

DERLEME / REVIEW

## Menopoz ve Metabolik Sendrom İlişkisi

### The Relationship between Menopause and Metabolic Syndrome

Tuğba KAHVECİOĞLU MUNGAN<sup>1</sup>, Nihal BÜYÜKUSLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maltepe Belediyesi Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 16.05.2023

Kabul tarihi/Accepted: 20.02.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Tuğba KAHVECİOĞLU MUNGAN, Uzm. Dyt.  
Çınar Mah. Başakç Sok. No.5 Maltepe Belediyesi Tıp  
Merkezi, İstanbul, Türkiye.

E-posta: tkahve@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0864-7506

Nihal BÜYÜKUSLU, Doç. Dr.

ORCID: 0000-0003-1420-0989

#### Öz

Menopoz, ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Menopozdaki kadınlarda obezitenin görülme sıklığındaki artışlar önemli halk sağlığı endişelerini doğurmaktadır. Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet geliştirme riskini artıran hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, obezite ve glukoz intoleransı gibi çeşitli faktörlerin bir araya gelmesidir. Menopoz, yaştan bağımsız olarak artan metabolik sendrom riski ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınların metabolik sendroma yatkınlıkları değerlendirildiğinde metabolik sendrom ve bileşenlerinin varlığı inflamatuvar sitokinlerde artışa sebep olarak ağırlık denetimini zorlaştırmaktadır. Buna menopoz ve metabolik sendromla ilişkili olabilecek birçok mekanizmada önemli rol alan ve menopozda doğal olarak gerçekleşen östrojen düzeylerindeki azalmanın sebep olabileceği, bu nedenle postmenopozal veya ovariectomili kadınlarda hormon replasman tedavisinin olumlu sonuç verebileceği öne sürülmüştür. Postmenopozal kadınlarda metabolik sendromun önlenmesinde fiziksel aktivite ve beslenme büyük öneme sahiptir. Protein alımının erken menopoz riski ile ilişkisine derinlemesine bakıldığında hayvansal protein kaynaklarının ılımlı, bitkisel protein kaynakları ağırlıklı bir beslenme örüntüsüyle erken menopoz riskinin azalabileceği görülmüştür. Bu kanıtlar ışığında kadınlara erken menopozdan korunma ve menopoz döneminde sağlığın korunması için Akdeniz tipi beslenme modelini takip etmeleri önerilebilir. Bu derlemede, menopoz sürecinde östrojen seviyelerindeki değişimin metabolik sendromla ilişkisi güncel literatür doğrultusunda özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Abdominal obezite, beslenme, menopoz, metabolik sendrom, östrojen.

#### Abstract

Menopause is the permanent cessation of menstruation due to loss of ovarian activity. Increases in the incidence of obesity in menopausal women raise important public health concerns. Metabolic syndrome is a combination of several factors, including hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and glucose intolerance. Menopause is associated with an increased risk of metabolic syndrome regardless of age. When postmenopausal women's predisposition to metabolic syndrome is evaluated, the presence of metabolic syndrome and its components causes an increase in inflammatory cytokines, making weight control difficult. It has been suggested that this may be caused by the decrease in estrogen levels that naturally occurs during menopause, which plays an important role in many mechanisms that may be related to menopause and metabolic syndrome. Therefore hormone replacement therapy may yield positive results in postmenopausal or ovariectomized women. Physical activity and nutrition are important in preventing metabolic syndrome in postmenopausal women. When the relationship between protein intake and the risk of early menopause was examined in depth, it was seen that the risk of early menopause could be reduced with a diet pattern in which animal protein sources are moderate, and plant protein sources are predominant. In light of this evidence, women can be advised to follow the Mediterranean type of lifestyle health model to prevent early menopause and maintain health during menopause. In this review, the relationship between changes in estrogen levels during menopause and metabolic syndrome is summarized in the current literature.

**Keywords:** Abdominal obesity, nutrition, menopause, metabolic syndrome, estrogen.

## 1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kadınların ortalama yaşam sürelerinde artışı dikkate alarak postmenopozal kadın sayısının arttığını ve 2021'de dünyada genelinde 50 yaş ve üstü kadın sayısının toplam kadın sayısının %26'sına ulaştığını bildirmiştir (1). Ülkemizde kadınlar için yaşam beklentisi 72,3 yaş olup menopoz yaş ortalaması 47,8 olarak kabul edilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2022 yılı için 60-74 yaş grubunun %52,2'si kadın iken 90 ve üzeri yaş grubunda ise %72,4'ü olarak belirtilmiştir (2). Menopoz, ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Menopozal dönem; ilk semptomların görüldüğü premenopoz, en son adet kanamasının görüldüğü menopoz ve menopozdan bir yıl sonra başlayıp yaşlılık dönemi başlangıcına kadar süren postmenopozal dönemlerden oluşmaktadır (3,4). Menopoz dönemindeki kadınlarda en sık görülen semptomlar sıcak basması, duygudurum dalgalanması, vajinal kuruluk, uyku bozuklukları, gece terlemesi, unutkanlık, idrar semptomları, cinsel ilişkide ağrı, çarpıntı, anksiyete, eklem ve kas ağrıları, depresyon ve sinirliliktir (5). Menopozdaki kadınlarda aşırı ağırlık artışı ve obezitedeki artışlar önemli halk sağlığı endişeleridir (6,7). Menopozdaki kadınların obezite ve metabolik sendrom anormallikleri geliştirme olasılığı, premenopozal kadınlara göre üç kat daha fazladır (4). Menopoz sonrası dönemde artan visceral yağ birikimi, inflamatuvar sitokinlerin üretimini etkiler. Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) salınımında artış ve interlökin-10'un (IL-10) salınımında azalma gözlenir. Metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet geliştirme riskini artıran hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, obezite ve glukoz intoleransı gibi çeşitli faktörlerin bir araya gelmesidir (8,9). MetS'li kadınlarda, vücut yağ yüzdesi ve TNF- $\alpha$  değerlerinin daha düşük ve IL-10/TNF- $\alpha$  oranının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir. MetS grubundaki daha yüksek IL-10/TNF- $\alpha$  oranı, IL-10'un daha büyük anti-inflamatuvar etkisi ile ilişkili bulunmuştur (10). Menopoz, yaştan bağımsız olarak artan MetS riski ile ilişkilidir. MetS'li kadınları hedef alan yaşam tarzı müdahalelerinin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini önlediği bilinmektedir (11).

Bu derleme, menopoz ve metabolik sendrom ilişkisini aydınlayabilecek muhtemel mekanizmaları ve menopoz dönemindeki kadınların metabolik sendroma yatkınlıklarını güncel literatüre dayalı olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır.

### 1.1. Menopoz Dönemindeki Kadınlarda Metabolik Sendromun Önlenmesi

Metabolik sendrom için tanı kriterleri, hastaları sınıflandırmak için kolayca kullanılan ulusal kolesterol eğitim programı yetişkin tedavi paneli III (ATP III) tarafından tanımlanmıştır (12). Bu kriterler abdominal obezite varlığı (bel çevresi  $\geq$  88 cm), hipertrigliseridemi (serum trigliserid  $\geq$  150 mg/dL), düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ( $<$  50 mg/dL), yüksek tansiyon (Sistolik kan basıncı  $\geq$  130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq$  85 mmHg) veya hipertansiyon tedavisi görüyor olmak, yüksek açlık kan glukozu (açlık plazma glukozu  $>$  110 mg/dL) veya diyabet tedavisi görüyor olmaktadır.

Yüz yetmiş perimenopozal kadınla yapılmış olan bir çalışmada MetS hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri ve sistolik/diyastolik kan basıncı tespit edilmiştir. Sadece MetS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek açlık plazma glukozu, trigliserid (TG), glikozile hemoglobin (HbA1C), insülin, TG/HDL oranı görülmüştür (13). Başka bir çalışmada santral obezitenin, özellikle premenopozal kadınlarda toplam ve meme kanserine özgü mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı vurgulanırken, postmenopozal dönemde ise MetS'in daha güçlü bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (14).

Postmenopozal kadınlarda metabolik hastalıkları önleme stratejileri olarak fiziksel aktivite, enerji kısıtlı diyet, farmakoterapi, bariatrik cerrahi ve geleneksel sağlık uygulamaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri uygulanabilir (15).

### 1.2. Diyet Örüntüsünün Menopoz Üzerindeki Etkisi

Yaşlanma sırasında fiziksel işlevi korumak için diyetle yeterli protein alımı gereklidir. Bununla birlikte, diyet proteini ve amino asitlerin, glukoz homeostazı ve kan glukoz kontrolü üzerindeki etkileri ve endojen glukoz üretimine olan katkısı bilinmektedir ve oldukça karmaşıktır (16). Yaşa bağlı östrojen yoksunluğunda glukoz homeostazının bozulabileceği bilinmektedir ancak bu bağlamda diyetle protein alımının etkisi tartışmaya açıktır. Ovariectomi uygulanmış bir fare modelinde östrojen durumundan bağımsız olarak, ılımlı diyet proteini kısıtlamasının insülinemiyi, vücut ağırlığı artışı ve vücut kompozisyonunu değiştirmeden açlık glisemisini artırdığı gösterilmiştir. Bu açlık hiperglisemisi, kas ve karaciğerdeki östrojen durumuna özgü metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada östrojen eksikliği olan sıçanlarda hepatik stresle ilişkili hiperglukagonemi ve yüksek FGF21 gen ekspresyonu gözlenmiş ve sonuç olarak glukoz homeostazındaki bozukluklardan kaçınmak için diyet protein ihtiyacının karşılanmasının önemi vurgulanmıştır (17).

Hemşire Sağlığı Araştırması (Nurses' Health Study) prospektif kohort çalışmasında, daha yüksek bitkisel protein alımının daha düşük erken menopoz olasılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Günlük enerji alımının yaklaşık %6,5'ini bitkisel protein olarak tüketen kadınlar, günlük enerjinin yaklaşık %4'ünü bitkisel protein olarak tüketen kadınlara göre %16 daha düşük erken menopoz riskine sahip bulunmuştur. Günde 3-4 porsiyon protein açısından zengin besine eşdeğer yüksek bitkisel protein tüketiminin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan kadınlarda daha düşük erken menopoz insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İki bin kalorilik bir diyet tüketen bir kadın için bu, günde 32,5 g bitkisel proteine veya zenginleştirilmiş makarna veya kahvaltılık gevrek, tofu ve fındık gibi 3-4 porsiyon protein açısından zengin besine eşdeğerdir. Buna karşılık, yüksek düzeyde hayvansal protein alımı erken menopoz ile ilişkili bulunmamıştır (18). Ayrıca, bu çalışmanın sonuçlarını eleştiren bir raporda, bitkisel protein alımının erken menopoz riskini azaltabileceği vurgusunda beslenme planına fındık ve soya proteini gibi bitkisel protein kaynaklarının yanı sıra mineraller ve B vitaminleri içeren karbonhidrat açısından zengin makarna, esmer ekmek ve soğuk tahıl gibi yiyeceklerin kullanıldığına dikkat çekilmekte ve sonucun bunlar dikkate alınarak değerlendirilmesi önerilmektedir (19).

Genel Akdeniz diyeti (MD), Akdeniz havzasındaki tüm ülkelerin binlerce yıllık insan, kültür ve yiyecek alışverişinin mirasıdır. Başlangıçta Akdeniz tarım ve kırsal modellerine dayanan, yirminci yüzyılda bölgedeki tüm ülkelerdeki beslenme alışkanlıklarının temeli olmuştur. Akdeniz diyet piramidi, sağlıklı ve dengeli bir beslenmeyi takip etmek için günlük, haftalık ve seyrek sıklıklarla olmak üzere beslenme kuralları oluşturur (20). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada obez kadınlarda Akdeniz diyetine bağlılığın daha iyi bir metabolik sağlıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Dönemlere göre diyetin katkısı incelendiğinde postmenopozal dönemdeki etkileri daha anlamlı görülmüştür (21).

Zeytinyağının hayati bir bileşen olduğu Akdeniz diyetinin bilinen sağlık yararlarını gösteren tutarlı kanıtlar biriktirmiştir. Zeytinyağının ana bileşenleri, tekli doymamış yağ asidi (MUFA) olarak sınıflandırılan oleik asit (%70) ve çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) olarak sınıflandırılan linoleik asittir (%15). Verilerin incelenmesi sonucunda, Akdeniz diyetinde bulunan zeytinyağının menopozdaki kadınlar için özellikle yararlı olabilecek önemli bir besin olduğu gösterilmektedir (22,23). İki fazlı bir çalışmaya katılan MetS'li 18 postmenopozal diyabetik olmayan kadından, alışımlı diyetlerinin bir parçası olarak linoleik asit açısından zengin bitkisel yağ (10 mL/gün) tüketmeleri istenmiştir. Kadınlar 4 hafta boyunca oleik asit bakımından zengin yağ (OA-yağı) ve ardından 16 hafta boyunca bir linoleik asit açısından zengin yağ (LA-yağ) tükettikten sonra adipokinler, yağ asitleri, oksilipinler, glisem ve inflamasyon belirteçlerinin açlık konsantrasyonları ölçülmüştür. Dört haftalık OA-yağ tüketiminden sonra, açlık glukozu ve toplam adiponektin konsantrasyonları azalırken, açlık C-reaktif proteinde artış gözlenmiştir. On altı haftalık LA-yağ takviyesinden sonra adiponektin ve plazma oksilipinleri artış göstermiştir. Linoleik asitten zengin yağ tüketiminden sonra inflamasyon ve glisemi belirteçlerinde değişim olmamıştır. Linoleik asitten zengin yağ ile takviye, adiponektin konsantrasyonlarını artırmış ve plazma oksilipin profillerini değiştirmiştir (24). Sert kabuklu yemişler Akdeniz diyetinin önemli bir bileşenidir. Yemişler yüksek oranda doymamış yağ, biyoaktif bileşikler ve lif içeren makro besin öğelerini içeren genel bir bileşim profiline sahiptir. Her bir kabuklu yemiş bileşeniyle ilişkili faydalar, oksidatif stres veya iltihaplanma gibi genel hastalık mekanizmaları ve mikrobiyotadaki değişikliklerle ilgilidir. Yemişlerin harekete geçirdiği mekanizmalar, metabolik sendromla ilişkili rahatsızlıklara karşı farklı düzeylerde etkinlik göstermiştir, ancak lipitler ve karbonhidrat metabolizması üzerinde faydalı bir etki ve kan basıncında ve yağ birikiminde potansiyel ancak minimum düzeyde bir azalma bulunmuştur (25). Bu değişiklikler ile MetS arasındaki bağlantıları aydınlatmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 1.3. Menopoz ve Metabolik Sendrom İlişkisi Hakkında Olası Mekanizmalar

#### 1.3.1. Yağ Metabolizmasında Östrojenler ve Östrojen Reseptörleri

Menopozdaki kadınlarda östrojen düzeylerindeki azalma, deri altı yağ kaybı ve abdominal bölgede yağ artışı ile ilişkilidir (26). İnsanlarda 17- $\beta$ -estradiol (E2) en güçlü östrojendir, bunu estron (E1) ve estriol (E3) takip eder (27). Aromataz ve indirgeyici 17 $\beta$ -hidroksisteroid

dehidrojenazlar (17 $\beta$ -HSD) gibi östrojen sentetik yolundaki enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonu, E2 oluşumu için kritik öneme sahiptir (28). Estradiol, enerji kaynağı olarak lipit kullanımını artırarak yağ dağılımının korunması üzerindeki etki gösterir. Bu etki, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör  $\gamma$ 'nin (PPAR $\gamma$ ) düzenlenmesi ve lipoprotein lipaz (LPL) ekspresyonunda artış yoluyla karaciğer ve kasta lipogenezin inhibisyonu ve kastaki yağ oksidasyonunun kolaylaşması yoluyla gerçekleşir (29-31). E2 ayrıca açıl-CoA oksidazın düzenlenmesi ve lipit birikimi olmadan yağ asidi alımını artıran ayrıştırıcı proteinlerin (UCP2-UCP3) düzenlenmesi yoluyla kas oksidatif kapasitesini artırır (32,33). Bu şekilde membran sinyal aktivasyonunun kalsiyuma bağımlı sinyal yolları, hücre döngüsü, hücre sağkalımı ve enerji metabolizması üzerindeki etkileri gibi çeşitli mekanizmalar, E2'ye verilen fizyolojik tepkilere aracılık edebilen kinaz, fosfataz ve fosfolipaz aktivasyonunu içeren hızlı tepkileri açıklayabilir (34,35).

#### 1.3.2. Östrojen ve Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi

Kadınlar menopoz girince kan dolaşımındaki östrojen seviyesinde bir düşüş olur. Buna, abdominal yağ dokusunda artışa neden olan enerji homeostazındaki değişiklikler eşlik eder. Bu da östrojenlerin adiposit farklılaşmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Östrojenler sitrat sentaz, mitokondriyal akonitaz 2, izositrat dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz dahil olmak üzere trikarboksilik asit döngüsündeki çeşitli enzimlerin aktivitesini artırır (36-38). Mitokondri, hücre sağkalımı ve apoptozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve östrojen aktivitesinden etkilenen birincil yapısal ve fonksiyonel bileşendir (39). Östrojenin oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkisine, serbest radikaller tarafından mitokondriyal oksidatif saldırıyı önleyen sitozolden spesifik enzimlerin translokasyonu aracılık eder (40). Deneysel çalışmalar, östrojenlerin, ayrıştırıcı protein-1 haberci ribonükleik asit (UCP1 mRNA) ekspresyonunu artırarak kahverengi adipositlerin termojenik özelliğini yoğunlaştırabildiğini göstermiştir (41,42).

#### 1.3.3. Östrojen Benzeri Bileşikler ve Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular glikolitik yol gibi farklı östrojenik müdahale süreçlerinde ve glukoz taşıyıcılarının Bisfenol A, 4-nonilfenol (NP), 4-oktilfenol (OP) ve 4-propilfenol gibi bileşiklerle düzenlenmesinde rol alabilir (5,39,43). Endokrin sistemin bozulması, mitokondriyal aktivitede obezite ile ilişkili olabilecek anahtar enzimleri azaltarak trikarboksilik asit metabolizmasını da etkiler.

#### 1.3.4. Östrojen ve İlişkili Diğer Faktörler

Östrojenler, besin tüketiminde bir artışa neden olan oreksijenik eylemde yer alan moleküllerin aktivitesini doğrudan ve dolaylı olarak modüle ederler (44,45). Bununla birlikte, östrojen reseptörleri, enerji homeostazının nöronal aktivitesini ve üreme davranışlarını farklı bir modda düzenler. Östrojenlerin doğrudan pro-Opiomelanokortin (POMC) nöronları üzerinde etki ettiği ve hücresel aktivitelerini düzenlediği gösterilmiştir. Son bulgular, POMC nöronlarının önemi ve gıda alımının baskılanması için ek destek sağlamıştır (46).

Adiponektin östrojen seviyeleri ile ters orantılıdır. Bu adipokin, çeşitli inflamatuvar süreçlerde, endotelial fonksiyon modülasyonunda ve insülin direncine karşı korunmada rol alır. Adiponektin plazma seviyesi, E2 plazma seviyeleri ile negatif yönde dolaylı olarak ilişkilidir (47–49). Ayrıca östrojenin, dışı farelerde karaciğer yağlanması ve insülin direnci gelişmesini engellediği gösterilmiştir (50,51).

### 1.3.5. Östrojen Tedavisi ve Obezite

Hormon tedavisi vazomotor semptomlar için en etkili tedavidir ve tedavinin kemik kaybı ve kırıklarını önlediği gösterilmiştir. 60 yaş altı veya menopoz başlangıcına 10 yıl kalmış ve herhangi bir kontrendikasyonu olmayan kadınlar için, rahatsız edici vazomotor semptomların tedavisi ve kemik kaybının önlenmesi için fayda-risk oranı olumludur. Menopoz başlangıcından 10 yıl sonra hormon tedavisine başlayan veya 60 yaşın üzerindeki kadınlar için, koroner kalp hastalığı, felç, venöz tromboembolizm ve demans gibi mutlak risklerin daha yüksek olması nedeniyle fayda-risk oranı daha az olumlu görünmektedir. Sistemik hormon tedavisi kullanma endikasyonu olmayan kadınlarda reçetesiz tedavilerle düzeltilmeyen menopoz semptomlarının rahatsız edici genitoüriner sendromu için, düşük doz vajinal östrojen tedavisi veya diğer tedaviler (örn. vajinal dehidroepiandrosteron veya oral ospemifen) önerilebilir (52).

Menopoz dönemindeki kadınlarla yapılmış olan 100'den fazla randomize kontrollü çalışmanın meta analizi, hormon replasman tedavisinin metabolik sendromun bileşenleri üzerindeki etkisini analiz etmiştir. Araştırmacılar, diyabeti olmayan kadınlarda progesterinli veya progesterinsiz hem oral hem de transdermal östrojenin yağsız vücut kütlelerini artırdığı, abdominal yağ dokusunu azalttığı, insülin direncini iyileştirdiği, LDL/HDL kolesterol oranını düşürdüğü ve kan basıncını düşürdüğü sonucuna varmıştır (53). Östrojen ayrıca menopoz sırasında artan kardiyovasküler riskleri de azaltır. Bu nedenle, östrojen tedavisi toplam kolesterol ve bağıl LDL kolesterol düzeylerini azaltarak olumlu bir etkiyle sonuçlanabilir (54). Yirmi üç randomize kontrollü çalışma ve altı gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz oral östrojen replasman tedavisinin ikincil kardiyovasküler hastalık (KVH) önleme açısından hiçbir faydasını teyit etmemekte, KVH'li kadınlarda menopoz semptomlarını yönetirken kanıt sınırlamalarını ve ortak karar vermenin önemini vurgulamaktadır (55). Asyalı perimenopozal kadınlarla yapılmış olan bir çalışmada menopozun, özellikle cerrahi müdahale ile menopozu girenlerde, önemli ölçüde daha yüksek metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca menopoz sonrası hormon tedavisinin, menopozu giren kadınlarda metabolik sendrom prevalansının daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (56). Tedavi, faydaları en üst düzeye çıkarmak ve riskleri en aza indirmek için mevcut en iyi kanıtlar kullanılarak bireyselleştirilmeli ve tedaviye devam etmenin yararları ve riskleri periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (57).

## 2. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmayla menopoz ve metabolik sendromu birbirine bağlayan altta yatan mekanizmalar ve menopoz dönemindeki kadınların metabolik sendroma yatkınlıklarını güncel literatürü gözden geçirerek değerlendirmek amaçlanmıştır. Bazı araştırmalar menopoz sırasındaki hormonal değişikliklerin rol oynayabileceğini öne sürerken, diğerleri diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı faktörlerine işaret etmektedir. Bu mekanizmalar daha net bir şekilde anlaşılmadan, postmenopozal

kadınlarda metabolik sendrom için etkili önleme veya tedavi stratejileri geliştirmek zor olabilir.

Menopoz dönemindeki kadınların metabolik sendroma yatkınlıkları değerlendirildiğinde metabolik sendrom ve bileşenlerinin varlığının inflamatuvar sitokinlerde artışa sebep olarak postmenopozal kadınlarda ağırlık denetimini zorlaştırdığı görülmüştür. Buna menopoz ve metabolik sendromla ilişkili olabilecek birçok mekanizmada önemli rol alan ve menopozda doğal olarak gerçekleşen östrojen düzeylerindeki azalmanın sebep olabileceği, bu nedenle postmenopozal veya ovariektomili kadınlarda hormon replasman tedavisinin olumlu sonuç verebileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar yaşam tarzı değişikliklerinin veya hormon replasman tedavisinin metabolik sendrom oluşumunun önlenmesinde faydalı olabileceğini öne sürse de, bu popülasyonda metabolik sendromun önlenmesi veya tedavisi için en etkili stratejileri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar, menopozdaki kadınlarda metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunabilecek hormonların, genetiğin, yaşam tarzı faktörlerinin ve diğer faktörlerin rolünü araştırabilir.

Postmenopozal kadınlarda metabolik sendromun önlenmesinde fiziksel aktivite ve beslenme büyük öneme sahiptir. Protein alımı erken menopoz riski ile ilişkili görülüp hayvansal protein kaynaklarının ılımlı, bitkisel proteinlerin daha fazla tüketildiği bir beslenme örüntüsüyle erken menopoz riskinin azalabileceği görülmüştür. Bu kanıtlar ışığında kadınlara erken menopozdan korunma ve menopoz döneminde sağlığın korunması için Akdeniz tipi beslenme modelini takip etmeleri önerilebilir.

Menopoz ve metabolik sendrom arasındaki ilişki konusunda biriken kanıtlar ışığında yapılacak gelecekteki çalışmalar sağlık hizmeti sağlayıcılar için klinik kılavuzlar geliştirmeye yardımcı olabilir. Bu konu üzerine daha fazla araştırma, önleme ve tedavi stratejileri ve klinik kılavuzlar oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

## 3. Alana Katkı

Literatürde yapılan taramalar sonucunda, bu konuda Türkçe yazılmış derlemeye rastlanılmamıştır. Bu derleme makale, güncel kaynaklar ışığında menopoz ve metabolik sendromu birbirine bağlayan altta yatan mekanizmaları ve menopoz dönemindeki kadınların metabolik sendroma yatkınlıklarını ortaya koyarak klinisyenlerin bu konuyu gözden kaçırmaması gerektiğini vurgulamaktadır.

### Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

### Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** TKM; **Tasarım:** TKM, NB; **Denetleme:** NB; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** TKM; **Literatür Taraması:** TKM; **Makale Yazımı:** TKM; **Eleştirel İnceleme:** NB, TKM.



## Kaynaklar

- Birleşmiş Milletler, United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division 2022 World Population Prospects. New York; 2022. Erişim tarihi: 14. Şubat 2024 <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İstatistiklerle Kadın. Ankara; 2022. Erişim tarihi: 14. Şubat 2024 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Kadin-2022-49668>.
- Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organization (WHO). Menopause. Geneva; 2022. Erişim tarihi: 14. Şubat 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.
- Eshtiahi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas*. 2010;65(3):262-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.004.
- Reiss NA. Ontogeny and estrogen responsiveness of creatine kinase and glycolytic enzymes in brain and uterus of rat. *Neurosci Lett*. 1988; 84 (2):197-202. DOI: 10.1016/0304-3940(88)90407-7.
- Awa WL, Fach E, Krakow D, Welp R, Kunder J, Voll A, et al. Initiative and the German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity, Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120183 patients from the German/Austrian DPV database. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167 (2): 245–254. DOI: 10.1530/EJE-12-0143.
- Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F, WHO MONICA Project. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23 (5):432–442. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.09.002.
- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149 (1):33–45. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.013.
- 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 (19):2486–2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.
- Sinatora RV, Chagas EFB, Mattera FOP, Mellem LJ, Santos AROD, Pereira LP, et al. Relationship of Inflammatory Markers and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *Metabolites*. 2022; 12(1):73. DOI: 10.3390/metabo12010073.
- Garcia-Alfaro P, Bergamaschi L, Marcos C, Garcia S, Rodríguez I. Prevalence of ocular surface disease symptoms in peri- and postmenopausal women. *Menopause*. 2020; 27(9):993-998. DOI: 10.1097/GME.0000000000001565.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735–2752. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
- Cybulska AM, Schneider-Matyka D, Bosiacki M, Chlubek D, Panczyk M, Grochans E. The Levels of Bioelements in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2022; 14(19):4102. DOI: 10.3390/nu14194102.
- Crispo A, Augustin LSA, Luongo A, Calderaio C, Breda J, Coluccia S, et al. Central obesity, body mass index, metabolic syndrome and mortality in Mediterranean breast cancer patients. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1):21208. DOI: 10.1038/s41598-023-45439-y.
- Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022; 8;12(10):954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
- Avhan N. Diabetes mellitusun beslenme tedavisinde protein alımı. (ed: Mercanlilgil SM) Proteinlerin Sağlıkta, Hastalıklarda ve Bazı Özel Durumlarda Önemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.7-13.
- Fournier C, Karagounis LG, Sacco SM, Horcajada MN, Decaens T, Offord E, et al. Impact of moderate dietary protein restriction on glucose homeostasis in a model of estrogen deficiency. *J Nutr Biochem*. 2022; 102: 108952. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.108952.
- Boutot ME, Purdue-Smithe A, Whitcomb BW, Szegda KL, Manson JE, Hankinson SE, et al. Dietary Protein Intake and Early Menopause in the Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol*. 2018; 187(2):270–277. DOI: 10.1093/aje/kwx256.
- Macdonald HM, Yang T. Dietary Protein Intake and Early Menopause In The Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol*. 2018; 187(6):1341–1342. DOI: 10.1093/aje/kwy058.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011, 14, 2274–2284. DOI: 10.1017/S1368980011002515.
- Leone A, De Amicis R, Battezzati A and Bertoli S. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Metabolically Unhealthy Obesity in Women: A Cross-Sectional Study. *Front. Nutr*. 2022; 9:858206. DOI: 10.3389/ fnut.2022.858206.
- Hidalgo-Mora JJ, Cortés-Sierra L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Cano A. Diet to Reduce the Metabolic Syndrome Associated with Menopause. The Logic for Olive Oil. *Nutrients*. 2020; 18;12(10):3184. DOI: 10.3390/nu12103184.
- Ly TTG, Yun J, Lee D-H, Chung J-S, Kwon S-M. Protective Effects and Benefits of Olive Oil and Its Extracts on Women's Health. *Nutrients*. 2021; 13(12):4279. DOI: 10.3390/nu13124279.
- Cole RM, Puchala S, Ke JY, Abdel-Rasoul M, Harlow K, O'Donnell B, et al. Linoleic Acid-Rich Oil Supplementation Increases Total and High-Molecular-Weight Adiponectin and Alters Plasma Oxylipins in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Curr Dev Nutr*. 2020; 21;4(9):nzaa136. DOI: 10.1093/cdn/nzaa136.
- Bauset C, Martínez-Aspas A, Smith-Ballester S, García-Vigara A, Monllor-Tormos A, Kadi F, Nilsson A, Cano A. Nuts and Metabolic Syndrome: Reducing the Burden of Metabolic Syndrome in Menopause. *Nutrients*. 2022; 14(8):1677. DOI: 10.3390/nu14081677.
- Toth MJ, Poehlman ET, Matthews DE, Tchernof A, MacCoss MJ. Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(3), E496-E501. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E496.
- Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45 (3):S116-S124. DOI: 10.1067/mjd.2001.117432.
- Shen ZY, Saloniemi T, Rönnblad A, Järvensivu P, Pakarinen P, Poutanen M. Sex Steroid-Dependent and -Independent Action of Hydroxysteroid (17 $\beta$ ) Dehydrogenase 2: Evidence from Transgenic Female Mice. *Endocrinology*. 2009; 150 (11):4941–4949. DOI: 10.1210/en.2009-0670.
- Tessier S, Riesco E, Lacaille M, Pérusse F, Weisnager J, Doré J, et al. Impact of walking on adipose tissue lipoprotein lipase activity and expression in pre- and postmenopausal women. *Obes Facts*. 2010;3(3):191-9. DOI: 10.1159/000314611.
- Jeong S, Yoon M. 17 $\beta$ -Estradiol inhibition of PPAR $\gamma$ -induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression. *Acta Pharmacol Sin*. 2011; 32: 230–238. DOI: 10.1038/aps.2010.198.
- Abeles ED, Cordeiro LM, Martins AS, Pesquero JL, Reis AM, Andrade SP, Botion LM. Estrogen therapy attenuates adiposity markers in spontaneously hypertensive rats. *Metabolism*. 2012;61(8):1100-7. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.12.015.
- Beckett T, Tchernof A, Toth MJ. Effect of ovariectomy and estradiol replacement on skeletal muscle enzyme activity in female rats. *Metabolism*. 2002; 51 (11):1397-1401. DOI: 10.1053/meta.2002.35592.
- Stirone C, Boroujerdi A, Duckles SP, Krause DN. Estrogen Receptor Activation of Phosphoinositide-3 Kinase, Akt, and Nitric Oxide Signaling in Cerebral Blood Vessels: Rapid and Long-Term Effects. *Mol Pharmacol*. 2005; 67 (1):105-113. DOI: 10.1124/mol.104.004465.

34. Oosthuyse T, Bosch AN. Oestrogen's regulation of fat metabolism during exercise and gender specific effects. *Curr Opin Pharmacol*.2012; 12 (3):363-371. DOI: 10.1016/j.coph.2012.02.008.
35. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The Role of Estrogens in Control of Energy Balance and Glucose Homeostasis. *Endocr Rev*. 2013; 34 (3):309–338. DOI: 10.1210/er.2012-1055.
36. Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion*. 2008; 8(4):329-337. DOI: 10.1016/j.mito.2008.02.001.
37. Razmara A, Sunday L, Stirone C, Wang XB, Diana N. DN, Duckles SP et al. Mitochondrial Effects of Estrogen Are Mediated by Estrogen Receptor  $\alpha$  in Brain Endothelial Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 325 (3): 782-790. DOI: 10.1124/jpet.107.134072.
38. Prokai L, Nguyen V, Urbanski HF. Effect of estradiol replacement on hippocampal concentrations of estrogens in aged rhesus macaques maintained on an obesogenic diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023; 16;35:101548. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101548.
39. Rodríguez-Cuenca S, Monjo M, Gianotti M, Proenza AM, Roca P. Expression of mitochondrial biogenesis-signaling factors in brown adipocytes is influenced specifically by 17 $\beta$ -estradiol, testosterone, and progesterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2007; 292(1):E340-6. DOI: 10.1152/ajpendo.00175.2006.
40. Leclère R, Torregrosa-Muñumer R, Kireev R, García C, Vara E, Tresguerres JA, et al. Effect of estrogens on base excision repair in brain and liver mitochondria of aged female rats. *Biogerontology*. 2013; 14(4):383-94. DOI: 10.1007/s10522-013-9431-x.
41. Rodríguez-Cuenca S, Monjo M, Frontera M, Gianotti M, Proenza AM, Roca P. Sex steroid receptor expression profile in brown adipose tissue. Effects of hormonal status. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(6):877-86. DOI: 10.1159/000110448.
42. Pedersen SB, Bruun JM, Kristensen K, Richelsen B. Regulation of UCP1, UCP2, and UCP3 mRNA Expression in Brown Adipose Tissue, White Adipose Tissue, and Skeletal Muscle in Rats by Estrogen. *Biochem Biophys Res Commun*.2001; 288 (1):191-197. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5763.
43. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol*. 2004; 141(2):209-14. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705520.
44. Obici S. Molecular Targets for Obesity Therapy in the Brain. *Endocrinology*. 2009; 150, (6):2512–2517. DOI: 10.1210/en.2009-0409.
45. Hart-Unger S, Korach KS. Estrogens and Obesity: Is It All in Our Heads?. *Cell Metab*. 2011; 14(4):435-436. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.09.003.
46. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A Transgenic Mouse with a Deletion in the Collagenous Domain of Adiponectin Displays Elevated Circulating Adiponectin and Improved Insulin Sensitivity. *Endocrinology*. 2004;145 (1):367–383. DOI: 10.1210/en.2003-1068.
47. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual Differentiation, Pregnancy, Calorie Restriction, and Aging Affect the Adipocyte-Specific Secretory Protein Adiponectin. *Diabetes*. 2003; 52 (2):268–276. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.268.
48. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004; 5(3):153-65. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2004.00142.x.
49. Yonezawa R, Wada T, Matsumoto N, Morita M, Sawakawa K, Ishii Y, et al. Central versus peripheral impact of estradiol on the impaired glucose metabolism in ovariectomized mice on a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303(4):E445-56. DOI: 10.1152/ajpendo.00638.2011.
50. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(1):58-66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x.
51. Andrea G, Marta C, Andrea R, Tommaso S. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes & Obes J*. 2018; 7(1): 555704. DOI: 10.19080/CRDOJ.2018.07.555704.
52. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028.
53. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;88:102348. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348.
54. Kamińska MS, Schneider-Matyka D, Rachubińska K, Panczyk M, Grochans E, Cybulska AM. Menopause Predisposes Women to Increased Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2023; 12(22):7058. DOI: 10.3390/jcm12227058.
55. Bontempo S, Yeganeh L, Giri R, Vincent AJ. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Feb;27(1):93-103. doi: 10.1080/13697137.2023.2273524.
56. Ou YJ, Lee JI, Huang SP, Chen SC, Geng JH, Su CH. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2023; 30;12(13):4435. DOI: 10.3390/jcm12134435.
57. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llanea P, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65-85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.