⁻⁷²

Obezitenin Biguanidler ile Önlenmesi (BIGPRO1) çalışmasında; 324 metabolik sendromlu erkek metformin ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bir yıllık izlem periyodu sonrasında metformin kullanan hastalarda kilo kaybı daha belirgin, açlık kan şekeri daha düşük ve açlık plazma insülin düzeyleri daha düşük bulunmuştur.⁷³ Diyabet Önleme Programı çalışmasında bozulmuş açlık glukozu olan 2.155 hasta metformin ve plasebo gruplarına randomize edilmiş ve 2,8 yıllık bir izlem sonucunda diyabet gelişimi metformin grubunda %31 daha az görülmüştür. Metformin bu çalışmada özellikle 60 yaşından genç ve VKİ > 35 kg/m² olan bireylerde etkili olmuştur.⁷⁴ Metformin tip 2 diyabeti bulunan

metabolik sendromlu hastalarda ilk sıra tedavide düşünülmemelidir. Bununla birlikte, diyabet önleme endikasyonunda kullanımı için henüz yeterli deneyim oluşmamıştır. İlerleyen dönemde yapılacak çalışmalar metforminin diyabet önleme endikasyonunda kullanımı ile ilgili yeni bilgiler sağlayacaktır.

Tip 2 diyabetli metabolik sendromlu hastalarda insülin duyarlılığını artırabilen bir diğer tedavi seçeneği tiazolidindionlardır (TZD). TZD'ler ayrıca beta hücre fonksiyonlarını da korurlar.⁷⁵ Diyabetin Önlenmesinde Troglitazon (TRIPOD) çalışmasında gestasyonel diyabet öyküsü olan 266 kadın troglitazon ve plaseboya randomize edilmiş ve 30 aylık ortalama izlem süresi sonunda tedavi kolunda diyabet gelişimi yönünden %55 azalma gözlenmiştir.⁷⁶ Ancak troglitazon izleyen dönemde hepatotoksitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir. TRIPOD çalışmasında izlemde diyabet gelişmeyen 89 hasta Diyabet Önlenmesinde Pioglitazon (PIPOD) çalışmasına dahil edilmiştir. üç yıllık izlemin sonunda pioglitazone troglitazon almayan hastalarda beta hücre fonksiyonlarındaki bozulmayı durdururken troglitazon alanlarda ise beta hücre fonksiyonlarının devamını sağlamıştır.⁷⁷ Pioglitazon ile sürekte olan ACT-NOW çalışması ilacın bu konudaki etkileri için önemli bilgiler sağlayacaktır. Diğer bir TZD olan roziglitazon ile yapılmış olan Ramipril ve Roziglitazon Tedavisi ile Diyabet Azaltımı Ölçümü (DREAM) çalışmasında üç yıllık izlem sonucunda diyabet gelişiminde tedavi kolunda %62'lik bir azalma bildirilmiştir.⁷⁸ Ancak roziglitazon ile ilgili son dönemde yayınlanmış olan bir metaanaliz ilacın kardiyovasküler son noktalarda olumsuz etkilerini olduğunu ileri sürmektedir.⁷⁹ Bu nedenle tip 2 diyabetli ve metabolik sendromlu hastalarda roziglitazon kullanımı ile ilgili sürmekte olan geniş katılımı çalışmaların sonuçlarının yakından takibi gereklidir.

Bir alfa glukozidaz inhibitörü olan akarboz özellikle tokluk hiperglisemisi üzerinde etkili bir oral antidiyabetik olup tokluk kan şekeri hedeflerinin sağlanamadığı tip 2 diyabetli metabolik sendromlu hastalarda bir alternatif tedavi şeklidir. STOP-NIDDM çalışmasında 1.429 bozulmuş açlık glikozu bulunan hasta akarboz ve plaseboya randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda akarboz grubunda diyabet gelişimi yönünden %25'lik bir rölatif risk azalması bildirilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler olaylarda da anlamlı bir azalma saptanmıştır.⁸⁰

Diyabetik metabolik sendromlu hastalarda bir diğer tercih edilebilecek ilaç grubu da inkretinler adı verilen barsak peptidlerini hedef alan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleridir. Bu ilaçlar glukoz bağımlı olarak endojen insülin sekresyonu artırmakta ve prelinik modellerde pankreas beta hücre kütlelerini korumaktadır. Bunun yanında glukagon sekresyonu üzerinde inhibitör etkilidirler. Mide boşalmasını yavaşlatmaları ve tokluk hissini artırmaları nedeniyle bu ilaçlar ile yapılan diyabet tedavisi kilo verilmesini indükleyebilmektedir. Bu ilaçlar henüz ülkemizde mevcut olmamakla birlikte yakın gelecekte piyasada yer alması planlanmaktadır. Yurtdışında piyasada bulunan GLP-1 analogu exenatide ile yapılmış olan çalışmalarda obez tip 2 diyabetli hastalarda tedavi sonrasında kan şekeri ve HbA1c düzeylerindeki azalmanın yanı sıra kilo kaybı da bildirilmiştir.^{54, 81}

Ülkemizde henüz piyasada bulunmayan bir diğer diyabet tedavi seçeneği olan pramlintide amilin hormonunun sentetik bir analogudur. Amilin normalde insülin ile birlikte gıdalara yanıt olarak sekrete edilmektedir. Pramlintide uygulaması, özellikle postprandial glisemilerin kontrol edilmesinde faydalıdır. Amilin glukagon düzeylerini baskılar ve gastrik boşalmayı yavaşlatır. Diyabetli bireylerde amilin eksikliği olduğu gösterilmiştir. Pramlintide, tip 1 ve

tip 2 diyabette kullanım için Amerikan Sağlık Dairesi (FDA)'den endikasyon onayı almıştır.^{54, 82} İnsülin veya metformin ile kombine kullanılabilir. Pramlintide ile diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda glisemik kontrol sağlamanın ve HbA1c'de azalmaya neden olmasının yanında kilo kaybını da indüklediği bildirilmiştir.⁸³⁻⁸⁵ Ayrıca yakın dönemde yapılmış olan bir diyabetik olmayan bireyleri de içeren bir araştırmada pramlintide antiobezite ajanı olarak kullanılmış ve 16 haftalık tedavinin sonucunda plasebo grubuna göre düzeltildiğinde 3,6 kg'lık bir ağırlık azaltımına neden olmuştur.⁸⁶

Sulfonilüreler ve kısa etkili insülin sekretogları (glinidler) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan primer olarak kandaki insülin düzeyini artırmak suretiyle glisemik kontrol sağlayan ilaçlardır. Bu ilaçların insülin direnci üzerinde belirgin yaralı etkileri olmaması nedeniyle metabolik sendromlu diyabetik hastalarda ilk tercih olarak kullanılmamaktadırlar. Ayrıca literatürde bu ajanlar ile yapılmış ve anlamlı diyabet önleyici etkilerin bildirildiği metabolik sendromlu hastaları hedefleyen bir çalışma da mevcut değildir. Ancak genel diyabet tedavisi ilkeleri içerisinde bu ajanlarda glisemik kontrolün sağlanması amacıyla diyabetik metabolik sendromlu seçilmiş hastalarda kullanılabilirler. Metabolik sendromlu tip 2 diyabetik hastalarda insülin ilk olarak seçilen bir tedavi şekli değildir. Ancak her diyabetik hasta gibi bu hastalarda da endojen insülin rezervinin azalması, organ disfonksiyonu gelişimi, akut enfeksiyon, cerrahi girişim gibi stres durumlarında insülin tedavisi tereddüt edilmeden düzenlenmelidir. İnsülin detemir kilo alımı üzerindeki koruyucu etkileri göz önüne alındığında metabolik sendromlu tip 2 diyabet hastalarında uzun etkili insülin preparatları arasında bir miktar daha avantajlı görünmektedir.^{1, 5, 45}

Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon metabolik sendromun kardinal komponentlerinden biri olup kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir majör risk faktörüdür. Metabolik sendromlu hastalarda hipertansiyon için hazırlanmış özel bir uluslararası kılavuz mevcut değildir. Ancak bir çok merkez bu hastalarda JNC-7 (Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Birleşik Komite 7. Raporu) kılavuzunu önerilerini takip etmektedir.⁸⁷⁻⁹¹ Tüm metabolik sendrom komponentlerinde olduğu gibi hipertansiyonda da ilk basamak yaşam şeklinin düzenlenmesidir. Tuz alımı kısıtlanmalıdır. Diyet içeriğinin meyve sebze, düşük yağ içerikli süt ürünlerinden zengin olması önerilmelidir.⁶ Diyabette olduğu gibi metabolik sendromlu bireylerde de ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri iyi birer tedavi seçeneğidir. Ancak hedef kan basıncı değerlerinin sağlanmadığı hastalarda kombinasyon tedavileri gecikmeden başlanmalıdır.⁹¹

Dislipideminin Medikal Tedavisi

Metabolik sendromlu hastalarda görülen dislipidemi ön planda trigliserid düzeylerinde artış ve HDL- kolesterol düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Bunun dışında apolipoprotein B düzeylerinin artışı, LDL partikül büyüklüğünün azalması şeklinde aterojenik dislipidemi bulguları da eşlik edebilir.⁹² Metabolik sendromlu hastalarda lipid tedavisinde primer hedef LDL-kolesterolü düşürmektir. Statinler kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi 3 metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktazı yarışmalı olarak inhibe etmek yoluyla LDL kolesterol düzeylerini düşürürler. Ezetimibe ve safra asit sekestranları diğer LDL düşürücü ilaçlardır. Koroner arter hastalığı ya da koroner hastalığı eşdeğeri diyabet bulunan hastalar ve Framingham risk sınıflamasına göre 10 yıllık koroner

arter hastalık riski %20'nin üzerinde bulunan metabolik hastalar için LDL hedef değeri 100 mg/dl'dir.⁶ Son dönemde yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı için ek risk faktörü bulunduran diyabetik hastalarda 70 mg/dl gibi daha düşük bir LDL düzeyine ulaşmanın yararlı olduğu bildirilmiştir.⁹³ İki veya daha fazla koroner risk faktörü olan 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %20 ya da daha az olan hastalarda LDL için hedef değer 130 mg/dl olarak önerilmektedir. 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %10-20 arasında olan orta-yüksek riskli hastalarda hekimin tercihinine göre 100 mg/dl'lik bir LDL düzeyi hedeflenebilir. 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %10'dan az olan düşük riskli hastalarda ise hedef LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl olarak kabul edilmektedir.⁶

Lipid tedavisinde diğer amaçlar HDL kolesterolün yükseltilmesi ve trigliserid düzeylerinin düşürülmesidir. Bu amaçla kullanılacak iki ilaç fibratlar ve nikotinik asittir. Bu ilaçlar çoğu zaman statinler ile kombine edilmektedir. Özellikle fibratların statinler ile kombine edildiği durumlarda miyopati riski artmaktadır. Bu nedenle özellikle statinler yüksek dozlarda kullanıldığı hastalar miyopati riski yönünden uyarılmaktadır.⁹⁴

Protrombotik ve Proinflamatuvar Durumlar

Metabolik sendromlu hastalarda protrombotik ve proinflamatuvar faktörlerin yüksek düzeyleri bildirilmiş olup bu düzeylerde kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁵⁻⁹⁷ Günümüzde metabolik sendromlu hastalarda prokoagulan ve proinflamatuvar aktiviteyi hedefleyen bir tedavi önerisi bulunmamakla birlikte koroner arter hastalığı bulunan, diyabetik veya Framingham risk skorlamasına göre 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %20'nin üzerinde olan hastalara düşük doz aspirin önerilmektedir.^{6, 45}

KAYNAKLAR

1. Pi-Sunyer X. The metabolic syndrome: how to approach differing definitions. *Med Clin North Am* 2007;91:1025-1040, vii
2. Alberti KG, Zimmet P & Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062
3. Alberti KG & Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel II-I). *Jama* 2001;285:2486-2497
5. Giugliano D, Ceriello A & Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2008;87:8-11
6. Suzuki T & Homma S. Treatment of hypertension and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007;91:1211-1223, x
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA & Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
8. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Jr., Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ & Caro JF. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17:372-375
9. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA & Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:350-359
10. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V & Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350
11. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by li-

- festyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-1679
12. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25: 2165-2171
 13. van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ & Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002; 25:417-424
 14. Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE & Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83:257-266
 15. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slatery ML, Kartashov AI & Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *Jama* 2002;287: 2081-2089
 16. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH & Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003; 52:2346-2352
 17. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW & Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27:538-546
 18. Esposito K, Ciotola M & Giugliano D. Low-carbohydrate diet and coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2007;356-750; author reply 750-752
 19. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM & Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *Jama* 2007;297:2092-2102
 20. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M & Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96
 21. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA & Hu FB. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:1585-1590
 22. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ & Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136:201-209
 23. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, Rodabough RJ, Snetselaar L, Thomson C, Tinker L, Vitolins M & Prentice R. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Jama* 2006;295:39-49
 24. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K & Hu FB. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991-2002
 25. Weickert MO, Mohlig M, Schofl C, Arafat AM, Otto B, Viehoff H, Koebnick C, Kohl A, Spranger J & Pfeiffer AF. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care* 2006;29:775-780
 26. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schenkiewicz A, Hoffmann K & Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:956-965
 27. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC & Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *Jama* 2002;288: 2554-2560
 28. van Dam RM & Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Jama* 2005;294:97-104
 29. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritzer-Silverstein D & Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care* 2006;29: 2385-2390
 30. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M & Tamakoshi A. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med* 2006;144: 554-562
 31. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS & Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:2559-2562
 32. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM & Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational stu-

- dies. *Diabetes Care* 2005; 28:719-725
33. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE & Trell E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia* 1983;25: 86-88
 34. Frati AC, Iniestra F & Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1996;19: 112-118
 35. Shimokata H, Muller DC & Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *Jama* 1989;261:1169-1173
 36. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C & Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *Bmj* 2006;332:1064-1069
 37. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM & Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109:538-542
 38. Wannamethee SG, Shaper AG & Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001;24:1590-1595
 39. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW & Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-152
 40. Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R & Salonen JT. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996;156:1307-1314
 41. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE & Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *Jama* 1999;282:1433-1439
 42. Eriksson KF & Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-898
 43. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC & et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 1995;273:402-407
 44. Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1319-1321
 45. Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care* 2008;31:Suppl 1 S12-54
 46. Astrup A & Toubro S. When, for whom and how to use sibutramine? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:Suppl 4 S2-7
 47. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R & Stunkard AJ. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353:2111-2120
 48. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM & Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:105-112
 49. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE & Weinstein SP. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-187
 50. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C & Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005;28:942-949
 51. Ryan DH, Kaiser P & Bray GA. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obes Res* 1995; 3 Suppl 4 553S-559S
 52. Nisoli E & Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000;1:127-139
 53. McNulty SJ, Ur E & Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-131
 54. Lee M & Aronne LJ. Weight management for type 2 diabetes mellitus: global cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol* 2007;99:68B-79B
 55. Yanovski SZ & Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602

56. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J & Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *Jama* 1999;281:235-242
57. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP & Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352:167-172
58. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN & Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161
59. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J & Hollander P. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1033-1041
60. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, Foreyt J, Aronne L & Klein S. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123-1128
61. Berne C. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:612-618
62. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O & Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397
63. Williams CM & Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143:315-317
64. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F & Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002;136:550-557
65. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Batkai S, Pacher P, Harvey-White J, Luft FC, Sharma AM & Jordan J. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005; 54:2838-2843
66. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J & Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; 295:761-775
67. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD & Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368: 1660-1672
68. Despres JP, Golay A & Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353: 2121-2134
69. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, Andres R, Saudek C, Edelstein SL, Arakaki R, Murphy MB & Shamon H. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005;54:2404-2414
70. Tupper T & Gopalakrishnan G. Prevention of diabetes development in those with the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007;91:1091-1105, viii-ix
71. Costello MF, Chapman M & Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21:1387-1399
72. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ferenec J, D'Amico F & Wilson SA. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med* 2005;3:457-461
73. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar ME & Eschwege E. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:920-926

74. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM & Ratner RE. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142:323-332
75. Pioglitazone, rosiglitazone, and rosiglitazone + metformin: new drugs. Glitazone + oral antidiabetic combination: inadequately evaluated. *Prescrire Int* 2005;14:133-139
76. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN & Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51: 2796-2803
77. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M & Buchanan TA. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-522
78. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, Keltai M, Lonn E, McFarlane S, McQueen M, Teo K, Sheridan P, Bosch J, Pogue J & Yusuf S. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-1014
79. Nissen SE & Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
80. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A & Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077
81. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS & Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100
82. Lutz TA. Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav* 2006;89:465-471
83. Hollander P, Ratner R, Fineman M, Strobel S, Shen L, Maggs D, Kolterman O & Weyer C. Addition of pramlintide to insulin therapy lowers HbA1c in conjunction with weight loss in patients with type 2 diabetes approaching glycaemic targets. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:408-414
84. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, Weyer C & Kolterman OG. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:784-790
85. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, Velte MJ, Ruggles JA, Gottlieb A, Weyer C & Kolterman OG. Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2002;4: 51-61
86. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty NC, Burns C, Lush CW & Weyer C. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2977-2983
87. Andros V, Egger A & Dua U. Blood pressure goal attainment according to JNC 7 guidelines and utilization of antihypertensive drug therapy in MCO patients with type 1 or type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2006;12:303-309
88. Cuddy ML. Treatment of hypertension: guidelines from JNC 7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1). *J Pract Nurs* 2005;55:17-21; quiz 22-13
89. Chaturvedi S. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): is it really practical? *Natl Med J India* 2004;17: 227
90. Himmelmann A, Kjeldsen SE & Hedner T. Recent hypertension guidelines: JNC-7 and 2003 ESH/ESC. *Blood Press* 2003;12:196-197
91. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr. & Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003;289:2560-2572
92. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA & Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005;13:322-327
93. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ & Fuller JH. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005;48:2482-2485
94. Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia. *J Intern Med* 2008; 263:353-365
95. Dandona P, Aljada A & Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
96. Lin SY & Sheu WH. An emerging link between insulin resistance and inflammation. *J Chin Med Assoc* 2006;69:245-247
97. Steinberg GR. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. *Cell Cycle* 2007;6:888-894

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA METABOLİK SENDROM

Dr. Ayla Güven

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

Metabolik sendromu oluşturan bileşenler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşik Devletler (UN) Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III tarafından tanımlanmıştır. Bunlar şişmanlık, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi olduğu halde her bileşen için, WHO ve ATP III tarafından ayrı eşik değerleri kullanılmıştır.

TANIM

Erişkinlerde MetS'yi tanımlayan bileşenler belirlendiği halde çocukluk çağında, vücut kütle indeksi (VKİ),² kan basıncı³ ve serum lipid düzeyleri,^{4,5} yaşa, ergenlik evresi ve cinsiyete göre değiştiği için MetS'nin tanımlanması zorluklar göstermektedir. Ergenlik döneminde her iki cinsiyette de insülinin periferik dokulara etkisi zorlaşmakta, insülin direnci oluşmakta ve insülin düzeyi artmaktadır. Ayrıca yine kız ve erkek çocuklarda vücut yağ dağılımı farklı şekilde değişmektedir. Çocukluk çağında yapılan çalışmalarda MetS, farklı bileşenler kullanılarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

MetS'nin çocukluk çağındaki tanımlanmasındaki zorluklar, 2007 yılında International Diabetes Federation (IDF) yayınladığı bildiriyle büyük oranda aşılmıştır.⁶ Bu bildiriye göre şişmanlık MetS tanımlamasında asıl belirleyicidir. IDF, altı yaşından büyük, şişman çocukların MetS yönünden araştırılmasını önermektedir. Altı-on yaş arasındaki şişman çocuklarda, ailede MetS, tip 2 diyabet, lipid bozuklukları (TG de artma, HDL de azalma), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya şişmanlık gibi risk kriterlerine sahip kişiler varsa, bu çocukların MetS yönünde incelenmesi gereklidir. 10-16 yaş arası grupta, şişmanlıkla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisi de varsa MetS tanısı konulur (Tablo 2).

Şişmanlığın Tanımı Nasıl Yapılmalıdır?

Çocukluk çağında, o topluluk için hazırlanmış VKİ yüzdelliklerine göre, yaş ve cinsine göre VKİ ≥ 95 olan çocuklar şişman olarak kabul edilir.² MetS'nin etiyopatogenezinde rol oynayan insülin direncine karın tipi (gövdesel) şişmanlık neden olduğundan, bel çevresi (BÇ) ölçümlerinin şişmanlığın tanımlanmasında kullanılabilmesi ön görülmüştür. Çocukluk çağında BÇ ölçümlerinin, MetS tanısında en iyi gösterge olduğu,⁷ VKİ ile birlikte MetS tanısında kullanılabilmesi⁸ ayrıca VKİ'ye göre, kardiyovasküler risk belirleyicilerinin saptanmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁹ Bel çevresi ölçümleri yüzdelliklerine göre bazı yazarlar ≥ 75 ,^{7,9} di-

TABLO 1: Çocukluk çağında metabolik sendrom tanısında kullanılan kullanılan belirteçler ve prevalans, (22. Referans'tan esinlenerek hazırlanmıştır).

Kriterler	Chen	Raitakari	Cruz	Cook	Weiss	de Ferranti
Topluluk özelliği	Beyaz ve zenci	Finlandiyalı	Hispanik	Beyaz,zenci,Meksikalı	Beyaz, zenci, Hispanik	Meksikalı, beyaz, zenci
Yaş	5-17	6-18	8-13	12-19	4-20	12-19
MetS'un tanımı (bileşen sayısı)	4	3	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 3
MetS'un bileşenleri	VKI	-	BÇ ≥ 90 p	BÇ ≥ 90 p	VKI ≥ 97 p	BÇ > 75 p
Şişmanlık	-	-	BCT	BAG (AKŞ ≥110 mg/dl)	BCT	BAG (AKŞ ≥ 110 mg/dl)
Hipertansiyon	OAB	KB	KB ≥ 90 p	KB ≥ 90 p	KB ≥ 95 p	KB ≥ 90 p
Dislipidemi	TG/HDL oranı	TG ≥ 75 p, HDL ≤ 25p	TG ≥ 90 p, HDL ≤ 10p	TG>110, HDL < 40	TG ≥ 95 p, HDL ≤ 5p	TG>110, HDL<50 (HDL-K < 40,15-19 yaş erkek)
İnsülin Direnci	Açlık insülini	-	-	-	-	-
MetS'un beyaz prevalansı	%4 beyaz,%3 zenci	%4	%30	Genelde %4.2 şişmanlarda %28,7	Orta dereceli şişmanlarda %38.7, ağır dereceli şişmanlarda %49,7	%12.9 Meksikalı, %10,9 beyaz, %2.5 zencilerde

TABLO 2: Uluslararası diyabet federasyonunun önerdiği çocukluk çağında metabolik sendrom belirteçleri.

Yaş grupları (Bel çevresi)	Şişmanlık	Trigliserid	HDL-K	Kan Basıncı	Açlık Glukozu veya Tip 2 DM
6 ≤ 10 yaş 10 ≤ 16 yaş	≥ 90 p ≥ 90 p	≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)	≤ 40 mg/dL (≤ 1,03 mmol/L)	Sistolik ≥ 130 diyastolik ≤ 85 mmHg	≥ 100 mg/dL (≥ 5,6mmol/L) veya Tip 2 DM
≥ 16 yaş		Erişkinler için kullanılan belirleyiciler kullanılır			

ğerleri ise $\geq 90^{10}$ (değerlerin gövdesel şişmanlığı gösterdiğini yayınlamışlardır. Ülkemizde 7-17 yaş arası çocuklarda bel çevresi yüzdelik değerleri yayınlanmıştır.¹⁰

Sıklık

Çocukluk çağında MetS'nin tanımı ilk kez 2003 yılında ABD de, Cook ve ark.¹¹ tarafından erişkin kriterlerinden yaşa uyarlanarak yapılmış ve normal gençler arasında %4, şişman gençler arasında %28 oranında MetS rastlanmıştır. Irklar arasında MetS farklılığı araştırılmış ve MetS'nin en fazla Hispanik gençlerde (≥ 3 kriter) (%30) sonra beyazlarda (%10.9) ve en az zencilerde (%2.5) rastlandığı gösterilmiştir.^{12,13} Yaşları 4-20 arasında olan vücut kütle indeksi (VKİ)'ne göre orta dereceli şişmanların %38,7, ciddi derecede şişmanların %49,7'inde MetS tespit edilmiştir.¹⁴

İlkokul çocukları arasında karın tipi şişmanlık, TG'de artma, HDL-K'de azalma, kan basıncında ve açlık glukozunda artma temel alınarak 7-9 yaş arası 375 çocukta yapılan bir çalışmada, kız ve erkek çocukların %5'inde MetS saptanmıştır. Bu çocukların %15'inde MetS'un iki kriterinin olduğu, %37'sinde kan basıncı yüksekliği olduğu saptanmıştır.¹⁵ Japon ilkokullarında yapılan çalışmada, 6-11 yaş arasında 471 çocuk çalışmaya alınmış, bunların 299'unda şiş-

manlık, 172'sinde fazla kiloluluk saptanmış. Şişman çocuklarda MetS sıklığı %17,7, kilolu çocuklarda %8,7 olarak bulunmuştur.¹⁶

Ülkemizde okul çocukları arasında MetS, %2,3 bulunmuştur.¹⁷ Ülkemizde şişman çocuklar arasında MetS sıklığını belirlemek için yapılan çalışmalarda Samsun'da %30,1 (kızlarda %26,1, erkeklerde %34,7),¹⁸ Kocaeli'nde %20¹⁹ Ankara'da %41.5²⁰ ve Konya'da %27,2²¹ bulunmuştur. Tip2 diyabet ise 2-19 yaş arası 352 şişman çocukta %2,55, 7-18 yaş arası 169 şişman çocukta ise %2 sıklıkta bulunmuştur.^{20,21}

Metabolik Sendrom ve Irk

Hispaniklerde MetS'a daha sık rastlanmasının nedeni, şişmanlığın bu etnik grupta daha fazla görülmesi olabilir. Zenci ergenlerin %23,4'ü şişman olduğu halde bu çocuklarda MetS daha az görülmektedir. Bunun nedeni ise zencilerde, beyazlara göre TG düzeylerinin daha düşük, HDL-K düzeylerinin ise daha yüksek olmasıdır.²²

Etiyoloji

MetS nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojisi oldukça karmaşık olup, sadece bir kısmı aydınlatılabilmektedir. MetS olan hastaların çoğunluğu, şişman, hareket-siz hayat süren ve değişken derecelerde in-

sülin direncine sahip kişilerdir. MetS gelişmesinde önemli faktörler: yaşlanma, genetik yatkınlık ve hayat şeklidir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar MetS ve insülin direnci, abdominal şişmanlık, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bileşenlerinin gelişmesinde prenatal faktörlerin rol oynadığını göstermiştir.

Intrauterin büyüme geriliği (IUGR) ile doğanların orta yaşa geldiklerinde insülin direnci, tip 2 diyabet, abdominal şişmanlık veya hipertansiyon geliştirdikleri gösterilmiştir. 1944-45 yıllarında, Danimarka'da kıtlığa maruz kalan 300.000 gebenin çocuğunda erişkin yaşlarında şişmanlık iki kat fazla bulunmuştur.²³ İngiltere Hertfordshire'da 1920-30 yıllarında doğan 408 erkekte yapılan araştırmada, IUGR bozulmuş glukoz toleransı (BGT), tip 2 diyabet, beta hücre fonksiyonlarında azalma ve hipertansiyon saptanmıştır.²⁴ Farklı doğum ağırlıkları olan eş yumurta ikizlerinden düşük doğum ağırlığı olan tip 2 diyabet daha fazla görülmüştür.²⁵

Hales ve Barker,²⁶ 1992 yılında "thrifty" hipotezi ile fetal ve hayatın ilk günlerindeki beslenmeyle ilişkili çevresel etkilerin, doğum ağırlığını zıt şekilde etkilediğini ve erişkin yaşında metabolik bozukluklara yol açtığını öne sürmüşlerdir. Thrifty (tutumluluk) fenotip hipotezine göre, önceden iyi beslenen toplumlarda, kıtlık zamanında gebeliğin ilk altı ayında annenin aldığı kalorisinin azalması veya plasental yetmezlik sonucu, fetus malnütrisyona maruz kalırsa, fetal beyni korumak amacıyla fetüste yeni bir kalori düzenlenmesi olur. Bunun sonucunda insülin reseptör sayısı azalır ve gebelik ayına göre küçük (SGA) bebeklerde insülin direnci gelişir. Fetusun büyümesi, onun beslenmesini sağlayan faktörlerle (annenin beslenmesi, plasental hormonlar) nitelik veya nicelik olarak etkilenir. Beslenmenin azalması ile fetus cinsiyetine bağlı olarak farklı organlarda büyüme hızını değiştirir. Azalmış besin kaynaklarının varlığında

fetusun yaşayabilmesi için doğum sonrası dönemde karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çeşitli dokulardaki metabolizmayı etkileyecek programlanma gelişir. Doğum sonrası kalori kısıtlı beslenme devam ederse sorun oluşmamakta ancak aşırı beslenirlerse, insülin salgılanmasındaki azalma veya insülin direnci sonucu BGT, hipertansiyon başta olmak üzere diğer komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.²⁷ IUGR ile doğan bebeklerin doğum sonrası dönemde kısıtlı kalori almaları halinde sorun çıkmaz iken bu bebekler doğum sonrası aşırı beslenmeye başarlarsa şişmanlık ve insülin direnci gelişebilmektedir.^{27,28}

Hindistan'da kadınlar sürekli olarak az beslendikleri için bebeklerinde kas kitlesinin azalması yanında gövdesel yağ birikimi de görülür.²⁹ Gebelikteki beslenme durumu ve doğum ağırlığı ölçümleri, ergenlikteki gövdesel şişmanlıkla zıt ilişkilidir.³⁰ Sigara içen kadınların bebeklerinde düşük doğum ağırlığı (DDA) ve ergenlik döneminde şişmanlığa daha fazla rastlanır.³¹

İnsülin sekresyonu veya etkisini bozan genetik mutasyonların, fetal büyümeyi inhibe ettiği, SGA doğuma yol açarak ilerde BGT ve insülin direncinin gelişmesine neden olduğu düşünülmüştür. Örneğin, glukokinaz genindeki mutasyonlar, intrauterin büyümeyi bozarak düşük doğum ağırlığına (DDA) ve diyabet gelişimine yol açmaktadır.³² İnsülin salınımındaki genetik bozukluklar ve insüline yanıtta bozulma ile DDA ve ilerde gelişebilen hastalıklar arasında ilişki olduğu düşünülmüş ve bu "fetal-insülin" hipotezi olarak adlandırılmıştır.³³

Hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını, intrauterin dönemde fazla aktive olması sonucu insülin direnci, gövdesel şişmanlık ve hipertansiyon gelişmesine yol açtığından, intrauterin programlanmaya iyi bir adaydır. Ratların, fetal dönemde glikokortikoidlere maruz kalmasıyla büyümeleri geri kalır, HPA aksının aktivitesini değiştirerek, ilerde hipertansiyon gelişimine neden

olur.³⁴ Gebelikte annenin aldığı glikokortikoidler, plasental 11-beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip 2 (11 B HSD 2) tarafından inaktif şekle (kortizon) çevrilir. Bu enzimin eksikliği veya bloke edilmesi ile DDA ile doğum görülür.^{35,36}

Büyüme hormonu, insülin karşıtı bir hormon olup, SGA bebeklerde yaşamın ilk aylarında büyüme hormonu salgılanmasının normal bebeklere göre arttığı, bunun da insülin direncinin gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.³⁷

Gebelik ayına göre fazla kilolu doğum (LGA) ile metabolik bozukluklar arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Örneğin, insülin geninin promoter bölgesinde VNRT lokusun klas III alleli, LGA doğum ve ileride MetS gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{38,39}

Fizyopatoloji

İç organ yağlanmasında artma sonucu TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) ve resistinde artma, adiponektinde azalma görülür. TNF- α artışı tek başına inflamatuvar sitokinlerin yapımını arttırmaz ama tetik çeken mekanizma olabilir. Aşırı sukroz (sofra şekeri) ile beslenen sıçanların bir kısmında MetS gelişmiştir. Sükroz, trigliserid ve iç organ yağlanmasında artışa neden olarak insülin direncine yol açar.⁴⁰

Sürrenal kortekste yapılan kortizol, 11-beta hidroksidehidrogenaz tip1 (11-B HSD1) enzimi ile inaktif şekle (kortizon) çevrilir. En fazla beyin, karaciğer ve yağ dokusunda bulunur. 11-B HSD1 ayrıca, başlıca karaciğer ve kas dokusunda kortizonu aktif kortizol haline çevirir. Bu enzim, glikoneogenez ve glikolizde rol alan PEPCCK (fosfoenol piruvat karboksi kinaz), glukoz 6-fosfataz enzimlerini uyararak karaciğerde glukoz yapımını artırır. 11-B HSD1 aktivitesini, tiroid hormonları, seks steroidleri, büyüme hormonu, IGF-1, insülin, PPAR-alfa agonistler ve stokinler etkiler. Doymuş yağlar enzim aktivitesini uyarır.⁴³⁻⁴⁵

MetS hastalarda 11-B HSD1 enziminin aktivitesinin arttığı ve bu nedenle MetS olan hastalarda hiperkortizolemi bulguları olduğu görülmektedir. MetS'li hastalarda omentumda lokal olarak 11-B HSD1 yapımı artar. Cushing sendromu ve MetS olan hastaların her ikisinde de gövdesel şişmanlık, strialar, bufalo hörgücü, hipertansiyon ve insülin direnci görülmektedir.⁴⁴

Aterosklerotik süreç çocukluk çağında başlar. Arterlerin intima tabakasında, kolesterol esterleri ve diğer lipidlerin birikimi ile başlayan "yağlı çizgilenme", bağ dokusunda artma, üzerine kalsiyum, monosit ve trombositlerin birikimi ile fibröz plağın gelişmesine neden olur. Lezyonun ilerlemesi veya lezyondan kopanların dolaşıma katılmasıyla o arter tarafından beslenen bölgede doku iskemisi ortaya çıkar. Ateroskleroz gelişimi ile damar duvarı elastikiyetini kaybeder. Tip 2 diyabetli gençlerde "arter duvarında katılık" saptanmıştır. HDL-C, nitrik oksit, prostasiklin yapımını artırıp, hücre yapışması, çoğalması, lezyon oluşumu, doku ve von Willebrand faktör yapımını azaltıp, arter duvarı üzerinde olumlu etkilere sahiptir. LDL-C ise damar duvarına monosit yapışmasını, lenfosit göçünü, depo hücre oluşumunu, trombozu oksidasyonu ve plak kopmasını kolaylaştırır.⁴⁵

Klinik Bulgular

Gövdesel şişmanlık MetS'de görülen asıl bulgudur. Ayrıca, bufalo hörgücü, strialar ve akantosis nigrikans (Resim 1 ve 2) sık görülen diğer bulgulardır. İç organ yağlanması (İOY) arttıkça insülin duyarlılığı azalmaktadır. Çocuklar aynı VKİ'ne sahip olsa bile, İOY fazla olanlar, insülin direnci yönünden risk altındadır.

Hastalarda diyastolik veya sistolik hipertansiyon saptanır. En az 15 dakika dinlenmiş çocukta iki kez ölçülen kan basıncı (KB) değerlerinin ortalaması alınır, bu de-



RESİM 1: Boyunda akantozis nigrikans



RESİM 2: Koltukaltında akantozis nigrikans

ğerler kan basıncı persentil çizelgeleriyle karşılaştırılır. Sistolik (SKB) veya diyastolik (DKB) KB > %90 ise hipertansiyon tanısı konulur. SKP ile bel çevresi ve İOY pozitif korele bulunmuş, yani gövdesel şişmanlığı olanlarda hipertansiyon riski artmıştır.

Metabolik Sendrom ile İlişkili Sorunlar

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

Şişmanlıkla Birlikte:

- Santral sinir sistemini ilgilendiren: psödotümör serebri,
- Karaciğer ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren: tromboza eğilim, karaciğer yağlanması, safra taşlarında artış, omental torsiyon ve nekroz,

- Solunum sistemini ilgilendiren: uyku apnesi, astım,
- Üriner sistemi ilgilendiren: enürezis nokturna,
- Kemik ve eklemleri ilgilendiren: osteoartroz, Blount hastalığı, pes planus, femur epifiz kayması,
- Gonadal sistemi ilgilendiren: polikistik over hastalığı,
- Hormon salgı bozuklukları: büyümede azalma, erken ergenlik,
- Kalp-damar sistemini ilgilendiren: koroner arter hastalığı,
- Endojen metabolizmayı ilgilendiren: dislipidemi, gut,
- Kanserlere eğilim,
- Psikiyatrik sorunlar, okul başarısında azalma görülebilir.

Psödotümör serebri çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olsa da bu yakınlamayla başvuruların yaklaşık yarısının şişman olduğu görülmüştür.⁴⁶

Şişmanlarda fibrinolitik sistemde bozukluk sonucu intravasküler tromboz ve buna bağlı miyokardiyal ve serebral infarkt gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir.^{47,48} Şişmanlık nedeniyle incelenen çocukların > %10'unda transaminazlarda artış, karaciğer yağlanması, yağlı karaciğer iltihabı, yağlı fibrozis ve siroz görülmekte-

dir.^{49,50} Kolesterol yapımında ve safra içindeki kolesterolün artması nedeniyle safra taşında artış şişmanlarda görülmektedir.⁵¹ Kolelityazis şişman çocuklarda az olmasına karşın kolesistitli çocukların yarısı şişmandır.⁵² On yıllık bir süreyi içeren ve omental torsiyonun incelendiği bir çalışmada, omental torsiyon saptanan çocukların büyük çoğunluğunun şişman, beyaz, erkek ve yaşlarının 9-16 arasında olduğu gösterilmiştir.⁵³

Uyku apnesi, şişman çocuklar arasında %7 oranında görülmektedir. Bununla beraber bu çocukların 1/3'nün, morbid şişman olduğu ve uyku sırasında nefes almada güçlük yaşadığı saptanmıştır. Uyku apnesi olan çocuklarda kognitif işlevlerde bozulma siktir. Yine uyku apnesi olanlarda hiperventilasyon görülmektedir, ancak bunun uyku apnesinin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam anlaşılamamıştır.⁵⁴⁻⁵⁶ Uyku bozukluğuyla ilişkili solunum fonksiyonu bozulan şişman çocuklarda, özellikle sosyoekonomik durum kötüleştiğinde okul başarısının da azaldığı gösterilmiştir.⁵⁷ Ayrıca yeterince uyku uyuyamayan ergenlerde yemek yemeye eğilim olduğu ve şişmanlığın ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu nedenle düzenli uyku uyumanın özellikle ergenlerde şişmanlığın önlenmesinde önemli olduğu belirtilmiştir.⁵⁸

Vücut ağırlığında artma sonucu şişman çocuklarda pes planus (düztabanlık), eklemlerde bozulma, Blount hastalığı ve femur başı epifizinde kayma görülmektedir. Femur başı epifiz kırırdağı, büyüme plağı üzerindeki artmış ağırlığa bağlı kayar. Bu hastalığın görüldüğü çocukların %30-%50'si şişmandır. Blount hastalığı ise üzerine yük binen tibianın proksimal epifizinin mediale (içe) doğru büyümesidir ki bu hastalığın görüldüğü çocukların %75'i şişmandır.^{59,60}

Şişmanlarda büyüme hormonu salgılanması baskılanmıştır.^{61,62} Şişman çocukların yaşlarından daha uzun oldukları, kemik

yaşlarında artma olduğu ve erken olgunlaştıkları görülmüştür. Hafif ve orta dereceli şişman çocuklarda muhtemelen leptinin gonadotropin salgılanmasını uyarmasıyla ergenliğin normal kilolulara göre daha erken başladığı, menarşın (ilk adet) daha küçük yaşta ortaya çıktığı düşünülmekteydi.⁶³ Ancak son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda şişman çocuklarda ergenlik bulgularının başlangıcı ve ilerlemesinin akranlarından farksız olduğunu göstermiştir.⁶⁴ Ayrıca erken adrenarşi olan kız çocuklarının sağlıklı yaşlarından daha kilolu oldukları da saptanmıştır.⁶⁵

Özgüven eksikliği şişman ergenlerde sıklıkla rastlanılan bir durumdur.⁶⁶ Ergenlik dönemindeki çocuklarda yapılan bir çalışmada depresyonun normal kilolulara göre daha fazla görüldüğü ve şişmanlığın derecesi arttıkça depresyon skorunun da arttığı gösterilmiştir.⁶⁷ Şişman çocuklar sıklıkla yalnız ve kolay arkadaş edinemeyen çocuklardır. Arkadaşları veya akranlarıncı kilosu nedeniyle sözlü veya hareketle taciz edilen gençlerde intihara eğilim daha sık görülmektedir.⁶⁸

Çocukluk çağı için söz konusu olmasa da, erişkin yaş döneminde erkeklerde pankreas ve prostat, kadınlarda karaciğer, safra kesesi, meme, over, endometrium ve kolorektal kanserlerin insülin direnciyle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır.⁶⁹

Şişman erkek çocuklarda ergenlik döneminin ilerlemesiyle HDL-K' de düşme olduğu buna sistolik kan basıncında artmanın eşlik ettiği saptanmıştır. Bu sonuç şişman çocuklarda ergenliğin ilerlemesiyle MetS riskinin artışı göstermiştir.⁴

Laboratuvar Bulguları

En az sekiz saatlik açlığı takiben plazma glukoz, insülin düzeyi ve açlık serum lipidleri (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid) ölçülmelidir. Ürik asit düzeyi artmış olarak bulunabilir. Karaciğer yağlan-

ması (hepatosteatoz) olan hastalarda ALT > AST olacak şekilde transaminazlarda artma görülür. Karaciğer yağlanması ultrasonografi ile tespit edilebilir. İnflamasyon göstergelerinden C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF) alfa'da artış görülür.

Tanı

Bozulmuş açlık glukozu saptanan tüm çocuklara OGTT yapılmalı, glukoz yüküne verilen insülin düzeyleri 0, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ayrı ayrı ölçülmelidir.

Hipertansiyonu saptanan tüm çocuklarda retinopati açısından göz dibi incelemesi yapılmalıdır.

Tanı konulan çocuklarda 24 saatlik idrar toplanıp mikroalbumin atılımı hesaplanmalıdır. Açlık veya OGTT'den elde edilen glukoz ve insülin değerleri ile insülin direnci kriterleri (HOMA-IR, QUICKI, ISI-Kompoze, FGIR) araştırma amacıyla hesaplanabilir.

Metabolik Sendromun Tedavisi

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

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

Egzersiz

Çocukluk döneminde şişmanlığın önlenmesi ailede başlayan okulda ve çevrede de-

vam eden beslenme eğitimi ve egzersizle mümkündür. Çocukluk çağında aerobik egzersizin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle şişman çocuklarda yoğun egzersizin bu riski belirgin olarak azalttığı saptanmıştır.⁷⁰ Avustralyalı 9-15 yaş arasındaki çocuklarda vücut yağ yüzdesi fazla olan ve hafif egzersiz programı alanların, düşük yağ yüzdesi olup yoğun egzersiz programı alanlara göre artmış MetS skoruna sahip oldukları gösterilmiştir.⁷¹ Pedal çevirme şeklinde yoğun ve hafif düzeyde egzersiz yaptırılan 7-9 yaş grubu çocuklarda, yoğun egzersiz yapanların açlık glukoz, insülin düzeyleri ve insülin direnç kriterlerinin hafif egzersiz yapanlara göre belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.⁷² İnsülin direnç kriterleri, açlık glukoz ve insülin düzeyindeki egzersiz yoğunluğuna göre olan bu farklılık, çocukların vücut ağırlıklarına göre normal, kilolu ve şişman olarak ayrıldıklarında da değişmemiştir.

Beş yaşındaki kız ve erkek çocuklarda yapılan çalışmada, kızların vücut kitle indeksi, bel çevresi, cilt altı yağ dokusu, açlık insülin, trigliserid ve HOMA-IR düzeylerinin yüksek, HDL-K ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine kızların istirahat metabolik hızlarının erkeklerden düşük olduğu saptanmıştır.⁷³ Bu çalışmada kız ve erkek çocuklarda yedi günlük egzersizin insülin direnci üzerine etkisiz olduğu görülmüş, ancak sürenin sonucu etkilemek için yetersiz olduğu vurgulanmıştır. İlginç bir bulgu da çalışma grubundaki çocukların doğum ağırlığı ile insülin direnci arasında ilişki saptanmamasıdır.⁷⁴ Ancak bu çocuklar arasında düşük doğum ağırlığı (DDA) ile doğanların sadece %2,5 olduğu bulunmuş ve yazarlar, intrauterin beslenme yetersizliği olanların doğumu takiben aşırı beslenmesinin insülin direnciyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Egzersiz ile serum glukozu azalır, insülin duyarlılığı artar, serum lipidleri normale döner, kan basıncı ve kardiyovasküler fonksiyon normale döner, kilo kaybedilir ve kişi kendini daha zinde hisseder. İstirahatta kan glukozunun yarısı beyin tarafından kullanılırken, sadece %20'si kas tarafından kullanılır.⁷⁵ Egzersiz süresince kas kan akımı ve enerji ihtiyacı artar. Kan glukozundaki azalma, insülinin baskılanmasına, insülin karşıtı hormonların artmasına neden olur. Sonuçta karaciğerde ve kasta glikojenoliz, karaciğerde glikoneojenez ve yağ dokusunda lipoliz artar. Egzersiz boyunca GLUT yapımı ve kas hücresine glukoz girişi artar. İstirahat sırasında iskelet kası enerjisini yağlardan sağlar. Egzersizin ilk dakikalarında enerji için kas hücresi içinde depolanmış ATP kullanılır. Devam eden egzersiz için enerji kas glikojeni ve kan glukozu tarafından sağlanır. Egzersizin süresi uzadıkça glukoz yerine yağlar kullanılmaya başlanır. Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında glukoz enerji kaynağı olarak kullanılırken düşük yoğunluklu egzersizde yağlar asıl enerji kaynağıdır.^{76,77}

Egzersiz aile bireyleriyle birlikte yapılırsa kilo kaybı daha kolay olacaktır. Yaşları 8-16 arasında değişen 109 çocuk, aileleri ile birlikte çalışmaya alınmış, bu çalışmada 12 hafta boyunca çocuklar çeşitli spor aktiviteleri yaparken, ailelerine de tip 2 diyabet, hiperlipidemi gibi durumlar hakkında bilgi verilmiştir. Çocuk ve aileye ayrıca doğru beslenme eğitimi de verilmiş. Sonuçta yaşam şeklinin değişmesiyle ilgili bu çalışmanın şişmanlık, MetS ve insülin direnciyle ilgili antropometrik ve metabolik ölçümleri düzelmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.⁷⁸

Beslenmenin Düzenlenmesi

Yaşa uygun beslenme düzenlenmesi şişmanlığın tedavisinin temellerindedir. Beslenme planı, çocuğun alması gereken günlük kalori yanında, onun sağlıklı şekilde

büyümesini ve gelişmesini sağlayacak şekilde yapılmalıdır.

Bir ile üç yaş arasındaki çocukların günlük kalorisinin %30-40'ı yağlardan sağlanırken, bu oran 4-18 yaş arasındakilerde %25-35 olmalıdır. Karbonhidratlar (başlıca birleşik kh) tüm yaş grupları için günlük kalorisinin %45-65 olmalıdır. Bir ile üç yaş arasında günlük kalorisinin %5-20'si, 4-18 yaş arasında %10-30'u proteinlerden gelmelidir.⁷⁹ Yağlar %10 çoklu doymamış (mısır, soya, balık, pamuk), %10-15 tekli doymamış (zeytinyağ, fındık yağı, fıstık yağı), %5-10 doymuşdan (tereyağ, kaymak) oluşmalıdır. Trans yağ içeren margarinerler, kızartma yapılmış yiyecekler tüketilmemelidir. Posalı gıdalar ve glisemik indeksi düşük gıdalar (yiyeceklerin şeker veya beyaz ekmeğe göre kan glukozunu yükseltme hızı) seçilmeli, basit karbonhidratlardan (sofra şekeri içeren marmelat, reçel, pekmez, şekerleme veya bal vb gıdalar) kaçınılmalıdır. Ekmek, kurubakliyat, bulgur vb. kompleks karbonhidrat tercih edilmelidir. Hastaların yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alması sağlanmalıdır. Her gün en az beş porsiyon sebze ve meyve, üç porsiyon süt ürünleri ve altı porsiyon tam buğday ürünü alması sağlanmalıdır. Tuz alımı sınırlanmalıdır (< 6 gr/gün).

Tıbbi Tedavi

Şişman çocuğun tetkiki sırasında bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci veya tip 2 diyabet saptanırsa çocuğa metformin başlanmalı ve takibe alınmalıdır. Metformin karaciğerde glukoz yapımının azalması yanında kas ve yağ dokusunda insülin etkisini artırarak kan şekerinin düşmesini sağlar. Metformin çocuklarda 1.500-2.000 mg/gün dozunda güvenle kullanılmaktadır.^{80,81}

Santral sinir sistemine etki ederek iştahı azaltan bazı ilaçlar ergenlerde kullanılmıştır. Bu grupta yer alan phentermine, dietilpropion ve mazindol, iştah kesici bir nörot-

ransmitter olan norepinefrini (NE) artırarak etki gösterir. Sibutramine ise NE, dopamine ve serotonin geri emilimini önleyerek iştah azalmasına neden olur. Ancak bu ilaçlar hipertansiyon, uykusuzluk, huzursuzluk, palpitasyon ve baş dönmesine neden olurlar. Ayrıca phentermine ve mazindol kardiyak aritmiye neden olabilir. Anksiyete, depresyon, terleme, göz kuruması, kabızlık, parestezi, midriazis ve kusma ise sibutraminin yan etkileri arasındadır. Bu ilaçlar çok dikkatle kullanılmalıdır.⁸²

Orlistat, gastrointestinal lipazı inhibe eder ve yağların emilimini yaklaşık %30 azaltır. Orlistatın kullanımı ergenlerde FDA onayı almıştır. Ancak orlistat kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur. Yağ emilimini azalttığı için yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonuna yol açabilir.⁸³

Oktreotit, somatostatin reseptör agonisti olup pankreastan insülin salgılanmasını baskılar. Hipotalamik olaylara bağlı oluşan hiperinsülinizmin neden olduğu şişmanlığın tedavisinde oktreotit, kullanılabilir.⁸²

Yağ dokusundan salgılanan ve tokluk uyarısını hipotalamusa ileten leptin, doğumsal leptin eksikliği olan az sayıda olguda tedavide kullanılmıştır.⁸⁴

Serum LDL-K > 160 mg/dL ise ergenlerde statin tedavisi verilmelidir. Şayet çocuğun ailesinde koroner kalp hastalığı varsa ve serum LDL-K > 130 mg/dl ise statin başlanmalıdır. Statin tedavisi > 10 yaş çocuklarda kullanılabilir. Simvastatin, atorvastatin, lovastatin 10-40 mg/gün dozundan verilebilir. Statin tedavisi sırasında transaminazlarda artma olabilir. Statinler, sitokrom P450 enzim sistemini etkileyen ilaçlar ile etkileşime girdiğinden çoklu tedavilerde dikkatli olunmalıdır.⁸⁵

Cerrahi Tedavi

Kilo kaybının sağlanması ve morbiditeyi önlemek için gastrik by-pass sık uygulanan bir yöntemdir. Mutlaka deneyimli kişilerce

yapılmalıdır. VKİ > 40 kg/m² olan ve uyku apnesi, tip 2 diyabet, psödötümör serebri gibi ağır komplikasyonları olan ergenlerde uygulanabilir. VKİ > 50 kg/m² olanlarda hipertansiyon, dislipidemi gibi daha az önemli bulgular olsa bile yapılmalıdır.⁸⁶

Şişmanlığın Önlenmesi

Toplum Temel Alınarak

Şişmanlığın önlenmesi hayatın ilk yıllarında başlamalıdır. Çocuklar bebeklik dönemlerinden başlayarak yaşlarına ve ihtiyaçlarına göre beslenmelidir. Tüm çocukların, kesin kontrendikasyon yoksa hayatlarının ilk iki yılında anne sütü alması ve böylece ileride gelişebilecek şişmanlıktan korunması sağlanmalıdır. İlk altı ay sadece anne sütü ile besleme ne yazık ki halen %17 kadar düşük orandadır.⁸⁷ Ek gıdaya alıştırmaya dönemi ve takibinde hiçbir şekilde basit şekerler (glukoz, sükroz, früktoz) bebeklere verilmelidir.

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

ların doğum günü gibi özel kutlamaları yapılmamalıdır. “Hamburger, kola, cips, çikolata” vb yiyeceklerle çocuk ödüllendirilmemelidir.⁸⁶

Eğitim müfredatında egzersiz ve beslenme eğitimi verilmesi, okul yemek içeriğinin sağlıklı gelişime izin verecek şekilde hazırlanması, satış yapan makinelerin okullara sokulmaması, kantinlerin denetlenmesi ve okul sonrası programlar şişmanlığı önlemede okul çağı döneminde yapılabilecek önlemlerdendir. Okul çocuklarında beden eğitimi ders saatleri arttırılmalıdır. Ülkemizde halen 1-2 saat spor dersi vardır. Bu saatler mutlaka artırılmalıdır. Çocuğun gerçek hastalığı dışında “rapor” alarak beden eğitimi dersinden muaf olması önlenmelidir. Ayrıca çocuğun spor takımlarına girmesi teşvik edilmelidir (Spor yapan çocuklara fazladan puan verilebilir).

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

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

Hızlı hazırlanan gıdalar, kola, cips, sos, salam vb yiyeceklerin reklamlarının yapılması ve bu yiyeceklerin satılmasını artır-

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

Sinema salonlarında film gösterimleri öncesi veya film arasındaki molalarda şişmanlığın yol açacağı hastalıklar konusunda bilgiler verilebilir.

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

Kişi Temel Alınarak

Beslenmenin düzenlenmesi şişmanlığın azaltılmasında temel işlevlerdendir.

Beslenme planı yapılmadan aile ve çocukla konuşulup, çocuğun bir günde ne kadar kalori aldığı ve ne kadar harcadığı saptanmalıdır. Aileler, özellikle anneler çocuklarının aslında fazla yemek yemediğini ama şişmanladığını ısrarla söylerler. Şişmanlığın sebep olduğu tüm hastalıklar aileye anlatıldığında bu ısrar genellikle kırılmaktadır. Çocuğun günlük aldığı kalori belirlenebilirse, haftalık olarak %5-10 oranında kalori miktarı azaltılıp, günlük alması gereken en az kaloriye inilmelidir. Şayet çocuğun aldığı kalori belirlenemiyorsa o zaman alması gereken en az kalori belirlenip çocuğa buna uygun altı öğünde beslenme planı hazırlanmalıdır. Lipid düzeyi yüksek olanlarda düşük kolesterolü diyet önerilmelidir.

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

Kola, gazoz, hazır meyve suları, ketçap, mayonez, çikolata ve benzer şekerli gıdalar, patates veya mısır cipsi, sosis, salam, patates kızartması gibi yüksek kalorili yiyeceklerin eve getirilmemesi ve tüketilmemesi gereklidir. Anne babalara yemek alışkanlığının değişmesinin ailece yapılması gerektiği özellikle vurgulanmalıdır.⁸⁸

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438
2. Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM. Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents. *Am J Dis Child* 1991; 145:259-63
3. Tümer N, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Köse K, Çakar N, Kara N, Özkaya N, Ensari C, Önder S. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol* 1999;13: 438-443
4. Güven A, Sanisoğlu SY. Pubertal Progression and Serum Lipid Profile in Obese Children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:135-146
5. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR, Johnson CL. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the third national health and nutrition examination survey. *Prev Med* 1998;27:879-890
6. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF consensus group. The metabolic syndrome in children and adolescents- the IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;8:299-306
7. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, Fleta J, Sarria A, Bueno M. Waist circumference for screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002;91:1307-1312
8. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:e198-e2005
9. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1453-1458

10. Hatipoğlu N, Oztürk A, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S, Seyhan S, Lokoğlu F. Waist circumference percentiles for 7-to 17 year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008;167:383-389
11. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827
12. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Reports* 2004;4:53-62
13. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;Oct 19; 110(16):2494-2497
14. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med* 2004;350:2362-2374
15. DuBose KD, Stewart EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. *Acta Paediatr*. 2006;95:1005-1011
16. Yoshinaga M, Tanaka S, Shimago A, Samesshima K, Nishi J, Nomura Y, Kawano Y, Hashiguchi J, Ichiki T, Shimizu S. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. *Obesity Research* 2005;13:1135-1140
17. Çizmecioglu FM, Etiler N, Erdönmez D, Hamzaoglu O, Hatun Ş. Kocaeli ili okul çocuklarında metabolik sendrom prevalansı: toplu tabanlı araştırma. XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 103, Konya, 2006
18. Güven A, Özgen T, Güngör O, Aydın M. "Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome in Turkish Children," 1st International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome. *Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease* Berlin, April 13-16, Book of Abstracts 33, 2005
19. Çizmecioglu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 307, Malatya, 2004
20. Şen Y, Kandemir N, Alikışifoğlu A, Gönç N, Özön A, Yordam N. Obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı. X. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 177, Ankara, 2005
21. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72:315-321
22. Cruz ML, Goran MI. The Metabolic Syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Reports* 2004;4:53-62
23. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976 Aug 12;295(7):349-53
24. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter P D. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-1022
25. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller Jensen D & Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40, 439-446
26. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:596-601
27. Ozanne SE, Hales NC. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999; 58, 615-619
28. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc*. 2000;59:257-265
29. Yajnik CS. The insulin resistance epidemic in India: fetal origins, later lifestyle, or both? *Nutr Rev*. 2001;59(1 Pt 1):1-9
30. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child*. 1997;77:381-383
31. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol* 2002;31:413-419
32. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the

- glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet.* 1998;19:268-270.
33. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-1792
 34. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 64:412-418
 35. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 1996;61:263-269
 36. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, Barker DJ, Whorwood CB. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension.* 2000;35:1301-1306
 37. Woods KA, van Helvoirt M, Ong KK, Mohn A, Levy J, de Zegher F, Dunger DB. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res.* 2002;51:76-80
 38. Ong KK, Phillips DI, Fall C, Poulton J, Bennett ST, Golding J, Todd JA, Dunger DB. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. *Nat Genet.* 1999;21:262-263
 39. Dunger DB, Ong KK, Huxtable SJ, Sherriff A, Woods KA, Ahmed ML, Golding J, Pembrey ME, Ring S, Bennett ST, Todd JA. Association of the INS VNTR with size at birth. and Childhood. *Nat Genet.* 1998;19:98-100
 40. Fukuchi S, Hamaguchi K, Seike M, Himeno K, Sakata T, Yoshimatsu H. Role of Fatty Acid Composition in the Development of Metabolic Disorders in Sucrose-Induced Obese Rats. *Exp Biol Med* 2004;229 (6): 486-493
 41. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1— A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action. *Endocrinology* 2001;142:1371-76
 42. Lakshmi V, Monder C. Purification and characterization of the corticosteroid 11 beta-dehydrogenase component of the rat liver 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase complex. *Endocrinology.* 1988; 123:2390-8
 43. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm.* 1999; 57:249-324
 44. Stimson RH, Walker BR, Stimson RH, Walker BR. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:141-159
 45. Rios MS, Caro JF, Carraro R, Fuentes JAG. The metabolic syndrome at the beginning of the XXI st century. Madrid, Elsevier, 2005.
 46. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525
 47. Yamamoto K. Thrombotic tendency and laboratory medicine in metabolic syndrome. *Rinsho Byori.* 2007;55: 952-961
 48. Mertens I, Van Gaal LF. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis. *Semin Vasc Med.* 2005;5:48-55
 49. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:408-414
 50. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-241
 51. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750-1753
 52. Crichow RW, Seltzer MH, Janetta PJ. Cholecystitis in adolescents. *Dig Dis* 1972;17:68-72
 53. Theriot JA, Sayat J, Franco S, Buchino JJ. Childhood Obesity: A Risk Factor for Omental Torsion. *Pediatrics* 2003;112:e460 -e462
 54. Mallory GB Jr, Fiser D, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* 1989;115:892-897
 55. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev.* 2008; 10:
 56. Riley DJ, Santiago TV, Edelman NH. Complications of obesity-hypoventilation syndrome in childhood. *Am J Dis Child* 1976; 130:671-674

57. Chervin RD, Clarke DF, Huffman JL, Szymanski E, Ruzicka DL, Miller V, Nettles AL, Sowers MR, Giordani BJ. School performance, race, and other correlates of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Medicine* 2003; 4:21-27
58. Gupta NK, Mueller WH, Chan W, Meininger JC. Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents? *Am J Hum Biol.* 2002 ;14:762-768
59. Kelsey JL, Keggi KJ, Southwick WO. The incidence and distribution of slipped femoral epiphysis in Connecticut and southwestern United States. *J Bone Joint Surg* 1970; 52A:1203-1216
60. Dietz WH Jr, Gross WL, Kirkpatrick JA Jr. Blount disease (Tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. *J Pediatr* 1982; 101:735-737
61. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obesity* 1999;23: 260-271
62. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W, Frohman LA. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Eng J Med* 1984;311:1403-1407
63. Crawford JD, Osler DC. Body composition at menarche: The Frisch-Revelle hypothesis revisited. *Pediatrics.* 1975;56:449-458
64. Laron Z. Is obesity associated with early sexual maturation? *Pediatrics* 2004; 113: 171-172
65. Güven A, Cinaz P, Ayvali E. Are growth factors and leptin involved in the pathogenesis of premature adrenarche in girls? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:785-791
66. French SA, Story M, Perry CL. Self-esteem and obesity in children and adolescents: a literature review. *Obes Res.* 1995;3:479-90
67. Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002;110:497-504
68. Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D, Story M. Associations of weight-based teasing and emotional well-being among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:733-738
69. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; 44:293-297
70. DuBose KD, Eisenmann JC, Donnelly JE. Aerobic Fitness Attenuates the Metabolic Syndrome Score in Normal-Weight, at-Risk-for-Overweight, and Overweight Children. *Pediatrics.* 2007;120:e1262-e1268
71. Eisenmann JC, Welk GJ, Ihmels M, Dollman J. Fatness, fitness, and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1251-1256
72. Eisenmann JC, DuBose KD, Donnelly JE. Fatness, fitness, and insulin sensitivity among 7- to 9-year-old children. *Obesity* 2007;15: 2135-2143
73. Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, Wilkin TJ. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The programming hypothesis revisited-The EarlyBird Study (Early Bird 6). *Pediatrics* 2004;113:82-86
74. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds. *Diabetes* 2002;51: 3468-3472
75. Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes, exercise, and atherosclerosis. *Diabetes Care.* 1992;15:1787-93
76. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration *Am J Physiol* 1993; 265:E380-E391
77. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women *J Appl Physiol* 2000; 88: 1707-1714
78. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, Kaufman FR. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who Are Treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006;117:e1111-e1118
79. Panel on Macronutrients, Subcommittees on Upper Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients).* Washington, DC: National Academies Press; 2002

80. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism*. 2001;50:1457-1461
81. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E55
82. McDuffie JR, Yanovski JA. Treatment of childhood and adolescent obesity. *The Endocrinologist* 2004;14:138-143
83. McDuffie J, Calis K, Uwaifo G, Sebring NG, Fallon EM, Hubbard VS, Yanovski JA. Three-month tolerability of orlistat in adolescent with obesity-related co-morbid conditions. *Obes Res* 2002;10:642-650
84. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110:1093-1103
85. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics*. 2007;119:370-380
86. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005;111:1999-2012
87. Reidy K, Karwe V, Devaney B. Feeding infants and toddlers study: Improvements needed in meeting infant feeding recommendations. *J Am Diet Assoc* 2004;104:s31-s37
88. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, Rattay KT, Steinberger J, Stettler N, Van Horn L; American Heart Association; American Academy of Pediatrics Dietary Recommendations for Children and Adolescents A Guide for Practitioners Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2005;112:2061-75

GERİATRİDE METABOLİK SENDROM

Dr. M. Akif Karan

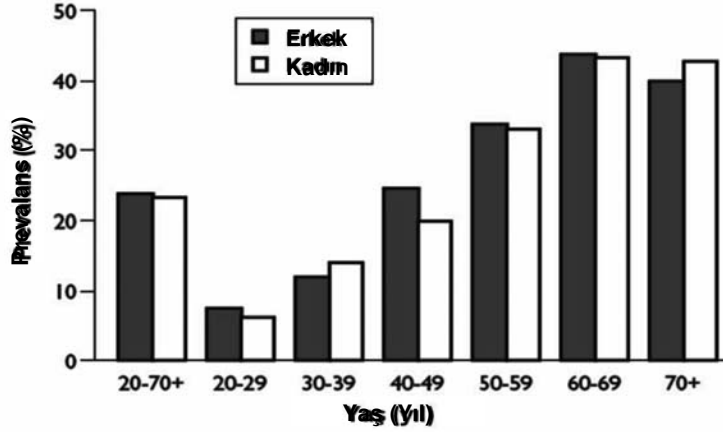
Diabetes mellitus (DM) günümüzde oldukça sık rastlanan bir hastalıktır, 20-74 yaşındaki ABD nüfusunu %8'inden fazlasını etkilemektedir. Diyabetik vakaların %90'dan fazlasını da tip 2 diyabet oluşturmaktadır.¹ Tip 2 diyabet insidansı hızlı bir artış göstermektedir. Türkiye'de diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansının araştırıldığı ilk çalışma olan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nda (TUR-DEP) diyabet prevalansı %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı (BGT) %6,7 bulunmuştur. Prevalans kadınlarda erkeklerden, kentsel alanda kırsal alanda yaşayanlardan daha yüksektir. diyabet ve BGT prevalansı yaşla artmaktadır. Bilinen diyabet prevalansı altmış yaşın üzerinde erkeklerde kentsel alanda %15, kırsal alanda %10, kadınlarda kentsel alanda %18, kırsal alanda %13'e ulaşmaktadır.² Koroner kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar diyabetlilerde diyabeti olmayanlara göre en az iki kat daha sıktır ve tip 2 diyabetlilerde en önemli morbidite ve ölüm nedenini oluşturur.^{3,4} Tip 2 diyabet epidemisinin ana nedenleri obezite ve sedanter yaşam biçimidir.⁵ Son 25 yılda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki çalışmalar bazı metabolik risk faktörlerinin önemini ortaya çı-

karmıştır. Bu bağlamda ortaya çıkmış olan metabolik sendrom (MetS) tanımı santral obezite, bozulmuş açlık glukozu, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok metabolik bozukluğun birlikte bulunduğunu gösterir. MetS'nin en önemli özelliği diyabet gelişimi ile ilişkisi ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskindeki artışı göstermesidir.⁶

Sendromun özellikleri konusunda birçok araştırma verilerinin birikmesinden sonra iki uzman grubu MetS sendromunu tanımlayan kriterleri öne sürdürmüştür: WHO⁷ ve NCEP ATP III.⁸ Her iki grup da obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyonu temel özellikler olarak kabul etmektedir. Bununla birlikte, WHO ana özellik olarak bozulmuş açlık glisemisi, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ve/veya insülin direncinin varlığını tanım için ön koşul saymaktadır. MetS epidemiyolojisi hakkındaki mevcut çalışmalarda genellikle bu kriterler kullanılmaktadır. Daha sonra IDF tanımlamasında santral obezitenin varlığı temel şart sayılmıştır.⁹

Yaşlılarda MetS Sıklığı

MetS prevalansı hakkındaki en yeni ve iyi veriler Ford ve ark.'nın NCEP ATP III kriterlerine göre değerlendirdikleri kesitsel çalışmadır.¹⁰ ABD'deki bu çalışmada, "The



ŞEKİL 1: NCEP ATP III kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri Amerika'lı erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı.¹¹

Third National Health and Nutrition Examination Survey" programında MetS düzeltilmemiş prevalansı %21,8 bulunmuştur. Prevalansta yaşla birlikte dramatik bir artış görülmektedir; 20-29 yaşları arasında %6,7 iken, 60-69 yaşlarında %43,5, 70 yaş üzerinde %42'yi bulmaktadır (Şekil 1).

MetS'li vakalar incelendiğinde, bel çevresi fazlalığı kadınlarda daha sık rastlanan bir özellik iken, trigliserid yüksekliğine erkeklerde sık rastlanmaktadır. Prevalans, erkekler ve kadınlarda yaklaşık aynıdır (%24, %23), ancak 70 yaşından sonra kadınlarda artmaktadır. Trevisan da 50 yaş ve üzerinde kadınlarda MetS prevalansının erkeklerden yüksek olduğunu bildirmiştir.¹¹ Kardiyovasküler hastalıkların sosyal ve ekonomik belirteçleri hakkındaki çalışmalarda, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda MetS kriterlerini taşıma prevalansı daha yüksek bulunmaktadır.¹²⁻¹⁴ Kadınlar sosyal sınıflamada, ekonomik eşitsizlikte mağdur taraf olduğundan, sağlık konusunda da sosyal dezavantajlara karşı daha duyarlıdır.^{15,16} Yaşlıların da tüm dünyada genel olarak sosyal ve ekonomik olarak daha olumsuz koşullarla karşı karşıya olduğu hatırlanma-

lıdır. Santos ve ark. MetS, cinsiyet ve sosyoekonomik statüyü değerlendirdiği çalışmalarında, MetS prevalansını 40-49 yaş grubunda %11,5, 60-69 yaş grubunda %32,3 ve 70 yaş ve üzeri grupta %23,2 bulmuşlardır.¹⁷ MetS prevalansı kadınlarda %24,9 iken, erkeklerde %17,4 ($p < 0.05$) idi. Düşük sosyal sınıflarda MetS sıklığı daha fazla olup, en yüksek sıklık işsizlerde bulunmuştur.

Cankurtaran ve ark. Türk yaşlı grubunda modifiye WHO ve NCEP kriterlerine göre MetS prevalansını sırasıyla %16,2 ve %23,4 bulmuşlardır.¹⁸ Yine aynı çalışmada MetS prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (WHO kriterlerine göre %18,3 ve %12,7; NCEP kriterlerine göre %25,1 ve %20,2). Türk popülasyonunda kadınlarda obezite (%25,5 vs %14,2) ve hipertansiyonun (%73,6 vs %65) daha sık olması bu farkın sebebi olabilir.

TEKHARF 2000 veri tabanında yapılan araştırmada Türk halkında MetS (NCEP kriterlerine göre) erkeklerde %27, kadınlarda %45,2 sıklığındadır. Bu çalışmaya 30 yaş üzeri popülasyon alınmıştır. MetS'li kadınların ortalama 6,2 yıl daha yaşlı olduğu dik-

kati çekmiştir.¹⁹ Bu veriler toplumumuzda yaş ilerledikçe MetS prevalansının azalsa da hala önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

MetS Kriterleri Yaşlılarda Geçerli mi?

MetS için önerilen en önemli iki etiyolojik faktör insülin direnci ve obezitedir.²⁰ Nadir olmakla birlikte, MetS insülin direnci olmaksızın da ortaya çıkabilir ve birçok obez kişide de metabolik sendrom yoktur. Yaş düzeltilemeyen bir risk faktörü olduğu için tıbbi literatürde sık tartışılmamasına rağmen, MetS ve birçok komponentinin prevalansının yaşla birlikte arttığı kabul edilmektedir. Hatta eşdeğer beden-kitle indeksi (BKİ) olan 70 yaşında bir kişide MetS bulunması 20 yaşındaki birine göre daha muhtemeldir.²¹

Yirmi yaşın üzerinde ve 196,8 milyon Amerika'lıyı temsil eden 7.959 kişiden elde edilen verilerin analizinde yaşla obezite arasında karmaşık bir ilişki bulunmuştur. MetS'nin CRP gibi bazı komponentleri obezite ile ilişkili olup yaşla ilişkisi yoktur; kan şekeri gibi bazıları ise hem yaş hem de obezite ile ilişkilidir. Spesifik ilişki sistolik kan basıncında (SKB) oldukça lineer bir eğilim gösterirken, trigliserid düzeyinde ise yaşla daha az lineer ilişki vardır. AKŞ, diyabet varlığı ve sistolik KB yaş ve BKİ ile lineer ilişki göstermektedir. BKİ arttıkça ortalama açlık kan şekerinin (AKŞ) NCEP kriterlerine göre MetS sınırının aşma ihtimali yaşla birlikte artmaktadır; bu tip 2 diyabet ve sistolik KB için de geçerli bir bulgudur. Trigliserid düzeyleri ve MetS varlığı ise farklı bir biçim göstermektedir. Eğer BKİ < 25 kg/m² ise her yaşta trigliserid 150 mg/dl'nin altında bulunmaktadır; yine BKİ > 30 kg/m² ise her yaşta trigliserid 150 mg/dl'nin üzerinde görülmektedir. Benzer şekilde BKİ > 30 kg/m² ise MetS sıklığının %25'in altında olduğu bir yaş grubu gözlenmemiştir. Açlık

insülin ve CRP düzeyleri ise yaşla değil, BKİ ile korele bulunmuştur.²¹

BKİ dikkate alınmaksızın bakıldığında, AKŞ düzeyi ve diyabet prevalansı yaşlandıkça progresif olarak artmaktadır. Yaşla insülin direncinde önemli bir artış yok gibi görünmektedir. Diyabet prevalansındaki yaşla birlikte görülen artış CRP düzeylerindeki artışla ilişkili değil gibi durmaktadır. Bu çalışma verileri yaşla ortaya çıkan progresif beta hücre disfonksiyonunun (yani diyabetin) obezite ve insülin direncinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.²¹

Tüm dünyada çocuk ölümlerinin azalması ve erişkinlerde yaşam beklentisinin uzaması ile birlikte yaşlı kişi sayısı artmaktadır. Günümüzde iki epidemiyolojik eğilimin yaşlanma ve obezite olduğunu söyleyebiliriz.²² İnaktivite, yanlış beslenme alışkanlıkları, bazal metabolizmanın azalması, beslenme gereksiniminin azalması gibi nedenlerle obezite hem orta yaşlarda hem de yaşlılarda giderek sıklıklaşmaktadır. Eskiden obezite yaşlıda tıbbi önemi olmayan sekonder bir sorun olarak kabul edilirken, sakatlık ve yaşam kalitesinde bozulma ile sonuçlandığı için bugün yaşlılık araştırmalarının önemli konularından birisi olmuştur.

Obezite MetS'nin önemli bir komponentidir. WHO kriterleri obeziteyi BMI ve/veya bel/kalça oranı olarak değerlendirirken, NCEP ATP III ise bel çevresi ile ölçülen santral obeziteyi kriter olarak belirlemiştir.

Vücut kompozisyonu beşinci dekada değişmeye başlar, yağ dokusu artarken yağsız doku azalır. Vücut kütlesi ise 20-50 yaşları arasında artar, 65 yaşına kadar stabil kalır, > 65 yaşında kilo kaybı ortaya çıkar. Her iki cinste 70'lerden sonra BKİ azalır.²³ Bu genel bilgi yaşlılarda kilonun değerlendirilmesinde normal biyolojik değişiklikleri de dikkate almak gerektiğini gösterir. Her ne kadar kilo ölçümü çok kolay bir klinik parametre ise de, geriatrik popülasyonda kilonun yorumlanması daha zor-

dur. Toplumun %10'undan azında kilo tüm yaşam boyunca aynı düzeylerde kalır. Bu nedenle hekim, mevcut kiloyu tüm yaşam boyunca kilo olarak kabul edemez. Kilo günden güne çok az değişmesine rağmen, longitudinal çalışmalarda yaşla bireylerin kilosunun arttığı, yedinci dekada maksimum olup sonra azaldığı görülmektedir. Ancak zirve kilo zamanı ve azalma konusunda da büyük bir varyasyon görülür. Honolulu Kalp Programı kohortunda, kilonun gençlikte düzenli olarak arttığı, geç orta yaşlarda plato çizdiği ve ileri yaşlarda azaldığı görüldü; ancak bireyler arasında oldukça fazla değişiklik görülmektedir.²⁴ (Şekil 2).

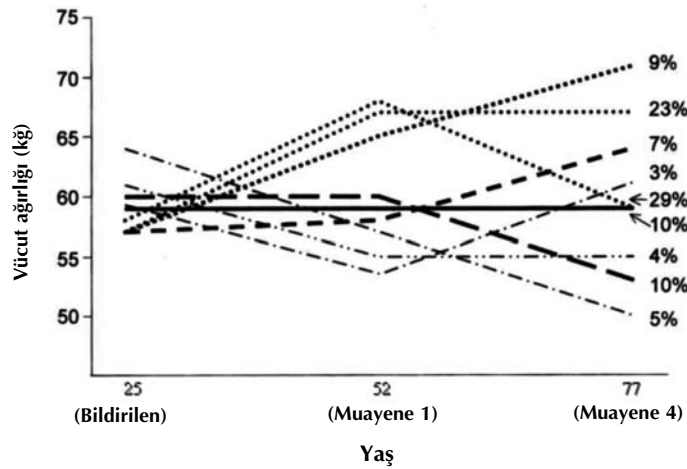
Tüm çalışmalarda yaşlılarda boyun kısalması ortak bir bulgudur: Boy dekad başına 1-2 cm kısalır, 85 yaş ve üzerinde bu daha da artar.²⁵ Euronut-Seneca çalışmasında 12 Avrupa ülkesinde yaşlılarda 70-74 ile 75-79 arasında, dört yılda boyların 2 cm kısaldığı saptanmıştır.²⁶

Yaşlılıkta progresif olarak, herhangi bir hastalık süreci ile ilişkisiz olarak, kas kütlesi ve gücü azalır, bu tablo "sarkopeni" olarak adlandırılır. Sarkopeni kırılmalık, sakatlık ve bağımsızlık kaybına yol açar. Sar-

kopeni için kilo kaybı şart değildir, ancak sarkopeni gelişim sürecinde kilo kaybı da hızlanmaktadır. Özellikle sedanter yaşayanlarda sarkopeni 4-5. dekada başlar, 60'lı yaşlarda %5-10 kişide aşikar sarkopeni görülür. Toplum içinde hayatına devam eden ve ambulatuvar olan 80'li yaşlardaki yaşlılarda sarkopeni sıklığı %50'ye ulaşır. Akut ve kronik hastalıklar yaşla ilişkili sarkopeniyi hızlandırır. Yaşlı obezitesinin sarkopenik obezite olması günlük yaşam aktivitelerini daha da bozmaktadır.²⁷

Yaşam boyunca kilo sabit seyretse bile yağ oranı artar, total yağ artarken yağsız doku ve kemik azalır. Yağ santral olarak dağılır, bu da bel çevresi ölçümüne yansır. Kilo artmamış bile olsa intraabdominal yağ artışı insülin direncine yol açar. Yağsız doku 20 yaşından sonra kararlı bir şekilde azalır, yağ doku ise artar ve 60 civarında maksimum olur, sonra hem yağ hem yağsız doku azalır.²⁸ Bu BKİ'nin adipozite göstergesi olma özelliğini bozar. Yani normal BKİ olan bir yaşlıda intraabdominal yağ artmış olabilir.

Obezite tanımlamasında yaşa göre ayırım yapılmaz. Abdominal viserlerin etrafında yağın depolandığı santral obezite (el-



ŞEKİL 2: 3611 Japon-Amerikan erkekte yaşam boyu vücut ağırlığı değişimi (grupların ortalamaları).²⁴

ma şeklinde), fazla yağın kalça ve bacaklarda toplandığı (armut şeklinde) obeziteden daha tehlikelidir. Bel çevresi adipoziteyi daha iyi yansıtmaktadır. Erkeklerde 102 cm, kadında 88 cm'den fazla bel çevresinin hiperkolesterolemi, hipertansiyon, solunum yetersizliği ve sakatlık ile ilişkisi gösterilmiştir.²⁹ Yaşlılarda bir çalışmada, erkeklerin %25'inde, kadınların ise %75'inde bu düzeyin aşıldığı bulunmuştur.³⁰ Erkeklerde bel çevresi mortalite artışı ile ilişkilidir, ancak kadınlarda değildir.³¹ Bazı araştırmacılara göre, yağ dağılımına göre tek başına obezite, yaşlılarda glukoz, insülin, trigliserid ve HDL için daha önemli bir belirleyicidir. Bu gözlem, yaşlandıkça hem kadın hem de erkekte yağın abdomen çevresinde depolanma eğilimi ile açıklanabilir.³²

Han ve ark. bel çevresinin tek başına adipoziteyi gösterebildiğini ve metabolik risk faktörlerini yansıtabildiğini 20-59 yaş arasında 7.000 kişide gösterdiler. Ancak bu bilginin 60 yaş üzerine yansıtılamayacağını söylediler.³³

MetS Yaşlılarda Kardiyovasküler Risk Artışını Yansıtır mı?

Birçok yazar MetS'nin gösterdiği kardiyovasküler risk artışının yaşlılarda da söz konusu olduğunu öne sürmektedir.³⁴⁻³⁵ Ancak bazı çalışmalarda yaşlılarda sendromun her bir komponentinin üstünde veya altında risk artışının bulunmadığı bildirilmiştir.³⁶⁻³⁷ Bu durum MetS'nin klinik doğasını ilgilendiren temel bir konu olarak tartışılmaya devam edilmektedir: MetS gerçek bir patofizyolojik durum mudur yoksa yalnızca uzmanlık gruplarının oluşturduğu risk faktörleri topluluğu mudur?^{38,39}

MetS'nin birçok komponentinin prevalans ve insidansı yaşla birlikte doğrudan artmaktadır, bunlar arasında yağsız doku/yağ dokusu oranı, hipertansiyon, glukoz homeostazisindeki değişiklikler, HDL-kolesterol konsantrasyonundaki azalma sa-

yılabilir. Genç erişkin döneminde tek bir patofizyolojik olayın (insülin direnci veya visseral adipozite artışı gibi) erkenden ve olağandışı bir şekilde metabolik bozuklukların birlikte bulunmasına (dislipidemi, hipertansiyon, glukoz tolerans bozukluğu ve inflamasyon gibi) neden olması makul gözükmemektedir. Bu sendromda tehlikeyi oluşturan risk faktörleri yaşlılarda oldukça sık görülmektedir. Bu nedenle, yaşlılarda MetS'nin gerçek bir patofizyolojik antite mi yoksa yaşla ilişkili metabolik bozuklukların nedensel birikimi mi olduğu henüz çözümlenmemiş bir tartışma gibi görünmektedir.

Bo ve ark. sağlıklı yaşlılardaki yapısal eşitlik modelinde MetS'nin metabolik komponentlerini bağımsız değişkenler olarak göstermiş ve yaşlılarda MetS'nin tutarlı bir antite gibi durmadığını öne sürmüşlerdir.⁴⁰

MetS'ye katılan her bir risk faktörü aynı zamanda geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır, tek bir bireyde bu faktörlerin birlikteliği iki mekanizma ile açıklanabilir: koincidans veya kümelenmek. Yaşlandıkça birçok patofizyolojik mekanizmaların sonucunda, risk faktörlerinin prevalansının arttığından bir kuşku yoktur, bu nedenle yaşlılarda MetS tanısı için gerekli kriter sayısına daha kolay ulaşılabilir. Bu faktörlerin birlikte bulunması kümelenme olarak kabul edilmemelidir; risk faktörlerinin kümelenmesi söz konusu ise biyolojik ve istatistiksel bağlantılarla desteklenmesi gerekir. Örneğin, MetS prevalansı için IDF kriterleri ve NCEP-ATP III kriterleri alındığında MetS sıklığı sırasıyla %16,1 ve %26,3 bulunmaktadır. Aslında bu iki grup tanımlama kriteri oldukça uyumludur,⁴¹ her iki tanımlama hemen hemen eşdeğer beş komponent içermektedir, ancak IDF tanımlamasında santral obezitenin varlığı zorunludur. Bel çevresi ile kardiyovasküler hastalık ve diğer MetS komponentleri bağlantısı hakkında bulgular; santral obezitenin tam MetS'ye götüren etiyolo-

lojik kaskadın erken bir adımı olma ihtimalini göstermektedir.⁴⁰ Bo'nun çalışmasında NCEP-ATP III kriterlerine göre "5'te 3" kriterine sahip olanların bir kısmı MetS'dir, bir kısmında da multipl risk faktörü birliktedir. Aslında hekim ister MetS'nin bir parçası olsun, ister olmasın, metabolik anormallikleri tanımak ve tedavi etmek zorundadır.⁴⁰

MetS'de hem diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riski hem de kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları artmıştır. Bazı çalışmalar da hipertansiyonun MetS ile kuvvetli bir ilişkisi bulunmadığını düşündürmektedir.⁴² Hipertansiyon yaşlılarda oldukça sık bir tablo olarak MetS tanısı konulmasını kolaylaştırmaktadır.

Fin çalışmasında; nondiyabetik, 65-74 yaşlarında 1.069 kişinin yedi yıllık prospektif takiplerinde koroner kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı ile ilişkili ölümler izlenmiştir.³⁴ Bu çalışmada insülin direncinin (BKİ, bel-kalça oranı, trigliserid, açlık kan glukozu ve insülin düzeyleri ile belirlendi) erkeklerde ölüm riskini artırdığı görülmüştür (HR 1.33, %95 GA 1.08-1.65, p = 0.008); kadınlarda ise insülin direnci faktörü kardiyovasküler olayları öngörmemiştir (HR 1.06, %95 GA 0.82-1.36, p > 0.05).

Yaşlıda BM Fizyopatolojisi Farklı mı?

MetS veya kardiyometabolik risk için yaş-BKİ ilişkisini izah edecek bir etyolojiye gerek vardır. Yaşlılıkla ilgili metabolik sonuçlar böyle teoriler oluşturabilir: Oksidatif stres, replikatif yaşlanma, katabolik yetersizlik (metabolik atıkların degradasyonundaki yetersizlik) gibi.⁴³ Bunların birçoğu mitokondri disfonksiyonuna yol açar. Yaşlanma ile ilişkili edinilmiş mitokondri disfonksiyonu, insülin direnci, MetS, beta hücre disfonksiyonu ve tip 2 diyabet için önemli bir etyolojik faktör olarak ileri sürülmektedir.^{44,45} Mitokondri kendi DNS'si

ve ilişkili replikasyon mekaniği olan yegane yapıdır. Orijini ile uyumlu olarak, mtDNA'sı memeli DNA'sı gibi sofistike tamir mekanizmalarına sahip değildir. Organeller reaktif oksijen ürünleri gibi DNA'yı bozan birçok zararlı maddelere maruz kalırlar. Obezite yaşlı organizmada, mitokondriyal kısıtlılıklar nedeniyle incinen idame sistemlerini artırmak için çalışıyor gibi görünmektedir. İnsülin direnci aşırı lipidleri kullanmada vücudun yetersizliğini kontrol etmek için önerilen bir adaptasyon olabilir.⁴⁶

Vitamin D düzeylerinin azalması ve parathormon (PTH) artışının MetS etyolojisinde rol oynayabileceği, bu etkinin MetS komponentleri ile ilişkisinden veya doğrudan insülin direncinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁷ Vitamin D düzeylerinin açlık kan şekeri ve yağ dokusu miktarı ile ters korelasyon gösterdiği,^{48,49} hatta esansiyel hipertansiyonda Vitamin D3 suplementasyonunun kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir.⁵⁰ Son olarak "The Third National Health and Nutrition Examination Survey" sonuçları D vitamini düşüklüğünün MetS prevalansı artışı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.⁵¹ Sekonder hiperparatiroidizm hipertansiyon,⁵² obezite,^{49,53} ve diyabet⁵⁴ gibi MetS parametrelerinin gelişme riskini artırıyor olabilir. Bu konudaki toplum temelli ilk çalışmada, yaşlı erkeklerde PTH yüksekliğinin MetS riskini artırdığı, önceki çalışmaların aksine D vitamini'nin her iki cinste böyle bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.⁵⁵ Bu çalışmada HOMA-IR verileri erkeklerdeki hiperparatiroidi-MetS ilişkisinin kısmen insülin direnci üzerinden olduğunu düşündürmüştür. Ancak burada yüksek PTH'lı erkeklerde hipertansiyon, hiperglisemi, HDL düşüklüğü daha siktir, ilişki her bir komponentin sıklığı ile de açıklanabilir. Kadınlarda bu ilişkinin bulunmamasını açıklayacak bir bulgu da elde edilememiştir.

İnsülin Direnci-Alzheimer Hastalığı İlişkisi

MetS patofizyolojisinde insülin direncinin ana mekanizma olarak yerinin güçlenmesiyle, insülinin bellek fonksiyonları üzerindeki rolü, insülin disregülasyonunun yaşla ilişkili bellek bozukluğu ve Alzheimer Hastalığına (AH) etkisi önemli bir araştırma konusu olarak ortaya çıkmıştır.

Finlandiya kökenli Kuopio Çalışmasında, 69-78 yaşlarındaki 980 kişilik bir popülasyonda (349 erkek, 631 kadın), açlık ve 2. saat plazma glukozu ile açlık ve 2. saat insülin düzeylerinin AH riskini artırdığı görülmüştür. Multipl lojistik regresyon analizi yapıldığında tek anlamlı değişkenin açlık insülin düzeyleri olduğu (OR=1,04; %95 GA=1,01-1,08) bulunmuştur. Ancak bu kesitsel çalışma yalnızca konuya dikkati çekmektedir.⁵⁶

Nöronlar diğer hücrelerden çok, insülin üreten pankreas adacık hücrelerine benzer özellikler taşımaktadır. Bu benzerliklerin kökeni atalarımızdan kalma insülin üreten nöronların evolüsyonu ile adacıkların oluştuğu hipotezine dayanmaktadır. İnsülinin glukoz alımının regülasyonundaki rolünden çok farklı fonksiyonları olduğunu öğrenmekteyiz.⁵⁷ Daha 10-15 yıl kadar önce beyinin insüline duyarlı olmayan bir organ olduğu söylenirdi. Bugün insülinin kan-beyin bariyerini doyurulabilir, insülin reseptörü-aracılıklı bir transport süreci ile geçerek merkezi sinir sistemine (MSS) ulaştığı bilinmektedir.⁵⁸ Periferide insülin konsantrasyonu akut olarak artınca beyin ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) da artar, halbuki uzun süreli periferik hiperinsülinemi kan-beyin bariyerindeki insülin reseptörlerinde "downregulation" yapar ve beyine insülin transportu azalır.^{59,60}

İnsülin reseptörleri beyinde astrositler ve nöronlar üzerindeki sinapslarda bulunur ve seçici bir dağılım gösterir. Kognitif fonksiyonları destekleyen medyal temporal

serebral korteks, entorhinal korteks, frontal korteks, hipokampus ve hipotalamus, amigdala, septum, substantia nigra, olfaktor bulbus, bazal ganglionlar en çok buldukları yerlerdir.^{61,62}

Ratlarda akut intraserebroventriküler insülin artışı belleği güçlendirmektedir.⁶³ İnsanda plazmada akut insülin konsantrasyonu artışı beyinde de insülin konsantrasyonu artışı ile sonlanır ve belleği güçlendirir.⁶⁴ Ayrıca, tersinden bakınca, öğrenme de insülin reseptörlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarını etkiliyor olabilir. Ratlarda spasyal hafıza becerileri eğitiminden sonra dentat girus ve hipokampusta insülin reseptörü mRNA'sı miktarı artmıştır.⁶⁵ Bu insülinin normal hafıza fonksiyonlarına katkıda bulunduğunu ima etmektedir.

Paradoks olarak, kronik hiperinsülinemi ve insülin direnci veya insülin etkisinin azalması bellek üzerine negatif etki gösterebilir. İnsanlarda tip 2 diyaette verbal ve vizüel bellek bozulmaktadır,^{66,67} Daha önemlisi, hiperinsülinemik kişilerde verbal belleğin bozulduğu görülmüştür, bu kişilerde kronik hiperglisemi yoktur, çünkü glikozile hemoglobin düzeyleri normaldir.⁶⁸ Sonuç olarak, akut ve kronik hiperglisemi bellek ile ilgili nöral substratlar üzerine zıt etki yapmaktadır.

İnsülinin Bellek Üzerine Etki Mekanizması

İnsülin bazal serebral glukoz metabolizması ve beyine glukoz transportunu etkilemiyor gibi görünmektedir; glukoz metabolizmasına etkileri ise beyin bölgelerine özgüdür. Özellikle insanlarda kortikal alanlarda bazal insülin düzeyleri beyin glukoz alımının düzenlenmesinde rol oynar.⁶⁹ Glukoz metabolizması üzerinde insülinin bölgesel etkisi muhtemelen çeşitli glukoz taşıyıcı izoformlarının dağılımı ile ilişkilidir. İnsüline duyarlı GLUT4 ve GLUT8 glukoz taşıyıcıları beyinde seçici dağılmaktadır: GLUT4 serebellum, sensorimotor korteks,

hippokampus, hipofiz ve hipotalamusta.⁷⁰ GLUT8 hipokampus ve hipotalamusta yer alır.⁷¹ Yani hipokampus ve hipotalamusta insülin, insülin reseptörü ve insülin-sensitif glukoz taşıyıcılarının birlikte bulunması, böyle spesifik bölgelerde insülinin uyardığı glukoz alımının muhtemel olması ile tutarlı bulgudur.

İnsülin moleküler bir öğrenme modelini düzenler. Bu uzun dönem potensiyasyon NMDA reseptörlerini uyarabilir. Böylece hücre/nöron içine Ca^{+2} girer, hücre içi yüksek Ca^{+2} muhtemelen alfa-calcium-calmodulin-dependent-kinase II ve diğer Ca^{+2} ile ilişkili enzimleri artırır, böylece nöronlar arasında daha kuvvetli sinaptik bağlantılar oluşur. İnsülin bu kaskadı etkiler, hücre yüzeyinde NMDA reseptörleri ekspresyonunu uyarır.⁵⁷ İnsülin merkezi sinir sisteminde (MSS) norepinefrin ve asetilkolin gibi kognitif fonksiyonları etkileyen nörotransmitterlerin konsantrasyonunu da etkiler.⁷²

Tau Proteini

AH'nın karakteristik iki patolojik özelliği beyinde amiloid plaklarının birikmesi ve nörofibriler içciklerin varlığıdır. Nörofibriler içcikler beyin hücrelerinin içinde bulunan, insolubl kıvrılmış/ bükülmüş lifciklerdir. Esas olarak, nöronlardaki mikrotübül yapısının parçasını oluşturan tau isimli proteinin kollabe olmasının sonucunda ortaya çıkarlar. Mikrotübüller bir taraftan hücrenin şeklini idame ettiren hayati bir destek sistemidir, diğer taraftan nütrient ve besin maddelerinin sinir hücrelerinin bir yerinden başka yerine transportuna yardım ederler. Tau fosforilasyonunun regülasyon süreci insülin sensitivitesinin azalmasından etkilenir, bu azalma AH predispozisyonuna ve vasküler hastalığa yol açar. İnsülin tauyu glikojen sentaz kinaz 3,ün regülasyonu üzerinden etkiler, bu enzim insülin sinyali yolağında yer alır.⁷³

İnsülin Degrade Eden Enzim

Kromozom 10'da bulunan insülin degrade eden enzim (İDE) geni ile ilişki çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. İDE insülin katabolizmasında rol alan bir metaloproteaz olup beyin, karaciğer, böbrek, kas dokusunda eksprese olur. Beyinde amiloid, beta amiloid peptid (A,) klirensinde ana rol oynar. A,'nın intrasellüler degradasyonunda ve amiloid prekürsör proteinin (APP) intrasellüler domaininin (γ sekretaz tarafından APP'nin kesilmesi ile oluşur) degradasyonunda rol alır. İnsülin degrade eden enzim geninde mutasyon tanımlanmamıştır. AH'lı hasta beyinde İDE'nin aktivitesinde azalma, konsantrasyonunda düşme ve mRNA'sının düzeyinde azalma bulunmuştur. APOE γ 4 alleli taşımayanlarda, İDE3 C alleli ile AH riskinde artış gösterilmiştir. Bulgular AH'lı hastalarda APOE genotipine göre İDE'nin hipokampal ekspresyonu ve insülin duyarlılığının değiştiğini düşündürmektedir.^{74,75}

Hiperinsülinemi, İnflamasyon ve MSS'de A, Artışı

İnsülinin belleğe olumlu etkisi optimal doza göre daha yüksek dozlarda azalmakta ve bu dozlarda potansiyel kötü etkiler uyarılmaktadır. Bunlardan birisi, beta amiloid peptid (A,) modülasyonudur, bu amiloid plakları oluşturan ana maddedir. A, oligomerlerden hızla oluşur ve bellek fonksiyonunu bozar, muhtemelen long-term potentiation üzerine etkili olur.^{76,77} Yeni bir çalışmada iv infüzyonla plazma insülini yükseltilmesi BOS'ta A, peptid düzeyini artırmıştır, bu etki yaşla daha da belirginleşmiştir.⁷⁸ Bu bulgu, insülin direnci sendromunda, periferik hiperinsülinemi olan yaşlıların çoğunda A, artışının uyarıldığını, bunun da yaşa bağlı bellek bozulması ve AH gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.⁵⁹

Periferik hiperinsülineminin MSS'de inflamasyon üzerine etkisi söz konusudur.

İnsülin periferik inflamatuvar şebekeyi modüle eder.⁷⁹ Hiperinsülinemik öglisemik klamp tekniği ile insülinin yükseltilmesi BOS'ta IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri ve lipid-peroksidasyonunun beyin-derivesi belirteçlerini (F2-IsoProstan gibi) belirgin artırmıştır. Bu hiperinsülineminin MSS'de inflamasyonu artırdığının ilk kez gösterildiği çalışmadır. F2-IsoProstan artışı (yalnızca nöron ve glia tarafından oluşturulan bir eikosonoiddir) A, düzeylerindeki değişikliklerle pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar senkronize hiperinsülineminin uyardığı A, artışı ve inflamasyon ile insülin direnç sendromunun AH riskini artırmasında önemli bir yolak olabilir.^{59,80}

KAYNAKLAR

- Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetes burden through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:1936-1940
- Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Results of Turkish Diabetes Epidemiology in Turkey. *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556
- Meigs JB: Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002;8:S283-S292
- Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) I: Causes and death rates. *Diabetologia* 1990;33:538-541
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-1200
- World Health Organization, 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Part 1. WHO, Geneva
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
- National Cholesterol Education Program. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
- Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A, Risk Factor and Life Expectancy Research Group. Syndrome X and mortality: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1998;148:958–966
- Regidor E, Gutierrez-Fisac JL, Banegas JR, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Obesity and socioeconomic position measured at three stages of the life course in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:488-494
- Diez Roux AV, Chambless L, Merkin SS, Arnett D, Eigenbrodt M, Nieto FJ, Szklo M, Sorlie P. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. *Circulation* 2002;106:703-710
- Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP: Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health* 1992;82:816-820
- Dallongeville J, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, Haas B, Ducimetiere P, Amouyel P. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care* 2005;28(2):409-415
- Langenberg C, Kuh D, Wadsworth MEJ, Brunner E, Hardy R: Social circumstances and education: life course origins of social inequalities in metabolic risk in a prospective National Birth Cohort. *Am J Public Health* 2006;96(12):2216-2221
- Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health* 2008, 8:62-68
- Cankurtaran M, Halil M, Balam Yavuz B, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and

- correlates of metabolic syndrome (MetS) in older adults Arch Gerontol Geriatr 2006;42:35-45
19. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002;30:8-15
 20. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059-1062
 21. Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM: The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008;10:246-250
 22. Roubenoff R: Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. Obes Res 2004;12:887-888
 23. The Expert Subcommittee on the use and interpretation of anthropometry in the elderly. Uses and interpretation of anthropometry in the elderly for the assessment of physical status report to the Nutrition Unit of the WHO. J Nutr Health Aging 1998;2:5-17
 24. Haris TB. Weight and age: Paradoxes and conundrums. In "Principles of Geriatric Medicine and Gerontology" Eds. Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME. 5th ed, McGraw-Hill, New York. 2003:1171-1178
 25. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1995;50:307-316
 26. De Groot CPGM, Enzi G, Perdigzo AL, Deurenberg P. Longitudinal changes in anthropometric characteristics of elderly Europeans. Eur J Clin Nutr 1996;50:S9-S15
 27. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE: Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. Obes Res 2004;12:1995-2004
 28. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, et al: The effect of age on insulin resistance and secretion: A review. Semin Nephrol 1996;16:289-98
 29. Lean M; Han TS, Seidell JC: Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. Lancet 1998;351:853-856
 30. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, Enzi G for the ILSA Working Group. Anthropometric measurements in the elderly: age gender differences. Br J Nutr 2002;87:1-11
 31. Vischer TLS, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witterman JCM. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: The Rotterdam Study. Int J Obes 2001;25:1730-1735
 32. Mykkanen L, Laakso M, Pyörälä K. Association of obesity and distribution of obesity with glucose tolerance and cardiovascular risk factors in the elderly. Int J Obes 1992;16:695-704
 33. Han TS, Seidell JC, Currall JE et al. The influence of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:83-89
 34. Lempiäinen P, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. Circulation 1999;100:123-1282
 35. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709-2716
 36. Iribarren C, Go AS, Husson G, et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease. Is the whole greater than its parts? J. Am. Coll Cardiol 2006;48:1800-1807
 37. Sundstrom J, Vallhagen E, Riserus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. Diabetes Care 2006;29:1673- 1674
 38. Reaven GM: The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005;51:931-938
 39. Grundy SM: Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care 2006;29:1689-1692
 40. Bo M, Sona A, Astengo M, et al. Metabolic syndrome in older subjects: Coincidence or clustering? Arch Gerontol Geriatr 2008; Feb 1. [Epub ahead of print]
 41. Grundy SM: Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes world. J Am Coll Cardiol 2006;47:1093-1100
 42. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? syndrome X? multiple metabolic syndrome? a syndrome at all? factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. Am J Epidemiol 2000;152:908-911
 43. Frisard M, Ravussin E. Energy metabolism and oxidative stress: impact on the metabolic

- syndrome and the aging process. *Endocrine* 2006;29:27–32
44. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;21:307: 384–387
 45. Revuelta MP. Cumulative insults to mitochondrial function may promote the emergence of 'syndrome X' and diabetes mellitus in HIV/HCV co-infected patients. *Mitochondrion* 2004;4:175–184
 46. Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* 2002;51(Suppl. 3): S405–S413
 47. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, Saad MF. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000;49:1501–1505
 48. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239–1245
 49. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al: Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119–4123
 50. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–1637
 51. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S: Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228–1230
 52. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J: Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005; 23:1639–1644
 53. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR: Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1525–1530
 54. Taylor WH: The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med* 1991;8:683– 687
 55. Reis JP, Von Mühlen D, Kritiz-silverstein D, wingard DL, Barrett-Connor E: Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549–1555
 56. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein e4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315:1045-1049
 57. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004;3:169-178
 58. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science* 2003;302:1710-1711
 59. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer Disease: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:298-301
 60. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer Disease: Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging* 2005;26S:S65-S69
 61. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999;29:842–852
 62. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 1991;36:343–362
 63. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 68:509–514,2000
 64. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, et al. Enhancement of memory in Alzheimer's disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1135–1140
 65. Zhao W, Chen H, Xu H, et al: Brain insulin receptors and spatial memory: correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of the water maze trained rats. *J Biol Chem* 1999;274:34893-34902
 66. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1997;20:1388–1395
 67. Helkala E-L, Niskanen L, Viinamaki H, Partanen J, Uusitupa M. Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:681–685

68. Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:398-402
69. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, et al: The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002;51:3384-3390
70. Apelt J, Mehlhorn G, Schliebs R. Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain. *J Neurosci Res* 1999;57:693-705
71. Ibberson M, Uldry M, Thorens B. GLUTX1, a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues. *J Biol Chem* 2000;275:4607-4612
72. Kopf S, Baratti C. Effects of posttraining administration of insulin on retention of a habituation response in mice: participation of a central cholinergic mechanism. *Neurobiol Learn Mem* 1999;71:50-61
73. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547-19553,
74. Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon 4 allele. *Am J Pathol* 2003;162:313-319
75. Edland SD, Wavrant-De Vriesé F, Compton D, et al. Insulin degrading enzyme (IDE) genetic variants and risk of Alzheimer's disease: evidence of effect modification by apolipoprotein E (APOE). *Neurosci Lett* 2003; 345:21-24
76. Wang HW, Pasternak JF, Kuo H, et al. Soluble oligomers of beta amyloid (1-42) inhibit long-term potentiation but not long-term depression in rat dentate gyrus. *Brain Res* 2002;924:133-140
77. Westerman MA, Cooper-Blacketer D, Mariash A, et al. The relationship between Abeta and memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002;22:1858-1867
78. Watson GS, Peskind ER, Asthana S, et al. Insulin increases CSF Abeta42 levels in normal older adults. *Neurology* 2003;60:1899-1903
79. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45:924-930
80. Fishel MA, Watson GS, Montine TJ, et al: Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. *Arch Neurol* 2005;62:1539-44

İNDEKS

A

Abdominal obezite, 57, 64
ACE inhibitörleri, 91
Adezyon molekülleri, 114
Adipokin, 42, 51, 144, 176
Adiponektin, 43, 56, 65, 153, 176
Adipositokinler, 155
Adipoz doku, 64
Adipozit kökenli sitokinler, 57
Akantosis nigrikans, 201
Akdeniz diyeti, 169
Aktif uyuklama, 137
Akut koroner sendrom, 113
Akut pankreatit, 72
Alkol dışı karaciğer yağlanması, 95
Alkol, 161, 185
Alzheimer hastalığı, 219
Amilin, 188
AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), 55
Anjiotensin reseptör blokerleri, 91
Anjiotensinojen, 44
Antiinflamatuvar mediatörler, 45
Apne, 133
Apne-hipopne indeksi (AHİ), 134
Apolipoprotein B, 70
Arousal, 134
Arteriyel "stiffness" (katılık), 91
Aspirin, 123
Aşırı yağlanmaya bağlı metabolik hastalıklar,
175

Aterojenik dislipidemi, 74
Aterojenik dislipidemi, 72
Aterom plağı, 115
Ateroskleroz patogenezi, 113
Aterotromboz, 113, 117
Avrupa hipertansiyon kılavuzu, 91

B

Beden kütle indeksi, 63
Bel çevresi, 63, 217
Bellek, 218
Besin öğeleri, 160
Beslenme, 160, 205
5'-AMP-aktive edilmiş protein kinaz, 153
Beta amiloid peptid, 220
Beta bloker, 91
Bezafibrat, 73
Biguanidler, 81
Bilişsel bozukluk, 137
Bitkisel sterol ve stanol esterler, 168
Bozulmuş açlık glukozu, 204
Bozulmuş glukoz toleransı, 103
Büyüme hormonu, 201

C

CPAP tedavisi, 142
C-reaktif protein (CRP), 43
C-Reaktif protein, 58, 89
Cushing sendromu, 201
Çift darbe teorisi, 96

Çocukluk çağında metabolik sendom, 197
Çöpçü reseptörler, 114

D

DASH diyeti, 161
Depresyon, 203
Dipeptidil peptidaz-4, 188
Dislipidemi, 143, 189
Diyabet koruma programı çalışması, 159
Diyabet, 77
Diyabetik nefropati, 127
Diyabetin önlenmesi, 187
Diyet posasının etkisi, 162
Diyet, 184
Diyetin enerji yoğunluğu, 164
Dört basamak modeli, 96
Düşük doğum ağırlığı, 204
Düşük yoğunlukla lipoprotein (LDL), 114

E

Egzersiz reçetesi, 179
Egzersiz, 175, 205
Endotel disfonksiyonu, 89
Endotelin antagonisti, 127
Endotelin, 127
Enerji, 160
Exenatide, 188

F

FABP, 31
Fetal-insülin hipotezi, 200
Fibrat, 73, 190
Fibröz kılıf, 115
Fiziksel aktivite, 186
Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), 20

G

Gemfibrozil, 73
Geriatrı, 213
Glikokaliks, 120
Glinidler, 189
Glisemik indeks, 163

Glisemik yük, 164
Glitazonlar (tiyazolidindionlar), 74
Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 188
Glukagon, 188
Glukoz intoleransı, 104
Glukoz transporter, GLUT, 21, 81
GLUT4, 42, 51, 219
GLUT8, 219
Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), 141

H

HbA1c, 188
HDL kolesterol, 166
HDL2, 72
Hepatik lipaz, 71
Hepatit C, 96
Hiperandrojenizm, 102, 106
Hiperinsülinemi, 80, 220
Hipertansiyon, 87, 143, 189
Hipopne, 134
HOMA-IR, 204
Hormon sensitif lipaz, 23, 53

I-İ

ICAM, 114
IDL, 71
IGF, 126
IL-1, 58
IL-6, 58
İmprint genler, 35
İnfertilite, 106
İnflamatuar markırlar, 42
İnflamatuar mediyatörler, 89
İnflamatuar sitokinler, 29, 65, 79,
İnkretinler, 188
İnnat immün sistem, 58
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), 152
İnsülin benzeri büyüme hormonu (IGF), 126
İnsülin degrade eden enzim, 220
İnsülin direnci, 15, 17, 19, 77, 88, 102, 125, 142
İnsülin reseptör gen mutasyonları, 20

İnsülin reseptör substrat proteinleri, 20, 43, 77
 İnsülin reseptör tizozin kinaz, 20
 İnsülin reseptörü, 77
 İnsülin sekresyonu, 80
 İnterlökin-6 (IL-6), 44, 54
 İntrauterin büyüme geriliği, 200
 İntravasküler ultrasonografi, 117
 Inter-Heart çalışması, 119

J

Janus kinaz, 22
 JNK, 21

K

Kalsiyum antagonisti, 91
 Kanser, 151
 Karaciğer fibrozisi, 98ş
 Karaciğer yağlanması, 98ş,
 Karaciğer, 95
 Karbonhidrat, 161
 Kardiyometabolik sendrom, 15
 Kilo kaybı, 160, 183
 Kolesterol ester transfer protein, 72
 Kolorektal kanser, 155
 Küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein
 (sdLDL), 70

L

LDL kolesterol, 71, 166, 189
 Leptin, 35, 53, 54, 65, 144, 206
 Lifli gıda, 185
 Lipid çekirdek, 115
 Lipid triadı, 70
 Lipodistrofi, 50
 LR, 54

M

MAP kinaz, 20
 MCP-1, 114
 Medikal beslenme tedavisi, 81
 Meme kanseri, 152
 Menstürel disfonksiyon, 106

Metabolik eşdeğer, 180
 Metabolik sendrom ve böbrek, 125
 Metformin, 81, 107, 187, 205
 METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom
 Araştırması), 9, 16, 95
 Mikroalbuminüri, 126
 Mikst apne, 134
 Mitokondri disfonksiyonu, 218

N

NASH, 898ş,
 NCEP ATP III, 72
 NEFA, 23
 Nikotinik asit, 74, 190
 Non-HDL-K, 72
 Norepinefrin, 206
 Nükleer faktör kapa beta, 114

O

Ob geni, 65
 Obezite, 49, 63, 88, 186, 216
 Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), 89,
 133, 134, 139t
 OGTT, 204
 Oksidatif stres, 89, 114, 128
 Okside LDL, 114
 Oktreotit, 206
 Omega-3, 166
 Omega-6, 166
 11- α , hidrosisteroid dehidrogenaz, 53
 11-beta hidrosi steroid dehidrogenaz, 201
 Orlistat, 187, 206
 Orta kök hipotezi, 120
 Ovülasyon, 107

P

Parathormon, 218
 Pasif uyku, 137
 Periferik insülin rezistansı, 77
 Perilipin, 31
 Phosphoinositide-3 kinase, 78

- Pioglitazon, 74
 PKOS, 15, 101, 140, 145
 Plazminojen aktivatör inhibitör, 44, 65, 120, 155
 Pozitif hava basıncı (PAP), 139
 PPAR genleri, 29
 PPAR-g agonistler, 83
 Pramlintide, 188
 Preadipozit, 52
 Proinflamatuvar adipokinler, 58, 59
 Proinflamatuvar faktör, 190
 Proinflamatuvar sitokin, 23, 43, 176
 Prostat kanseri, 156
 Protein, 161
 Protrombotik ve proinflamatuvar durumlar, 190
- R**
 Reaktif oksijen ürünleri, 97ş
 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi, 89
 RERA (Arousal ilişkili solunum çabası), 134
 Rezistin, 44, 52, 66
 Rimonabant, 74
- S**
 SALTÜRK, 91
 Santral apne, 134
 Santral obezite, 216
 Sarkopenik obezite, 216
 Sarkopeni, 216
 SCD, 33
 Sebze ve meyve, 205
 Sedanter yaşam, 175
 Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), 154
 Sempatik aktivite, 89
 Sendrom X, 1, 7, 15, 18, 125,
 Sendrom XX, 105
 Sendrom Z, 140
 Serbest yağ asidi (SYA), 52, 65
 Sert kabuklu meyveler, 167
 Sibutramin, 186, 206
 Sigara, 185
 Sitokin antagonistleri, 145
- Sitokinler, 141
 Sol ventrikül hipertrofisi, 91
 Statin, 72, 190
 Steatohepatit, 96
 Steatoz, 96
 Sterol Regulatory Element-binding protein, 96
 Subklinik inflamasyon, 121
 Sulfonilüreler, 189
- T**
 Tau proteini, 220
 Tedavi edici yaşam tarzı değişikliği, 170
 TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı),
 9, 16, 63, 64, 123, 214
 Thrifty (tutumlu) fenotip hipotezi, 200
 Tiazolidindion, 107, 188
 Tiazolidindionlar (TZD), 82
 Tiyazid grubu dirütik, 91
 TNF- α , 21, 42, 57, 58
 Trans yağ asitleri, 166
 Trigliserid, 70
 Trombüs oluşumu, 116
 Trunkal obezite, 49
 TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi), 16,
 63, 213
 Tuz, 161, 205
 Tümör nekrozis faktör-a (TNF-a), 42
 Türkiye metabolik sendrom sıklığı araştırması,
 95
- U**
 Uyku apnesi, 203
 Uykuda solunum bozuklukarı, 133
- V**
 VCAM, 114
 Visseral yağ dokusu, 58
 Visseral obezite, 58, 63
 Vitamin D, 218
 Vitamin ve mineraller, 161
 VLDL, 70

Y

Yağ asitleri, 165

Yağ disfonksiyonu, 176

Yağ dokusu inflamasyonu, 58

Yağ dokusu, 49

Yağ hücresi, 50

Yağ, 161

Yağlı çizgilenmeler, 114

Yaşam şeklinin düzenlenmesi, 90, 159, 183

Yaşlılar, 215

Yaşlılarda kardiyovasküler risk, 217

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

(HDL-K), 70

