


**İnsan Sağlığına Yönelik
Küresel ve Sinsi Tehlike**

Metabolik Sendrom

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi





Modern yaşamın getirdikleri, beslenme ve hareket etme alışkanlıkları gibi insan sağlığına doğrudan etki eden iki unsur üzerinde büyük bir dönüşüme neden oldu. İnsanlar ortalama olarak giderek artan oranda daha fazla işlenmiş, yüksek kalorili ve düşük lifli gıdalarla beslenirken fiziksel açıdan giderek daha az hareketli bir yaşam sürüyor. Bu durum kolayca fark edilebilen sonuçlarından biri tüm dünyada obezitenin giderek artması. Ancak bu sonuç buz dağının görünen kısmı sayılabilir. Çünkü tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan birkaç hastalığın risk faktörleri arasında sayılan bir dizi başka metabolik sorunun obeziteye hayli yüksek bir sıklıkla eşlik etmesi, tıp uzmanlarının giderek daha çok dikkatini çeken bir olgu hâline geldi. Bugün yaygın olarak metabolik sendrom diye adlandırılan bu sağlık sorunları kümesi ilk kez epey eski bir zamanda tanımlanmış olsa da tıp gündeminde özellikle son yıllarda daha çok yer almaya başladı. Tek başına bir hastalık olmaktan çok bir grup sağlık anomalisinin bir arada görüldüğü yüksek riskli bir durum olarak niteleyebileceğimiz metabolik sendrom; yüksek öldürücülük oranına sahip şeker hastalığı, kalp damar hastalıkları ve inme gibi rahatsızlıkların erken habercisi. Bu yüzden teşhis edilmesi vakitlice tedbirler alınmasını ve bu hastalıkların önlenmesini sağlayabilir.

COVID-19 pandemisi yaklaşık üç yıldır tüm dünyada büyük bir kaygı ve korku kaynağı hâline gelmiş ve dikkatleri bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanabilecek olası başka pandemilere çekmiş olsa da bulaşıcı olmayıp tüm insanlığı tehdit eden başka pek çok hastalık var. Örneğin dünyadaki en yaygın ölüm nedenleri listesinde, sırasıyla %16'lık oranla iskemik kalp hastalığı (kalp damar tıkanıklığı), %11'lik oranla inme ve %6'lık oranla kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmak üzere bulaşıcı olmayan üç hastalık türü ilk üç sırada yer alıyor. Buna karşılık resmî istatistiklere göre COVID-19'dan kaynaklı toplam ölümlerin oranı %1 civarında. En yaygın ilk üç ölüm nedeninden iskemik kalp hastalığı ile inmenin metabolik sendromla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, metabolik sendromun ne kadar önemli bir tıbbi gösterge olduğu daha iyi anlaşılabilir. Hatta kimi tıp uzmanları metabolik sendromu küresel bir epidemiy olarak niteliyor.

Kalp ve damar hastalıkları ile Tip 2 diyabet riskini artıran bir belirtiler kümesini temsil eden metabolik sendrom, ölümcül olabilen bu hastalıklar açısından risk altındaki popülasyonun belirlenmesi ve erken bir aşamada önleyici müdahalelerin yapılmasını mümkün kıldığı için tıp gündeminde giderek daha çok önem kazanıyor.

Metabolik sendromla birlikte riski artan hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde morbidite (hastalık oranı) ve mortalite (öldürücülük oranı) açısından en başlarda yer alıyor. Kalp ve damar hastalıkları küresel ölçekte her yıl 17,9 milyon can alarak ölüm nedenleri arasında başı çekiyor. Kalp ve damar hastalıkları; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve romatizmal kalp hastalığı gibi kalbi ve damarları ilgilendiren bir grup hastalığın genel adı. Bunlara bağlı her beş ölümden biri kalp krizi ve inme sonucunda gerçekleşiyor. Dahası, kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin üçte biri erken (70 yaş altı) yaşta gerçekleşiyor. Tip 2 diyabet ve buna bağlı böbrek hastalığı da 2019'da 2 milyon ölüme neden oldu. Uluslararası Diyabet Federasyonunun

verilerine göre, 2021'de tüm dünyada 536,6 milyon insan, yani yaklaşık olarak her 10 kişiden biri Tip 2 diyabet hastasıydı. Bu sayının 2045'te 783,2 milyona (%12,2) ulaşması bekleniyor.

Metabolik sendrom; Tip 2 diyabet oluşumu riskinde beş kat artışla, uzun vadede kalp ve damar hastalığı gelişimi ile kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm riskinde de iki kat artışla ilişkilendiriliyor. Metabolik sendrom; Tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıkları riskinin yanı sıra kanser, nörodejeneratif hastalıklar, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalığı gibi kronik hastalık riskleri; üreme, yağ ve dolaşım bozuklukları ile damar sertleşmesi risklerinin yanında herhangi bir nedenden ölüm riskinde de artışla ilişkilendiriliyor. Metabolik sendromun dünyadaki yetişkin nüfusun %20-25 kadarını etkilediği tahmin ediliyor.



Araştırmalar, metabolik sendromun kırsal alanlarda ya da kabileler hâlinde yaşayan insanlara göre kentsel alanlarda yaşayanlarda, erkeklere kıyasla ise kadınlarda daha sık görüldüğüne işaret ediyor. Tüm epidemiyolojik çalışmalar metabolik sendromun görülme sıklığının yaşla birlikte arttığını gösteriyor. Yaşlanma süreci ile metabolik sendrom ve diyabette benzer biyokimyasal değişimler görüldüğü için bu durum şaşırtıcı bulunmuyor.

Metabolik Sendromun Tanımı ve Kriterleri

Metabolik sendrom kavramının kökeni yüz yıl kadar önceye dayanıyor. O zamandan bu yana da farklı kişiler ve organizasyonlarca metabolik sendrom tanımı için çeşitli kriterler ortaya konmuş. İsveçli doktor Eskin Kylan 1923 yılında yayımladığı bilimsel bir makalede hiperürisemi (kanda üre fazlalığı), hiperglisemi (kanda yüksek şeker oranı) ve hipertansiyondan (yüksek tansiyon) oluşan bir sağlık sorunları öbeği tanımlamıştı. Ancak Kylan'ın bulgularını takip eden olmadı. 1947 yılında Fransız doktor Jean Vague iki farklı çeşit obezite tanımladı: karınsal yağlılık (erkeksi tip) ve alt vücut yağlılığı (kadınsı tip). Vague kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabetle ilgili olan obezitenin karınsal yağlılık olduğunu vurguluyordu. ABD'li bilim insanı Gerald

Reaven, diyabetle ilgili geleneksel olarak her yıl düzenlenen Banting Seminerleri kapsamında 1988'de yaptığı konuşmada konuyla ilgili betimlemeyi bir adım daha ileri götürerek söz konusu sağlık sorunları öbeğini "X sendromu" diye adlandırdı ve bunun insülin direnciyle ilişkili olduğunu öne sürdü. Hatta Reaven, kavramı sendrom olarak tanımlayan ilk kişi olduğu için metabolik sendrom kavramının babası kabul ediliyor. ABD'li bilim insanı Norman Kaplan da obezite, insüline dayalı olmayan diyabet, yüksek tansiyon ve dislipidemiden (kandaki yağların dengesizliği) oluşan kombinasyonu "ölümcül dördü" olarak adlandırmıştı. Metabolik sendrom kavramı yıllar içinde, otorite konumundaki uluslararası ya da ulusal sağlık kuruluşlarının farklı tanım önerileriyle değişimler geçirdi. Ancak 2009'da Uluslararası Diyabet Federasyonu, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü, Uluslararası Ateroskleroz Derneği, Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Obezite Araştırmaları Derneğinden temsilciler bir araya gelerek metabolik sendrom için standart kabul edilecek bir tanım üzerinde uzlaştılar. Bu tanıma göre yüksek bel çevresi genişliği, kanda yüksek trigliserid seviyesi, düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü düzeyi, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık kan şekeri belirtilerinden en az üçünü gösteren kişilere metabolik sendrom teşhisi konuyor.

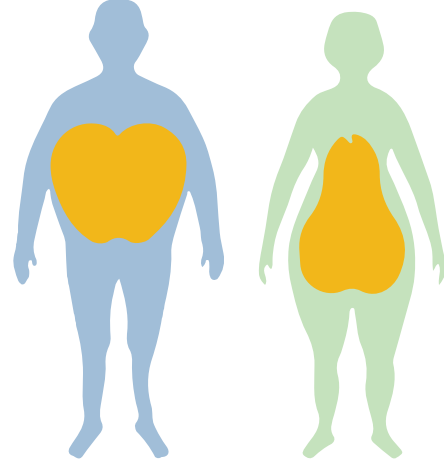
Bel Çevresi Genişliği	Popülasyon ve ülkeye mahsus eşik değerleri
Kanda Yüksek Trigliserid Seviyesi	150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Düşük HDL Kolesterolü Düzeyi	Kadınlarda <50 mg/dL (1.3 mmol/L), Erkeklerde < 40 mg/dL (1.0 mmol/L)
Yüksek Kan Basıncı	Sistolik > 130 ve/veya diastolik > 85 mm Hg
Yüksek Açlık Kan Şekeri	100 mg/dL

2009 yılında otorite konumundaki çok sayıda kuruluşun uzlaşımıyla oluşturulan tanıma göre yukarıdaki beş risk faktöründen üçünün bulunması durumunda kişiye metabolik sendrom teşhisi konuyor.

Tanımın bel çevresi genişliği dışındaki bileşenleri için evrensel eşik değerleri belirlenmiş durumda. Farklı ülkelerde ya da bölgelerde yaşayan toplumların anatomik standartları arasında farklar olabildiği için bel çevresi genişliğine ilişkin eşik değerlerinin bölgelere mahsus olması tercih edildi. Bel çevresi ölçümü öncül metabolik sendrom taramaları için faydalı bir araç olarak öneriliyor. Yüksek açlık kan şekeri ya da yüksek kan şekeri tedavisi almak tanımda yer aldığı için bütün diyabet hastaları tanımın bu bileşenine sahip kabul ediliyor. Dahası, çoğu Tip 2 diyabet hastası obez olduğu, pek çoğu da dislipidemi (kan yağlarında dengesizlik) ve yüksek tansiyondan muzdarip olduğu için Tip 2 diyabet hastalarının çoğunluğuna metabolik sendrom atfediliyor.

Bel çevresi genişliği metabolik sendromun göstergelerinden biri kabul ediliyor çünkü bu ölçüt, vücuttaki yağın lokalizasyonu hakkında ipucu veriyor. Araştırmalar “elma biçimli” vücutların karn bölgesinde iç organları da etkileyen tipte bir obezite sergilediğini gösteriyor. Dolayısıyla bu vücut tipi, yağın daha çok deri altında biriktiği “armut biçimli” vücutlara göre daha fazla insülin direnci riski taşıyor. İç organlarda fazladan

yağ dokusu bulunması, çoğunlukla hepatosit adı verilen karaciğer hücrelerine yağ sızması olgusuyla birlikte görülüyor. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması denilen bu olgu ise siroza ya da karaciğer kanserine dönüşebilen tehlikeli bir fenotip olarak biliniyor. İç organlarda yağ birikmesi insülin direncini yağın deri altında birikmesine göre daha çok artırıyor.



Vücuttaki fazla yağlar elma biçimli obezite tipinde bel seviyesinin üstünde, göbük bölgesinde, armut biçimli obezitede ise bel seviyesinin altında, kalça ve basen bölgelerinde birikmiş durumdadır. Elma biçimli obezite hem deri altı hem de iç organ yağlanması ile ilişkili iken armut biçimli obezite daha ziyade deri altı yağlanma ile ilişkilidir. Metabolik sendrom ve ilgili sağlık sorunları ile daha çok ilişkili olan da elma biçimli, diğer bir adıyla karırsal obezitedir.

Obezite

Obezitenin insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olduğu bilinen bir gerçek. Bunun haricinde obezitenin yüksek tansiyon, kanda yüksek kolesterol düzeyi, düşük HDL-c (iyi kolesterol) düzeyi ve yüksek kan şekeri düzeyi gibi sağlık sorunlarının ortaya çıkmasında rol oynadığı ve başlı başına daha yüksek kalp damar hastalıkları riskiyle ilişkili olduğu da gösterilmiş. Ayrıca araştırmalar Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve bazı kanser türlerinin de dâhil olduğu bir dizi başka sağlık sorunu şeklindeki ciddi tıbbi sonuçlara ilişkin riskin vücut kitle indeksindeki artışla birlikte yükseldiğini de doğruluyor. Vücuttaki yağ oranının fazla olması anlamına gelen obezite, vücut kitle indeksi adlı bir oranla ölçülüyor. Ancak bel çevresindeki yağ fazlalığına karşılık gelen ve basitçe bel çevresi genişliği ile ölçülen karın obezitesi, metabolik sendrom için daha belirleyici bir gösterge sayılıyor.

Tüm dünyada obezitenin görülme sıklığı, epidemi olarak tanımlanabilecek kadar yüksek düzeylerde ve giderek de artıyor. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre obezite 1975-2016 yılları arasında üç kat artış gösterdi. 2016’da yetişkin dünya nüfusunun yaklaşık %13’ü (kadınların %15’i ve erkeklerin %11’i) obezdi. Bir zamanlar yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin bir sorunu olarak kabul edilen obezite artık orta ve düşük gelirli ülkelerde de, özellikle kentsel nüfuslarda, artış gösteriyor. Obezitenin 5-19 yaş aralığındaki çocuklar ve ergenlerde görülme oranı ise 1975’te %1’in altında iken 2016’da kızlarda %6 ve erkeklerde %8 gibi çarpıcı oranlara ulaştı.

Yüksek Tansiyon

Yüksek tansiyon metabolik sendromun ana bileşenlerinden biri. Yüksek tansiyon genellikle, metabolik sendromun hayati tehlike arz eden böbrek hasarı ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların ortaya çıktığı ileri bir aşamasında teşhis ediliyor. İnsülin direnci ve obezite yüksek tansiyonun başlıca nedeni olarak kabul ediliyor. Obezite ve insülin direnci yüksek tansiyonun gelişiminde hem bağımsız olarak hem de iş birliği içinde rol oynuyor. Normal şartlarda insülinin kan dolaşımına katılması nitrik oksit salgılanmasına ve bunu takiben de vazolidasyona, yani damarlardaki kasların gevşemesi sonucu damarların genişlemesine neden oluyor. İnsülin dirençli kişilerde ise bu durum görülüyor. Bunun yerine insülin direnci ve onu telafi etmeye çalışan hiperinsülinemi; renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkinleştirerek vazokonstriksiyona, yani damarlardaki kasların kasılması sonucu damarların daralmasına ve yüksek tansiyona neden oluyor.

Sendromun Nedenleri ve Mekanizmaları

Metabolik sendromun altında yatan nedenler üzerine çok sayıda araştırma yapılsa da sendromun çok karmaşık olan mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değil. Metabolik sendromun bileşenlerinin ayrı ayrı patolojik mekanizmaları mı temsil ettiği, yoksa bunların birlikte çalışarak ortak bir patolojik mekanizmayı mı ortaya çıkardığı hâlâ tartışma konusu. Metabolik sendromlu insanların yaşam tarzına beslenme düzeni ve fiziksel hareketlilikle ilgili değişimleri içeren müdahaleler uygulanması, sendromun tanımında yer alan risk etmenlerinin aynı anda birden fazlasında kayda değer ölçüde iyileşme sağlıyor. Bu etmenlerin söz konusu yaşam tarzı değişikliklerine birlikte yanıt vermesi bunların birbirinden bağımsız olmadığını ve altta yatan nedenler, mekanizmalar ve özellikler açısından ortaklıklara sahip olması gerektiğini düşündürüyor.



Sendromun coğrafi dağılımının büyük bir çeşitlilik göstermesi ve önceleri daha çok gelişmiş ülkelerin bir sorunu iken gelişmekte olan ülkelerde de yaygınlaşmaya başlaması fazla kalori alımının ve fiziksel etkinlik eksikliğinin sendromun oluşumunda önemli rol oynadığı yönündeki kanıyı pekiştiriyor. İç organ yağlanması metabolik sendromla ilişkili pek çok yolak için birincil tetikleyici olduğu gösterilmiş. Bu da yüksek kalori alımının sendroma yol açan başlıca etmenlerden biri olduğunu gösteriyor.

Metabolik sendromun kendi başına bir mekanizması olup olmadığı henüz üzerinde uzlaşamamış bir konu olsa da sendromun bileşeni olan etmenlerin birbiriyle benzer patofizyolojik (hastalık fizyolojisine ilişkin) mekanizmalar paylaşmak suretiyle bağlantılı olduğu düşünülüyor. Bu mekanizmaların başlıcaları insülin direnci, ateroskleroz (damar iç çeperlerinde daralma yapan türden) dislipidemi, iç organ yağlanması, endotel fonksiyon bozukluğu (endotel dokuda damarların daralmasına neden olan bir bozukluk). İnsülin direncinin yanı sıra nörohormonal etkinleşme ve kronik yangının da metabolik sendromun kalp damar hastalığına ve Tip 2 diyabete dönüşümünde başlıca aktörler olduğu üzerinde duruluyor.

İnsülin Direnci

İnsülin kandaki yüksek şeker düzeyine yanıt olarak pankreastaki beta hücreleri

tarafından üretilen ve çeşitli dokularda glikoz kullanımını teşvik eden bir hormon.

Kan dolaşımından en çok glikoz çeken ve glikoz kullanımını en çok etkileyen dokular iskelet kası, karaciğer ve adipoz (yağ) dokuları. İnsülinin bu dokular üzerindeki etkilerinin net sonucu; kandan glikoz alımının artması, dolaşımdaki glikoz düzeyinin düşmesi ve glikozun glikojen ve yağ gibi depo moleküllerine dönüşmesi. İnsülin direnci durumunda ise vücuttaki (özellikle karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusundaki) hücreler insüline uygun şekilde yanıt veremiyor. Hücreler insüline dirençli hâle gelince glikoz emilemiyor ve kanda kalıyor. Bu da yüksek kan şekeri düşürebilmek için daha da fazla insülin üretilmesini tetikliyor. Giderek daha fazla miktarda insülin üretilmesi beta hücrelerini zayıflatıyor ve sonunda yıpratıyor. Pankreas yeterli insülin üretememeye başlayınca da hiperglisemi (çok yüksek düzeyde kan şekeri) durumu ortaya çıkıyor ve kişiye Tip 2 diyabet teşhisi konuyor. Daha bu aşamaya gelmeden önce bile vücut çeşitli şekillerde hasar görmeye başlıyor. Kanda trigliseridlerin artarak insülin hassasiyetini daha da azaltması bu tür hasarlardan. İnsülinin çeşitli biyolojik süreçler üzerindeki etkileri nedeniyle, insülin direncinin ve/veya hiperinsülineminin (insülin direncinden kaynaklı

yüksek insülin düzeyi), dolaylı olarak obezite ve Tip 2 diyabet ilintili yüksek tansiyonun oluşumunda rol oynayabileceği ve muhtemelen bu hastalıklarda dislipidemiyi teşvik edebileceği düşünülüyor.





Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik (damarlarda yağ birikintileri oluşturma eğilimi gösteren) dislipidemisinin ana bulguları; kanda yüksek trigliserid oranları, düşük HDL kolesterolü oranları ve yüksek “küçük yoğun” LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü oranlarıdır. İnsülin direnci birkaç yolla aterojenik dislipidemiye yol açar. İlk olarak, insülin normalde yağ hücreleri olan adipositlerdeki lipolizi (yağların yapı taşlarına ayrıştırılması) baskılar, dolayısıyla insülin sinyalleşmesindeki aksaklıklar lipolizi artırır, bu da serbest yağ asitleri düzeyinde artışa neden olur. Serbest yağ asitleri karaciğerde trigliseridlerin sentezi için substrat (başlangıç molekülü) olarak kullanılır, aynı zamanda apolipoprotein B'nin (apoB) üretimine süreklilik kazandırır. ApoB, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacıklarının başlıca lipoproteinini olduğu için bu durum daha çok VLDL üretimine yol açar. İkincil olarak, insülin normalde PI3K adlı proteine bağlı bir yolakla apoB'nin parçalanmasını tetikler, dolayısıyla insülin direnci VLDL üretimini doğrudan artırır. Üçüncü olarak da insülin, VLDL yıkımının hız dengeleyici başlıca düzenleyicisi olan lipoprotein lipazın etkinliğini düzenler.

Dolayısıyla insülin direncinde hipertrigliseridemi (kanda trigliserid fazlalığı) hem VLDL üretimindeki artışın hem de VLDL yıkımındaki azalmanın sonucunda gerçekleşir. VLDL'lerin metabolize edilmesi sonucunda kalıntı lipoproteinler ile küçük yoğun LDL'ler oluşur. Bunların ikisi de kan damarlarının iç çeperlerinde oluşan yağ temelli birikintilerin (ateroma) oluşumunu tetikler. VLDL'lerdeki trigliseridler de dolaylı olarak HDL parçacıklarında azalmaya neden olur. Yağ moleküllerini damar çeperlerinden dışarı taşıyan ve makrofaj birikimini azaltan HDL parçacıkları, damarların ateroskleroz denen süreçle yağ, kolesterol ya da başka maddelerle tıkanmasını önler, hatta mevcut tıkanıklığı gidermeye yardımcı olur.

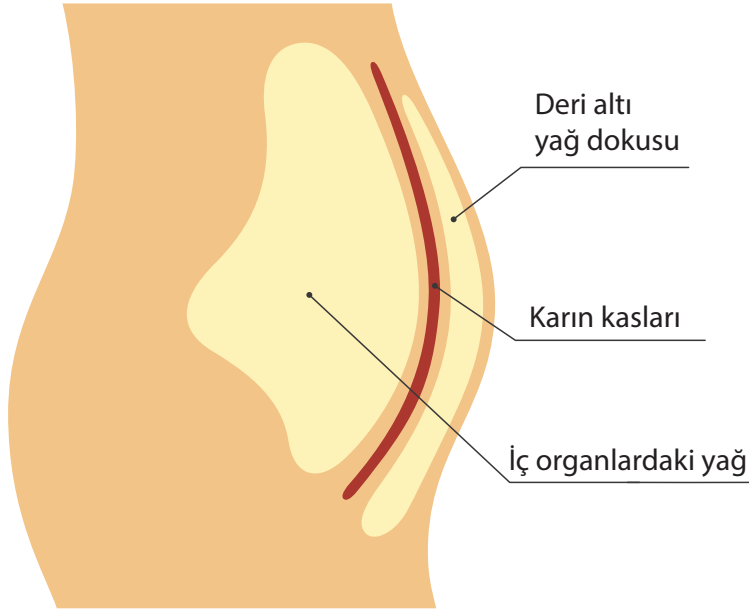
İç Organ Yağlanması

Obezite çeşitli şekillerde metabolik sendromun diğer bütün bileşenleri ile ilişkili. Endokrin organlardan biri sayılan adipoz (yağ) doku, metabolik sendromun oluşumunda kritik rol oynayabilecek maddeler salgılıyor. Karın obezitesine çoğunlukla eşlik eden iç organ yağlanması, insüline bağlı glikoz alımını azalttığı için insülin direnciyle açık şekilde ilişkili. Bu ilişkinin mekanizmalarında muhtemelen adipoz doku tarafından salgılanan ve metabolizma ile damarların işleyişi arasındaki diyalogu ayarlayan adipokinler rol oynuyor. Bunlar arasında yer alan tümör nekrozis faktör α (TNF- α) ile interlökin-6 (IL-6) adlı proteinler proenflamatuar (yangı tetikleyici) özellik göstererek insülin direncini ve damarlarda işlev bozukluğunu artırıyor. Adipoz dokudaki renin antiojensin sistemi de etkinleşiyor ve yüksek tansiyon ile insülin direncine yol açıyor. Buna karşılık adiponektin, insülin hassasiyeti ile metabolizmayı eşgüdümleyen koruyucu bir adipokin. Ancak obezitede, Tip 2 diyabette ve metabolik sendromda adiponektin düzeyleri düşüyor. Adipokinlere ek olarak iç organ yağlarından salgılanan serbest yağ asitleri ile ara ürün niteliğindeki birtakım biyoaktif (biyolojik etkinlik gösteren) yağ molekülleri de oksidatif stresin artmasına neden oluyor.



Endotel İşlev Bozukluğu

Endotel işlev bozukluğu, metabolik sendromun bileşenleri de dâhil olmak üzere pek çok kalp damar risk faktörü ile aterosklerozun gelişimi arasındaki nihai ortak yolak konumundadır. Endotel hücreler kan damarlarının iç yüzeyini kaplayarak biyolojik

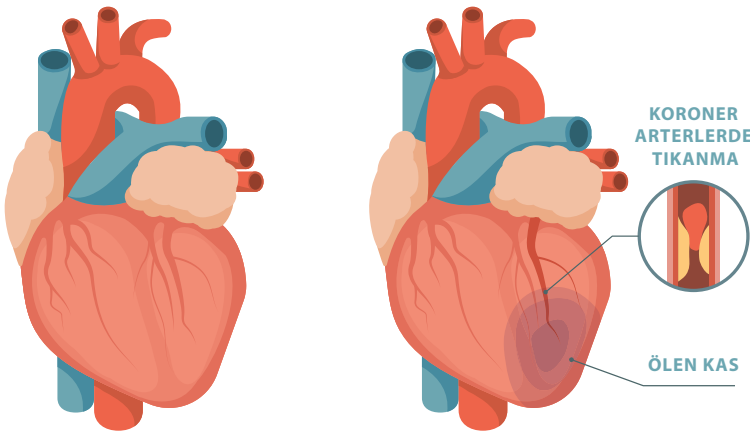


İç organ yağlanması metabolik sendromla ilişkili pek çok yolak için birincil tetikleyici olduğu gösterilmiştir.

olduğu kadar mekanik açıdan da önemli işlevler görür. Endotelyum (damarların iç yüzeyini kaplayan tek hücre kalınlığındaki endotel hücre tabakası) fizyolojik ve patolojik uyarılarına hissederek bunlara yanıt verir, ayrıca NO (nitrik oksit), prostasiklin ve endotelin gibi vazodilatör (kan damarları üzerinde etkiye sahip) maddeler üretir. Endotel dokuda hücre

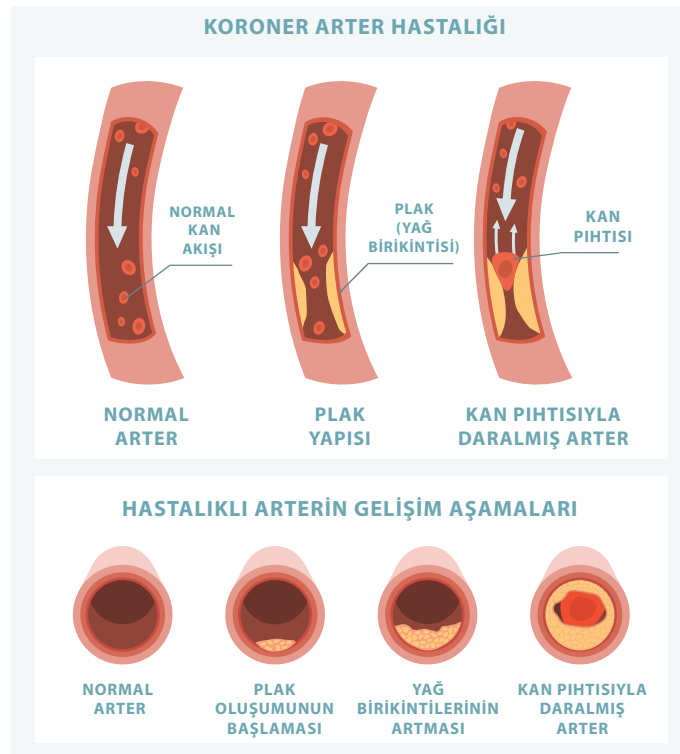
adhezyon (tutunma) moleküllerinin üretilmesi; kanda dolaşan lökosit ve monositlerle etkileşimleri yöneterek yangıyı, kan pulcuklarıyla etkileşimleri yöneterek de hemostazi (kanamanın durdurulması) ve trombozu (kan elemanlarının kalp ve damar iç yüzeyine pıhtı halinde yapışması) etkiler. Normal endotel işlevi, aterosklerotik plakların oluşmasını önler. Bu yüzden endotel işlev bozukluğu, aterosklerotik lezyon oluşum mekanizmasının merkezinde yer alır.

Genel olarak betimlemek gerekirse endotel işlev bozukluğu, endotelyumun normal fizyolojik ve koruyucu mekanizmalarını gerçekleştirilmede başarısız olması durumudur. Bu durum endotelyumun hasarlı olmasından ya da hiç var olmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca endotelyumun normal tepkileri oksidatif stres, hiperglisemi, ileri glikasyon ürünleri (şekerlere maruz kalmanın bir sonucu olarak glikozlanan proteinler veya lipitler), serbest yağ asitleri, yangı tetikleyici sitokinler ve adipokinler gibi faktörlerden olumsuz etkilendiği zaman da ortaya çıkabilir. Endotel işlev bozukluğunun yaygın bir özelliği damar sisteminde NO eksikliğidir. Hem insülin direnci hem de iç organ yağlanması, çeşitli biyokimyasal yollar aracılığıyla endotel işlev bozukluğuna yol açar.



SAĞLIKLI KALP

KALP YETMEZLİĞİ



Kalbi besleyen atardamarlar olan koroner arterlerin ateroskleroz adı verilen süreçle daralması kalp krizine neden olabilir.

Kronik Yangı

Metabolik sendromda yangısal süreçlerin önemli bir rol oynadığı genel olarak kabul görüyor. Metabolik sendromun nedeni kesin olarak bilinmese de çeşitli göstergeler sendromun bir çeşit kronik yangı hâli olduğuna işaret ediyor. Yangı tetikleyici çeşitli sitokinlerin (örn. Tümör nekrozis faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin 1 beta) ve yangıya ilişkin biyoişaretçi moleküllerin (örn. C-reaktif protein) kandaki düzeylerinin artması bu göstergeler arasında. Metabolik sendromda kronik yangıyı tetikleyen etmenlerin belirlenebilmesi için çok sayıda araştırma yapılıyor. Araştırmalar metabolik sendromda yangının başlayabileceği üç ana bölgeyi öne çıkarıyor: karaciğer, ince bağırsak ve adipoz (yağ) depoları. Kronik aşırı kalori alımından (yani ihtiyaçtan fazla besin tüketimi) kaynaklı metabolik stres yanıtları ve bunun sonucunda oluşan hücre ölümlerinin bu bölgelerde yangıyı tetikleyebileceği düşünülüyor. Yangıyı etkinleştirici etki gösteren moleküllerin bir bölgeden salgılanması başka dokularda da yangıyı artırıyor, böylece kronik yangı hâli şiddetleniyor ve genel doku işlevi bozuklukları ya da hasarları artırıyor. Dolayısıyla yangı tetikleyicilerinin daha iyi anlaşılması, metabolik sendromla ilintili organ hasarını önlemeye yönelik tanı ve tedavi amaçlı yeni hedefler belirlenmesine yardımcı olabilir.

Metabolik Sendromun Önlenmesi ve Durdurulması

Metabolik sendromun tüm bileşenleri, sağlıklı beslenme, fiziksel hareketsizlik ve düşük fiziksel zindelik gibi yaşam tarzına ilişkin çeşitli etmenlerle bir şekilde ilişkili. Hatta metabolik sendromlu insanlar arasında sağlıklı alışkanlıklar konusunda büyük bir çeşitlilik olsa da prensipte metabolik sendromun sağlıklı bir yaşam tarzı olmaksızın ortaya çıkması pek de mümkün görülüyor. Öte yandan söz konusu çeşitlilikten dolayı hangi yaşam tarzı alışkanlığının tek başına en önemli olduğunu da tespit etmek zor. Ayrıca beslenmenin ve fiziksel

etkinliğin metabolik sendromu tetiklemede ya da önlemedeki işleyiş mekanizmasına ilişkin genellemeler yapmak da zor. İnsanların yaşam tarzları sosyoekonomik ortamlarıyla ilişkili olduğu için pek çok alışkanlık karmaşık kökenlere dayanıyor. Sosyoekonomik statü ile metabolik sendrom görülme sıklığı arasında ters yönde bir ilişki var. Öte yandan yapılan çalışmalar yeterli miktarda fiziksel etkinliğin yanı sıra doymuş yağlardan, tuzdan ve basit şekerlerden kaçınmanın vurgulandığı görece basit yaşam tarzı müdahalelerinin bile metabolik sendromlu insanlara faydalı olduğu ve sendromun tüm bileşenlerinde iyileşme sağladığını gösteriyor. Fiziksel etkinlik ve egzersiz vücudun harcadığı kalorilerin ve enerji dengesinin kilit unsurları. Aslında egzersizin metabolik sendromu önlemedeki faydası anlık kalori yakımını artırmanın da ötesinde. Düzenli egzersiz ve daha fazla fiziksel etkinlik sayesinde kaslarda yapısal değişimler oluyor, kas liflerindeki mitokondrilerin sayısı ve metabolik açıdan faydalı Irisin adlı hormonun salgısı artıyor, kaslarda insülin direnci azalıyor ve bu durum yemek sonrası yağ asitlerinin üretiminden sorumlu hepatik lipojenez sürecini yavaşlatıyor.

Araştırmalar kalp damar hastalıkları riskinde azalmayla ilişkisi uzun zamandır bilinen Akdeniz diyetine dayalı beslenme alışkanlıklarının metabolik sendrom riskini de azalttığını gösteriyor. Yapılan bir çalışmada Akdeniz tipi beslenme düzeninin bireyleri beş yıl boyunca metabolik sendromun her bir bileşenine karşı koruduğu doğrulandı. Bu etkinin Akdeniz diyetinde ağırlıklı olarak yer alan zeytinyağı, balık, tahıllar, sebzeler ve meyvelerin de dâhil olduğu çeşitli bileşenlerin antioksidan ve antienflamatuar (yangı önleyici) özellikleri sayesinde gerçekleştiği düşünülüyor. Uzun soluklu 50 araştırmaya ait sonuçların incelendiği bir çalışmada, Akdeniz diyetine bağlı kalındığı ölçüde metabolik sendrom ve bileşenlerinde gerileme yaşandığı tespit edildi. Predimed adlı kapsamlı çalışmada da yaygın Batı tipi diyete 30 gram kadar zeytinyağı eklemenin bile metabolik sendrom ve yüksek tansiyon görülme sıklığını azalttığı belirlendi.



Monticello / iStock

Besinlerdeki polifenollerin metabolik sendrom üzerindeki etkilerine ilişkin kapsamlı bir derleme çalışmasında, görece yüksek dozlarda alındığında pek çok polifenol türünün metabolik sendromun farklı özellikleri üzerinde etkili olduğu gösterildi. Soya izoflavini, turunçgil ürünleri, hesperidin ve kuersetin adlı kimyasalların lipid metabolizmasında olumlu gelişmeler sağladığı; kakao takviyesinin de yüksek tansiyona ve kan şekere iyi geldiği bulguları. Yeşil çayın ise vücut kitle indeksinde ve bel çevresi genişliğinde kayda değer azalma ve yağ metabolizmasında olumlu gelişmeler sağladığı görüldü. Epidemiyolojik araştırmalar ayrıca acı biberlerde bulunan kapsaisin adlı madde bakımından zengin besinlerin tüketilmesinin obezite ve metabolik sendrom görülme sıklığında azalma ile ilişkili olduğunu gösteriyor.

Risk faktörlerine doğrudan müdahale etmenin yanı sıra ilaç tedavileri de metabolik sendrom sonucunda Tip 2 diyabet ve kalp damar hastalığının oluşmasını önlemek için alınabilecek tedbirler arasında. Statinler yardımıyla dislipidemiyenin kontrol altında tutulması, pıhtılaşma

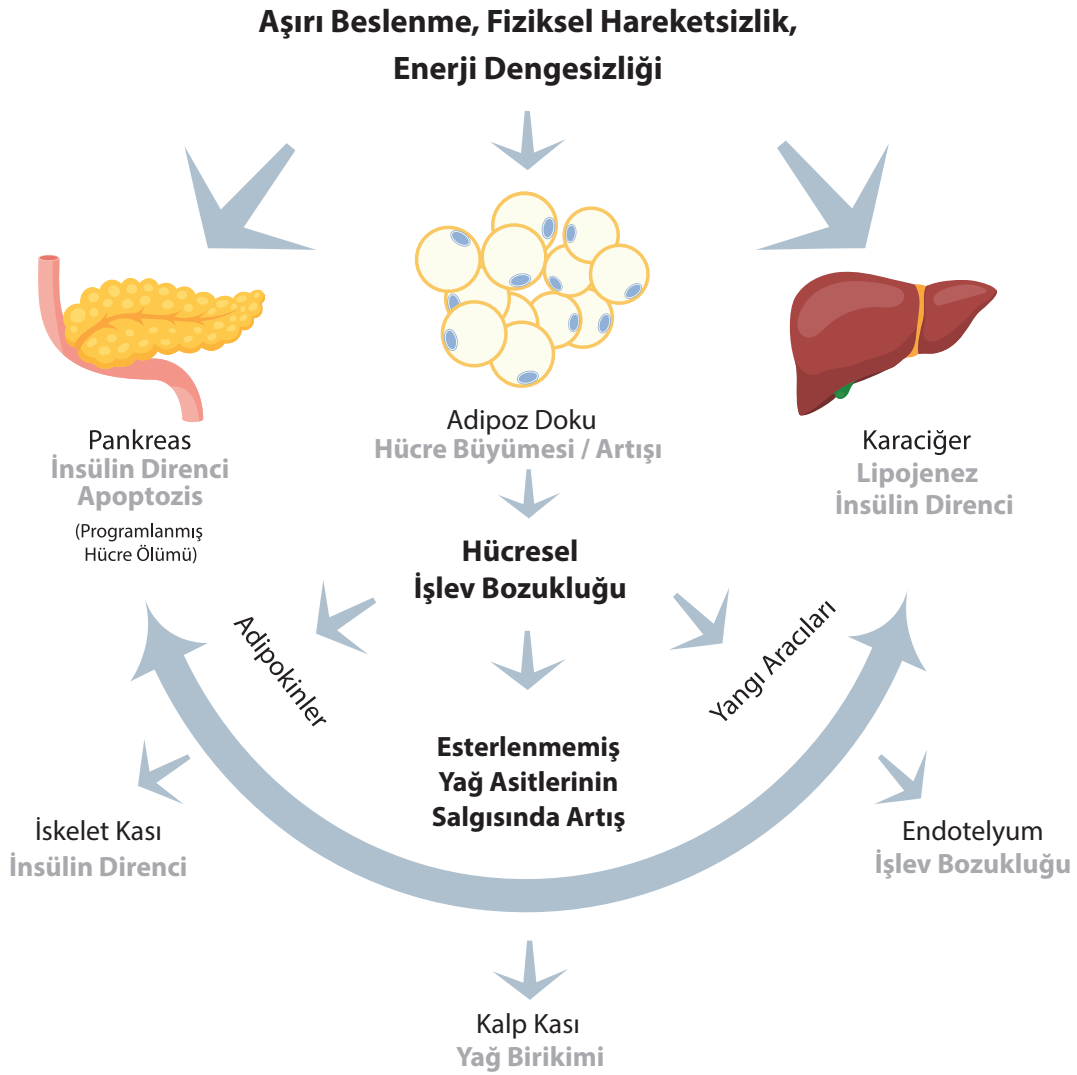
riskinin antiplatelet ilaçlar yardımıyla azaltılması ve insülin hassasiyetini artıran ilaçlar yardımıyla diyabet riskinin azaltılması başlıca ilaç müdahalelerinden bazıları. Metabolik sendroma yönelik tek bir ilaç tedavisi bulunmuyor. Mevcut ilaçların niteliği ve birden fazla hastalığın birlikte seyretmesi ise birden fazla ilacın uzun süreli kullanımını gerektiriyor.

Bağırsak Florası

Tip 2 diyabetin gelişiminde besin alımı, genetik yapı ve bağırsak florası arasındaki etkileşimlerin rolü ilgi çekmeye başlayan bir araştırma konusu. Obezite ya da metabolik sendromun özelliklerinden birini taşıyanlarda, örneğin yüksek tansiyon sergileyen yetişkinlerin sindirim yollarında bakteri çeşitliliğinin düşük olduğu, faydalı bakteri soylarının görece eksik ve daha az faydalı bakteri soylarının görece baskın olduğu bulguları. Bağırsak florası repertuarı ilk olarak doğumda ve yaşamın ilk yıllarında programlandığı için de bu durum, bebeklerin anne sütüyle beslenmesinden başlamak üzere çocukları ve gençleri sağlıklı beslenmeye teşvik etmenin önemini vurguluyor.

Bu da çeşitli açılardan zorluklar içeren bir tedavi süreci anlamına geliyor. Bu yüzden metabolik sendromun riskinin azaltılmasında ve ilerlemesinin yavaşlatılmasında doğal kaynaklı maddelerin kullanımına yönelik giderek artan bir ilgi var. Bu tür maddelerin kalp damar sağlığı açısından uzun vadeli etkileri henüz bilinmiyor ancak metabolik sendroma yönelik potansiyel faydaları araştırmalara konu olmaya başlamış bile. Temel besin değerlerine ek olarak sağlık açısından faydalar sağlayan besin takviyeleri arasında yer alan birtakım bitki özleri, baharatlar, otlar ve esansiyel yağlar gibi kimi doğal

ürünlerin metabolik sendromlu hastalar için faydalı olabilecek etkilerinin bulunduğu bilimsel araştırmalarla gösterilmiş. Zerdeçal, sarımsak, tarçın, Rhizoma coptidis adlı bitkinin kökü, tespih ağacı yağı, kimyon, çemen otu, kakule, zencefil, üzüm, soğan, balık yağı ve brokoli gibi ürünler bunlardan en öne çıkanlar arasında. Ancak faydaları hâlen araştırılan bu ürünlerin kullanımının ilaç tedavilerinin yerine geçemeyeceği de uzmanlar tarafından vurgulanıyor.



Obezite ile metabolik rahatsızlıkların gelişmesi arasındaki bağlantıyı kuran en önemli etmen, karın obezitesine sahip hastalarda karın bölgesindeki adipositlerden (yağ hücreleri) esterlenmemiş yağ asitlerinin salgılanmasının artması. Esterlenmemiş yağ asitleri glikozla etkin şekilde yarıştığı için bunların yüksek düzeyde bulunması, glikoz oksidasyonunu engelliyor ve insülin salgısını azaltarak insülin direncini tetikliyor.

Sendromda Genler de Etkili

Araştırmalar genlerin de metabolik sendromda bir rolü olabileceğini gösteriyor. İkiizler ve aileler üzerinde yapılan araştırmalar metabolik sendrom bileşenlerinin bir araya gelmesinde genetik etmenlerin etkili olabileceği yönünde bulgular ortaya koyuyor. Genomda metabolik sendromun bileşeni olan özelliklerle ilişkili yüzlerce genetik işaretçi (belirli bir biyolojik özelliğin belirli bir genle ilişkisinin kurulmasını sağlayan işaretçi DNA dizisi) bulunuyor. Metabolik sendroma yönelik genetik yatkınlık; adipoz doku, insülin sinyalleşme yolları ve sendromun ayrı ayrı bileşenlerinin düzenlenme mekanizmaları gibi çeşitli seviyelerde ortaya çıkabiliyor. Ancak metabolik sendromu bütün olarak temsil eden bir genetik özellik henüz tanımlanabilmiş değil. Dolayısıyla görünüşe göre sendromun her bir bileşeni kendi genetik arka planına sahip. İsveç'te yapılan Malmö Preventive Project adlı araştırmada, bilinen 17 genetik varyasyon, 23 yıl boyunca takip edilen ve başlangıçta hiçbiri diyabet hastası olmayan geniş bir örneklem grubunda incelendi. Araştırmada incelenen genetik varyasyonların hiçbiri metabolik sendromun ikiden fazla bileşeni ile ilişkilendirilemedi. Daha sonra aynı yaklaşımla yapılan bazı araştırmalarda da benzer sonuçlara ulaşıldı. Metabolik sendromun patolojik işleyişine ilişkin genetik varyasyonların pek çoğu glikoz metabolizması ya da yağ metabolizması ile ilişkili ise de sendromu bütün olarak temsil ettiği bilinen belirli bir genetik yapı bulunmuyor. Klinik uygulamalarda sendromun veya sendrom riskinin belirlenmesine yardımcı olabilecek genetik işaretçiler de tespit edilemedi.

Acil İlgi Bekleyen Küresel Bir Halk Sağlığı Sorunu

Bilindiği kadarıyla metabolik sendromun bileşenlerinin ayrı ayrı patolojileri birbirinden tamamen bağımsız değil. Bileşenlerin patolojik süreçlerinin birbirlerini etkilediği noktalar olduğu biliniyor. Bu da sendromun mekanizmasını daha da karmaşık hâle getiriyor ve neden sonuç ilişkilerinin anlaşılmasını zorlaştırıyor. Ayrıca sendromun oluşumunda genetik, çevresel ve yaşam tarzı ilintili çok sayıda faktörün rol oynaması da neden sonuç ilişkilerinin anlaşılmasını zorlaştıran bir başka husus. Öte yandan metabolik sendromun tüm dünyada standart olarak kullanılabilir bir tanımının yapılmış olması, gerek yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçları birbirinin üzerine inşa edilebilmek gerekse kamuoyunun metabolik sendrom konusunda farkındalık kazanması ve önleyici halk sağlığı çalışmalarının ilerletilebilmesi açısından olumlu bir durum. Metabolik sendromun Tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıklarının epidemik ölçüsünde yaygınlaşmasına yol açan bir durum olduğu dikkate alındığında, metabolik sendromlu kişileri vakitlice belirleyerek diyabet ve kalp damar hastalıklarının

gelişmesini önleyebilecek yaşam tarzı ilintili müdahalelerle tıbbi tedavilerin uygulanması, hem insanların yaşam süresi ve kalitesi açısından hem de ekonomik açıdan faydalı olacaktır.

Tüm dünyada sağlıksız beslenme şekillerinin ve daha hareketsiz yaşam tarzının hızla yaygınlaşması sonucunda obezitenin de hızla arttığı biliniyor. Bu durum biraz da fazla kiloluluk ve obezitenin toplumlarda biraz normal bir durum olarak algılanmaya başlaması sonucunu da doğuruyor. Bu da metabolik sendromla mücadele açısından olumsuz bir durum. Oysa metabolik sendromun obezite ile yüksek korelasyonu, obezite sınırlarına ulaşan bir insanın geç olmadan, âdeta midesi ağrıdığına doktora görünmesi ya da dişi ağrıdığına diş hekimine başvurmasına benzer şekilde, sağlık profesyonellerine başvurması gerektiğini düşündürüyor. Dolayısıyla metabolik sendromla mücadelenin en önemli ayağı, görünüşe göre, kamuoyunda farkındalık oluşturmak. Dünyada tahminen her 4-5 yetişkinden birinin metabolik sendromlu olduğu göz önüne alındığında, dünya çapında belki de dolaylı olarak en çok insanın ölmesine yol açan bu sendromun hem ulusal hem de uluslararası otoriteler tarafından sağlık gündeminde en ön sıralarda ele alınması gerekiyor. ■



Kaynaklar

- Mendrick, D.L. ve ark., "Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic", *Toxicological Sciences*, 162(1), 36-42, 2017.
- Nilsson, P.M., Tuomilehto, J., Rydén, L., "The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed?", *European Journal of Preventive Cardiology*, Cilt 26(2S), 33-46, 2019.
- Rochlani, Y. ve ark., "Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds", *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, Cilt 11(8), 215-225, 2017.
- Huang, P.L., "A comprehensive definition for metabolic syndrome", *Disease Models & Mechanisms*, 2, 231-237, 2009.
- O'Neill, S., O'Driscoll, L., "Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies", *Obesity Reviews*, 16, 1-12, 2015.
- Fahed, G. ve ark., "Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021", *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 786, 2022.
- Castro-Barquero, S. ve ark., "Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review", *Nutrients*, 12, 2983, 2020.
- Rana, S. ve ark., "Metabolic syndrome and underlying genetic determinants-A systematic review", *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, Cilt 21, 1095-1104, 2022.
- Saklayen, M. G., "The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome", *Current Hypertension Reports*, 20: 12, 2018.
- Gesteiro, E. ve ark., "Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status", *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 31, 2557-2574, 2021.
- Grundy, S.M., "Metabolic Syndrome Pandemic", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(4):629-36, 2008.
- "The IDF Consensus Worldwide De-finition of the Metabolic Syndrome", ©International Diabetes Federation, 2006.
- <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>
- https://www.metabolic-syndrome.de/fileadmin/promo-toolbox/Flyers_in_English/820110_Flyer_Metabolic_Syndrome/ENG_Flyer_A4_820110_Metabolic_Syndrome_180119_final.pdf?_=1518780656
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

