

# METABOLİK SENDROMUN DEĞİŞEN YÜZÜ

## Dr. Ülver Boztepe DERİCİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

İlk olarak 1983 yılında bugünkü adıyla metabolik sendrom olarak bilinen risk faktörlerinin oluşturduğu arterosklerotik risk faktörleri kümesi tanımlanmıştır. Ancak bu faktörler kümesi metabolik sendrom olarak isimlendirilmeden önce uzunca bir süre Sendrom X olarak anılmıştır. Reaven ilk kez 1988'de bu isimlendirmeyi yapmış insülin rezistansı ile bu risk faktörleri kümesinin yakın birlikteliğinin önemini vurgulamıştır. Dislipidemi, insülin rezistansı, hipertansiyon ve obezite bu risk faktörleri kümesinin temel taşları olduğu için bu sendrom; multipl metabolik sendrom, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom, öldürücü dörtlü, DROP (dislipidemi, insülin rezistansı, obezite, yüksek kan basıncı) sendromu gibi isimlerle de anılmıştır. Ancak 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tek tip bir isimlendirmenin daha uygun olacağını belirterek bu risk faktörleri kümesinin "metabolik sendrom" olarak isimlendirilmesine karar vermiş ve sendromun tanı kriterlerini de yayınlamıştır. Bu sendromun tek nedeni insülin rezistansı olmadığı için temelde bu faktörlerin hepsi metabolik değişimlerle ilişkili olduğu için bu isimlendirme daha fazla kabul görmüş ve literatürde daha fazla yer bulmuştur. 2001 yılında National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel (NCEP/ATP) III'de de sendrom "metabolik sendrom" olarak telaffuz edilmiş ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için yüksek riski tanımlayan bir patoloji olarak değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde metabolik sendrom tedavisinin öneminden de özellikle bahsedilmiş ve sendromun tanı kriterleri yeniden belirlenmiştir.

Metabolik sendromlu hastalar artmış prematür koroner arter hastalığı riski taşıyan hastalardır. USA verilerine göre metabolik sendrom prevalansı 20 yaş ve üzeri hastalarda ortalama %23.7 iken ileri yaşlarda bu oran %43.5 gibi oldukça yüksek düzeylere çıkmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda %31, bozulmuş açlık glukozu olanlarda %71 ve Tip II diabetes mellitusu olanlarda ise %86 oranında metabolik sendrom varlığı tesbit edilebilmektedir.

### Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterleri standardize etme çalışmaları hala devam etmektedir. 1998 yılında WHO'nun insülin rezistansının kanıtına dayalı belirlediği kriterler 2001 yılında NCEP/ATP II'de daha farklı bir boyut kazanmıştır. WHO'nun belirlediği tanı kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı, aşikar diabetes mellitus veya insülin rezistansının gösterilmiş olmasına ilaveten aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisinin varlığında metabolik sendrom tanısından bahsedilebilmektedir. İlave kriterler;

- 1) Hipertansiyon: >140/90 mmHg
- 2) Dislipidemi: plazma trigliseridleri >1.7 mmol/L, HDL kolesterol <0.9 mmol/L (erkeklerde), <1 mmol/L (kadında)
- 3) Santral veya genel obezite: Bel/kalça oranı (erkeklerde):>0.90, (kadında)>0.85 veya  
Vücut kütle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup>
- 4) Mikroalbuminüri: üriner albumin atılım hızı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin>30 mg/g

2001 yılında oluşturulan ATP III kılavuzunun kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için mikroalbuminüri, plazma insülin düzeyleri ve insülin rezistansının tayinine ve glukoz tolerans testine gerek yoktur. Açlık kan şekerinin >110 mg/dl olması yeterli bir kriterdir. Bu tanılamada, insülin rezistansı olduğu halde açlık kan şekeri normal olan az sayıda vakanın gözden kaçması gibi bir "underdiagnose" durumu olabilir. ATP III'e göre aşağıda tanımlanan 5 kriterden 3'ünün varlığında metabolik sendromdan bahsedilebilmektedir. Tanı kriterleri:

- 1) Açlık plazma glukozu: >110 mg/dl
- 2) Abdominal obezite: Bel çevresi (erkeklerde):>102 cm(45 i), (kadında):>88 cm(35 i)
- 3) Hipertansiyon:>130/85 mmHg
- 4) Artmış Trigliserid düzeyleri:>150 mg/dl
- 5) Azalmış HDL-kolesterol: erkeklerde <40 mg/dl kadında <50 mg/dl

Metabolik sendrom artmış oksidatif stres, subklinik inflamasyon, protrombotik ve bozulmuş fibrinolitik durum ile de yakından ilişkilidir. Ancak tanı kriterleri arasında bu parametreler günümüzde yer almamak-

tadır. Genotip çalışmaları da tanıda yararlanılabilecek yaklaşımlardandır. İnsülin reseptörlerine ait 19. kromozom üzerinde yer alan lokusde 50'den fazla mutasyon tanımlanmış olup bunlar insülin rezistansının genetik nedenleri arasında yer almaktadır. İnce barsaklardaki serbest yağ asidi bağlayıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların insülin rezistansından sorumlu olabileceğine dair çalışmalar da günümüzde devam etmektedir.

Metabolik sendromlu hastalarda bel çevresi ölçümü abdominal subkutan yağ dokusu ile birlikte abdominal visseral yağ dokusunu da yansıtır. Abdominal visseral yağ dokusu obezitenin kardiyovasküler metabolik komplikasyonlarının belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir. Bu yağ dokusu fragmanlarının ölçümünde tomografi ve MRI gibi tekniklerin kullanımı tartışmalıdır. Yağ dokusu aktif bir hormonal organ işlevi görek TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adiponektin ve resistin gibi metabolik sendromdaki metabolik değişikliklere olumlu yada olumsuz yönde etki eden hormonal faktörleri ve sitokinleri salgılar. Bu hormon ve sitokin düzeylerinin kanda direk tayinlerinin yağ dokusu ölçümlerine (bel çevresi gibi) üstünlükleri henüz net değildir.

Metabolik sendromda izlenen hipertansiyon değişik metabolik anormalliklerin bir sonucudur. İnsülin rezistansını kompanse etmek amacıyla gelişen hiperinsülinemi sempatik sinir sistemini aktive eder, vazokonstrüksiyonu uyarır, kardiyak outputu artırır, renal sodyum tutulumunu artırır ve hipertansiyon gelişimine neden olur. Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların %50'sinde insülin rezistansı olduğu tesbit edilmiştir.

Metabolik sendromda izlenen dislipidemi aterosjenik dislipidemi olarak isimlendirilir. Azalmış HDL kolesterol, artmış trigliserid düzeyleri, küçük-yoğun LDL kolesterol ve artmış apoprotein B düzeyleri ile karakterizedir. Yağ dokusunda insülin rezistansının varlığı aterosjenik dislipideminin gelişimine neden olan temel faktördür.

Kronik subklinik inflamasyon metabolik sendromun bir parçasıdır. CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin klinik algoritmalara sokulması halen tartışmalıdır. Ancak inflamasyon belirteçlerinin klinik tanıda kullanılması özellikle kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde ilave faydalar sağlayacak gibi görünmektedir. Aynı problem koagülasyon, bozulmuş fibrinoliz ve oksidan stres tayini için de geçerlidir.

### Metabolik Sendromda Tedavi

NCEP, metabolik sendrom tedavisinde öncelikle kilo verme ve fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin tedavide kullanılmasını önermektedir. Kilo verme ve artmış fizik aktivite ile kardiyovasküler olaylarda %50 düzeylerine ulaşan risk azalmaları olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaşam tarzı değişikliklerine ilaveten metabolik sendrom tedavisinde mevcut diğer durumların örneğin; hipertansiyon, diabetes ve dislipideminin de tedavi edilmesi aynı kılavuz tarafından önerilmektedir. ACE inhibitörleri, AII reseptör antagonistleri gibi antihipertansif ajanlarla hipertansiyonun tedavisinin hem nondiabetik hem de diabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalideyi azaltmada etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olup hedef kan basıncı düzeylerine ulaşmak için antihipertansif tedavi uygulanmalıdır. Diabetik metabolik sendromlu hastalarda antidiyabetik tedavi mutlaka önerilirken nondiabetik metabolik sendromlu hastalarda insülin duyarlılığını arttırıcı tedavi yaklaşımları halen tartışmalıdır. İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar olarak son yıllarda tiazolidinedion deriveleri kullanılmaktadır. Bu ajanlar peroxisom proliferator-activated reseptor- $\gamma$  agonisti ajanlar olup özellikle yağ dokuda, az oranda kaslarda ve vasküler düz kaslarda lokalize olan bu reseptörlere bağlanarak yağ hücreleri diferansiyasyonuna, lipogenesis ve yağ asidi oksidasyonuna neden olurlar. Etki mekanizmaları kesin net değildir. İnsülin duyarlılığını arttırarak kan şekeri regülasyonunu da sağlarlar. Kan lipidlerine değişik etkileri mevcuttur. HDL kolesterolde arttırıcı yönde, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise değişen düzeylerde azaltıcı yönde etkileri mevcuttur. CRP düzeylerini de düşürdüklerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak kardiyovasküler hastalık oluşum hızını azalttıklarına dair kesin kanıtlar mevcut değildir.

Dislipidemi tedavisi için NCEP, statinleri ilk kullanılacak ilaçlar olarak önermektedir. Statin tedavisinde hedef LDL kolesterolü düşürürken diğer yandan HDL kolesterolü arttırmak, trigliserid düzeylerini de azaltmaktır. Dislipidemi tedavisinde hastaların Framingham risk skoru saptanarak global risk skoruna uygun hedef LDL düzeylerine ulaşılmaya çalışılmalıdır.

Bu hedeflere ulaşmak için gerekirse fibrat deriveleri ve niasin ile kombinasyonlar yapılabilir. Ancak kombinasyon tedavilerinde özellikle kas enzimlerinin takibi yapılmalı; niasin kullananlarda kan şekeri regülasyonu bozulabileceği akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003 Dec 8;115 Suppl 8A:24S-28S. Review.
2. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2412-21.
3. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1541-5.
4. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1546-51
5. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1552-3.
6. Grundy SM, Inflammation, Hypertension, and the syndrome. *JAMA,* Dec. 10, 2003;290(22):3000-2
7. Wilson P.W.F, Grundy SM. The metabolic Syndrome A practical guide to origins and treatment: part II. *Circulation,* 2003;108:1537-1540
8. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III *American j. Hypertension* 2003;16(11) Nov;952-958
9. Chen j, Munther P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults *Ann intern Med.* 2004;140:167-174
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen M, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome *Diabetes care.* 2001;Apr 24(4):683-688
11. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am. J. Med.* 1995 Oct;99:420-426
12. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome *Am J Cardiol* 1998;81(4A):18B-25B
13. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med.* 2001;250:105-120
14. Miller AJ. Etiology of the metabolic syndrome. *JAMA,* 2004;291(12):1443-1444
15. Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):35i-42i
16. Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;91(suppl):29E-39E
17. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. 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 Feb 3;109(4):551-6.
18. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. 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 Jan 27;109(3):433-8.