

Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi

Metabolic Syndrome Etiopathogenesis: Review

Burak DİK,^a
Ahmet Levent BAŞ^a

^aFarmakoloji ve Toksikoloji AD,
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 27.05.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 13.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Burak DİK
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
burak_dik@hotmail.com

ÖZET Metabolik sendrom, insülin direnci, hiperglisemi, obezite (özellikle santral obezite), dislipidemi (özellikle trigliserid seviyesindeki yükseklik ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün düşüklüğü), koroner arter hastalığı ve hipertansiyon ile karakterize endokrin bir bozukluktur. Çok sayıda uzman grup, metabolik sendromun tanımı ve birleşenlerini geliştirip bir araya getirmek için çalışmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Üçüncü Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) ve diğer uzman gruplar tarafından önemli tanımlamalar yapılmıştır. İnsülin direnci, insülinin normal etkilerine fizyolojik yanıtın bozulduğu bir durumdur. İnsülin direnci çoğunlukla Tip 2 diabetes mellitus ile birlikte seyretmektedir. Metabolik sendromun birçok önemli özelliğinin insülin direnci ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Örneğin; immün sistemin aktivasyonu, obezite, mikroalbuminüri, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, fibrinolis ve koagülasyon insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Yağ dokusu, steroid hormon metabolizmasının, leptin, rezistin, adiponektin, proinflamatuvar sitokinler gibi birçok molekülün üretimindeki asıl bölge olan bir endokrin organ olarak görülmektedir. Obezite, adipositokinlerin salınımının bozulması, insülin direnci ve çeşitli diğer metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Ayrıca, serbest radikaller özellikle koroner arter hastalığı başta olmak üzere metabolik sendromun birçok birleşeni üzerine olumsuz etkilere sahiptir. Dünya tıp toplumunda 20. yüzyıl boyunca bu sendromun önemli birleşenlerindeki dikkat çekici artış ile morbidite ve mortalite artışı paralellik göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, metabolik sendromu güncel bilgiler ışığında yansıtmaktır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom X; diabetes mellitus; obezite morbid

ABSTRACT The metabolic syndrome characterizes insulin resistance, hyperglycaemia, obesity (especially central obesity), dyslipidemia (especially high levels of triglycerides and low levels of high density lipoprotein cholesterol), coronary arter disease and hypertension. A number of expert groups have attempted to develop a unifying definition for the metabolic syndrome. Important definitions have been produced by The World Health Organization (WHO), The National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) and the other expert groups. Insulin resistance is a condition that impaired physiologic response to the normal actions of insulin. Insulin resistance exists in most people who develop Type 2 diabetes mellitus. Insulin resistance has been considered an important factor connecting many features of the metabolic syndrome. Such as, activation of inflammatory system, obesity, microalbuminuria, non-alcoholic fatty liver disease, fibrinolysis and coagulation which has been associated with insulin resistance. Adipose tissue has been recognised as an endocrine organ and major region for steroid hormone metabolism and for the production of leptin, rezistin, adiponektin, pro-inflammatory cytokines, and other molecules. Obesity impairs the secretion of adipocytokines, leading to insulin resistance and various other metabolic disorders. In addition, free radicals, especially coronary artery disease, on the many components of metabolic syndrome has adverse effects. The increase on the important components of this syndrome and the increase on morbidity and mortality has been in parallel through out the 20. Century. The aim of this review is to reflect the metabolic syndrome in the light of current information.

Key Words: Metabolic syndrome X; diabetes mellitus; obesity, morbid

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birarada bulunduğu ölümcül bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu, hipertansiyon, abdominal obezite, vasküler inflamasyon, protrombik durum ve insülin direnci metabolik sendromun başlıca kriterleridir.³⁻⁵

Metabolik sendromu tanımlamak için farklı tanı kriterleri ortaya konmuştur.^{3,6} Bu tanı kriterleri 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri yine aynı yıl "European Group for The Study of Insulin Resistance (EGIR)" tarafından yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri, 2001 yılında "(National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)" tarafından yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri, 2005 yılında (International Diabetes Foundation (IDF) tarafından yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri ve 2006 yılında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği metabolik sendrom tanı kriterlerinden oluşmaktadır. (Tablo 1, 2).^{3,6-8} Bu tanı kriterlerinden en çok DSÖ tarafından yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri ve 2005 yılında NCEP ATP III çerçevesinde yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmalarda glukoz intoleransını ve insülin direncini önemli kılan DSÖ kriterleri, pratikte kullanım açısından ise NCEP ATP III kriterleri daha çok kabul görmüştür.⁹

ETİYOPATOGENEZ

İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin; karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu, beyin, böbrek, inflamatuvar hücreler ve birçok doku ve organ üzerinde etkili, karbonhidrat, yağ, protein ve enerji homeostazisinde görevli ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur.^{5,10,11} Karaciğerde glikoneojenez ve glikolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar, kas ve yağ dokusunda ise glukozun hücre içine girişini, depolanmasını ve kullanımını düzenler.^{5,12}

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az biri:
1. Aşikâr diabetes mellitus
2. İnsülin direnci
3. Bozulmuş glukoz toleransı ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
4. Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL)
5. Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m ² veya bel/kalça oranı erkekte > 0,90, kadında > 0,85)
6. Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
7. Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 µg/dakika veya albumin/kreatinin oranı 30 mg/g)

BKİ: Beden kitle indeksi; HDL: "High-density lipoprotein".

TABLO 2: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III-2001" metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az üçü:
1. Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
2. Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
3. Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL)
4. Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
5. Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)

HDL: "High-density lipoprotein".

İnsülin direncinde kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ile birlikte karaciğerden glukoz üretiminin insülinle baskılanmasında bozulma olur. Bunun sonucunda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile bu metabolik durum kompanse edilir.^{11,12} Hedef dokular, insüline yanıt vermeyerek, hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülinin sekrete edilmesine neden olurlar.^{10,12}

İnsülin hücre membranındaki reseptörlere bağlanarak etki gösterir. İnsülinin reseptöre bağlanması ile tirozin kinaz aktivasyonu ve tirozin moleküllerinin fosforilasyonu meydana gelir. Fosforile olan tirozin moleküllerine sahip insülin reseptörü hücre içi sinyal yollarını uyararak sinyal iletimini başlatır. İnsan ve hayvanlardaki insülin direncinde bu basamakta bir defekt olduğu görülmüştür.¹²⁻¹⁴

Bu şekilde, glukoz transporter 4 (GLUT 4)'ü uyararak glukoz transportunu sağlarlar ki, insülin direncinde, reseptör sonrası defektlerden en önemlisi, bu glukoz transport sisteminin bozukluğu sonucu oluşur.^{12,13,15}

Glukoz transportunda görev alan bu moleküller değişik dokularda farklı yapıdadırlar. Beyin, eritrosit gibi dokulardaki GLUT 1 glukozla bağımlı olarak işlev görürken, yağ ve kas dokusundaki GLUT 4 insüline bağımlı işlev görür.¹² Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kas ve yağ dokudaki GLUT 4 moleküllerinin hem sayısının azaldığı hem de işlevlerinin bozulduğu görülmüştür.¹⁶ Yapılan bir çalışmada, obez farelerde normal farelere kıyasla adipoz dokuda GLUT 4 sayısının %27 daha az olduğu belirtilmiştir. Ancak fark önemli görülmemiştir.¹⁷

Metabolik sendromda PI-3K yolunun uyarılması, insülin reseptörü ya da insülin substratı-1 (IRS-1) proteininin serin fosforilasyonu sonucu engellenmiştir.¹⁵ Yüksek insülin düzeyi, obezite, aşırı karbonhidrat alımı ve yüksek dozda insülin kullanımı gibi nedenlerle insülin reseptör sayısı ve duyarlılığı azalır. Bunun sonucunda glikoneojenik yolun aktive olması, karaciğerden glukoz üretiminin baskılanamaması ve lipojenik yolun aktive olarak trigliserid artışı meydana gelir.⁵

Serbest yağ asitlerinin artışı ve glukoz toksisitesi pankreasın beta hücrelerinde düzensizliklere ve bozulmalara neden olur.^{2,5,11} Beta hücresinde düzensizlik ve bozulmalar başladığında glukoz intoleransı başlar.^{5,11}

Yağ dokusundan artarak salınan serbest yağ asitlerinin iskelet kasına gelmesi buradaki yağ asitlerinin oksidasyonuna, glikolizde görev yapan heksokinaz ve glikokinaz gibi enzimlerin inhibisyonuna neden olur. Serbest yağ asitlerinin bu enzimleri inhibisyonu sonucunda glukoz oksidasyonu azalır ve insülin direnci uyarılmış olur.^{5,13}

Ayrıca yapılan çalışmalar, serbest yağ asitlerinin, insülin sinyal iletiminde önemli rolü olan IRS-1'in serin fosforilasyonuna neden olarak insülinin etkilerini inhibe ettiğini göstermiştir.¹⁸

İnsülin direnci sonucu yağ hücresinden birçok humoral protein ve peptid salgınır. Yağ hücre-

sinden salınan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), rezistin, leptin, makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP), renin anjiyotensin sistemi (RAS) proteinleri ve adiponektinin insülin direncini direkt ve indirekt etkilediği gösterilmiştir.^{5,11,13,18,19}

Dolaşımdaki IL-6'nın üçte biri yağ dokusundan salgılanır. Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci artışıyla birlikte artarken, kilo kaybıyla birlikte düşer. IL-6 glikojen sentazı inhibe ederek dolaylı olarak periferde insülin etkisini azaltır, buna bağlı indirekt olarak insülin üretimini artırır. Buna ilaveten adrenal korteksi uyarır, ACTH ve kortizol salınmasını artırarak, açlık kan glukozunu ve glukagon düzeylerini artırır, lipolizi indirekt olarak uyarır. Bu nedenlere bağlı olarak insülin direncinin oluşumuna katkıda bulunur.^{5,18,20,21}

Obez bireylerde insülin direncine sıklıkla rastlanmaktadır. Bunun nedeni de adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olmayıp, dolaşıma birçok peptid kompleman faktör ve sitokin salgılayan bir endokrin organ olarak görev yapmasıdır. Obezlerde kanda artan ve bir transmembran protein olan TNF- α , hücre içine giren kalsiyum miktarını artırır. Bunun sonucunda ise GLUT-4 ekspresyonu inhibe olur ve glukoz tutulumu bozulur.¹² Ayrıca, TNF- α 'nın insülin reseptör tirozin kinaz ve bunun devamındaki fosforilasyon mekanizması ile IRS-1'i etkileyerek insülinin etkisini inhibe ettiği bildirilmiştir.^{12,22} TNF- α , adiponektin ve insülin üretimini baskımlarken, leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır.¹⁸ Yağ dokusunun artışı ve insülin direncinin artışıyla birlikte TNF- α düzeyinde de bir artış görülür. Tam tersi durumda, yani obez bireylerin kilo verdiği durumlarda yağ dokusu miktarı azaldığından TNF- α düzeyinde bir düşüş görülür.^{18,23}

Hirosumi ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan çalışmada, diğer bir inflamatuvar faktör olan Jun Kinaz-1 (JNK-1)'in, IRS-1'in serin fosforilasyonuna neden olarak tirozin fosforilasyonunu engellediği ve sinyal iletimini baskıladığı gösterilmiştir.²⁴ Obezitede JNK aktivitesinin karaciğer, adipoz doku

ve hipotalamusta önemli bir artış gösterdiği ve bunun nedeninin de TNF- α gibi sitokinlerin, serbest yağ asitlerinin ve endoplazmik retikülüm stresinin JNK aktivitesini arttırmış olmasıdır. JNK-1 noksanlığının sıçanlarda obezite ile indüklenen IRS-1 serin fosforilasyonunu, insülin direncini, yağlı karaciğer ve diyabet gelişimini engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle JNK inhibisyonunun diyabet tedavisinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür.^{13,14,24}

Bir diğer humoral faktör olan leptinin temel görevleri, beslenme davranışının düzenlenmesi, sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, metabolizma hızının ayarlanması, termoregülasyon, anjiyogenezin uyarılması, büyüme ve gelişmeye etki etmesidir. Leptin, nöroendokrin fonksiyonlar ile vücut ağırlığının düzenleyicisi rolündedir. Adiposit kütle arttığında plazma leptin seviyesi de artar. Bu yüzden obez kişilerde zayıf bireylere oranla serbrospinal sıvıdaki leptin düzeyi daha yüksektir.^{18,25-27} Leptinin pankreasın β hücrelerinde ATP duyarlı K^+ kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı ve β hücrelerinin depolarize olmadan hiperpolarize oldukları görülmüştür.²⁷

Leptin reseptörlerindeki bir defekt sonucu aşırı obez kişilerde kronik hiperinsülineminin gelişmesi diyabetin patogenezine katkı yapabilir.²⁷

Yağ hücresinden salgılanan ve insülin direncine neden olan diğer bir hormon ise rezistindir.^{18,23,26} İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine girişini bozmakta, karaciğerden glukoz üretimini artırmakta, glikoz toleransında bozulmaya ve sonuç olarak insülin direncine neden olmaktadır. Obez bireylerde serum rezistin düzeyi yükselmiştir.^{18,19,23} Rezistin enjeksiyonlarının glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozduğu görülmüştür. Diyete bağlı obez farelerde yapılan çalışmalarda, rezistin antikorlarının verildiğinde, insülin direncinin ve hipergliseminin düzeldiği ve eksojen insüline hassasiyetin arttırdığı görülmüştür.^{19,24}

İnsülin direncinde etkili olan bir diğer faktör PAI-1'dir. Sentezi ve salgısı visseral yağ dokusundandır. İnsülin artışı ve doymamış yağ asitlerinin artışıyla PAI-1 seviyesi de artış göstermektedir.^{18,26}

Dokularda obezite ve insülin direncine karşı

koruyan sistemler de vardır. Bunlardan biri olan adiponektin, büyük bir bölümü subkutan yağ dokusundan salgılanan bir plazma proteindir.^{14,19,28,29} Adiponektin, trigliseridlerin, serbest yağ asitlerinin ve glukozun plazmadan uzaklaştırılmasını kolaylaştırır ve karaciğerden glukoz üretimini inhibe eder. Bunu da karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltarak, yağ asidi oksidasyonunu artırarak ve karaciğerde glikoneojenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltmasıyla yapar. Glukoz atılımını artırarak plazma glukoz seviyesinde düşmeye neden olur ve bu sayede insülin duyarlılığını artırır.^{18,19,28,29} Obez bireylerde visseral yağ dokusu artmış ve buna bağlı olarak adiponektin düzeyi azalmıştır. Kilo verildiğinde ise dolaşımdaki düzeyleri artmaktadır. Visseral yağ dokusu, adiponektin düzeyinin ayarlanmasında önemlidir.^{19,28,29}

Obezite ve insülin direncine karşı koruyan bir diğer sistem de, peroksizom proliferatörleriyle aktifleşen reseptörler (PPAR)'dir. PPAR- α esas olarak karaciğerde yapılmakta ve yağ asitlerinin oksidasyonunda rol alan enzimlerin üretimini artırmaktadır. PPAR- β da kasta ve karaciğerde bulunan yağların oksidasyonunu arttıran ve diyetle alınan yağ miktarına duyarlı olan bir reseptördür. PPAR- γ ise karaciğer ve yağ dokusunda yapılıdır. Adiposit farklılaşmasını ve adipositlerde yağ depolanmasını uyarır. Ayrıca, hem inflamasyonu hem de adiponektin ve IRS-2 düzeylerini artırıcı etkisi ile insülin direncini azaltır.^{18,30}

İnsülin, daima kontrinsüliner hormonlar (glukokortikoidler, katekolaminler, glukagon) ile zıt bir etkileşim içindedir.³¹ Yani insülin artışı ya kontrinsüliner aktivite artışına ya da hiperinsülinemiye neden olabilir. Organizmanın bu iki zıt sistemi dengelemeye çalışması sonucu metabolik sendrom ortaya çıkar. Şöyle ki, hiperinsülinemi ve insülin direnci Tip 2 diyabet patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı gibi dislipidemi, ateroskleroz ve hipertansiyon gelişimi için de bir kofaktördür.^{23,31}

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, dislipidemi, hiperglisemi, glikozüri, periferik insülin direnci, azalan β hücre fonksiyonu ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve

biyokimyasal bulgu ile seyreden sistemik, kronik bir metabolizma hastalığıdır.³² Tüm diyabet vakalarının büyük bir çoğunluğunu Tip 2 diyabet oluşturmaktadır.³³

Tip 2 diabetes mellitusta klinik verilerin yanında insülin sekresyonunun normal ya da normalden yüksek oluşu Tip 2 diyabet için belirleyici unsurlardır. Tip 1 diabetes mellitus için ise T-lenfositlerin otoaktivasyonuna bağlı olarak β hücrelerine karşı otoimmün yanıt oluşturmasıdır. Tip 2 diyabette ise multifaktöriyel olarak reseptörlerin insüline karşı yanıtsızlığıdır.³²

Tip 2 diyabette hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce çeşitli pankreas antijenlerine karşı antikolar gelişmektedir. Tip 2 diyabetin tüm bulgularıyla ortaya çıkması, insülin direnci ve β hücresi fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte gerçekleşir. Tip 2 diyabette zamanla insülin duyarsızlığı gelişmektedir. β hücresi kan glukoz dengesini sağlayamadığı anda periferik dokularda glukoz ve yağ asitleri kullanımını azaltmakta, kan glikoz düzeyi artmakta ve diabetes mellitus gelişmektedir.^{32,34}

Yemekten sonra gelişen diyabet olarak bilinen postprandial diyabet, obez hastalarda ya da aşırı yemeye bağlı olarak glukozun kana birden ve yoğun miktarlarda girişiyle başlar. Fakat zamanla kana artan oranda glukoz geçişi olduğunda vücut bunu kontrol altına almak için daha fazla insülin salgılar. Bir zaman sonra buna bağlı olarak insülin direnci, insülin yetersizliği başlar ve diyabet gelişir.³⁵

Diabetes mellitusta β hücresinde, karaciğer ya da kas dokusunda oluşan bozukluğa bağlı glukoz intoleransı gelişir.^{32,36} Açlık glukozu üst sınır değeri aştığında β hücresi yüksek insülin sekresyonunu koruyamaz ve açlık glukozu arttıkça, insülin sekresyonu giderek düşer. Açlık glukozunun ve insülinin aynı anda kanda yüksek olması ileri derecede bir insülin direncini gösterir.³³

İnsülin sekresyonunun bozulmasının en önemli sebebi glukozun β hücresi üzerine toksik etkileridir. Glukoz GLUT 2 adı verilen glukoz transport molekülü aracılığıyla β hücresine girer ve (glukoz 6 fosfat (G6P)'a dönüşür ve glikoliz başlar.³⁷

Hiperglisemi durumlarında serbest yağ asidinin sitoplazmadan mitokondriuma geçişi olmamakta ve sitoplazmada birikmektedir. Bu da insülin salınımını uyarmaktadır. Fakat serbest yağ asitlerine ve yüksek glukoz düzeyine kronik olarak maruz kalan β hücresinde insülin sekresyonu giderek azalmakta ve zamanla inhibe olmaktadır.³²

Gebelerde yapılan bir çalışmada, gebe olanlarda metabolik sendrom bileşenlerinin [açlık kan şekeri, beden kitle indeksi (BKİ), trigliserid değerleri, hipertansiyon ve insülin direnci] kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş ve gebelik sonrasında gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar açısından takip edilmesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır.³⁸

OBEZİTE VE DİSLİPİDEMI

Metabolik sendromdaki obezite, genel obeziteden farklı olarak sadece kilo fazlalığı değildir. Şöyle ki, kilosu normal gözüken kişilerde bel çevresinin genişlediği ve hafif göbekenme (abdominal obezite) olduğu görülebilir.² Abdominal obezite artışının olması insülin direncinin de bir göstergesidir.³⁴ Bu durumda metabolik sendrom riski yüksektir.²

Önce küçük periferik yağ hücrelerinde depolanan trigliseridler, bu hücrelerin kapasitesi aşıldığında ise hepatositlerde, iskelet kası hücrelerinde ve visseral yağ hücrelerinde depolanmaktadır. Bu durum obeziteye ve diğer metabolik sendrom bileşenlerine neden olmaktadır.³⁹ Obezite, özellikle pankreasta yağlanmaya neden olarak insülin yapımında azalmaya neden olmaktadır. Bu da obezitenin sadece reseptör düzeyinde insülin direncine neden olmadığını, aynı zamanda insülin salgılanmasını da etkileyerek bunu gerçekleştirdiğini göstermektedir.¹⁴

Abdominal obezitesi olan bireylerde fibrinolitik aktivitede bozulmaya yol açan PAI-1 seviyesi artar. Buna bağlı olarak kalp ve damar hastalıkları gelişir.⁴⁰ Bu nedenle PAI-1, c-reaktif protein (CRP) ve IL-6 gibi parametrelere bakarak kalp ve damar hastalıkları riski belirlenebilir.³⁴

Özellikle visseral adiposite, hepatik ve musküler dokularda insülin duyarlılığında bir azalma ve serbest yağ asitlerinin salınımında bir artışa neden

olmaktadır. Obezitede de özellikle abdominal viseral adipoz dokudan lipoliz ve trigliserid yapımı artmaktadır. Lipolizin ve trigliserid yapımının artması insülin direncine neden olmaktadır.³⁹

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, obezitenin düşük düzeyde ve kronik bir inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu inflamatuvar yolakların aktive olmasında ve inflamasyon gelişiminde endoplazmik retikülüm stresinin rolü olduğu ortaya konmuştur. Endoplazmik retikülüm stresi, metabolik sinyallerin stres ve inflamatuvar sinyallere dönüşmesine yol açmaktadır. Obezite ile inflamasyon arasındaki bağlantı ilk olarak hem adipoz dokudan bol miktarda salınan bir adipokin hem de proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın bulunmasıyla saptanmıştır. Adipoz dokudan TNF- α dışında, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-18, CRP, PAI-1 leptin, rezistin ve adiponektin gibi adipokinler salınmaktadır.⁴¹

Obezite, genel olarak adipoz dokulardan salınan yüksek leptin düzeyleriyle seyretmektedir. Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob ratlarda obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir.¹⁸ Beyinde açlık ve tokluk merkeziyle ilişki içinde olan leptin, vücut ağırlığı, enerji harcanması, vücut ısısının düzenlenmesi ve besin alınmasının düzenlenmesinde görevlidir. Öncelikli görevi, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından metabolik bir sinyal olarak görev yapmasıdır.^{18,19,23,27,42} Hipotalamusa gelen leptin sinyali yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek besin alımının azalmasını ve enerji sarfının artmasını sağlar. Enerji sarfının artışı, leptinin norepinefrin üretiminde artış yapmasının ve bu sayede sempatik sinir sisteminin aktive olmasını sağlamasının sonucudur. Leptin lipolizi de uyarılmaktadır. Bunun tam tersine insülinin de yağ dokudaki en önemli görevi lipolizi baskılamaktır. Sonuç olarak leptin besin alımını ve yağ depolanmasını azaltır ve enerji harcanmasını da arttırarak obezite gelişmesine de direnç sağlar.^{18,23,26} Fakat yağ dokusunun artması leptin artışına neden olur, bunun sonucunda leptine karşı direnç gelişir. Metabolizma bu direnci yenmek için daha fazla leptin salgılar, daha fazla leptin salınımı kendisini üreten yağ dokusunun artışına yol açar.^{42,43}

Yapılan bir çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda leptin düzeyleri ve bel çevresi ölçüsü kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, adiponektin düzeyinin de düşük olduğu bildirilmiştir.⁴³

Yağ dokusundan dolaşıma salınan SYA'lar ve trigliseridler karaciğer ve yağ dokusu arasında sürekli taşınır. Fakat adipoz dokuya doğru taşıyan "high-density lipoprotein (HDL)" miktarı düştüğü için yeterli miktarda trigliserid adipoz dokuya taşınmaz ve karaciğerde birikir. Bunun sonucunda karaciğer yağlanması ortaya çıkar.^{20,40}

Metabolik sendromlu hastalarda IL-6 seviyesinin artışına bağlı olarak karaciğerde CRP artışı olur. Bu da, proinflamatuvar durumun metabolik sendromlu hastalardaki en önemli göstergesidir. IL-6 glukojen sentazı inhibe ederek ve glukojen fosforilaz aktivitesini uyararak hepatik glukoz artışına neden olur. Ayrıca, adipogenezini inhibe ederek adiponektin salgılanmasını azaltır. Bu nedenlere bağlı olarak IL-6 insülin direncine katkıda bulunur.^{5,18,20,21}

Karaciğerde, obezite ile birlikte artan "very lowdensity lipoprotein (VLDL)", yapısında bulunan trigliseridleri HDL içine taşır ve kendisi de "low-density lipoprotein (LDL)"ye dönüşür. Yapısında trigliserid miktarı artan HDL, karaciğerde hepatik lipaz ile parçalanır, renal yolla ve safra yoluyla atılır. İnsülin direnci durumunda hepatik lipaz aktivitesinin artması ve HDL'nin düşmesi ile bu durum doğrulanır.⁵ Obezitenin artması ile artan insülin direnci durumunda, VLDL'nin sentezi ve dolaşıma geçişi de engellenememektedir. Dolaşımda VLDL miktarı artarken HDL miktarı düşmektedir.^{39,44} Bu durum da metabolik sendrom tanı kriterlerinde HDL'nin düşük olmasının temel nedenini oluşturmaktadır.³⁹ Yapılan çalışmalarda da metabolik sendromlu hastalarda HDL seviyesinin düşük olduğu görülmüştür.^{45,46}

Obezite ile birlikte görülen en önemli semptomlardan biri de hipertansiyondur. Obezite ve hipertansiyonun birlikte bulunması kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır.^{26,40} Deneysel çalışmalarda yağ dokusunda anjiyotensinogen üretiminin fazla olduğu, buna bağlı olarak kan

basıncının ve yağ dokusu kitlesinin arttığı gözlenmiştir.¹⁸

HİPERTANSİYON

Metabolizmanın hiperinsülinemiye karşı kompensatuar olarak sempatik sinir sisteminin uyarılması ile vazokonstriksiyon ve buna bağlı kardiyak debi ve böbreklerden sodyum tutulumu artışı gerçekleşir. Sonuç olarak hipertansiyon oluşur.⁴⁷ İnsülin, hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanıp PI-3K sistemini aktive ederek glukozun hücre alımını sağlar. PI-3K aktivasyonu ile insüline bağımlı endotelial nitrik oksit (NO) yapımı regüle olur. Fakat insülin direnci durumunda PI-3K sistemi aktive olamaz ve NO yapımı bozulur. Buna bağlı olarak da vazodilatasyon engellenmiş olur ve hipertansiyon gelişir.⁴⁸ Sempatik sinir sisteminin uyarılmasının yanında damar düz kaslarının proliferasyonu, endotel fonksiyon bozuklukları, koagülasyon mekanizmasındaki değişiklikler ve plazma renin-anjiyotensin sistemindeki artış hipertansiyona neden olmaktadır.⁵

Metabolik sendromda afferent arteriyolere gelen kan akımının artmasıyla oluşan mikroalbuminüri, ileri böbrek hasarını göstermektedir.³⁹ Mikroalbuminüri ile birlikte sürekli hipertansiyon, hipertansiyona sekonder renal patoloji eşlik etmektedir. Sekonder renal patolojiyi, diyabetik mikroanjyopati sonucu gelişen diyabetik nefropati takip eder. Bu durumda proteinüri ve mikroalbuminüri gelişir, diyabet ve obeziteye bağlı olarak da böbreklerden sodyum tutulumu artar ve hipertansiyon gelişir.⁵

KORONER ARTER HASTALIĞI, ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE SUBKLİNİK İNFLAMASYON

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık açısından birden çok risk faktörünü yapısında bulundurur. Özellikle hiperinsülineminin damar endotelini direkt etkilemesi sonucu damar endotelinin hasarı ve tromboza eğilim bu risk faktörlerinin başında gelmektedir.^{5,40} Bir diğer önemli risk faktörü de, yağ dokusunun artması ile birlikte yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin, özellikle de IL-6 ve CRP düzeylerinin artmasıdır.^{5,34,49} Fakat en önemlisini insülin direnci oluşturmaktadır. Bunun

nedeni de insülin direncinin proinflatuar ve protrombik etkinin başlamasında önemli bir rol oynamasıdır.⁵

Metabolizmada ateroskleroza karşı damar duvarını koruyan prostasiklin (PGI₂) ve NO gibi iki molekül vardır. Her iki molekül de damar iç yüzeyinde yapılı ve etkilerini hem damar iç yüzeyinde hem de damarların düz kas tabakasında gösterirler. Bu moleküllerin damarları genişletici, damar iç yüzeyini koruyucu, pıhtılaşmayı önleyici ve damar düz kas yapısını koruyucu görevleri vardır.⁵⁰ Ateroskleroz durumunda serbest radikaller adı verilen vücut metabolizma ürünleri damar iç yüzeyinden NO ve prostasiklin salgılanmasını azaltırlar.^{50,51}

Yapılan bir çalışmada, metabolik sendromlu olgularda kardiyovasküler risk belirteci olan asimetrik dimetil arjinin düzeyleri, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olan homosistein ve malon aldehid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu nedenle metabolik sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonunun serum arjinin dimetil transferaz düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilebileceği ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar hakkında önemli bilgiler verebileceği belirtilmiştir. Bu belirteçlerin yüksekliği olarak da, lipid peroksidasyondaki artış gösterilmiştir. Sonuç olarak da, aterosklerozun herhangi bir klinik bulgu vermeden erken tedavi edilebilmesi için serum arjinin dimetil transferaz düzeylerinin ölçülmesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür.⁵¹

Yapılan başka bir çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda antioksidan bir enzim olan paraoksanaz-1 aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, malon aldehid düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda koroner arter hastalığına (KAH) sahip kişiler ve bu hastalığa sahip olmayanlar arasında malon aldehid düzeyleri karşılaştırılmış, KAH'ye sahip metabolik sendromlularda malon aldehid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonunda paraoksanaz-1 aktivitesinin KAH için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.⁵² Ancak Solak ve Tuncel'in yaptığı çalışmada, metabolik sendrom hastaları ile

kontrol grubu arasında paraoksanaz-1 aktivitesi açısından bir farklılık görülmemiştir.⁴³

İnsülin normal fizyolojik sınırlar içinde nitrik oksit salınımını artırır ve vazodilatör ve anti-inflamatuar etki gösterir.^{40,50} Ancak hiperinsülinemi, endotel ve damar düz kas hücrelerine etki ederek ve karaciğerde fibrinojen ve fibrinolitik aktivitede bozulmaya yol açan PAI-1 yapımını uyararak ateroskleroza neden olur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonlarını bozarak vasküler hasar gelişmesine neden olur.^{40,50,53} İnsülin direncine bağlı olarak reaktif oksijen radikallerinin (süperoksit dismutaz, adipoz dokudan aşırı salınan serbest yağ asitleri) aşırı salınması ve PI-3K yolunun engellenmesi sonucu NO aracılı vazodilatasyon bozulur. NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, anjiyotensin II ve endotelin gibi vazokonstrüktör ajanların artışı eşlik eder. NO ve anjiyotensin II arasındaki bu dengenin anjiyotensin II lehine bozulması endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. NO azalması, dislipidemi beraberliği TNF- α ve IL-1 gibi inflammatuar mediyatörlerin sentezini artırır, bu da ateroskleroz gelişimini başlatır.^{50,53}

Aterogenezin başlamasını, mononükleer hücrelerin ve trombositlerin endotele yapışması ve devamında gelişen endotel disfonksiyonu oluşturur.⁵ Bunun nedeni de, damar duvarında okside olan LDL'nin monosit kemotaktik protein 1 ve monosit koloni stimüle edici faktör gibi adezyon moleküllerinin salınmasıdır. Bunun sonucunda mononükleer hücreler damar endotelinde birikerek ateroskleroza neden olurlar. Bunlara ilaveten, LDL'nin okside LDL'ye dönüşümdeki artışla immün sistem aktivitesi artar ve bu moleküller otoantijen olarak algılanır. İmmün sistem de bu otoantijenlere karşı otoantikolar üretir. Bu otoantikolar aterogenezin başlangıcında ve sürecin devamında etkili bir role sahiptir. Ayrıca, okside LDL reseptörlerinin sayısında artış endotel hücrelerin aktive olmasına ve disfonksiyona neden olmaktadır. Bu da, aterosklerozun başlangıcında kritik bir rol oynamaktadır.⁴⁹

Çeşitli vazodilatör ve vazokonstrüktör ajanlar damar endotelinin tonusunu düzenlerler. NO, bradikinin ve prostasiklin damar duvarını dilate eder-

ken, endotelin, süperoksit anyonu, tromboksan ve anjiyotensin II konstrüksiyona neden olurlar. Dislipidemi, hipertansiyon, oksidatif stres ve insülin direnci gibi faktörlere bağlı olarak NO düzeyi düşer, diğer mediyatörler aktifleşir ve vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patobiyolojik olaylar başlatılmış olur. Bu inflamasyonu takiben damar düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder, çoğalır ve aterosklerotik plakların oluşumuna yol açarlar.⁵³ Hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, insülin direnci arttıkça mononükleer hücrelerinin de endotele yapışma oranının arttığı görülmüştür.⁵

İnsülin direncinin de gelişmesiyle visseral adipositler lipolize daha duyarlı hale gelir. Buna bağlı olarak da serbest yağ asitleri ve LDL düzeyi artar. LDL damar duvarı içinde tutulma ve kolay okside olma özelliğine sahiptir. Bu nedenlerde LDL arteriyel duvarda birikir ve oksidasyona eğilimleri artar.^{31,40} Okside LDL endotel hücreleri için toksik olup, NO salınımında azalma, sitokin ve adezyon moleküllerinde artmayla sonuçlanır. Bu durum vasküler inflamasyona ve endotelial fonksiyonların bozulmasına yol açar.^{49,54} LDL glikozilasyona veya oksidasyona maruz kalırsa aterojenik özelliği artar. Bu LDL molekülleri aortik intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha çabuk alınır ve köpük hücrelerine dönüştürülür. Köpük hücreleri de vasküler endotel altında birikerek ateroskleroza yol açar.⁵⁵ Ayrıca, okside LDL reseptörlerinin sayısında artış endotelial hücrelerin aktive olmasına ve buna bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bu da aterosklerozisin başlangıcında kritik bir rol oynamaktadır.⁴⁹

Metabolik sendromda HDL konsantrasyonunun azalması ile makrofajlarda kolesterol birikimi, küçük ve yoğun HDL'nin oksidasyonundan korunamaması ve aterojenik endotelial adezyon moleküllerinin üretiminin baskılanamaması aterojenik zemini hazırlar ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine neden olur.⁴⁹

Visseral obezite, metabolik sendrom için önemli bir rol oynamaktadır. Abdominal adipositlerden IL-6 ve serbest yağ asitleri salınır ve bunlar karaciğere giderler. Karaciğerde bu moleküllerin etkisi ile VLDL, LDL'ye dönüştürülür, ayrıca CRP

salgılanır. Buna ilaveten abdominal adipositlerden rezistin ve leptin salgısı artırılır, adiponektin salgısı azaltılır. Bu moleküllerin salgısının ve LDL ile CRP'nin artışı immün sistem için uyarıcı bir sinyal oluşturur. Bu da aterogenezin başlangıcında önemli bir rol oynar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar rezistin, TNF- α , IL-12 salgılanmasına ve inflamasyonun başlamasına neden olduğunu göstermektedir.⁴⁹

İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagülabilitate ve proinflamatuvar aktivite endotel hasarına ve aterosklerozis ile makrovasküler hastalıklara yol açar.⁵³ NO sentetaz yolu ile oluşan vazodilatasyon mekanizması bozulur. Dolaşımda adezyon moleküllerinin artması, endotelial NO sentetazın endojen inhibitörü olan dimetil arjinin düzeyinin artması, protrombotik durumu en iyi gösteren PAI-1 düzeyinin, lökosit, fibrinojen ve CRP düzeylerinin artması vasküler hasarın oluşmasına katkıda bulunmaktadır.^{5,31,34} Burada özellikle CRP düzeyleri önem kazanmaktadır. Çünkü CRP düzeyi, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleri ile ilişki içindedir. Metabolik sendromlu vakalarda, özellikle insülin direncine bağlı olarak yağ ve karaciğerden salınan CRP düzeyleri artmakta ve buna bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı da gözlenmektedir. Bunun nedeni olarak da subklinik inflamasyon öne sürülmüştür.^{40,53,56} Subklinik inflamasyonun başlangıcında rol alan en büyük etken ise leptin olarak gösterilmektedir.^{18,42}

Bozbaş ve ark.nın yaptığı çalışmada metabolik sendromlu hastalarda oksidatif stresin bir belirteci olan serum gama-glutamilttransferaz (GGT) ve inflamasyonun belirteci olan CRP düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.⁵⁷ Bu çalışmada metabolik sendromlu olgularda BKİ'nin ve bel çevresinin kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğu bulunmuş ve GGT ve CRP seviyeleri arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Artan GGT seviyesinin metabolik sendromlu hastalarda artmış oksidatif stresin ve erken aterosklerozun bir nedeni olduğu düşünülmüştür.⁵⁷

Yapılan çalışmalarda özellikle omental adipoz dokudan salgılanan adiponektinin hasarlı damar

duvarlarında TNF- α üretimini baskıladığı, endotel disfonksiyonunu düzelttiği, plazma glukoz ve lipid seviyelerini düzenlediği ve aterogenez süresince ortaya çıkan inflamatuvar hücrelerin olumsuz etkilerini baskıladığı görülmüştür.^{29,49} Ayrıca, damar endotelinde NO üretimini artırdığı ve anjiyogenez uyardığı gözlenmiştir.^{18,29} Adiponektinin plazma seviyesi visseral obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi ile negatif korelasyon içerisindedir. Adiponektin seviyesinin düşük olması ateroskleroz ve kalp krizi için önemli bir risk faktörüdür. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda adiponektinin anti aterosklerotik etkili olduğu görülmüştür. Canlı hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde ise vasküler koruyucu bir adiposit olduğu ortaya konulmuştur. Farelerde yapılan çalışmada adiponektin yetersizliğinin, insülin aktivitesinde azalmaya, insüline direnç gelişmesine ve vasküler bozukluklara neden olduğu ortaya konulmuştur.⁴⁹ Ancak IL-6 gibi yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin ve diğer adipositlerin periferde insülinin etkisini azalttığı, adiponektin salgısını azalttığı ve karaciğerde fibrinojen ve prokoagülan maddelerin üretimini artırdığı görülmüştür.^{18,49}

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER

Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK), asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık rastlanan sebebidir. NAYK oluşmasına neden olan faktörlerin başında diabetes mellitus, obezite ve hiperlipidemi gelmektedir.⁵⁸

Yağ asitlerinin karaciğerde birikmesine neden olan üç temel neden vardır.⁵⁹

1. Karaciğere gelen yağ asidi artışı. Periferik adipositlerden salınan serbest yağ asidi miktarının ve gıda ile alınan trigliserid miktarının artmasına bağlı olarak.
2. Karaciğerde yağ asitlerinin endojen sentezinin artması.
3. Yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda ve diğer yollarda (peroksizomal ve mikrozomal oksidasyon) azalmaya bağlı olarak eliminasyonunun azalması.

Hastalar çoğu zaman asemptomatiktir. En sık rastlanan anormallik, normalin iki-üç katını geç-

meyen alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin yüksekliğidir.^{60,61}

NAYK patogenezi genellikle iki darbe hipotezi ile açıklanmaktadır. Burada ilk darbeyi karaciğerde serbest yağ asidi ve trigliserid depolanması ile steatoz oluştururken, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres gibi faktörler de ikinci darbeyi oluşturmaktadır.⁵⁸

Yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom bileşenleri ve özellikle karaciğer yağlanması arttıkça CRP düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı belirtilmiştir.⁴⁶

Başka bir çalışmada metabolik sendromlu kişilerin özellikle karaciğer yağlanması ve KAH yönünden sıklıkla yakın takip altında bulundurulması gerektiği belirtilmektedir.⁴⁵

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu menstrüel anormallikler, hiperandrojenemi, hirsutizm (kadınlarda androjen artışına bağlı androjene hassas bölgelerde erkek tipi kıllanma) ve ovaryan değişikliklerle karakterize; insülin direncinin de rol oynadığı metabolik yönden olumsuz sonuçları olan ve reproduktif yaşta kadınların %10-20'sini etkileyen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.⁶²

Polikistik over sendromunun patogenezinin temelinde insülin direnci ve hiperinsülinemi yatmaktadır. İnsülin direncinin etkileri tam olarak an-

laşılmasa da, yapılan çalışmalarda polikistik over sendromlu kadınların çoğunda bozulmuş glukoz toleransı ve belirgin diabetes mellitus görülmüştür. Aynı zamanda bu çalışmalarda, hiperinsülineminin ovaryan dokuları etkilediği görülmüştür. Bunun nedeni olarak da insülin reseptörlerinde artmış serin fosforilasyonu olarak gösterilmiş ve artan serin fosforilasyonunun, enzim aktivitesini ve androjen sekresyonunu arttırdığı belirtilmiştir.⁶³ Androjenin artışı anormal folikül gelişmesine yol açmakta, bu da disfonksiyonel ovaryan menstrüel aktiviteye neden olmaktadır.^{63,64}

SONUÇ

Metabolik sendrom, metabolizma için birçok hayati öneme sahip hastalığın birarada bulunduğu bir durumdur ve günümüzde toplumların büyük çoğunluğunda sıklıkla görülen bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sendromun temelinde insülin direnci yer almaktadır. Bu nedenle sendromun oluşumunun engellenmesinde insüline direnç gelişiminin önlenmesi gerekmektedir. Özellikle insülin direnci gelişimini engellemek amacıyla alınan gıdalara ve yaşam tarzı değişikliklere ihtiyaç duyulmaktadır. Birçok doku ve organda hasara neden olmasından dolayı koruyucu tedbirlerin alınması ön plana çıkmaktadır.

Metabolik sendrom hayati öneme sahip bir bozukluk olduğu için erken tanı ve tedaviye önem verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003;327(7406):61-2.
- Oğuz A. [Metabolic syndrome]. *Bull Clin Psychopharmacol* 2008;18(2):57-61.
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Supp D):D3-D5.
- Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24(4):621-6.
- Gören B, Fen T. [Metabolic syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):686-96.
- Uysal AR. [Metabolic syndrome and hepatosteatosis]. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2005;9(1):53-7.
- Sattar N. The metabolic syndrome: should current criteria influence clinical practice? *Curr Opin Lipidol* 2006;17(4):404-11.
- Dağdelen S, Yıldırım T, Erbaş T. [Global confusion on the diagnostic criteria for metabolic syndrome: what is the point that guidelines can not agree?]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(2):149-53.
- Temizhan A. [Abdominal obesity and cardiometabolic risk]. *The Anatolian Journal of Cardiology* 2007;7(1):35-6.
- Bolu ŞE, Taşlıpınar A. [Molecular mechanisms of insulin resistance]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):8-17.
- Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(3):193-205.
- Altınova A, Aktürk M, Baloş Törüner F, Aslan M. [Type 1 Diabetes mellitus and insulin resistance]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(2):220-3.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005;45(5):828-33.

14. Durak S, Akbıyık F, Demirpençe E. [Obesity pathogenesis]. Hacettepe Medical Journal 2007;38(4):167-72.
15. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105(3):311-20.
16. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11(6):212-7.
17. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389(6651):610-4.
18. Emral R. [Adiponectin and other cytokines: Medical education]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(4):409-20.
19. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(3): 243-56.
20. Rattarasarn C. Physiological and pathophysiological regulation of regional adipose tissue in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; 186(2):87-101.
21. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87(2): 507-20.
22. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115(5):1111-9.
23. Ergün A. [Adipocytes secreting substances, resistin and insulin resistance]. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine* 2003; 56(1):25-30.
24. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420(6913):333-6.
25. Gökçe V, Uzun Y, Akgül A, Soyul ÖM, Demir AD, Özdemir Ö, et al. [Relationship between leptin, coronary heart disease and some risk factors]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2001; 14(3):168-72.
26. Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses* 2006; 67(4):879-91.
27. Gültürk S, Demirkazık A. [Leptin and diabetes mellitus]. *Cumhuriyet Med J* 2007;29(1): 35-40.
28. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A, [Metabolic syndrome and insulin resistance]. *Hacettepe Medical Journal* 2004;35(2):96-9.
29. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(7):1784-92.
30. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(1):28-40.
31. Oğuz D. [Metabolic Syndrome]. *Güncel Gastroentoloji Dergisi* 2005; 9(4):252-7.
32. Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1165-71.
33. Cavallerano J. Care of The Patient with Diabetes Mellitus. 4th ed. New York: American Optometric Association; 2009. p.1-72.
34. Balcı MK. [Metabolic syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6):102-6.
35. Tenzer-Iglesias P, Brunton S. Managing postprandial glucose levels in patients with diabetes. *J Fam Pract* 2008;57(1 Suppl Managing): S17-24.
36. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S34-8.
37. Gürlek A, Kayaalp OS. [Insulin, oral antidiabetic drugs and glukagon]. Kayaalp OS, editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 11.Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, Feryal Matbaacılık; 2005. p.1039-78.
38. Dane B, Ustaoglu F, Yıldırım Y, Döventaş Y, Dane C, Çetin A, et al. [Are the criteria of metabolic syndrome associated with pregnancy complications?] *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011;8(1):100-6.
39. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149(1):33-45.
40. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. [Obesity and metabolic syndrome]. *The Journal of Medical Investigations* 2008;6(3):168-74.
41. Berköz M, Yalın S. [Immunologic and inflammatory functions of adipose tissue]. *Mersin University Journal of Health Sciences* 2008; 1(1):1-9.
42. Hekimoğlu A. [Role of leptin on physiopathologic actions]. *Dicle Medical Journal* 2006; 33(4):259-67.
43. Solak A, Tuncel P. [Leptin, adiponectin, oxidized LDL levels and paraoxanase activity in metabolic syndrome]. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry* 2009;7(1):22-9.
44. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* 2003;36(6):421-9.
45. Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, Ontürk E, Akyol A, Nurkalem Z, et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008;36(6):376-81.
46. Amasyalı E, Kılıçlı F, Acıbuca D, Say R, Uyungelen B, Arslan M. [Association between nonalcoholic fatty liver disease and hs-CRP in patients with metabolic syndrome]. *Cumhuriyet Med J* 2010;32(1):26-33.
47. Gülcü F, Parmaksız A, Kırır M, Gürsu F.M, [Metabolic Syndrome]. *Firat Journal of Health Services* 2006;1(3):23-32.
48. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110(11):1507-12.
49. Mathieu P, Pibarot P, Després JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2(3):285-302.
50. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999;84(1A):21J-24J.
51. Erdoğan F, Koca C, Selçoki Y, Karakurt F, Aydın M, Çarlıoğlu A, et al. [Evaluation of the association between endothelial dysfunction and atherosclerosis risk by means of oxidative stress in metabolic syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009; 21(1):38-45.
52. Aydın C, Saydan GS, Yazıhan N, Selçuk H, Temizhan A. [Paraoxanase-1 activity in metabolic syndrome and the relationship between coronary artery disease]. *The New Journal of Medicine* 2008;25(3):174-7.
53. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(1):13-26.
54. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002;90(5A): 19G-26G.
55. Kurban S, Mehmetaoğlu İ. [Antibodies against oxidized low density lipoprotein and their clinical importance]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(1):73-84.
56. Capuzzi DM, Freeman JS. C-Reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and Type 2 diabetes: Controversy and challenge. *Clin Diabetes* 2007;1(25):16-22.
57. Bozbaş H, Yıldırım A, Karaçaylar E, Demir O, Ulus T, Eroğlu S, et al. Increased serum gamma-glutamyltransferase activity in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39(2):122-8.

58. Downman JK, Tomlinson JV, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010;103(2):71-83. doi:10.1093/qjmed/hcp158
59. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;26(2):98-106.
60. Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002; 132(35-36):493-505.
61. Gören B, Fen T. [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Turk Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(6): 841-50.
62. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(2):263-72.
63. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):1-17.
64. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(8):365-70.