

Metabolik Sendrom, Modern Yaşam ve Enerji Mekanizması

Büşra Çetin¹

Özet

Metabolik sendrom (MetS), dünya çapında hızla artan bir sağlık sorunu haline geliyor. İnsanların yaşam tarzındaki değişiklikler, davranışlar ve değişikliklere bağlı faktörlerdeki dönüşümler, obezite ve tip 2 oranlarının neredeyse tüm bozuklukların artmasına neden olmuştur (Grundy 2004, Kondo 2005). Diyabet, obezite ve diyabetin kombine olumsuz sağlık durumunun yayılması için kullanılan bir terimdir. Obezite ve tip 2 diyabetin dünya çapındaki ikili salgını önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tahminler, 40 yıl içinde obeziteli olgunluk durumu altı kat artış ve 2040 yıla kadar diyabetli görünüm durumu 642 milyona artış gösterdiğini tahmin ediyor. Artan adipozite, diyabet gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Obezitenin metabolik oranlarının sistematik olarak bilindiği bilinmektedir. Yağ dokusu, gliserol veya sitokinler, adiponektin, leptin ve proinflatuar moleküller dahil olmak üzere hormonal salınım ve NEFA'ların salınımı yoluyla lipit ve şekerlerin metabolizmasını etkiler. Bu moleküllerin salınımı obezitesi olan bireylerde artar. IR, herhangi bir kilo almında vücut kitle indeksi (VKİ) ile kullanılabilir. İnsülin sistemi, vücut yağındaki değişikliklere bağlı olarak zayıf dinamikler tamamen değişir. Daha fazla riskli yağ durumuna sahip olan kişilerin, daha fazla merkezi yağ durumuna sahip olan kişilere (yani karın ve göğüs) göre daha fazla insülin dağılımı vardır. Diyetleriyle birlikte fiziksel egzersizin kilo üzerindeki etkisi üzerinde durulmaktadır. Güncel kayıtlar, haftada en az 150 dakika orta dağılımta veya 75 dakika şiddetli dağılımta aerobik egzersize ve haftada en az iki kez tüm büyük kas gruplarını içeren direnç/kas antrenmanına katılmayı önermektedir.

1 Buluturk@beu.edu.tr, ORCID: 0000 0002 1891 7808

Metabolik Sendrom ve Enerji Mekanizması

Son yirmi yılda, dünya obezitede sürekli bir artışa tanık oldu ve dünya çapında aşırı kilolu ve obez kişilerin seviyeleri salgın boyutlarına ulaştı. Obezitenin özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve yağlı karaciğer hastalığı olmak üzere tüm önemli metabolik bozuklukları tetiklediği iyi bilinmektedir. Artan kanıtlar ayrıca obeziteyi nörodejeneratif hastalıklar, solunum yolu bozuklukları ve kanser dahil olmak üzere giderek artan sayıda bozuklukla ilişkilendirmektedir; bunların hepsi obezite temelli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Obezite ve ilişkili bozukluklar için etkili tedaviler geliştirmeyi amaçlayan dünya çapındaki bilim insanları, obezitenin başlıca olumsuz sonuçlarını nasıl tetiklediği veya artırdığı patofizyolojik mekanizmaları açıklamak için yoğun çaba sarfetmektedirler. İnsan ortamında, davranışlarında ve yaşam biçimindeki dramatik değişiklikler, dünya çapında hemen hemen tüm ülkelerde hem obezite hem de tip 2 diyabet oranlarının artmasına neden olmuştur (Grundy 2004, Kondo 2005). Metabolik sendrom (MetS); dislipidemi, anormal glisemi, yüksek kan basıncı ve abdominal obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin birikmesi olarak tanımlanır. Tarihsel açıdan bakıldığında, Fransa'dan bir doktor olan Jean vague, 1940'ların ortalarında abdominal obeziteyi metabolik anormalliklerle ilişkilendiren ilk araştırmacılardan biridir (DiRaimondo, 1968). MetS ilk olarak 1988 yılında Gerald M. Reaven tarafından metabolik anormalliklerin bir araya geldiği hastalıkları bütünü "sendrom X" olarak tanımlamıştır (Mc Murray, 2010). Sendrom X in temelinden insülin direnci yattığı gözlenmiş ve bu nedenle insülin direnci sendromu terimi bu belirtiler kümesi içinde kullanılmıştır (Raven, 1988). Dahası bu hastalıklar bütünü ilk olarak İnsülin direnci sendromu veya x sendromunun tanımlanmasını takiben son yirmi yılda Metabolik Sendrom olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet, "düşük dereceli" sistemik inflamasyona atfedilebilen bir dizi patofizyolojik mekanizmayı paylaşan birbiriyle ilişkili üç durumdur (Saltiel, 2017). Metabolik sendrom; abdominal obezite, ateroskleroz, insülin direnci ve hiperinsülinemi, hiperlipidemiler, esansiyel hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı (KKH), hiperfibrinojenemi, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), düşük doku plazminojen aktivatörü, nefropati, mikroalbüminüri ve hiperürisemi artışı ile karakterizedir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) de metabolik sendromun tanısı için ATP-III tanımının bir modifikasyonu olan kendi kriterlerini öne sürmüştür ve AACE'ye göre insülin direnci metabolik sendromun en önemli özelliği olduğu inandırıcıdır (Einhorn, 2003). AACE, aynı zamanda metabolik sendromun tanımlayıcı özellikleri olarak dört faktörü sıralamıştır: yüksek

trigliseritler, azalmış HDL-C, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık ve yüklenme sonrası glikoz. AACE, obezite, hipertansiyon tanısı, gestasyonel diyabet veya kardiyovasküler hastalıklar veya ailede diyabet öyküsü, hipertansiyon, 40 yaşın üzerindeki yaş ve hareketsiz yaşam tarzı gibi faktörlerin, diyabet olasılığını artıran faktörler olduğu görüşündedir. TEKHARF araştırmasına göre, “2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve **↑ 9.2 milyon kişide metabolik sendrom** mevcuttur”. “Kroner Arter hastalığı geliştiren bireylerin **%53’u** aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun tahminlerine göre MetS’li kişilerde ölüm riski 2 kat, kalp krizi geçirme ya da inme ihtimali 3 kat, T2D geliştirme riski 5 kat daha fazladır. Ayrıca MetS bileşenlerinin Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden olmasından dolayı, MetS yeni bir KVH salgını için itici güç olarak kabul edilmektedir “(International Diabetes Federation, 2006). Metabolik sendrom (MetS) yetişkinlerin yaklaşık %30’unda görülür ve artmış kardiyometabolik morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Scuteri 2015, Sygnowska 2012). MetS’in varlığı, uzun vadede kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kardiyovasküler mortalite geliştirme riskini iki katına çıkarır ve tip 2 diyabet (T2DM) riskinde 5 kat artışla ilişkilidir (Alberti 2009, Virani 2020). Obezite, fiziksel hareketsizlik ve düzensiz beslenme modelleri MetS patogenezinin ve kardiyometabolik sonuçlarına katkıda bulunan en önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır (Sperling 2015, Suliga 2018, Virani 2020).

Metabolik sendromda egzersizin yeri

Egzersiz tedavisi, enerji harcamasını artırdığı ve kilo kaybını desteklediği, dolayısıyla metabolik sendrom duyarlılığı azalttığı için obezite tedavisi için anlamlı bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir. MetS’li bireylerde aerobik uygunluk düzeyi düşüktür ve düşük aerobik kapasitelerinin, sendromlarını oluşturan metabolik ve kardiyovasküler anormalliklerin altında yatan nedeni olması olasıdır (Franks 2004, Mora-Rodriguez 2014).

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendrom hastalarında insülin direncinin oluşmasının sebebi özellikle abdominal bölgede depolanan aşırı yağ ve hareketsiz yaşam tarzıdır. İntra abdominal yağ dokusu, periferik yağ dokusuna kıyasla insülinin metabolik etkilerine daha dirençlidir (DeFronzo, 1991). Epidemiyolojik çalışmalar gösteriyor ki metabolik sendrom bileşenlerini taşıyan pek çok insan, İnsülin aracılı glukoz metabolizması bozuklukları taşımaktadırlar ancak her obez olanda İnsülin direnci olmadığı veya İnsülin direnci olanlarda da metabolik sendrom belirtileri değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik mirasın etkinliğinin araştırılması gerekliliği ortaya çıktı (Howard,

1996). Tip 2 diyabetin temel özelliği, periferik insülin etkisine karşı göreceli dirençle oluşur ve bunun sonucunda bozulmuş glisemik kontrol ortaya çıkar. WHO kriterlerine göre, açlık plazma glikoz seviyeleri 7,0 mmol/l'ye eşit veya daha yüksekse veya 75 g oral glikoz tolerans testinden (OGTT) 2 saat sonra plazma glikoz konsantrasyonu $\geq 11,1$ mmol/l'ye yükselirse bir kişinin Tip 2 diyabet hastası olduğu düşünülür. İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogenezinde iş birliği içinde görünmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. Pankreas β hücresi fonksiyonu, obez kişilerde tip 2 diyabet gelişip gelişmeyeceğinin kritik bir belirleyicisidir. Plazma insülin konsantrasyonları ve bazal koşullar sırasında ve glikoz alımından sonra insülin salgılanma hızı, tip 2 diyabeti olmayan obez kişilerde genellikle zayıf kişilere göre daha fazladır (van Vliet vd., 2020). İnsülin salgılanma hızındaki ve plazma insülin konsantrasyonundaki bu artış, genellikle insülin etkisine karşı direnci aşarak açlık kan şekeri konsantrasyonunun ve oral glikoz toleransının normal olmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, β hücresi fonksiyonundaki ilerleyici bir düşüş, glisemik kontrolde ilerleyici bir düşüşe neden olur ve bunun sonucunda prediyabete ve nihayetinde tip 2 diyabet gelişir.

İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde Trigliserit birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların İnsülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir (Ravussin, 2002). İnsülin direnci obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliğindedir. İnsülin pankreasın langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur. İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glukoz, glukagon, aminoasitler (en güçlü arginin), gastrointestinal hormonlar, kortizon, büyüme hormonu, östrojen, progesteron, α -adrenerjik agonistlerdir (Onat, 2006). Enflamatuar mekanizmalarda yer alan sinyal yolları arasında, insülin reseptörü substratı Iⁿ (IRS1) serin fosforilasyonuna yol açan ve insülinin etkisini bozan TNF- α tarafından JNK1'in aktivasyonu yer alır. Obezite kaynaklı insülin direncine atfedilen diğer inflamatuvar mediatörler, sitokin sinyalizasyonu baskılayıcı (SOCS) proteinleri sınıfına aittir. Bu proteinler, sitokin sinyalizasyonunda bir geri bildirim yolunun parçası olarak işlev görür. İnsülin sinyalizasyonunun sitokinler tarafından inhibisyonu, IRS1 veya IRS2'nin tirozin fosforilasyonuna müdahale yoluyla meydana gelir (Reaven, 1989). Obezite veya aşırı kilo alımı, tüm yaş gruplarında tip 2 diabetes mellitus'un (DM) gelişimi ve ilerlemesinde en önemli ve belirgin

risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Pandemi boyutlarına ulaşmış olup, obezite tedavisini dünya çapında tip 2 DM'nin önlenmesi ve yönetiminde hayati hale getirmiştir. Çok sayıda klinik çalışma, orta ve sürekli kilo kaybının kan şekeri seviyelerini, insülin etkisini iyileştirebileceğini ve diyabetik ilaçlara olan ihtiyacı azaltabileceğini göstermiştir. Diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin birleşik yaklaşımı obeziteyi başarılı bir şekilde azaltabilir ve daha sonra DM'nin kötü etkilerini ve ölümcül komplikasyonlarını iyileştirebilir. Bu yaklaşım ayrıca DM'nin önlenmesinde, kontrolünde ve remisyonunda büyük ölçüde yardımcı olur. Obezite ve DM, küresel olarak artan kronik hastalıklardır ve obez bireylerde diyabetin yönetilmesi ve önlenmesi için yeni yaklaşımlar gerektirmektedir. Bu nedenle, ikisi arasındaki mekanik bağlantıyı anlamak ve tip 2 DM ve obezitesi olan hastalarda yaşam beklentisini artırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kapsamlı bir yaklaşım tasarlamak esastır.

Obezite, özellikle trigliserid formunda uzun zincirli yağ asitlerinin, yağ ve diğer dokularda artan birikimidir (Walewski, 2010). Obezite, enerji alımıyla harcama arasında dengesizliğe sebep olan genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Haghshenas, 2014). Obezite, hiperlipidemi, diyabet gibi sağlık problemleri ile ilişkilidir, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların gelişimi için artan bir risk olarak görülmektedir (Jafari, 2015). Obezite en yaygın metabolik bozukluk olarak değerlendirilebilir. Başka bir deyişle, metabolizmanın kontrolü bu durumda bozulmaktadır. En önemli metabolik kontrol hormonlar tarafından yapılır. Günümüzde adipoz doku, hormonların salgılanmasında aktif bir doku olarak düşünülmektedir. Obezite de adipoz dokusu hormonlarına ek olarak, iştah üzerindeki etkili nöropeptitler de etkilenir (Makhdoumi, 2014). Adipoz doku, birçok sayıda molekül salgılayan ve adipokin olarak adlandırılan ana endokrin organdır (Preedy, 2016). Adipoz doku, salgıladıkları adipokinler ile enerji depolaması ve dağılımını düzenlediği için enerji homeostazında önemli rol oynar. Her adipokin için spesifik reseptörlerin tanımlanması, enerji homeostazını düzenleyen yağ kaynaklı sinyal yollarının daha fazla anlaşılması bakımından çok önemlidir (Kajimura, 2017). Bu adipokinlerin birçoğunun (interlökin 6, resistin, adiponektin, leptin, visfatin, vafin) görevleri, parokrin ve endokrin mekanizmalar yoluyla, glukoz ve enerji metabolizmasını, uzun zincirli yağ asidi alımını ve depolamasını ve İnsülin aktivitesini düzenlemektir (Walewski, 2014).

İnsülin Direnci (IR)

Dislipidemi, tip 2 DM'nin belirgin bir özelliğidir ve trigliserit, trigliserit açısından zengin lipoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin azalmasıyla karakterizedir. Yetersiz insülin salgılanması, pankreastaki pankreas β hücrelerinin miktarı ve işlevi çeşitli nedenlerle bozulduğunda ortaya çıkar. Bozulmuş insülin sentezi ve salgılanması, vücudun taleplerini karşılamaya yetmeyen azalmış insülin seviyelerine ve bunun sonucunda da yüksek kan şekeri seviyelerine neden olur. β hücrelerinin sayısındaki mutlak azalmanın T2DM'nin ilerlemesini hızlandırdığı bilinirken, kan şekerinin uzun süreli yükselmesi, pankreas β hücresi işlevini olumsuz yönde etkileyen, β hücresi sayısında mutlak bir azalmaya ve insülin salgılanmasında önemli bir azalmaya neden olan ve nihayetinde diabetes mellitus'un başlangıcını tetikleyen sürekli ERS'ye neden olur. β hücrelerinin salgılama kapasitesi T2DM'de önemli bir rol oynadığından, β hücresi işlevinin bütünlüğü T2DM'de önemli bir faktördür.

IR ve yetersiz insülin salgılanması birbirleri üzerinde karşılıklı etkiler uygular. IR'nin erken evrelerinde, β hücreleri telafi edici olarak kan glikoz dengesini korumak için daha fazla insülin salgılar. Ancak, IR'nin sürekli varlığıyla, β hücreleri uzun süreli aşırı çalışma ve ERS ve inflamasyon gibi uyarılara maruz kalma nedeniyle hasara ve apoptoza uğrar ve sonuçta yetersiz insülin salgılanmasına yol açar.

Modern yaşamın getirdiği zorunlu hareketsizlik

Günümüzde teknolojinin gelişmesi, kentleşmenin yaygınlaşması nedeniyle insanların fiziksel aktivite düzeylerinde ciddi düşüşler meydana gelmiştir. Sağlık Bakanlığı Ulusal Hane Halkı Araştırması'na göre ülkemizdeki kişilerin %20'sinin hareketsiz yaşadığı, %16'sının yetersiz düzeyde fiziksel aktivite yaptığı saptanmıştır (Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı, 2011). Fiziksel hareketsizliğe bağlı gelişen sağlık sorunları, tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eder hale gelmiştir (World Health Organization, 2016). Günümüzde sedanter yaşam tarzının, tip 2 diyabet gelişimine sebep olduğu bilinmektedir (World Health Organization, 2020). Obezite, vücutta anormal veya aşırı yağ birikimi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine (kg/m^2) bölünmesiyle hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) obeziteyi tanımlamak için yaygın olarak kullanılır. VKİ < 25 kg/m^2 ^{düşük} kilolu veya normal kilolu olarak kabul edilir, bunu aşırı kilolu (VKİ = 25 ila < 30 kg/m^2), orta derecede obezite (VKİ = 30 ila < 35 kg/m^2) ve şiddetli obezite (VKİ \geq 35 kg/m^2) takip eder. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine

göre, “dünyada 650 milyon yetişkin, 340 milyon ergen ve 39 milyon çocuk olmak üzere 1 milyardan fazla insan obezdir “ve bu da 2025 yılına kadar yaklaşık 167 milyon insanın hastalanmasına neden olacaktır. Obesitenin yaygınlığı cinsiyet, ırk, fiziksel aktivite, diyet ve sosyoekonomik durum gibi birçok genetik ve çevresel faktörden etkilenir (Hales 2013). Örneğin, bir Japon araştırması erkeklerde obezite yaygınlığının %27,2 olduğunu, bunun kadınlardakinden (%10,6) daha yüksek olduğunu göstermektedir (Asahara, 2020). Ek olarak, medeni durum, sosyal yardıma katılım ve mevcut ekonomik durum gibi kişisel veya sosyal geçmiş, kadınlarda obezite durumuyla ilişkilidir, ancak erkeklerde ilişkili değildir

Genel olarak hem aşırı beslenme hem de yetersiz fiziksel aktivite nedeniyle enerji alımı enerji harcamasını aştığında aşırı yağlanma ortaya çıkar ve bu da pozitif bir enerji dengesine yol açar. İşlevsel olmayan adipositin, sistemik düşük dereceli inflamasyonu teşvik eden ve dolayısıyla MetS ve obezite ile ilişkili bozuklukların gelişimine daha fazla katkıda bulunan, pro-inflamatuar sitokinlerin ana kaynağı olduğuna dair birikmiş kanıtlar vardır (Kawai, 2021). Özellikle makrofajlar, efektör ve hafıza T hücreleri, T düzenleyici hücreler, doğal öldürücü ve doğal öldürücü T hücreleri ve granülositler açısından proinflamatuar immün hücre infiltrasyonu, obezitedeki inflamatuvar ortama önemli bir katkıda bulunur (Guzik, 2017). Bu bağışıklık sistemi aktivasyonu, MetS ile viral enfeksiyon nedeniyle artan ciddi hastalık riski arasındaki bağlantıyı temsil ediyor olabilir. Metabo-inflamatuar süreçler, hastanın genetik ve epigenetik geçmişinin yanısıra yaşam tarzı seçimlerinden de güçlü bir şekilde etkilenir (Krankel, 2018). Egzersiz farklı hedef parametreleri (glikoz kontrolü, lipid durumu, fiziksel uygunluk) iyileştirme de kardiyovasküler sağlığa fayda sağlayan bir yaşam tarzının ayrılmaz bir parçasıdır. Fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzı genetik kaynaklı kardiyovasküler riski neredeyse yarı yarıya düşürebilir (Krankel, 2018). Modern çağda kronik hastalıklar en sinsi katillerdir. Fiziksel hareketsizlik çoğu kronik hastalıklar için birincil nedendir. Fiziksel aktivite ve egzersiz yaklaşık 35 kronik hastalığa karşı birincil önleme stratejisi olarak değerlendirilmiştir. Egzersiz stratejilerinin; hızlandırılmış biyolojik yaşlanma, erken ölüm, düşük kardiyorespiratuvar uygunluk, sarkopeni, metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, inme, koroner kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu, depresyon, anksiyete, kolon kanseri, meme kanseri, osteroporoz gibi hastalıklar üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Booth, 2012). Egzersiz, fiziksel uygunluğumuzu geliştirmek için oluşturulmuş ve planlanmış kişiye özel fiziksel aktivite şeklidir. Egzersizin kan şekeri kontrol altına aldığı, aynı zamanda kalp rahatsızlıklarında risk faktörlerini en aza indirdiği, kilo vermede etkin olduğu ve sağlıkta iyileşme

olduğu ve düzenli yapılan fiziksel aktivitenin sağlık problemlerinin önüne geçebileceğini belirtmişlerdir (Amerikan Diyabet Birliği, 2022). Diyabetin önlenmesi için aerobik temelli fiziksel aktiviteye önemli bir katkı, direnç eğitimidir. Amerikan Pediatri Akademisi, ergenlik öncesi çocuklarda kuvvet gelişimi için güvenli bir yöntem olarak doğru şekilde düzenlenen direnç eğitimi desteklemektedir (Bennett, 2009).

Kronik hastalıklar modern çağın en büyük katilleridir. Fiziksel hareketsizlik çoğu kronik hastalığın birincil nedenidir. “Fiziksel aktivite; vücutta meydana gelen, kas aktivitesinin olduğu herhangi bir aktivitedir. Egzersiz ise bir amaca uygun olarak planlanmış, tekrarlar içeren fiziksel aktivitelerdir. Egzersiz programları tüm vücudu içine alabileceği gibi sadece bazı vücut bölümlerini de içerebilir. Egzersizin uzun dönem kardiyovasküler sistem üzerine etkileri arasında hipertansiyonu düzenlemek, kan lipitlerini düzenlemek, maksimal VO₂'yi artırmak, maksimal kardiyak debiyi artırmak, istirahat ve submaksimal kalp hızı azaltmak, periferik dokuların oksijenlenmesini artırmak ve tüm etkilerle kalbin daha etkin çalışmasını sağlamak yer almaktadır” (Polat, 2016).

Egzersiz, obeziteye ve obeziteyle ilişkili kardiyometabolik hastalıklara karşı koruma sağlayan güçlü bir fizyolojik müdahaledir. Buna karşılık, fiziksel hareketsizlik obezite, metabolik hastalık ve her türlü ölüm riskini artırır. Egzersizin kardiyometabolik faydalarını aracılık edebilecek ‘moleküler dönüştürücüler’ tanımlamaya yönelik artan bir ilgi vardır.

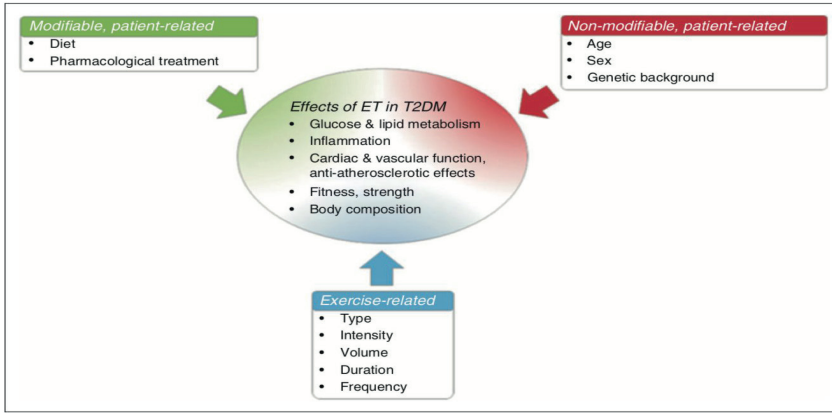
Visseral yağ kütlesi birikimi, artan kan akışı, bağışıklık hücresi infiltrasyonu (yani makrofajlar) ve hasarlı dokuyu onarmak için inflamatuvar mediatör üretimi ile kolaylaştırılan hücrel hasara karşı lokal bir tepkiyi teşvik eden doğuştan gelen bağışıklığın aktivasyonunu uyarır ve ayrıca üretilen herhangi bir toksik ajanı nötralize eder. Bununla birlikte, inflamatuvar durum devam ettiğinde, yağ hücreleri ve bağışıklık hücreleri, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinleri dolaşıma salar. Bu proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımında kronik varlığına düşük dereceli sistemik inflamasyon denir ve bu, birkaç dokuya zarar veren inflamatuvar sarmalına katkıda bulunur ve bulaşıcı olmayan hastalık riskini artırır.

Buna karşılık, egzersiz, bağışıklık hücrelerinde Toll **benzeri reseptörlerin** (TLR2 ve TLR4) ekspresyonunu azaltarak, M1 makrofajlarını ve CD8⁺ T hücrelerini zayıflatarak , yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonunu azaltarak ve viseral yağ kütlesinde yağ hücrelerinin kan ve besin tedarikini iyileştirerek düşük dereceli sistemik inflamasyonu önleyen çeşitli anti-inflamatuvar sinyalleri teşvik eder Akut olarak salınan bazı dolaşım biyobelirteçleri bu

anti-inflamatuar sinyallere katkıda bulunur IL-6 veya interlökin-10'dur (IL-10).

Byberg ve arkadaşları (Byberg, 2002) İnsülin, proinsülin ve split proinsülin için yapılan çalışmalarda, orta ve ileri yaş erkekler arasında hareketsiz yaşam tarzını benimsemeye bağlı olarak KVH mortalitesinin arttığını ve bu riski düşmeyi sağlayan en büyük etkenin fiziksel aktivite olduğunu göstermiştir. Egzersizin vücut üzerinde bir takım faydalı etkileri vardır. Daha da önemlisi, diyabetik nöropati için en büyük şu risk faktörünü iyileştirebilir: insülin duyarlılığı ve glukoz kontrolü, obezite ve dislipidemi. Ek olarak, egzersiz hipertansiyonu iyileştirir, uç organ perfüzyonunu artırır, lipid ve protein oksidasyonunu azaltır, adipositlerin serbest yağ asitleri ve adipokin üretimini inhibe eder ve hümmoral inflamasyonu azaltır (Zilliox, 2019). Egzersiz ayrıca glukoz homeostazı için önemli olan belirli protein seviyelerini de artırır. Egzersiz eğitimi ile indüklenen glikoz taşıyıcı GLUT4 seviyesindeki artış, iskelet kası glikoz alımını artırır. Bu strateji, insülin direnci durumunda kan şekeri seviyelerini düzenleyebilir (Gabriel, 2017).“Fonksiyonel kapasiteyi” bir hücrenin, organın, sistemin veya vücudun belirli bir strese yanıt olarak hayatta kalması, kısaca homeostazisi sürdürme yeteneği olarak tanımlıyoruz. İşlevsel kapasite esneklik; Aşırı fiziksel hareketsizlikle hızlı bir şekilde veya yaşlanmayla birlikte daha yavaş bir azalma sağlanırken, hareketsizliğin önlenmesi fonksiyonel kapasiteyi artırabilir. Serbest yağ asidi (FFA) kaynaklı hücresel stres tepkileri, diğer süreçlerin yanı sıra hepatik ve sistemik inflamasyonu besler ve iskelet kası insülin duyarlılığında bir azalmaya neden olur. Yağ asidi metabolizması ürünleri ve gelişmiş glikatlı son ürünler, vücutta biriken hiperglisemiye yol açar, çeşitli patern tanıyan reseptörleri düzenler ve aktive eder, böylece doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde sitokin sentezini ve vasküler hastalığın inflamatuvar yönlerini şiddetlendirir. Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, metabolizmalarına geri bildirim sağlar: Mitokondriyal adenozin trifosfat (ATP) üretimi de dahil olmak üzere tüm hücresel süreçler, bir patojene karşı algılanan savunma ihtiyacının yanında ikinci sırayı alır. Bu nedenle, aktifleştirilmiş, pro-inflamatuar ‘MI’ tipi makrofajlar, ara maddelerin ATP yerine pro-inflamatuar moleküllerin sentezini beslemesine izin veren ‘bozuk’ bir Krebs döngüsüne sahiptir. Metabo-inflamatuar süreçler, hastanın genetik ve epigenetik geçmişinin yanı sıra yaşam tarzı seçimlerinden de güçlü bir şekilde etkilenir. Daha da önemlisi, olumsuz genetik geçmişi olan hastalarda bile sağlıklı bir yaşam tarzı, kardiyovasküler riski, yararlı genetik geçmişi olan ancak sağlıksız yaşam tarzına sahip hastaların seviyesinin altındaki seviyelere önemli ölçüde azaltabilir (Thomas, 2006).

IR, vücudun doku hücreleri içindeki insülin duyarlılığında bir azalmayı ve insülin sinyallemesinde sapmaları ifade eder ve bunun sonucunda sağlıklı durumundan daha az biyolojik etki üreten bir insülin birim konsantrasyonu ortaya çıkar. Hüresel glikoz alımı için azalmış kapasite, bozulmuş glikojen sentezi ve zayıflamış glikoz metabolizması, pankreas β hücrelerinden insülinin telafi edici hipersekresyonunu başlatır ve bu da uzun süreli hiperinsülinemiye yol açar. Bu sürekli hiperinsülinemi durumu, pankreas β hücresi fonksiyonunu ve apoptozu bozar ve sonuç olarak T2DM'nin ilerlemesini hızlandırır.

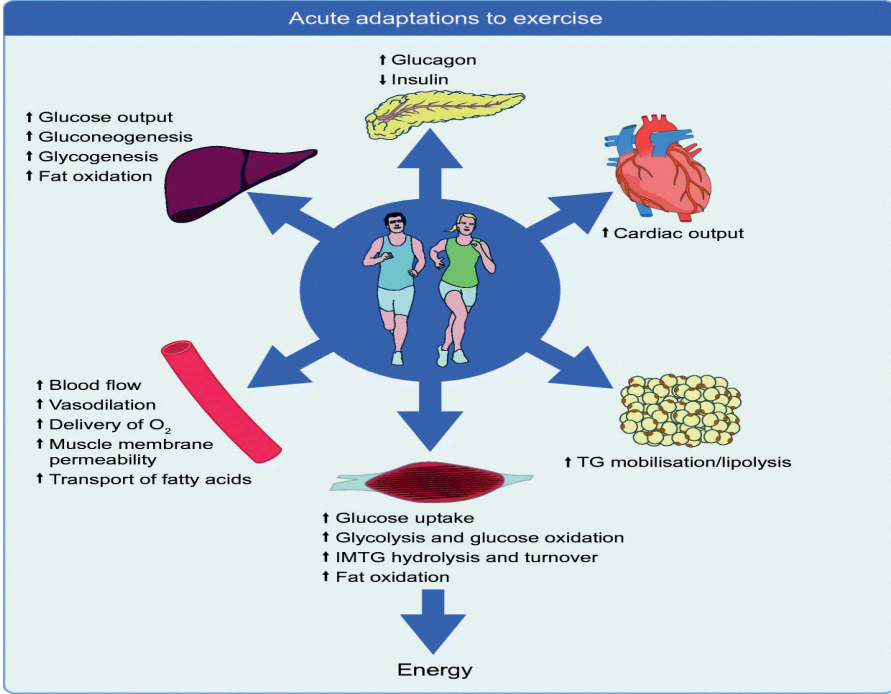


Kaynak: "Kränkel vd., Exercise training to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: How does it work? European Journal of Preventive Cardiology (2019)".

Egzersiz eğitimi (ET), farklı hedef parametreleri (glikoz kontrolü, lipid durumu, fiziksel uygunluk) iyileştirme yeteneği ile kardiyovasküler sağlığa fayda sağlayan bir yaşam tarzının ayrılmaz bir bileşenidir (Bacchi 2013, Khera 2016). İlginçtir ki, egzersiz parametreleri (örneğin, sıklık, yoğunluk, tür ve süre) farklı fizyolojik tepkileri hedef alıyor gibi görünmektedir. Dayanıklılık antrenmanı genellikle oksijen alımının ve damar fonksiyonunun iyileşmesine yol açarken, artan iş yüküyle yapılan direnç antrenmanı iskelet kası hipertrofini neden olur (Codella 2018, Hopps 2011). Bu nedenle, kombine dayanıklılık/direnç antrenman programlarının glisemik kontrolü, antiinflamatuvar etkileri veya vücut kompozisyonunu hedeflemede üstün olduğu rapor edilmiştir.

Düzenli egzersiz eğitimi, obeziteyle ilişkili MetS'ye çare olarak kabul edilen en iyi bilinen stratejilerden biridir. Kilo kaybına yönelik egzersiz önerilerinin çoğu sürekli eğitime odaklansa da bu eğitim tarzının tekdüzeliği,

aktif olmayan bir yaşam tarzından vazgeçmenin önünde bir engel gibi görünmektedir (Coquart, 2008).



Ayrıca egzersizin tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirdiği, insülin duyarlılığını ve direncini iyileştirdiği ve Parkinson hastalığı, multipl skleroz, akciğer hastalıkları vb. gelişimine karşı koruyucu etkiler gösterdiği bulunmuştur (Casella-Filho, 2011).

Genel nüfusta sağlığın iyileştirilmesi için DSÖ fiziksel aktivite önerileri, tüm yetişkinlerin haftada en az 150 ila 300 dakika orta yoğunlukta dayanıklılık (veya aerobik) aktivitesi veya haftada 75 ila 150 dakika yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite veya hafta boyunca orta ve yüksek yoğunlukta aktivitelerin eşdeğer bir kombinasyonunu gerçekleştirmesi gerektiğini ve ek sağlık yararları için haftada en az 2 gün tüm büyük kas gruplarını içeren kas güçlendirme (veya direnç) aktivitelerini içermesi gerektiğini belirtmektedir. Bu kılavuzlar, obezite de dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalığın değerlendirilmesinde ve yönetiminde kullanılabilecek yararlı bir referans sağlar. Obezite yönetiminde yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın (HIIT) potansiyel değerinden özel olarak bahsedilmesi gerekir. HIIT, genellikle 1 dakikadan kısa süren kısa yüksek yoğunluklu egzersiz dönemleri ile daha az yoğun toparlanma dönemlerinin dönüşümlü olarak uygulanmasından oluşur. Daha

yüksek egzersiz yoğunluğu nedeniyle potansiyel faydalı metabolik etkilerin yanı sıra, HIIT aynı zamanda zamandan tasarruf sağlayan bir egzersiz modu olarak da kabul edilir. Aerobik, aerobik ve direnç antrenmanının birleşimi, kardiyovasküler zindeliği (VO_{2max}) artırırken, direnç antrenmanı, ancak aerobik antrenman değil, kas kütleğinde önemli bir değişiklik olmasa bile kas gücünü artırır. Yeni yaşam tarzı alışkanlıklarına uzun vadede bağlılık her geçen gün artan sağlık sorunu olarak önümüze çıkmaya devam edecektir

SONUÇ

Obezite için küresel bir yönetim stratejisi çerçevesinde, artırılmış fiziksel aktivite veya egzersiz eğitiminin potansiyel faydaları çoktur ancak mevcut bilgiler bunların göreceli önemlerinin dikkatlice dengelenmesi gerektiğini göstermektedir. Egzersiz hacminin yanı sıra, egzersiz türü obezite tedavisinde dikkate alınması gereken bir parametredir. Dayanıklılık egzersizi muhtemelen vücut ağırlığı kaybı için en popüler ve etkili egzersiz türüdür, çünkü obez kişilere kolayca uygulanabilir ve yüksek enerji harcaması sağlar. Bununla birlikte, direnç egzersizi ve aralıklı egzersiz de bir kilo yönetimi programına dahil edilebilir, çeşitlilik sunar ve sağlık ve zindelik belirleyicisi üzerinde ek faydalı etkiler sağlar. Egzersiz ayrıca obeziteyle ilişkili kronik, düşük dereceli iltihapla savaşıma potansiyeline sahiptir. Tersine, hareketsiz davranış, orta ila şiddetli fiziksel aktivite/egzersiz kadar önemlidir (ters yönde) ve hareketsiz zamanı hafif yoğunluklu fiziksel aktiviteyle değiştirmek veya kesintiye uğratmak, kilo kaybından bağımsız olarak kardiyometabolik sağlık için de faydalıdır. Son olarak, fiziksel uygunluğun hem tüm nedenlere bağlı hem de kardiyovasküler ölüm oranıyla negatif bir ilişkisi vardır.

Kaynakça

- Alberti KG ve Zimmet PZ. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15(7): 539-53 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- Asahara, S.I.; Miura, H.; Ogawa, W.; Tamori, Y. Sex difference in the association of obesity with personal or social background among urban residents in Japan. *PLoS ONE* 2020, 15, e0242105. [Google Scholar] [CrossRef]
- Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G. ... Moghetti P. (2013). Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*, 58(4): 1287-1295 DOI: 10.1002/hep.26393
- Bennett B ve Sothorn MS. (2009). Diet, exercise, behavior: the promise and limits of lifestyle change. In *Seminars in Pediatric Surgery WB Saunders*, 18(3): 152-158 DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.04.005.
- Codella R, Ialacqua M, Terruzzi I ve Luzi L. (2018). May the force be with you: why resistance training is essential for subjects with type 2 diabetes mellitus without complications. *Endocrine*, 62: 14-25 DOI: 10.1007/s12020-018-1603-7
- DiRaimondo VC ve Earll JM. (1968). Remarkable sensitivity to insulin in a patient with hypopituitarism and diabetic acidosis. *Diabetes*, 17(3): 147-151 DOI: 10.2337/diab.17.3.147
- Einhorn D. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice*, 9: 5-21 Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924350/>
- Gabriel BM ve Zierath JR. (2017). The limits of exercise physiology: from performance to health. *Cell Metabolism*, 25(5): 1000-1011 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.018.
- Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM ve Harrison DG. (2017). The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc. Res.*, 113: 1009–1020 DOI: 10.1093/cvr/cvx108
- Hales, C.M.; Fryar, C.D.; Carroll, M.D.; Freedman, D.S.; Aoki, Y.; Ogden, C.L. Differences in World Health Organization. World Obesity Day 2022—Accelerating Action to Stop Obesity. 2022. Available online: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity> (accessed on 8 August 2022).
- Harrison M, Moyna NM, Zderic TW, O’Gorman DJ, McCaffrey N, Carson BP. ... Hamilton MT. (2012). Lipoprotein particle distribution and skeletal

- muscle lipoprotein lipase activity after acute exercise. *Lipids in Health and Disease*, 11: 1-8 DOI: 10.1186/1476-511X-11-64.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas*, 10th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium Erişim Adresi: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Kawai T, Autieri MV ve Scalia R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 320: C375–C391 DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020
- Krankel vd. syndrome and type 2 diabetes mellitus: How does it work? *European Journal of Preventive Cardiology* (2019).
- MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD, Klemm DJ ve Johnson PF. (1995). Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 758(1): 191-203 DOI: 10.1016/j.cmet.2006.07.001
- Muscella A, Stefano E, Lunetti P, Capobianco L ve Marsigliante S. (2020). The regulation of fat metabolism during aerobic exercise. *Biomolecules*, 10(12): 1699 DOI: 10.3390/biom10121699
- McMurray RG ve Bo Andersen L. (2010). The influence of exercise on metabolic syndrome in youth: a review. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 4(2): 176-186 DOI.org/10.1177/155982760935123
- Moore JB ve Fielding BA. (2012). Sugar and metabolic health: is there still a debate? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 15(4): 433-439 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000289
- Obesity Prevalence by Demographic Characteristics and Urbanization Level Among Adults in the United States, 2013–2016. *JAMA* 2018, 319, 2419–2429.
- Polat MG. (2016). “Tip II Diyabette Fiziksel Aktivite/Egzersiz.” *Türkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics*, 2(1): 57–62 Erişim Adresi: https://www.researchgate.net/publication/309187899_Tip_II_Diyabette_Fiziksel_AktiviteEgzersiz
- Saltiel AR ve Olefsky JM. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investig.* 127: 1–4 DOI: 10.1172/JCI92035
- Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR. ... Rietzschel E. (2015). Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 22: 486–491 DOI: 10.1177/2047487314525529
- Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Despres JP, Ndumele CE. ... Grundy SM. (2015). The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(9): 1050-1067 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328

- Suliga E, Cieila E, Rebak D, Koziel D ve Głuszek S. (2018). Relationship between sitting time, physical activity and metabolic syndrome among adults depending on body mass index (BMI). *Medical Science Monitor: International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research*, 24: 7633 DOI: 10.12659/MSM.907582
- Thomas D, Elliott EJ ve Naughton GA. (2006). Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3) DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP. ... Delling FN. (2020). On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 141: e139-e596 DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P ve Wang DQH. (2020). Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition*, 23(3): 189 DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M ve Ebrahim S. (1998). Lifestyle and 15-year survival free of heart attack, stroke, and diabetes in middle-aged British men. *Archives of Internal Medicine*, 158(22): 2433-2440 DOI: 10.1001/archinte.158.22.2433
- Zilliox LA ve Russell JW. (2019). Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, 29: 443-455 DOI: 10.1007/s10286-019-00607-x
- Zhao S, Zhong J, Sun C ve Zhang J. (2021). Effects of aerobic exercise on TC, HDL-C, LDL-C and TG in patients with hyperlipidemia: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(10): e25103 DOI: 10.1097/MD.00000000000025103

