

## Obezite ve Metabolik Sendrom

Nevzat GÖZEL<sup>1,a</sup>, Faruk KILINÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Obezite, vücudun tüketeceği enerji ihtiyacından fazlasının alınması ile oluşan, adipositlerin hipertrofi ve/veya hiperplazisi sonucu aşırı yağ birikimi ile karakterize metabolik sonuçları olan bir durumdur. Metabolik sendrom (MS) kavramı, tip 2 diyabet ve aterosklerotik özellikli kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna katkı sağlayan risk faktörlerinin bir arada bulunması ile oluşan klinik durumu kapsar. Metabolik sendrom: artmış bel çevresi, artmış açlık kan şekeri, hiperinsülinemi, düşük HDL kolesterolü de içeren lipid metabolizma bozuklukları, hipertansiyon, proinflamatuar ve protrombotik durumlardan oluşur. Metabolik sendromun etiolojisinde "adipoz merkezli" ve "diyabet merkezli" olmak üzere iki farklı neden rol oynayabilir. Tüm bu metabolik değişikliklerin temelinde, insülin direncinin de patogenezinde temel rol oynayan yağ kütlesi artışı vardır. Fiziksel aktivite eksikliği, yüksek kalorili ve işlenmiş gıdaların tüketimi, MS'nin gelişimi için önemlidir. Bu makalede yağ dokusunun metabolik sendrom gelişiminde oynadığı rol ve obeziteyi insülin direncine bağlayan ortak paydanın, inflamasyonla sonuçlandığı belirtilmektedir. Ek olarak, Türkiye'de ve dünyada mevcut literatür ışığında obezite ve metabolik sendrom prevalansını ortaya koymaktadır. Yine diyet tedavisinin metabolik sendromlu kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda riski azaltmadaki önemi vurgulanmaktadır. Dünya çapında yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında XXI yüzyılda obezite ve komplikasyonlarını içeren metabolik sendrom bir salgın olarak ele alınmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Obezite, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz.

### ABSTRACT

#### Obesity and Metabolic Syndrome

Obesity is a condition characterized by excess fat accumulation resulting from hypertrophy and/or hyperplasia of adipocytes, which is caused by consuming more energy than the body actually needs. This has some metabolic consequences. The concept of metabolic syndrome (MS) encompasses the clinical condition of the coexistence of some risk factors that contribute to the formation of type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular diseases. The metabolic syndrome consists of increased waist circumference, elevated fasting blood glucose, hyperinsulinemia, disorders of lipid metabolism including low HDL cholesterol, hypertension, proinflammatory and protrombotic conditions. Two different causes can play a role in the etiology of metabolic syndrome, namely "adipose centered" and "diabetes centered" causes. At the center of all these metabolic changes is the increase in fat mass, which also plays a major role in the pathogenesis of insulin resistance. Lack of physical activity and consumption of high-calorie processed foods are important factors for the development of MS. In this article, the role of adipose tissue in the development of the metabolic syndrome is underlined and it is shown that the common causal link between obesity and insulin resistance is inflammation. In addition, the prevalence of obesity and metabolic syndrome in Turkey and in the world is presented in the light of the literature. The importance of dietary therapy to reduce the risk of patients with cardiovascular disease with metabolic syndrome is also emphasized. Data from worldwide studies require that, in the XXI century, the metabolic syndrome including obesity and its complications must be considered as an epidemic.

**Keywords:** Obesity, Metabolic Syndrome, Atherosclerosis.

Obezite, vücudun tüketeceği enerji ihtiyacından fazlasının alınması ile oluşan, adipositlerin hipertrofi ve/veya hiperplazisi sonucu aşırı yağ birikimi ile karakterize metabolik sonuçları olan bir durumdur. Yağ dokusundaki bu büyüme, sadece subkutan yağ dokusunda değil aynı zamanda iç organlarda da (erkeklerde %25'in üzerinde ve kadınlarda %30'dan fazla) olmaktadır (1, 2). Yağ dokusu sadece bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda endokrin ve parakrin özellikler gösteren bir endokrin organdır. Bireylerdeki adipositlerin sayısı genetik olarak belirlenmiştir. Zayıf bireylerde 16 yaşından sonra sayıları değişmez iken, obezlerde ise hem boyutu hem de sayısı progresif olarak artar (3, 4). Aşırı

kilolu olmak ve obezite sıklığının artması, toplumdaki derin yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucudur. Uygarlığın ve teknolojinin ilerlemesi, bireylerin hareket ihtiyacını önemli ölçüde azalttı. Ayrıca doymuş yağlar ve karbonhidratlar açısından zengin fakat lif ve meyve içeriği düşük gıdaların tüketimi arttı (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sayısız klinik çalışmaya dayanarak dünya çapındaki obezitenin insanların %20'sini ilgilendirdiğini tahmin etmektedir (6). Ülkemizde obezite ve metabolik sendrom sıklığının dünya ortalamasının üzerinde olduğu, çalışmalarla teyit edilmiş durumdadır. (7, 8).

2006 yılında Türkiye'nin yedi bölgesinden 18 ili kapsayan bir çalışmada 7148 kişide metabolik sendrom sıklığı

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Nevzat GÖZEL, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: drngozele@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

araştırılmış; Türkiye genelinde %34,9 erkeklerde %25,2 kadınlarda %40,1 olarak tespit edilmiştir (7). Ayrıca aynı çalışmada metabolik sendromluların %84,4'ünde abdominal obezite saptanmıştır (7). Diğer bir çalışmada, ülkemizin Akdeniz bölgesinde metabolik sendrom prevalansı %34,6 obezite prevalansı ise %44,1 olarak tespit edilmiş olup, özellikle kadınlarda, ileri yaşlarda (60-69 yaş) ve obezlerde metabolik sendromun daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (8). Konya'da 7-18 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada ise metabolik sendrom sıklığı %27,2 olarak bulunmuştur (9).

Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın gelişme riskini arttırmakta iken, metabolik sendromda da kardiyovasküler hastalık riski, metabolik faktörlerin olmadığı obeziteye göre daha fazladır (10). Yağın, özellikle de karın boşluğunda aşırı miktarda birikmesi, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus gibi glukoz intoleransına yol açan çeşitli bozuklukların başlangıcı, artmış trigliserid, düşük HDL kolesterol (dislipidemi), yüksek tansiyon, proinflamatuar ve protrombotik durumların aktivasyonu ile ilişkilidir (11, 12). Metabolik sendrom olarak adlandırılan bu obezite komplikasyonları, kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Son yıllarda, erişkinlerin yanı sıra gelişim çağındaki çocuklarda da sıklığının artması metabolik sendromu bir salgın olarak kabul etmemize yol açmıştır. Metabolik sendromun nedenleri yeterince anlaşılmamıştır (12). Metabolik sendrom mekanizmasının iki olası nedeni vardır. Bunlar obezite ve insülin direncidir (13).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve hipertansiyon arasındaki metabolik yollarda bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Bu bir inflamatuvar durumdur. Son zamanlarda oksidatif stresin de obezite ile ilişkisine dikkat çekilmiştir (12). "Non-enfeksiyöz" inflamasyon, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (11).

Metabolik sendromun bu etyolojik faktörleri; çevresel faktörler (kalori, aterojenik diyet ve fiziksel aktivite eksikliği) ve bireysel faktörler (yaş, cinsiyet, ırk) ile ilişkilidir (13). Yağların organogenezindeki bozukluklar, pankreas ve vasküler sistem (fetal yaşamda fetal malnütrisyon) de metabolik sendrom etyolojisinde önemli bir yer tutar (13). Bu faktörler, kalp damar sistemi üzerinde oluşan toksik etkilerin "ortak arka planı" olarak tanımlanmaktadır (aterosklerozla birlikte bağımlı bozukluklar) (11). Uygun bir diyetle kilo kaybı, metabolik sendromlu hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır ve aterosklerozla bağlı hastalık riskini azaltır. Uygulanan önleme programları, hastaların yaşına, eğitim durumuna, işine uygun olmalı ve sağlıklı bir beslenme içeriğine sahip olmalıdır (14).

### Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun çoklu semptomatik formlarının nedenini açıklamaya yönelik çalışmalar, bir yandan

genetik yatkınlığa diğer yandan, yüksek kalori, aterojenik diyet ve düşük fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlere dikkat çekmektedir (12). Metabolik sendromun belirtilerinin ortaya çıkmasında, genetik anormalliklerin etkileşimi, fetal ve erken çocukluk döneminde bireysel gelişim bozuklukları ve toplumdaki gelişmişlik düzeyinin etkisi olup, bunların hepsi visseral obezite ve insülin direncinin oluşumunu desteklemektedir (11). Gen mutasyonları da metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynar. Mutasyonun meydana geldiği polimorfik genlerin ekspresyonu obeziteye, insülin direncine ve hipertansiyona yol açabilir (15). Metabolik sendromun nedenleri ve patofizyolojik mekanizmaları arasında üç faktör göz önünde bulundurulmaktadır. Bu faktörler sırası ile 1. Obezite ve vücut yağının metabolizması, 2. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi, 3. Fiziksel hareketsizlik, yaşlanma, etnisite ve hormonal bozukluk gibi birbirinden bağımsız risk faktörleri kümesinden oluşmaktadır (12, 13).

Metabolik sendrom için tanı kriterlerini şekillendirmek oldukça zahmetlidir ve yıllar içinde birçok kez değiştirilmiştir. Bununla birlikte, abdominal obezite her zaman hastalığın ana "suçlu" su olarak kabul edildi ve bu şekilde ele alındı. NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Raporu - NCEP, Erişkin Tedavi Paneli III - ATP III) ve IDF (International Diabetes Foundation)'in metabolik sendrom kriterleri sırasıyla tablo 1 ve 2 de özetlenmiştir. Her iki tanı kriterleri seti de yüksek kan basıncı, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol), yüksek açlık glukozu ve abdominal obezite (bel çevresi) değerlendirilerek oluşturulmuştur.

**Tablo 1:** National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III) – 2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.

Aşağıdakilerden en az üçü;
Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$ mg/dl)
Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
Hiperglisemi (açlık kan glukozu $\geq 110$ mg/dl)

*HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein.*

Santral obezite, metabolik sendromun diğer bileşenleri olan hiperglisemi, lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz ve Tip 2 diyabetin gelişmesini hızlandıran diğer faktörlerin gelişmesine katkıda bulunur. NCEP-ATP III, metabolik sendrom için visseral obezite ve diğer predispozan faktörler arasında güçlü ilişki olduğunu ve bu sendromu obezitenin metabolik komplikasyonları olarak tanımlar. NCEP-ATP III obezite salgınının dünyada metabolik sendrom prevalansını arttıran en önemli bileşen olduğunu vurgulamaktadır (12, 16).

**Tablo 2:** *International Diabetes Foundation (IDF) – 2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.*

Abdominal obezite ( Bel çevresi: erkeklerde $\geq 94$ cm, kadınlarda $\geq 80$ cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi:
Trigliserid $\geq 150$ mg/dl
HDL: Erkeklerde $< 40$ mg/dl, kadınlarda $< 50$ mg/dl)
Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak
Açlık kan glukozu $\geq 100$ mg/dl veya önceden tanı konulmuş Tip 2 DM

*HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, DM: Diyabetes Mellitus*

### Metabolik Sendrom ve Obezitenin Tedavisi

Metabolik sendromda ilk ve en önemli tedavi şekli şüphesiz yaşam tarzı değişikliğidir. Beslenmenin düzenlenmesi ve düzenli fiziksel egzersiz tedavisinin metabolik sendromun tüm bileşenlerini birlikte tedavi edebilmesi oldukça önemli ve dikkat çekici bir durumdur. 2003'te Katzmaryk ve arkadaşlarının (17) yaptıkları bir çalışmada hiçbir ilaç kullanmadan sadece 20 haftalık egzersiz tedavisi ile hastaların yaklaşık %31'inde metabolik sendromun tüm komponentlerinde tam bir düzelme elde edilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği ile ilgili önerilere hastaların tam uymasına rağmen 3- 6 aylık bir periyotta anlamlı bir sonuç elde edilemiyorsa ilaç tedavisi alternatifidir gündeme gelmelidir. Metabolik sendrom komponentlerinin ilaç tedavileri birbirinden farklıdır. Hipertansiyonda en sık Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri veya Anjiyotensin-II Receptör Blokerleri (ARB) ile tedaviye başlanmaktaysa da hastaya göre bireysel bazda başka ilaçlar da tercih edilebilir. Hiperlipidemi tedavisinde ilaç tercihi, LDL kolesterol ve/veya trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü gibi parametreler birlikte değerlendirilerek karara bağlanmalıdır (18).

Sendromun temelindeki patolojinin ana bileşeni olan insülin direncinin tedavisi için önerilen ilaçlar ise metformin ve thiazolidinedionlardır (19, 20). Metformin, karaciğerdeki etkileri ile insülin direncini azaltırken thiazolidinedionlar ise periferik dokuların insüline karşı hassasiyetini arttırmaktadır. Obezitenin diyet ve egzersizle tedavisindeki zorluklar, son zamanlarda obezite için 'gıda bağımlılığı' teriminin kullanılmasına yol açmıştır (21). Gerçekten de sadece ciddi ve kararlı hastalar obeziteyi yenebilmekte, hastaların %95'i ise bu süreçte başarısız olmaktadır. Diğer taraftan hızlı kilo kaybı yapan rejimlerden sonra hızlı kilo almak, tedavinin uzun süreli bir davranış değişikliği olarak algılanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Konuyla ilgili olarak, ilk altı aylık periyotta mevcut kilonun %10'unun verilmesi, sonraki altı ayda kilonun sabit tutulması, sonraki altı ayda tekrar %10 kilo verilmesi

ve bu döngülerin ideal kiloya ulaşınca kadar devam ettirilmesi şeklindeki tedavi programları ile daha uzun soluklu başarılar sağlandığı tespit edilmiştir. Obezite tedavisi için ülkemizde onay almış tek ilaç orlistattır (22). Orlistat'ın etki mekanizması, besinlerle tüketilen yağın ince bağırsaklardan emilimini engellemek olduğundan (pankreatik lipazı inhibe ederek), yağlı gıda alımıyla birlikte gastrointestinal yan etkilere sebep olabilir. Kilo kaybı ile ilişkili olarak obezite tedavisi için onay almamış diğer ilaçlardan en sık kullanılanları ise metformin ve Glukagon Like Peptid-1 (GLP-1) agonistleridir (23).

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine rağmen başarı elde edilemeyen olgular için cerrahi yöntemler de kullanılabilir. Cerrahi tedavi alternatifidir; Vücut Kitle İndeksi (VKİ)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> (morbid obezler) ve VKİ 35-40 kg/m<sup>2</sup> arasında olan ancak obezite ile ilişkili hastalıklar bakımından yüksek risk taşıyan olgularda son tercih olarak düşünülmelidir. Çünkü en yeni yöntemlerde bile komplikasyonlarla veya obezitenin nüks etmesi ile karşılaşılabilir. Bu nedenle hastaların cerrahi öncesinde riskler konusunda tam olarak bilgilendirilmesi, tecrübeli ekiplerin tercih edilmesi ve hastaların yaşam boyu takibi gereklidir (23).

### Sonuç olarak;

Obezite ve metabolik sendrom, neden oldukları hastalıklarla birlikte düşünülünce yüzyılımızın en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca neden olduğu sosyal ve ekonomik kayıplar da sürekli artmaktadır. Hastaların obezite ve özellikle de abdominal obezite ile metabolik sendromun neden olacağı sağlık tehlikeleri hakkında ciddi bir şekilde bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Yine özellikle ülkemizde çocukluk yaş grubunda metabolik sendrom sıklığı %27,2 olarak tespit edilmişken, bilgilendirme ve eğitimin ilköğretim çağına başlaması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu eğitim için Sağlık Bakanlığı ve Milli Eğitim Bakanlığı arasında gerekirse bir protokol ile eğitim-öğretim müfredatına obezite ile ilgili derslerin konulması da sağlıklı nesillerin yetiştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte sağlık harcamalarına da olumlu yansımaları olacaktır. Çünkü ilaç tedavisinin de cerrahi tedavinin de uzun vadede başarı şansı hastanın ciddi bir yaşam tarzı değişikliğini benimsemesine ve bu konuda yeterli eğitime sahip olmasına bağlıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Wąsowski M, Walicka M, Marcinkowska Suchowierska E. Otyłość definicja, epidemiologia, patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVI, nr 4, 2013; 301-6.
2. Bogołowska Steblich A, Tałataj M: Otyłość a choroby sercowo - naczyniowe. *Postępy Nauk Medycznych* 5b/2013; 19-25.
3. Kośmicki M: Otyłość jako czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca–diagnostyka i leczenie. *Przewodnik Lekarza* 2000; 7: 50-7.
4. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J: Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 543-58.
5. Kaleta D, Ruszowska Majzel J, Kwaśniewska M, et al. Nadwaga i otyłość jako czynnik ryzyka wybranych chorób przewlekłych charakterystyka zjawiska oraz elementy zaleceń profilaktycznych. *Kardiadiabetologia* 2007/tom / 19-23.
6. Niebisz A, Jasik M, Karnafel W: Insulinooporność a czynniki sercowo naczyniowe. *Kardiologia na co Dzień* 1/2007 3-6.
7. Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünya'da ve Türkiye'de metabolik sendromun dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 23: 18-24.
8. Gündoğan K, Bayram F, Capak M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 427-34.
9. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
11. Tatoń J, Bernas M. Zespół metaboliczny kontrowersje wokół akademickiej debaty i realiów praktyki medycznej *viamedica.pl/eoizpm/article/viewFile /26045/20855*. Poblano 2001.
12. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 543-58.
13. Pawłowska J, Witkowski J.M, Bryl E. Zespół metaboliczny aktualny stan wiedzy o przyczynach i patomechanizmach [www.fmr.viamedica.pl/darmowy](http://www.fmr.viamedica.pl/darmowy).
14. Drzymaska-Tatka B, Drab-Rybczyńska A, Kasprzak J: Zespół metaboliczny – epidemia XXI wieku. *Hygeia Public Health* 2011; 46: 423-30.
15. Snyder EE, Walts B, Perusse L, et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004; 12: 369-439.
16. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. *Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo naczyniowych*. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 530-42.
17. Katzmarzyk PT, LeoN AS, Wilmore JH, et al. Targeting the Metabolic Syndrome with Exercise: Evidence from the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc* 2003; 35:1703-9.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110: 227-39.
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346:393- 403.
20. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6: 280-5.
21. Shriner RL. Food addiction: Detox and abstinence reinterpreted? *Exp Gerontology* 2012; 1-29.
22. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. "Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis". *BMJ* 2007; 335:1194-9.
23. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 215-357.