

METABOLİK SENDROM ve ANA KOMPONENTLERİ



Prof.Dr.M.Ferit GÜRSU

- 55 y.'da erkek hastanın son birkaç aydır TA'i :140-150/90-100 mmHg ölçülüyor, hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile doktora başvuruyor
- **Öz Geçmişi:** Hiperlipidemi (son 3 yıl içinde, kol: 254 mg/dL, TG:378 mg/dL, diyet önerilmiş)
- **Soy Geçmiş:** Baba 64 y.'da MI nedeniyle ex
Anne DM tanısıyla tdv alıyormuş
- **Fiz. Mua:** TA:150/88 mmHg, Nb:85'
Boy:172cm, Kg:92, BMI: 31
Bel ve kalça çevresi: 115-95cm
Diğer özellikleri normal

Lab Bulguları;

- Biyokimya

AKŞ:119mg/dL

Kol: 299mg/dL

TG:628mg/dL

HDL kol:29mg/dL

TK/HDL Kol:10.31

SORULAR;

- Olgunun tanısı nedir? Tanıyı koyarken hangi tetkiklerden yararlanılır?
- Olgudaki hiperlipidemi nasıl tedavi edilmelidir?

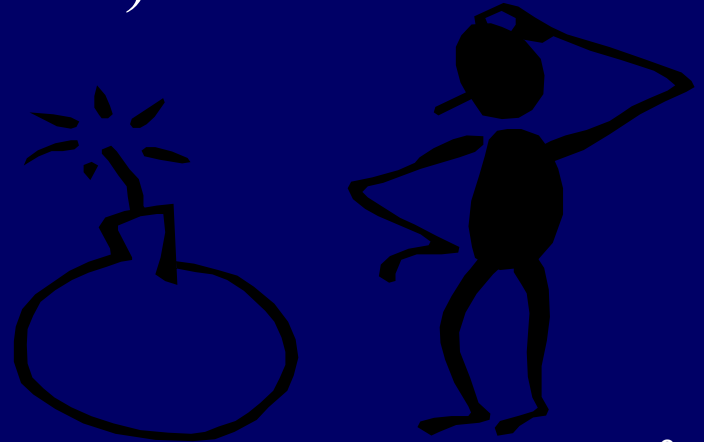
- Obesite + HT + Bozulmuş Açlık Glikozu + Hiperlipidemi + Bel çevresi genişliği



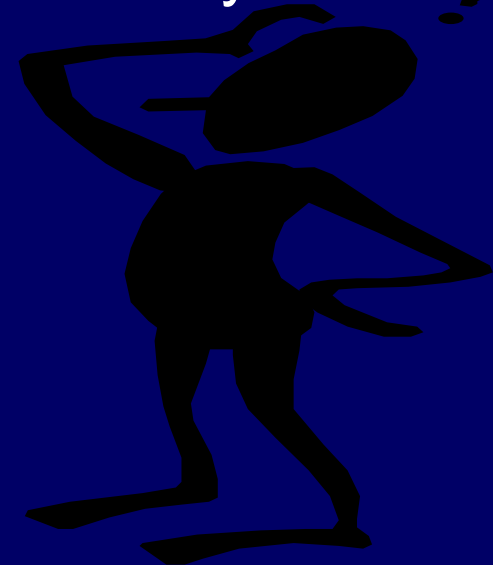
Metabolik X Sendromu

Metabolik Sendrom -1-

- Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.
- Bu büyümede;
 - **Çevresel** (hareketsiz yaşam tarzı beslenme alışkanlıkları) ve
 - **Kalıtımsal** faktörler etkilidir.



- **CHAOS** SENDR. (Coronary heart disease, Hypertension-Hyperlipidemia, Aadult Onset diabetes, Obesity, Stroke)
- Bu durum ilk 1960'larda dikkat çekmiştir.
- İlk olarak 1988'de **Dr.Reaven** → tam olarak bilinmeyi ifade eden '**Sendrom-X**'
- Sonraki yıllarda bilgiler artınca →
 - Metabolik sendrom
 - Polimetabolik Sendrom
 - Reaven Sendromu
 - İnsülin direnci sendromu...vb.



Metabolik Sendrom -3-

- **Metabolik sendrom** (MS); İnsülin direnciyle başlayan abdominal obezite, DM, dislipidemi, hipertensiyon ve KAH'ı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği **ölümcül** bir endokrinopatidir.



DSÖ (1998)

- Tip 2 DM,
- bozulmuş açlık glukozu,
- bozulmuş glukoz toleransı (insülin direnci) ile birlikte aşağıdakilerden en az 2'si
 - **Hipertansiyon** ($>160 / 90$ mmHg)
 - **Hiperlipidemi** (Trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dL) ve/veya HDL düşüklüğü (erkeklerde < 35 mg/dL, kadında < 40 mg/dL))
 - **Abdominal obezite** ($VKİ > 30$)
 - **Mikroalbuminüri**

NCEP ATP III Tanımı (2001)

* Beş kriterden **en az üçü** sağlanmalı.

Abdominal obezite (bel çevresi)

Erkek > 102 cm

Kadın > 88 cm



Trigliserid > 150 mg/dl

HDL

Erkek < 40 mg/dl

Kadın < 50 mg/dl

Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dl

Prevalansı

- Gelişmiş toplumlarda yüksek →
 - Her 5 kişiden 1'i MSdan etkilenir.
 - > 60 yaş oran %40
 - Erkek >> Kadın

Türkiye'de bir epidemidir →

- *Her 8 yetişkinden 3'ünde
- *Koroner hastaların % 53'ünün nedeni MSdur.
- *Erişkinlerde % 22 ve yaşla oran artar →
20-29 yaş grubunda % 6.7 , 60-69 yaş % 43.5

- 2000 yılı itibariyle Türkiye'de ≥ 30 yaş **9.2 milyon** kişide MS var.

Türkiye'de metabolik sendrom sıklığının ;

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| • Erkeklerin
%31'inde | (3.5 milyon kişi) |
| • Kadınların
%43'ünde | (5.7 milyon kişi) |



Patogeneze

- Neden tam bilinmiyor.
- Bütün bileşenlerinin etiyopatogenezi açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanmamış.
- İnsülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. **İnsülin direnci** ve buna bağlı gelişen **hiperinsülinemi** esas patogenetik faktördür.
- Genetik yatkınlık,
Modern kent hayatı → **Sedanter yaşam,**
Stres ,
Yüksek kalorili beslenme

Tanı Kriterleri

- Farklı MS kriterleri vardır.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun Önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diabetes mellitus

ve

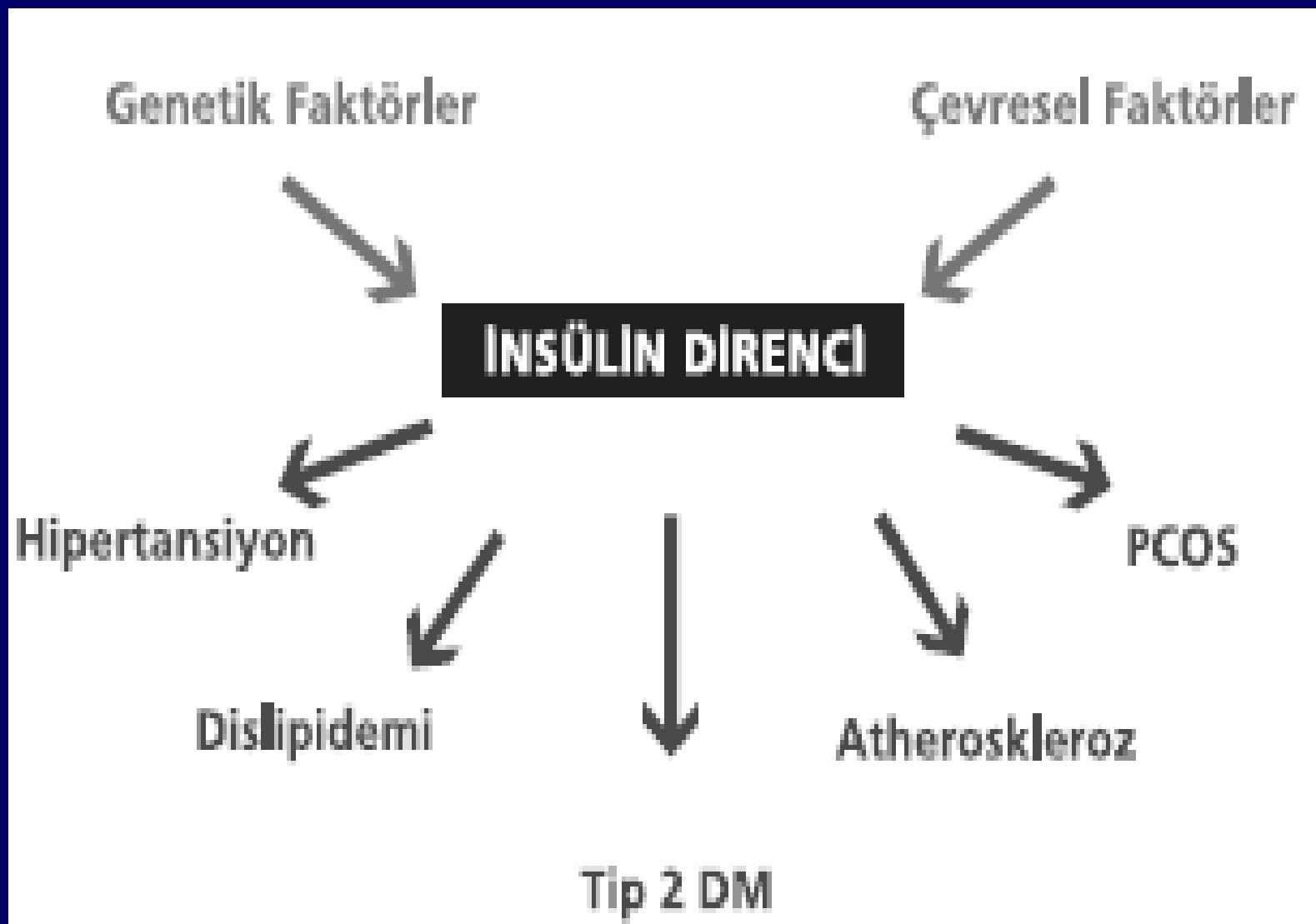
Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı $> 130/85$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite ($VKİ > 30$ kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

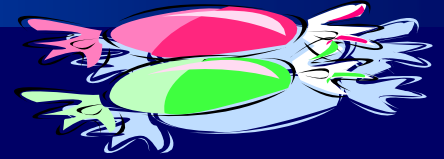
MS Bileşenleri



- İnsülin direnci
- Dislipidemi
- Obezite
- Hipertansiyon
- Tip 2 DM
- Koroner kalp hastalığı
- Endotel disfonksiyonu
- Non-alkolik yağlı KC
- Hiperkoagülabilite
- Polisiklik over sendromu(PCOS)
- Subklinik inflamasyon



1-İnsülin Direnci



- Endojen veya ekzojen **insüline karşı biyolojik yanıtıdır.** (Normal biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksiniminin olması hali.)
- Esas sebebi hedef doku defektidir.
- Abdominal obezite, İnaktivite, KH ağırlıklı diyet, hormonal faktörler ve yaşlılık ile dokularda insüline karşı bir direnç oluşmaktadır. →
- Bu insülin sekresyonunu daha da artırmakta →
Sonuçta, **hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi** ile oluşan klinik tablo ortaya çıkar → **MS** denir → ileri safhası **KARDİYAK SENDROM**

- Vücut hücreleri insülin olmadan glikozu hücre içine alamaz → kanda glikoz düzeyi ↑
→ pankreasdan insülin salınımı ↑
(hiperinsülinemi) → bir süre sonra pankreas ihtiyaç duyulan fazla insülini karşılayamaz.
- Kanda insülin ve glikoz yüksekliği sonucu;
 - Tüm **damarlarda hasar** (öz. Koroner) →
 - Böbrek damarlarındaki hasar tuz atılımına engel olur **hipertansiyona**
 - TG düzeyinin artışı KKH'ni beraberinde getirir.
 - Pıhtı oluşumu art.
 - Artmış insülin ihtiyacı pankreas tarafından karşılanamadığından **tip 2 DM** gelişir .

İnsülin Direnci Artışının Klinik ve Moleküler Etkileri

İnsülin
Direnci



İnsülin
Yüksekliği



MS



Bozulmuş
Glukoz
Toleransı



Tip 2
Diyabet



Endotel
Disfonksiyonu



Artmış

Oksidasyon
Tromboz

İnflamasyon

Artmış
ATEROSKLEROZ

- İnsülin direncinin en belirgin sebebi **abdominal obezitedir**. Visseral yerleşimli yağlanma esas etkindir.

- Bu yağ çoğunlukla TG (3SYA + gliserol)'den oluşur.

TG yağ dokuda birikir → enerji ihtiyacına paralel olarak SYA'lerine parçalanır.

- Şişmanlarda SYA salgısı daha fazla. dokularda yağlanma daha fazla olur → **Kas ve KC'deki fazla yağ insülin direncini artırır.**

İnsülin rezistansını ölçmek için çeşitli yöntemler vardır.

■ OGTT→

* 1.75 gr/kg (maksimum 75 gr) oral glukoz

* 0, 30, 60, 90 ve 120. dk'larda

insülin ve glukoz değerlerine bakılarak diyabet ve hiperinsülinemi belirlenmektedir.

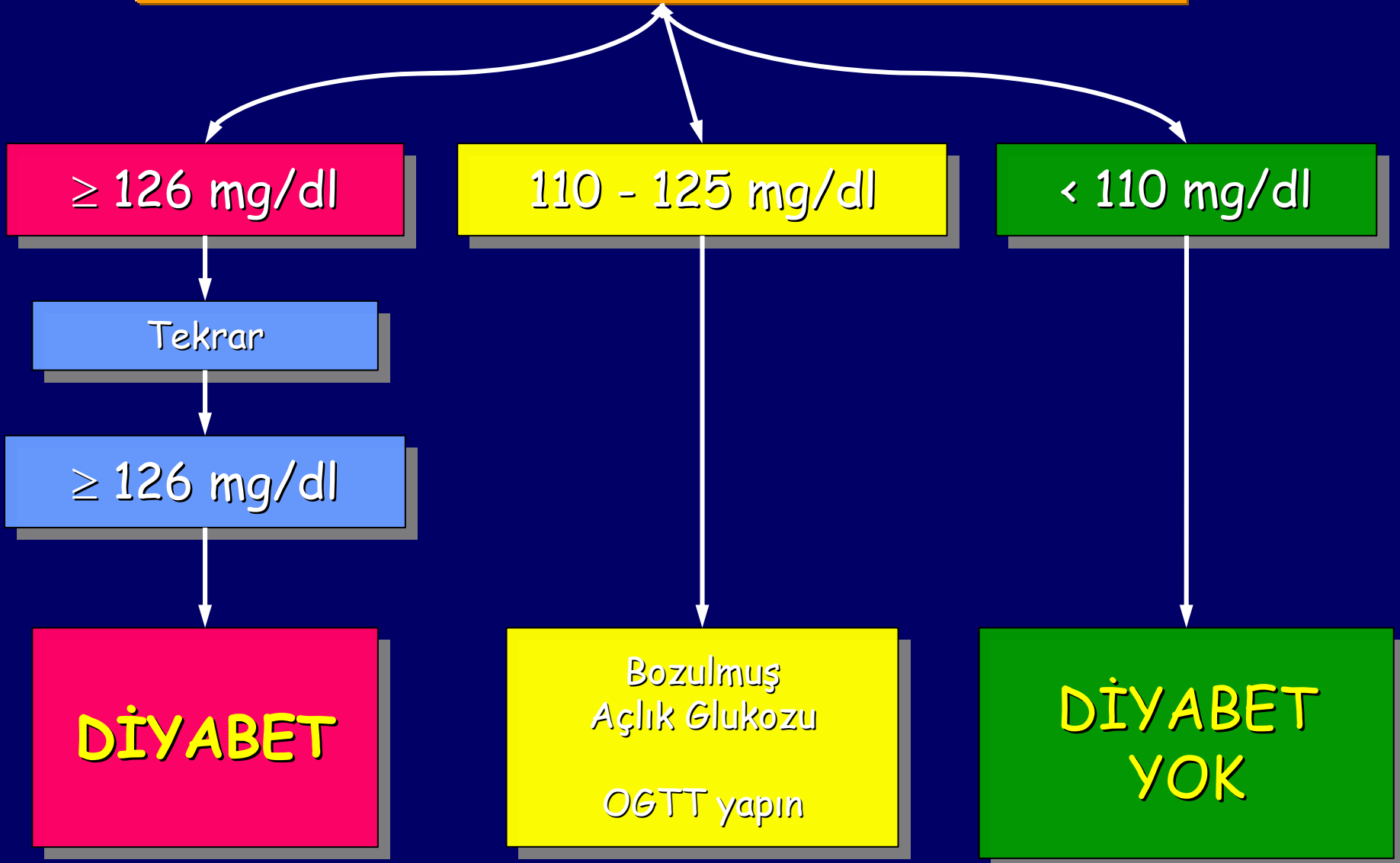
■ HOMA (Homeostasis Model Assessment) yöntemi yaygın kullanılır:

$HOMA = \text{açlık insülini (U/ml)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$

→ Normal bireylerde $< 2,7$

→ İnsülin direncinde $> 2,7$

Açlık Glisemi Değeri



OGTT (75 gr glukoz)

```
graph TD; A[OGTT (75 gr glukoz)] --> B["2.h KŞ değeri  
KŞ ≥ 200 mg/dl"]; A --> C["2. h KŞ değeri  
140 - 199 mg/dl"]; A --> D["2. h KŞ değeri  
< 140 mg/dl"]; B --> E["DİYABET  
VAR"]; C --> F["BOZULMUŞ  
GLUKOZ  
TOLERANSI"]; F --> G["İZLE"]; D --> H["DİYABET  
YOK"];
```

2.h KŞ değeri
 $KŞ \geq 200$ mg/dl

**DİYABET
VAR**

2. h KŞ değeri
140 - 199 mg/dl

**BOZULMUŞ
GLUKOZ
TOLERANSI**

İZLE

2. h KŞ değeri
< 140 mg/dl

**DİYABET
YOK**

2- Dislipidemi

- Metabolik sendromda ;

TG yüksekliği + HDL-K düşüklüğü + LDL yüksekliği

"Lipid triadı" veya

"Aterojenik lipoprotein fenotipi" veya

"Aterojenik dislipidemi" denen lipid profili ortaya çıkmaktadır.

- İnsülin direnci sonucu oluşur.
- Normalde insülin, hormon duyarlı lipazı inhibe ederek ve glukozun yağ hücresi içine girmesini arttırarak, TG sentezi ile, bu hücrelerdeki TGleri dengede tutmaktadır.
- İnsülin direncinde ise bu denge bozulmakta ve **yağ hücrelerinden daha fazla SYA'i salınımı** olmakta, bunlar da KC'de birikmektedir.

HDL-K düşüklüğünün sebepleri

- Trigliserid yüksekliği
- Obezite
- Fizik aktivite azlığı
- Tip 2 diyabet
- Sigara
- Aşırı KH alımı



3-Obezite

- Vücutta fazla yağ(TG) birikmesi→ obezite.
- Genetik & Çevresel etkiler

Klinik Uygulamada Obezite Ölçüm Yöntemleri

- *VKİ → DSÖ
- Bel çevresi ölçümü → Erkek > 102 cm
Kadın > 88 cm
- Bel / kalça oranı → kadında 0.8'in üstünde,
erkekte 0.95'in üstünde

Bel Çevresi Ölçümü Viseral Yağ Göstergesidir

Kadınlarda

>88 cm = Artmış risk¹

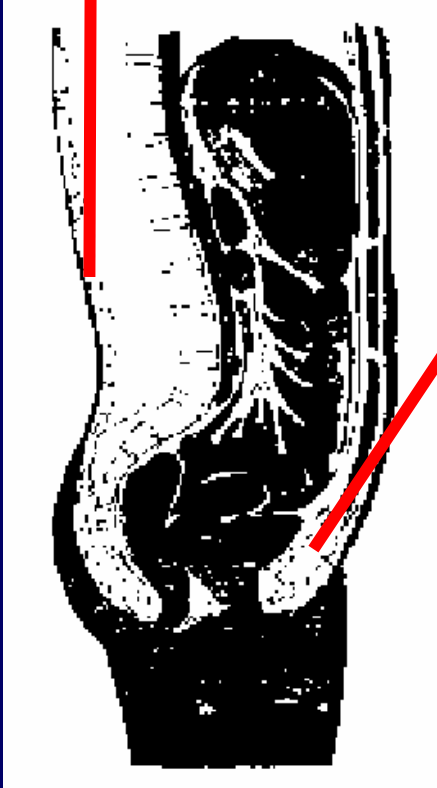


Erkeklerde

>102 cm = Artmış risk¹

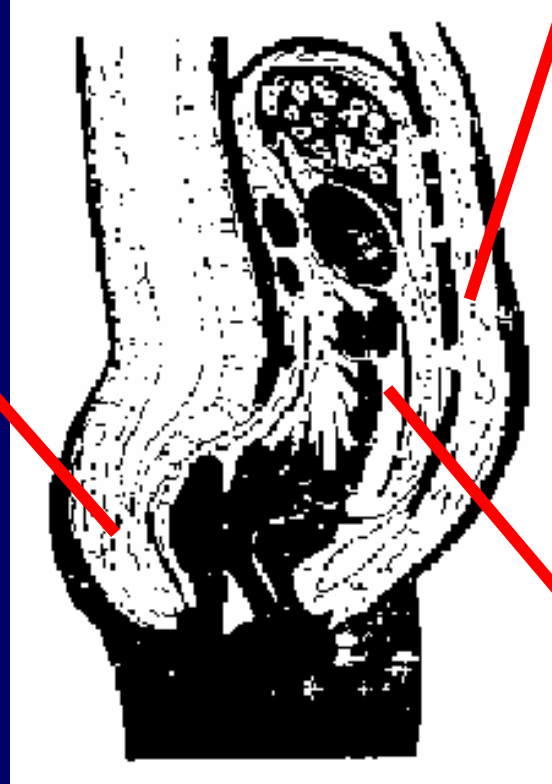
Anatomik Olarak Yağ Dağılımı

Derialtı yağ dokusu



Normal kilolu

Yağ depoları



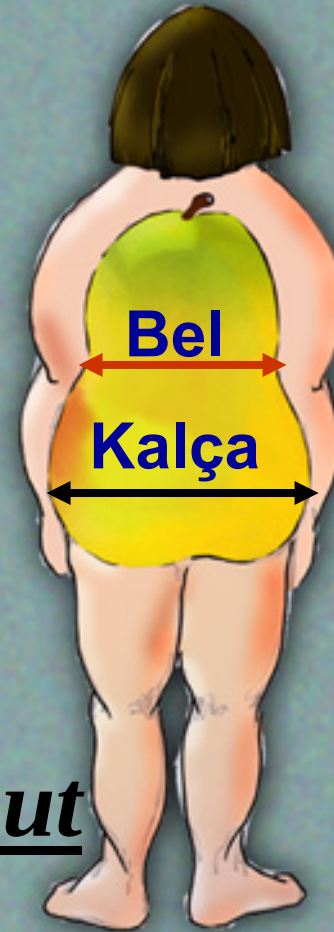
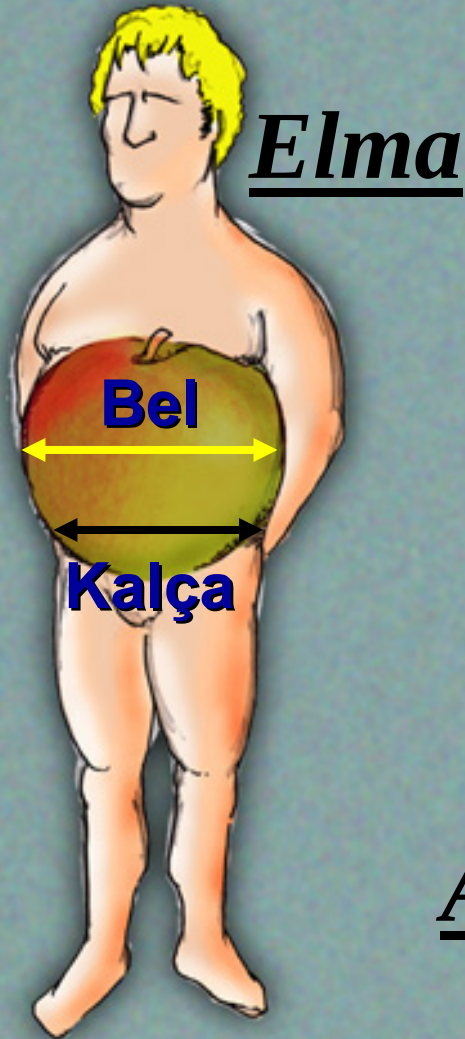
Fazla kilolu / Obez

Derialtı yağ dokusu

Viseral yağ dokusu

ABDOMİNAL
YAĞ

Elmalar ve Armutlar



Adiponektin

-Yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteini

-Görevi →

1- plazmadan glikozun, TG'lerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır ve KC'de glikoz üretimini baskılar.

2- Hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogeneze sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller.

- Düzeyi obezlerde azalır .
- Bu da visceral obezitenin MS ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

4-Hipertansiyon

- Türkiye’de MS’da en çok rastlanan → HT + HDL ↓.
- İnsülinin→ santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla→ beklenen **hipertansif** etkisi,
- normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu → periferik vazodilatasyona bağlı **hipotansif** etkisiyle dengelenmiştir.
- İnsülin direnci varlığında → hipotansif etkisine de direnç geliştiği için→ dengelenememiş vazopressör etkisiyle **hipertansiyon** oluşturmakta.
- Yani, hiperinsülinemide→
 - * sempatik sinir sistemi aktivitesi ↑,
 - * böbreklerden Na reabsorbsiyonunda ↑.
 - * İnsülin ile NO ilişkisi de bozulmuştur. Bütün bunlar hipertansiyonu öngörmektedir.

Hipertansiyon incelendiğinde ;

- Kardiyovasküler olayların %35'i HT kaynaklı
- KKH'ı 2-3 kat daha sık
- Akut miyokard infarktüsü riski 2-3 kat

■ Sistolik kan basıncı

120- 129 mmHg olanlar >> <110 mmHg

(kardiyovasküler mortalite %35 daha fazla)

■ Obezlerde HT → 3 kat daha fazla görülür.

5- Diabetes Mellitus

- Açlık kan şekerinin >126 mg/dl olması **diyabet**
- Açlık kan şekerinin $>110-126$ mg/dl olması **bozulmuş açlık glukozu**
(çoğunda OGTT 2.h >200 mg/dl'dir.)
- Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde DM riski artmıştır ve bu hastalar '**pre-diabet**' olarak tanımlanmaktadır.
- Açlık kan şekerinin 120 mg/dl ve HbA1c'nin %7'nin altında tutulmalı .

6- Koroner kalp hastalığı

■ KKH bilinen risk faktörleri :

- *yaş
- *ailevi KKH öyküsü
- *sigara
- *DM
- *hipertansiyon
- *dislipidemi
- (*obezite ve hareketsizlik)

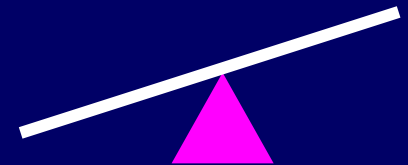
■ HDL-K düzeyi - KKH riski arasında kuvvetli **ters** bir ilişki var.

Obezitede - KKH riski;

- VKİ → 25-29 (fazla kilolu) ----- risk %70,
- VKİ → 29-33 olanlarda ise 3 kat daha fazladır.
 - *VKİ 'deki 1 birimlik artış KKH mortalitesinde %4-5 artırır.

7-Endotel Disfonksiyonu

- Vasküler endotel, normal koşullarda birbirini dengeleyen vazodilatatör (NO) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) salan aktif endokrin bir organdır.



- Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı **endotel disfonksiyonu** olarak tanımlanır.

- MS'un klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir₃₆

- Aterojenik risk faktörleri endotelial disfonksiyon yapar.
- Aterosklerozda da bazal NO yapımı azalmıştır. Serbest radikaller → NO yapımını azaltarak ve NO'yu NO₂'ye okside ederek NO düzeyini azaltırlar.
- Postprandial fazda yükselen glukoz ve TG düzeyleri → oksidatif stresini artırır, intrasellüler ve serum antioksidan düzeylerini azalır → endotelial disfonksiyon

8-Non-alkolik yağlı karaciğer

- İnsülin direnci → karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzayan bir seyir izler.

Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz,
% 20'sinde steatohepatit,
% 2'sinde siroz gözlenir .

9- Hiperkoagülabilite

■ İnsülin direnci ;

- * plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

- * koagülan sistem bileşenleri
(faktör-7, faktör-8 ve von-Willebrand faktör)

- * fibrinojeni yükselterek

**makrovasküler
hastalık riskini arttırır.**



10- Polikistik over sendromu (PCOS)

- % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür.
- Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır .
- İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir.



11- Subklinik inflamasyon

- C-reaktif protein (CRP) düzeyleri;
abdominal obezite TG yüksekliği
HDL düşüklüğü kan glukozu ...gibi MS bileşenleriyle ilişkili
- MS'lu vakalarda, CRP düzeyleri & kardiyovasküler risk artar.
- Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.
- Kronik subklinik inflamasyon insülin direnci sendromunun bir parçasıdır ve CRP; insülin direnci ile bağımsız ilişki göstermektedir .
- Kilo kaybı CRP düzeylerinde azalır. Bu da vücuttaki yağ artışı ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir .

TEDAVİ

- Metabolik sendrom tedavi hedefleri→

I- İnsülin direncine neden olan risk faktörlerinin **yaşam şekli değişiklikleri** ile kontrol altına alınması ve

II- Gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla **ilaç** tedavisine başlanmasıdır.

*Sağlıklı yaşam konusunda hastanın eğitilmesi şart.



- En uygun tedavi
 - * kilo kaybı
 - *düzenli egzersiz
 - *sağlıklı beslenme
 - *sigaranın bırakılması



- Ön planda olan
komponente yönelik
tedavi yapılır.



Obezite tedavisinde “gerçekçi hedef” ideal vücut ağırlığı değil, **o anki vücut ağırlığının %10'unun 6 ayda kaybedilmesidir .**

- %5-10'luk kilo kaybı bile tüm MS bileşenlerini kontrol altına alabilir .

- KH→ total kalorinin %50'sini geçmemeli

- Doymamış yağ

- Diyetle 20-30 gr lif

*VKİ ≥ 30 kg/m² →

sibutramin (santral etkili zayıflama ilacı) ve
orlistat (pankreatik lipaz inhibitörü)

*VKİ ≥ 35 kg/m² → cerrahi girişim

Fiziksel aktivite

- İnsülin direncini düşürerek → glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolü sağlar
- Hergün 1h
- **Günde 10.000 adım** → KKH riski ↓

İnsülin direnci için→

- **Metformin** (insülin direncini düzeltir, antihiperglisemiktir, iştahı azaltır ve serum lipidleri üzerine olumlu etkileri var.)
- **Glitazonlar** (insülin direncini düzenler)

Tip 2 DM için→

İnsülin direncini azaltan ilaçlar tercih edilmeli, fakat bu ilaçlar kilo alınmasına neden olabilir.



Dislipidemi için→

- Fibratlar (serum TGlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek KKH risk faktörlerini kontrol ederler.)
- Statinler (Aşık DM ve KAH varlığında hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidir.)
- HDL yükseltmek için→
sigaranın kesilmesi + düzenli egzersiz en etkili yöntemdir.

Antiinflamatuvar tedavi için→

- **asetilsalisilat** → Aşık tip 2 DM veya KKH gelişmiş tüm bireylerin (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir.

Hipertansiyon için→

- Diyetle tuz kısıtlanmalı
- ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri→ insülin sensitivitesini artırdıkları, tip 2 DM gelişimini önledikleri ve kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle MS'da kullanılır. (ACE=angiotensin konverting enzim)
- Ca kanal blockerleri ve alfa-blockerler → MS'un diğer bileşenleri üzerine olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler.

- **Sonuç olarak**, multifaktöriyel etiyolojiye sahip olan metabolik sendromun **erken tanısı ve tedavisi önemlidir.**
- **Egzersiz** tüm komponentleri olumlu etkilemektedir.
- Haftanın **4-5 günü**, en aza 30 dk egzersiz ve **bilinçli beslenme** metabolik sendromdan korunma ve sağlıklı yaşam için temel ilkelerdir.
- Tanıya yardımcı olmak için en kısa zamanda bir **Metabolik Sendrom laboratuvar paneli** oluşturulmalıdır.

Metabolik sendromu temelde oluşturan genetik faktörler iç ve dış çevrenin düzenlenmesi ile büyük ölçüde ortadan kaldırılabilir görünüyor.

