

Metabolik Sendrom ve Koroner Kalp Hastalığı

Metabolic Syndrome and Coronary Heart Disease

Metabolik sendrom (MS), insülin direnci temelinde ortaya çıkan ve klinik tablosunda tip 2 şekerli diyabet, abdominal özelliği ön planda olan şişmanlık, esansiyel karakterde hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi ve fibrinolitik defekti bulunan, çoğunlukla koroner kalp hastalığına yol açan prematüre aterosklerozun yer aldığı bir semptom kompleksidir (1). Bu yüzden, genellikle insülin direnci sendromu olarak adlandırılır. Sendrom hastaların çoğunda polisemptomatiktir; oligosemptomatik klinik tabloların yayınlanması, hekimleri erken tanıda yanılığa düşürmektedir (2).

Kalıtısal tabiatı konusunda bir tereddüt bulunmasına karşılık sedanter yaşam tarzı, "ayaküstü atıştırma" olarak dilimize çevirebileceğimiz "fast-food" alışkanlığı, sigara kullanımı ve özellikle stres, sendromun giderek daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Zimmet, bu yüzden sendroma "modernleşme" veya "coca-colonization" modasının bir sonucu olarak "Yeni Dünya Sendromu" adını önermektedir (3, 4).

Metabolik sendrom hakkındaki artan bilgilerimizi moleküler patolojinin son yıllarda çığ gibi gelişmesine ve transjenik tekniklere borçluyuz (5-7). Ayrıca, bu bilim dalları sendromun önlenmesinde ve tedavisinde klinikçilere yeni ve ilginç hedefleri de işaret etmektedir (8, 9).

Sendromun ayırt edici özelliği olan abdominal adipozitenin kalıtsal kökeninde, bugün, 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β -HSD-1) enziminin ve glikokortikoid reseptörünün (GcR) belirleyici rolü üzerinde fikir birliğine varılmış bulunuluyor (10, 11). Bu enzim ve reseptörü, omental yağ hücrelerinde trigliseridlerin birikimini ve omental bölgede adeta bir Cushing hastalığının gelişimini sağlamakta (10, 11) ve bu bölgede biriken yağ dokusu, salgıladığı substrat [serbest yağ asitleri (FFA) ve gliserol] (12, 13) ve hormonlarla (14) metabolik sendromun komponentlerini oluşturmaktadır.

Serbestleşen gliserol glikoneogenez sürecinde substrat olarak kullanılırken, gerekli enerji oksidasyona uğrayan FFA'lar tarafından sağlanır; metabolik sendromda karaciğer glikoz üretiminin artması ve sürekli hiperglisemi büyük ölçüde bu mekanizmalarla

gelişir (12,13). Endokrin bir organ gibi çalışan yağ dokusu ise, yağ hücresi ve makrofajlarda ekspresye edilen bazıları parakrin, bazıları endokrin etki gösteren proteinlerle [parakrin etkililer: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β -HSD-1), glikokortikoid reseptörü (GcR), perilipin'ler (PLINs), akuagliseroporin'ler (AQP), "fatty acid transport proteins" (FATPs), "fatty acid binding protein-2" (FABP-2); endokrin etkililer: "Fasting-induced adipose factor" (FIAF), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), resistin, leptin, adiponektin, anjiyotensinojen, addusin- α , plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), v.b.,] metabolik sendrom gelişme sürecine katkıda bulunur (14-18).

Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayınlanan "Koroner baypas sonrası hastalarda metabolik sendrom sıklığı ve tedaviye uyum oranları" başlıklı çalışmada (19) koroner baypas operasyonunun, metabolik sendromun sıklığının sebebi gibi algılanmasına yol açmaktaysa da koroner kalp hastalığının, sendromun bir komponenti olduğu hususunda makale sahiplerinin farklı düşünmedikleri anlaşılıyor. Metabolik sendromun koroner baypas operasyonundan sonra da devam etmesi, sendromun temelde herediter karakterini aksettirmektedir. Aslında, bu çalışma, koroner baypas operasyonunun hastaları daha sonraki yaşamlarında çevresel ve düzeltilebilir risk faktörlerinden ne ölçüde uzaklaştırmış olduğunu gösterebilirdi. Ancak bu durum, çalışmaya katılan hastaların operasyon öncesi klinik ve metabolik parametrelerinin operasyondan 1-2 yıl sonrakilerle karşılaştırılması ile saptanabilirdi.

Ayrıca, çalışmanın sonuçlar bölümünde "metabolik sendrom olan" ve "olmayan" tanımlamasıyla belirtilmiş bulunan iki hasta grubunu yazarların da kesin çizgilerle ayıramadıkları görülmektedir (Tablo1'de MS olmayan grupta obezite, diyabetes mellitus oluşu ve vücut kitlesi endeksinin > 25, bel çevresinin kadınlarda > 88 oluşu). Nitekim, oligosemptomatik metabolik sendrom vakalarının sanıldığından da fazla olması böyle bir ayrımı daha da güçleştirmektedir. Diğer yandan, metabolik sendromun hareket noktası olarak kabul edilen insülin direnci ölçümlerinin yapılmamış olması bu ayrımı imkansız hale getirmektedir (20-22).

Her ne kadar 1. ve 2. Tabloda her iki grup hastaların parametreleri verilmişse de 2. ve 3. Şekillerde sü-tunlarla gösterilen bir kısım metabolik sendrom parametrelerinin, metabolik sendromlu olmadığı ileri sürülen gruba da uygulanması okuyucuya kolaylık sağlayabilirdi. Bununla birlikte, araştırmacılar koroner baypas operasyonu sonrası MS semptom ve işaretlerini değerlendirerek bu çalışma konusuna bir yenilik getirmeseler de yayınlanması, Türk toplumunu ciddi boyutta tehdit eden bu patolojiye dikkat çekilmesi açısından isabetli olmuştur.

Dr. Çavlan Türkoğlu
Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Kaynaklar

1. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994; 37: 948-52.
2. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 553-9.
3. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42: 499-518.
4. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. *Genes, autoimmunity, and demography*. *Diabetes Care* 2000; 8: 1050-64.
5. Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible response and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14924-9.
6. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-70.
7. Linder K, Arner P, Flores-Morales A, Tollet-Egnell P, Norstedt G. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *J Lipid Res* 2004; 45: 148-54.
8. Andrews RC, Rooyackers O, Walker BR. Effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 285-91.
9. Alberts P, Nilsson C, Selen G, et al. Selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 improves hepatic insulin sensitivity in hyperglycemic mice strains. *Endocrinology* 2003; 144: 4755-62.
10. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum?" *Lancet* 1997; 349: 1210-3.
11. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Regulation of β -HSD genes in human adipose tissue: Influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004; 12: 9-17.
12. Roust LR, Jensen MD. Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42: 1567-73.
13. Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, et al. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 20896-902.
14. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 855-61.
15. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-32.
16. Shuldiner AR, Yang R, Gong D-W. Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocytes as an endocrine organ. *N Eng J Med* 2001; 345: 1345-6.
17. Saltiel AR. You are what you secrete. *Nature Medicine* 2001; 7: 887-8.
18. Flier JS. The missing link with obesity? *Nature* 2001; 409: 292-3.
19. Baltalı M, Kızıltan HT, Korkmaz ME, et al. Koroner baypas sonrası hastalarda metabolik sendrom sıklığı ve tedaviye uyum oranları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 10-16.
20. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : a direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-92.
21. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610-4.
22. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.