

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 2 DİYABETLİ OBEZ HASTALARDA ORLİSTAT'IN
POSTPRANDİYAL TRİGLİSERİD METABOLİZMASINA
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. RECEP BENTLİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR İBRAHİM ŞAHİN**

**MALATYA
2005**

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ VE ŞEKİLLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tanımı.....	3
Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tanısı.....	3
Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi.....	4
Tip 2 Diyabetes Mellitusun Klinik Dönemleri.....	5
Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi.....	5
Eğitim	6
Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz.....	6
Oral Antidiyabetik Tedavi.....	7
İnsülin Tedavisi.....	8
Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları:.....	9
Diyabetik Dislipidemi.....	10
Obezite.....	10
Tanımı.....	10
Obeziteyi Etkileyen Faktörler.....	11
Türkiyede Obezite Prevalansı.....	12
İştah Regülasyonu ve Enerji Dengesi.....	15
Leptin.....	16
Obezite Genetik Etyopatogenezi.....	18
Obezite Komplikasyonları.....	18
Obezitede Diyet Tedavisi.....	31
Obezitede Egzersiz Tedavisi.....	34
Obezite ve İlaç Tedavisi.....	36
Obezitenin Cerrahi Tedavisi.....	39
Postprandiyal Lipemi.....	39
GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	47

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	53

TABLULAR DİZİNİ VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri ve açlık lipid düzeyleri.....	44
Tablo 2. Yağ yükleme testi sonrası trigliserid değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 3. Orlistat ve plasebonun postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerine etkisi...46	
Şekil 1. Orlistat ve plasebo ile postprandiyal trigliserid düzeylerinin değişimi.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
AIA: Anti-İnsülin Antikor
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
ASKH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ: Beden Kitle İndeksi
CART: Kokain Amfetamin Benzeri Transkript
CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
dEAA:Düzeltilmiş Eğri Altında Kalan Alan
DHEA: Dihidroepiandrosteron
DM: Diyabetes Mellitus
EAA: Eğri Altında Kalan Alan
FFA: Serbest Yağ Asidi
FSH: Folikül Uyarıcı Hormon
GH: Büyüme Hormonu
GLP-1: Glukagon-Benzeri Peptid 1
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL: Yüksek Dansiteli Kolesterol
IDL: Orta Dansiteli Lipoprotein
IRA: İnsülin Reseptör Antikoru
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL: Düşük Dansiteli Kolesterol
LH: Luteinizan Hormon
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
RLP: Lipoprotein Benzeri Artıklar
TG: Trigliserid
TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

Ayarlanmasında birtakım karışık uyarı ve kimyasal madde etkileşimlerinin başrolü aldığı metabolizmanın gündemini yıllarca gece açlığı sonrasındaki tablo oluştururken, son yıllarda dikkatler, postprandiyal durum, başka bir deyişle “bir öğün sırası ya da sonrasındaki dönem” üzerinde odaklanmıştır.

Tip 2 diyabetli hastalar artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunan birçok lipid metabolizma anormalliklerine sahiptir. Bu anormalliklerden birisi postprandiyal lipoproteinden zengin trigliserid (TG) metabolizmasıdır. Postprandiyal lipemi diyabetik dislipideminin doğasında var olan bir özelliğidir ve hatta açlıkta bile diyabetik hastalarda TG düzeyi yüksek bulunur. Postprandiyal lipemi şilomikron ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artıklarının uzun süre ve abartılı bir biçimde dolaşımında yüksek seviyelerde bulunmasıdır (1). Tip 2 diyabetli hastalarda şilomikron ve şilomikron artıklarının postprandiyal periyotda arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (2,3). Tip 2 diyabetli hastalarda lipoprotein benzeri artıkların (RLP) konsantrasyonları açlıkta bile artmaktadır (4,5) ve yine son bir çalışmada bu partiküllerin postprandiyal değişimleri tip 2 diyabetlilerde ciddi koroner arter hastalıklarının gelişimine katkıda buldukları gösterilmiştir (6).

Trigliseridden zengin lipoprotein artıkları lipoprotein lipaz ve daha az olarak da hepatik lipaz tarafından şilomikron içeren barsak orijinli apo B48 yada VLDL içeren karaciğer orijinli apo B100 gibi daha küçük ve daha yoğun partiküllere dönüşürler. Trigliseridden zengin lipoprotein artıklarına kıyasla daha az trigliserid, fosfolipid C ve apolipoprotein içerirler ve kolesterol esterleri ve apo E bakımından zenginleştirilmişlerdir (7). Son yapılan çalışmalar, postprandiyal trigliseridden zengin lipoprotein artıklarının aterojenik olduğunu göstermişlerdir (7,8). Lipoprotein artıkları makrofajlar tarafından alınır ve köpük hücre şekline dönüştürürler (9). Ayrıca platelet agregasyonunu uyararak (10), endotelial vazomotor disfonksiyona sebep olurlar

(11,12). Lipid taşıyıcı proteinler ve lipaz yoluyla uygunsuz düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değişimlerine neden olurlar, LDL'nin artışına ve HDL'nin azalmasına neden olurlar (3). Koroner arter hastalığı olan hastalarda abartılı postprandiyal lipemi ve trigliseridden zengin lipoprotein artıklarının artmış olduğu defalarca gösterilmiştir (13-15). Bundan dolayı postprandiyal lipeminin düzeltilmesi ve özellikle lipoprotein artıklarının kan düzeylerinin düşürülmesi kardiyovasküler hastalık yönünden yüksek riskli hastalarda yararlı olacaktır (16). Diyet, egzersiz, kilo kaybı gibi önlemlerin ve fibratların hem açlık hem de postprandiyal trigliserid düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (16-18).

Bir gastrointestinal lipaz inhibitörü olan orlistat ile tedavinin, diyabetik olmayan hiperlipidemik vakalarda postprandiyal lipemiyi düzelttiği son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19). Orlistat, intestinal yağ emilimini yaklaşık % 30 azaltır ve obezite tedavisinde onay almıştır (20). Birçok tip 2 diyabetli hasta obezdirler ve zayıflamak için ilaç tedavisine gereksinim duyabilirler. Bu çalışmanın amacı tip II diyabetli obez hastalarda orlistatın postprandiyal lipemiye etkisini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabetes Mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Kronik seyirli ve progresif özelliktedir. Gerek kronik dejeneratif komplikasyonlar, gerekse akut metabolik etkilenmeler ile yaşamı tehdit etmektedir.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP), 20 yaş veya üzerinde bulunan, %55'i kadın 24788 bireyi kapsayan ve %85 yanıt oranı ile gerçekleşen, popülasyon bazlı kesitsel bir alan çalışmasıdır. TURDEP çalışmasında ham diyabet prevalansı %7.2 (daha önce tanı almamış yeni diyabet %2.3) ve glukoz tolerans bozukluğu prevalansı %6.7 (Dünya ve Avrupa popülasyonlarına göre standartlaştırılmış diyabet prevalansı %7.9 ve %7.0) bulunmuştur (21).

Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tanısı

- 1) Semptomlu (poliüri, polidipsi, glukozüri veya beraberindeki açıklanamayan kilo kaybı) bir hastada rastgele alınan kan glukoz değerinin 200 mg/dl üzerinde olması.
- 2) Açlık kan şekeri (AKŞ) değerinin 2 kere 126 mg/dl ve üzerinde bulunması.
- 3) AKŞ normal ya da 110-126 mg/dl arasında ise oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat glukoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.

Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin sağlanması DM tanısı koydurur (22).

Tanı konduktan sonra diyabet tipinin belirlenmesi için

- İnsülin ve C-peptid yanıtı oral glukoz (veya "mix-meal") tolerans testi
- HLA DR 2 , DR 3 ve DR 4 tayini
- Adacık hücre antikoru (Islet cell antibody-ICA), AntiGAD65 antikoru, insülin reseptör antikoru (IRA), anti-insülin antikoru (AIA) bakılması uygundur.

Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetlilerde insülin sekresyonu ve eksikliğinin fizyopatolojisi ile ilgili olası değişiklikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

A. İnsülin sekresyonundaki değişimler:

1. *Açlık hiperinsülinemisi*: Açlık hiperglisemisi Tip 2 diyabetlilerde gün boyunca insülin sekresyonunu uyarmaktadır. Bazal insülin sekresyonu artmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgu olmaktadır.

2. *1. Faz (erken) insülin sekresyonu*: Erken insülin yanıtının kaybolması Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu yanıtın kaybolması geç dönemde hiperglisemi ve hiperinsülinemiden de sorumludur.

3. *Pulsatil insülin sekresyonu*: Yapılan çalışmalarda normal kişilerde insülinin pulsatil sekrete edildiği ve bunun sürekli sekresyona göre daha etkin biyolojik aktivite oluşturduğu gösterilmiştir. Bunlar hızlı (5-10 dakikada bir) ve ultradien (90-120 dakikada bir) sekresyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde her iki formunda normal profilini kaybettiği, yeterli glisemik kontrol ile normale dönmese bile, iyileştiği bildirilmektedir.

B. İnsülin eksikliği:

1. *Beta hücre kitlesi*: Genellikle, beta hücre kitlesi % 80 oranında azaldığında klinik diyabetin ortaya çıktığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabet yaşı 5 yılın üzerinde olanlarda beta hücre kitlesinin %20-40 azaldığı ileri sürülmektedir.

2. *Glukoztoksisite*: Tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolün iyileşmesi ile insülin sekresyonunda iyileşme gözlenmesi, glukotoksisitenin patogenezinde en çok suçlanan faktörlerden biri olmasını sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda yüksek glukozlu ortamda beta hücrelerinde insülin gen transkripsiyonunun azaldığı ve sürenin uzunluğu ile orantılı olarak bu etkinin kalıcı olduğu gösterilmiştir (23).

3. *Lipotoksisite*: Plazma serbest yağ asitleri düzeylerinin uzun süre yüksek kalması Randle siklusunu aktive ederek insülin sekresyonunun azalmasına neden olur (24).

C. İnsülin Direnci:

İnsülin direncinde insülin hipersekresyonu ilk saptanan bozukluktur, bunu kısa bir süre sonra insülinin periferik etkisindeki azalma izlemektedir. Tip 2 diyabette iskelet kas dokusunda insülin reseptör kinaz aktivitesi ve glikojen sentez aktivitesi düşüklüğü nedeniyle insülinin etkinliği azalmaktadır (25).

Tip 2 Diyabetes Mellitusun Klinik Dönemleri

Tip 2 diyabette klinik dönemler bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı , Tip 2 diyabetes mellitus olarak özetlenebilir (22).

Açlık plazma glukoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında olmasına rağmen OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl nin altında bulunan hastalarda, açlık glisemi regülasyonunun bozukluğu söz konusudur. Bu grup hastalar açlık glisemi yüksekliği olarak sınıflandırılır ve genellikle BGT şekline dönüşür. BGT' li hastalarda OGTT de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-200 mg/dl arasındadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabetlilerde ise açlık hiperglisemisi ve postprandial hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma hepatik glukoz prodüksiyonunun baskılanamaması ve periferik kullanımın azalması neden olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde insülin direncinin artışı ve beta hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (22).

Klinik Özellikleri

Klinik semptomlar; insülin yetersizliği ve etkisinin kaybı ile ilgili metabolik değişikliklerdir. Hiperglisemiye bağlı olarak ozmotik diürezin olması ile poliüri, enüresiz, glukozüri ve su kaybı olurken, bu polidipsi ile kompanse edilmeye çalışılır. Hiperosmolar sıvının lensi etkilemesi ile geçici görme kaybı, bulanık görme olabilir. Katabolizmadaki artışa bağlı olarak adipöz doku kaybı ile kilo kaybı gelişir. Ketoasidozda anoreksi, kusma, dehidratasyon, kussmaul solunumu, nefesin aseton kokması, dolaşım kollapsı, stupor ve koma gelişir.

Hastaların bir kısmına da, cilt veya idrar yolu infeksiyonları veya genital kandidiazis nedeniyle kliniğe başvurduklarında tanı konmaktadır. Görme bozukluğu, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar ile de hastalar hekime başvurabilmektedir.

Tedavi

Diyabet tedavisinde amaç; kan glukozunu normale getirmek, hastanın yakınma ve bulgularını gidererek ve komplikasyonlarını önleyerek veya yavaşlatarak yaşam kalitesini artırmak, büyüme ve gelişmenin yolunda gitmesini sağlamak, gebelik ve fetus ile ilgili komplikasyonları önlemektir. Bu amaca ulaşmak için uygulanan yöntemler şunlardır:

1. Eğitim
2. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz
3. Oral antidiabetiklerle tedavi
4. İnsülin tedavisi

Eğitim: Joslin, eğitimin diyabet tedavisinin bir parçası değil, bizzat tedavisi olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin özellikleri, nedeni, yaşam biçimini nasıl şekillendireceği, nasıl besleneceği, nasıl aktivite göstereceği, kan glukozu ve komplikasyonlarının nasıl izleneceği ve hastalığın tedavi edilmesi ve edilmemesinin olası sonuçları konusunda hasta iyice bilgilendirilmelidir. Eğitim, hastanın kendisini daha iyi hissetmesini sağlar. Hastalığı hakkında bilgi sahibi olmak doğrudan kişinin ruhi durumunu düzeltirken, diğer taraftan eğitim sayesinde, metabolik kontrolün düzelmesinden dolayı emosyonel durumu da iyileştirebilir (26,27).

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz (TBT): Tip 2 diyabette TBT'nin amacı glisemi regülasyonu ile birlikte lipid ve kan basıncı düzeylerinin de kontrolünü sağlamaktır. Tip 2 diyabetik hastaların %75'i ideal ağırlığının üzerindedir ve tedavide öncelikli hedef hastanın ideal ağırlık sınırlarına ulaşmasıdır. Gerekli ağırlığın sağlanması ve devam ettirilmesi kalori kısıtlamanın yanı sıra, beslenme davranışlarının değiştirilmesini ve fiziki aktivitenin artırılmasını gerektirir. Hastalarda sağlanan belirgin kilo kaybı insülin direncinde de azalmaya neden olur. Egzersizin kan şekerini düşürmede kuvvetli bir etkisi olduğu uzun senelerden beri bilinmektedir.

Tip 2 Diyabetes Mellitusda egzersizin faydaları

- Egzersiz vücut hücrelerinin insüline duyarlılığını artırır.
- Karaciğer tarafından oluşturulan glukozu azaltır ve kan glukoz değerlerini normal seviyede tutar.
- Vücut yağını azaltır ve kas kitlesini artırır(Adele hücreleri yağ hücrelerinden daha çok glukoz kullanır).
- Kan basıncını düşürür.
- İskelet kasında GLUT4 seviyesini artırır. Kas GLUT4 seviyesinin artması glukoz geçirimini artırır (28,29).

Tip 2 Diyabetes Mellitusta egzersizin riskleri

- Ayak yaraları, bilhassa sinir tutulumu varsa kötüleşebilir veya yaralar oluşabilir.

- Koroner kalp hastalığı atakları olabilir.
- Diyabetes Mellituslu hastalarda egzersiz sırasında kan basıncı diyabetik olmayanlara göre daha çok yükselir.
- Göz, böbrek ve akciğer sorunları kötüleşebilir.

Oral antidiyabetik tedavi

Tip 2 diyabetli hastalarda hipergliseminin ve metabolik bozukluğun diyet ve egzersiz tedavileri ile kontrol altına alınamadığı durumlarda karbonhidrat metabolizmasını düzeltebilmek amacıyla çeşitli oral ajanlar kullanılır.

Tip 2 Diyabette kullanılan oral ajanlar.

- Sülfonilüreler,
- Biguanidler,
- Alfa-glikozidaz inhibitörleri,
- İnsülin sensitizerleri (thiazolidinedionlar),
- Non sülfonilüre insülin sekretagoları (glinidler),

Sülfonilüreler: Sülfonilüreler etkilerini insülin salınımını uyararak ve insülinin hedef hücrelerdeki etkisini düzelterek gösterirler. Sülfonilüre tedavisi ile glisemi ve metabolik durumda bir iyileşme olmazsa primer yetmezlik, başlangıçtaki tedaviye başladıktan yıllar sonra sülfonilürelerin etkisiz kalmasına sekonder yetmezlik denir (30,31).

Sülfonilürelerin Kullanımında Gelişen Sekonder Yetmezlik Nedenleri:

A.Hasta ile ilgili faktörler:

- Fazla gıda ve kilo alma
- Fiziksel aktivitenin olmaması
- Stres
- Enfeksiyonlar

B. Hastalık ile ilgili faktörler:

- Beta hücre fonksiyonunda azalma
- İnsülin direncinde artma

C. Tedavi ile ilgili faktörler:

- Uygun olmayan ilaç dozları
- Sülfonilürelere duyarlılığın kaybı

Sülfonilürelerin Kullanılmadığı Durumlar:

- Tip 1 Diyabetes Mellitus

- Diyabet koması
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahale
- Ağır enfeksiyon
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği

Biguanidler: Periferik glukoz uptake'ini artırır. Karaciğerde glukoneogenezisi azaltarak periferik dolaşıma, daha düşük miktarda glukoz çıkmasına neden olurlar.

Biguanidlerin Etkileri:

1. İştahı azaltır,
2. Barsaktan glukozun emilimini azaltır,
3. Hepatik glukoz yapımını azaltır,
4. Kas ve adipoz doku glukoz uptake'ini artırır,
5. GLUT-4 glukoz taşıyıcılarının transkripsiyonunu artırır(32).

Alfa-glikozidaz inhibitörleri: Alfa-glikozidaz enzimi ince barsak enterositlerinin fırçamsı kenarında bulunur. Akarbozlar bu enzimleri bloke ederek glukoz emilimini önlerler. Flatulans, diyare, abdominal ağrı, hepatik enzimlerde yükselme istenmeyen etkileridir.

Thiazolidinedionlar: Diyet ve egzersiz ile kontrol altına alınamayan Tip 2 DM'lilerde insülin direncini düzelterek etki eder.

Glinidler : Sülfonilüre olmayan insülin sekretogoglarıdır. Etkisi hızlı yarı ömrü kısadır. Böylece tokluk kan şekerlerini daha iyi kontrol eder. Hipoglisemi riski düşüktür (33).

İnsülin Tedavisi: İnsülin tedavisi, maksimal dozda oral antidiyabetik alınmasına rağmen, cevapsızlık durumlarında kullanılabileceği gibi, diyet ve egzersize cevap alınamayan, yeni tanı konmuş diyabetlilere de başlanabilir. Ayrıca, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde, miyokard infarktüsünde büyük cerrahi girişimlerde, enfeksiyonlarda ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi durumlarında da insülin tedavisine başlanmalıdır (34).

Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları:

Diyabetli hastalarda, hayatı tehdit edici diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperozmolar koma gibi akut komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Uzun dönemde morbidite ve erken mortaliteye sebep olan nefropati, nöropati, retinopati, gibi mikrovasküler kronik komplikasyonlar da gelişebilmektedir.

Diyabetik Nefropati: Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık rastlanan nedeni diyabettir. Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ında son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Tip 2 diyabetiklerde bu oran %5-10'dur (35).

Diyabetik nefropatinin fizyopatolojik gelişimi 5 evrede incelenir :

1. Glomerüler hiperfiltrasyon
2. Normoalbuminüri
3. Yerleşmekte olan (incipient) albüminüri
4. Açık nefropati
5. Son dönem böbrek yetmezliği

Diyabetik retinopati: Diyabetik retinopati gözle ilişkili en sık görülen komplikasyondur. Tam görme kaybı olan diyabetiklerin %85'inde körlük nedeni retinopatidir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM'de retinopatinin şiddeti,

- Diyabet süresi
- Glikozile hemoglobin düzeylerinin yüksekliği
- Yüksek kan basıncı
- Mikroalbuminüri gibi faktörlerle ilgilidir (36).

Diyabetik nöropati: Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu nöropatidir. 50 yaş üzerindeki tip 2 diyabetiklerin %50'sinde nöropati vardır. Diyabetik nöropati oluşumunda insülin eksikliği ve kronik hipergliseminin rolü olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, patogeneizde değişik faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlar; nonenzimatik glikasyon, nöral hipoksi-iskemi, myoinostol azalmasıdır.

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması:

1. Hızla düzelen nöropati
Hiperglisemik nöropati
2. Kalıcı simetrik polinöropati
Distal somatik sensorimotor nöropati
Otonom nöropati
Küçük lif tutulumu

3. Fokal/multifokal nöropati

Kranial

Torako-abdominal

Amiyotrofi

Miks tip

Fokal ekstremitte tutulumu

Diyabetik dislipidemi

Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları, insülin direnci veya tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde kardiyovasküler riski arttırmaktadır. İnsüline dirençli bireylerde lipid bozukluklarının en önemli özelliği yüksek TG düzeyleri ve düşük HDL-kolesterol düzeyleridir. Dislipideminin azalmış insülin duyarlılığı ile arasında nedensel bir ilişki olması muhtemeldir ve metabolik sendromun erken belirtilerinden biri olduğu kabul görmektedir. Buna göre, Amerikan Diyabet Birliği, dislipidemisi olan bireylerde (HDL kolesterol <35 mg/dL ve/veya TG düzeyi >250 mg/dL) altta yatan bir glukoz intoleransı olup olmadığının oral glukoz tolerans testi ile araştırılmasını önermektedir.(37)

Diyabetes mellitus, özellikle tip 2 diyabet, temel olarak erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak kardiyovasküler olaylar açısından belirgin bir risk artışı ile ilişkilidir. Bu durum bilinen majör koroner kalp hastalığı (KKH) risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamıştır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda KKH'nin iki ile üç kat arttığı ve tüm kardiyovasküler ölümlerin dörtte üçünden sorumlu olduğu bilinmektedir (38). Bu risk artışının teşhis anında da mevcut olması ve diyabetin KKH riski üzerinde daha fazla bir rölatif ağırlığının olması muhtemeldir (39). KKH gelişen hastalarda beraberinde diyabetin de olması prognozu çok daha kötüleştirmektedir ve diyabetlilerin ilk myokard infarktüsü (MI) sonrasında akut olarak ölmeleri daha büyük bir olasılıktır (40).

Tip 2 diyabette görülen dislipideminin merkezinde insülin direnci yer alır (41). İnsülin duyarlılığının varlığında, hormon-duyarlı lipoprotein lipazın inhibisyonunun azalması sonucunda, adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi akışı artar. Yağ asitleri karaciğerde VLDL'nin salgılanmasını ve üretimini uyarırlarken insülin direnci ve hiperinsülinemi de yağ asitlerini arttırır. VLDL'nin karaciğerden akışının artması postprandiyal dönemde de devam eder ve lipoprotein lipaz enzimi için şilomikronlarda taşınan eksojen olarak derivate edilmiş trigliseridlerle rekabete girer. Sonuçta trigliseridden zengin lipoproteinlerde birikme olur ve postprandiyal lipemi uzar (42).

Obezite

Vücut yağ oranının fazlalığı olarak tarif edilmektedir (43). Beyaz ırkta yağ oranının genç erkeklerde %25, genç kadınlarda %35 in üzerinde ve çocuklarda ise uzunluğa göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persantilin üzerinde bulunması şişmanlık olarak kabul edilmektedir (44). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), şişmanlık tanısında Beden Kitle İndeksi (BKİ)' nin kullanılmasını önermektedir. BKİ düzeyinin 30 kg/m²' nin üzerinde olması şişmanlık olarak kabul edilmektedir (45).

Şişmanlık tipleri; vücutta lokalize yağ toplanma biçimine göre ayrılır: yağ toplanması batın bölgesinde ise abdominal (android tip, elma tipi, santral) şişmanlık; buna karşılık, gluteus ve femur bölgesinde ise gluteofemoral (jinoid tip, armut tipi veya periferik) şişmanlık adı verilmektedir (46).

BKİ yüksekliği hemen hemen her zaman yağ kitlesi artışı demek değildir. Aşırı kas kitlesi bulunan sporcularda yüksek BKİ değerleri gözlenebilmektedir (47).

Bir çok ülkede insanların ortalama vücut ağırlığı ve obezite prevalansı giderek artmaktadır. Öyle ki DSÖ bu durumu "küresel obezite epidemisi" olarak görmektedir. Buna paralel olarak tip 2 diyabet sıklığı ve ona eşlik eden kardiyovasküler sorunların da artması, bizi toplumsal boyutta ciddi bir halk sağlığı sorunu ile karşı karşıya getirmiştir. Ancak epidemi söz konusu olduğunda çevresel etmenlerin rolü daha bir önem kazanmaktadır. Bu durum, aşırı beslenme ve hareketsizlik ile birlikte obezite epidemisini gündeme getirmiştir (48).

Özellikle TEKHARF ve TURDEP (Türkiye'de Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi) çalışmalarından elde edilen veriler, geçtiğimiz 25 yıl içinde Türkiye'de obezite prevalansının dünyadaki eğilime paralel biçimde önemli ölçüde artış kaydettiğini göstermiştir (49,50).

Obeziteyi Etkileyen Faktörler (44,51)

1. Demografik faktörler

a.Yaş: Her iki cinsiyette de 6.-7. dekada kadar obezite prevalansı artar.

b.Cinsiyet: Kadınlarda obezite prevalansı erkeklere göre, özellikle 50'li yaşlardan itibaren daha yüksektir.

c.Etnik köken: Çeşitli etnik gruplar arasında genellikle tam olarak açıklanamayan büyük bir değişiklik söz konusudur.

2. Sosyokültürel faktörler

a.Eğitim düzeyi ve gelir durumu: Endüstrileşmiş toplumlarda obezite sıklığı genel eğitim düzeyi ve kişi başına düşen milli geliri daha düşük olan toplumlardakine göre daha yüksektir.

b.Medeni durum: Evlilik sonrası dönemde genellikle obezite daha sık görülür.

3. Biyolojik faktörler

a.Doğurganlık: Literatürdeki bazı çalışmalarda BKİ'nin gebelik sayısı ile paralel olarak artış gösterdiği bildirilmişse de bu artışın yaşlanma ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bununla beraber, yakın zamanlı çalışmalarda vücut ağırlığı artışının her bir doğum için 1 kg civarında olduğu ileri sürülmüştür.

4. Alışkanlıkla ilgili faktörler

a.Beslenme: Pozitif enerji dengesinin gelişmesinde beslenmenin çok önemli rolü olduğu sanılmaktadır. Fazla yağ alımının obezite prevalansı artışı ile ilişkili olduğu düşünülmekle beraber, epidemiyolojik verilerin belirlenmesinde eksiklikler veya ön yargılar yanlış yorumlara yol açabilir.

b.Sigara: Sigara alışkanlığı vücut ağırlığını azaltmakta ve sigaranın bırakılması kilo alımına sebep olmaktadır. Bununla beraber, bu konuda toplumlar arasında geniş bir değişkenlik görülmektedir.

c.Alkol: Çoğu toplumlarda orta dereceli alkol tüketimi ile BKİ artışı arasında bir ilişki söz konusudur.

d.Fiziksel aktivite: Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürdürenlerde vücut ağırlığı aktif olanlardan daha fazladır.

Türkiyede obezite prevalansı

1.İstanbul obezite çalışması (52).

Bu çalışmada 1976-1986 yılları, arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi obezite polikliniğinde izlenmiş, 2400 obez bireyin klinik ve laboratuvar özellikleri irdelenmiştir. İdeal vücut ağırlığının %110'unun aşılması obezite olarak tanımlanmıştır.

Tanımlanan populasyonun %86,1'i kadın, %13,9'u erkektir. Populasyonun %50,8'i kentsel, %49,2'si kırsal kesimden gelmektedir. Kadınların yaklaşık yarısı 31-50, %40 civarı 16-30 yaş grubuna mensuptur. Erkeklerde ise yaş grupları

dağılımı çok farklı bulunmamıştır. Kadınların 2/3'ü ev kadınıdır ve ancak %20 kadarı fiziksel aktif işlerde çalışmaktadır. Erkekler de ise bu oran %60 civarında bulunmuştur. Kadınların %87'si ilk veya orta öğretim, %13 kadarı üniversite mezunudur. Erkeklerin ise 2/3'ü ilk-orta öğretim, 1/3'ü üniversite düzeyinde öğretim görmüştür. Populasyonun yaklaşık %40'ında ebeveynlerden biri obez, %20'sinde ise anne veya babadan birisi diyabetlidir. OGTT yapılan 1296 obez bireyden %13,8'inde diyabet, %3 kadarında bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tesbit edilmiş. Buna karşılık kan basıncı ölçülen 1801 kişiden %30,7'inde hipertansiyon saptanmıştır. Eğitim düzeyi tedavi başarısını olumlu düzeyde etkilemiştir.

2. TEKHARF Çalışması (53): Türk erişkin toplumunda koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesinin belirlenmesi ve obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörleri prevalansının araştırılması amacıyla 1990 yılında başlatılan bu çalışmada 893 erkek ve 912 kadında 8 yıllık BKİ değişimi, ayrıca 1099 kişide bel çevresi ve bel/kalça oranı (B/K)'nın 3 yıllık değişimleri incelenmiştir.

Erkeklerde 1990 yılında ortalama $24,9 \text{ kg/m}^2$ olan BKİ, 1995 yılında $25,9$ ve 1998'de $26,5 \text{ kg/m}^2$ 'ye yükselmiştir. Erkeklerin 8 yıl yaşlanmasının $0,44 \text{ kg/m}^2$ artışa yol açacağı ön görüldüğüne göre, yaşlanmadan soyutlanan net BKİ artışı 8 yılda $1,22 \text{ kg/m}^2$ dir. Kadınlarda ise 1990 yılında ortalama $26,8 \text{ kg/m}^2$ olan BKİ, 1995 yılında $27,9$ ve 1998 de ise $28,75 \text{ kg/m}^2$ 'ye yükselmiştir. Kadınların 8 yıl yaşlanmasının $0,85 \text{ kg/m}^2$ artışa yol açacağı ön görüldüğüne göre, yaşlanmadan soyutlanan net BKİ artışı 8 yılda $1,12 \text{ kg/m}^2$ dir. Bel çevresi 1995'ten 1998'e erkeklerde $1,2 \text{ cm}$ (net $0,79 \text{ cm}$), kadınlarda ise $1,7 \text{ cm}$ (net $0,7 \text{ cm}$) genişlemiştir. BKİ'nda 1995'ten 1998'e erkeklerde $0,008$ 'lik, kadınlarda ise $0,0135$ 'lik net artış olmuştur. Obezite ($\text{BKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$) prevalansı 1990 yılında erkeklerde %9, kadınlarda %24 iken bu oran 1998 yılında erkeklerde %18,7, kadınlarda ise %38,8'ye yükselmiştir. Bu çalışma ile Türkiye'de obezitenin 8 yılda kadınlarda %30, erkeklerde ise %65 oranında artış gösterdiği ortaya konmuştur.

3. TURDEP Çalışması (54,55,56)

TURDEP araştırması ülkemizde uluslararası standartlarda yapılmış, en geniş çalışma özelliğini taşımaktadır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Bilim Dalı, Sağlık Bakanlığı ve Devlet İstatistik Enstitüsü tarafından DSÖ gözleminde gerçekleştirilen bu çalışmada 15 ilin kura ile belirlenen 270 mahalle ve

270 köyünden random olarak seçilmiş 24788 (K: 13708=%55,3, E: 11080=%44,7) erişkin (20+ yaş) bireyde obezite prevalansı araştırılmış, ayrıca yaşam tarzı, kardiyovasküler risk ve hastalıklar, hipertansiyon, diyabet ve IGT ile obezite arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanan obezite sıklığı ülke genelinde %22,3 bulunmuştur. Prevalans kadınlarda erkeklerden (kadın $< \%29,9$, erkek $\%12,9$, $p<0,001$), kentsel alanda yaşayanlarda kırsaldaki gruptan (kentsel $\%23,8$, kırsal $\%19,6$, $p<0,001$) daha yüksektir. Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında; obezite prevalansı Doğu Anadolu' da ($\%17,2$) en düşük ve İç Anadolu' da en yüksek ($\%25,0$) olmak üzere, Güney'de $\%24$, Kuzey'de $\%23,5$ ve Batı'da $\%21,6$ bulunmuştur.İller bazında obezite prevalansı en düşük $\%16,1$ ile Erzurum'da, en yüksek prevalans ise $\%28,7$ ile Samsun'da görülmüştür. Obezite sıklığının Samsun, Gaziantep, Konya, Ankara ve İstanbul'da $\%25$ 'in üzerinde, buna karşılık Erzurum, Diyarbakır, Denizli, Bursa ve Malatya'da $\%20$ 'nin altında olduğu, ayrıca Trabzon, Eskişehir, Antalya, İzmir ve Adana'da ise $\%20-25$ arasında bulunduğu saptanmıştır.Tüm yerleşim birimleri ve coğrafi bölgelerde kadınlarda prevalans erkeklerden daha yüksektir.

Genel olarak yaşlanma ile obezite sıklığının arttığı, 55-59 yaş grubunda en yüksek ($\%34,8$) olmak üzere, orta (40-65) yaş grubunda çalışma kapsamındaki bireylerin $\%30$ 'unun obez olduğu saptanmıştır. Aktif meslek gruplarında obezite daha seyrek iken emekli ve ev hanımlarında prevalans artmıştır (sırası ile $\%17,3$ ve $\%30,7$, $p<0,0001$). Eğitim düzeyi düşük (okur-yazar olmayanlar $\%33,4$, yüksek okul mezunları $\%10,0$, $p<0,0001$) ve dar gelirli gruplarda (asgari ücretin altı $\%22,6$, yüksek gelirli $\%15,5$, $p<0,0001$) obezite sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Obezite sıklığı sigara ve alkol kullananlarda, kullanmayanlara oranla daha yüksektir ($p<0,0001$). İskemik kalp hastalığı, ailede bilinen diyabet ve bilinen hipertansiyon anemnezi veren bireylerde, bu özellikleri bulunmayanlara kıyasla prevalans artmıştır ($p<0,0001$).Bel çevresi (kadın $>88\text{cm}$, erkek $>102\text{cm}$) baz alındığında, santral tip obezite sıklığı $\%34,9$ 'dur (kadın $\%49,2$, erkek $\%17,2$,

$p < 0,0001$). Kentsel alanda yaşayanlarda santral tip obezite prevalansı kırsalda yaşayanlara göre daha yüksektir (kentsel %36,5, kırsal %32,3, $p < 0,0001$).

Türk toplumunun fazla kilolu eğiliminde olduğu görülmektedir (49,50,57). Kadınlardaki ortalama BKİ obezite sınırına yaklaşmıştır. Diğer taraftan erkeklerde de obezite prevalansının giderek arttığı göz ardı edilmemelidir. Geçtiğimiz çeyrek yüzyıl içinde büyük kentlere göçün hızlanması, hızlı beslenme kültürü ile birlikte sedanter yaşam biçiminin benimsenmesi ülkemizde obezite sıklığının artmasına yol açmıştır. Diğer taraftan tarımsal üretimin önemini kaybetmesi, üretimin azalması ve tarım yöntemlerinin değişmesi nedeniyle kırsal kesimde de obezite profili hızla değişmeye başlamıştır. Bu konuda gerekli önlemler alınmadığı takdirde, tarım toplumundan sanayi toplumuna geçiş sürecinin hızlanması ile birlikte önümüzdeki çeyrek yüzyıl içinde obezitenin epidemik boyutlara varacağı kaçınılmaz görünmektedir.

İştah regülasyonu ve enerji dengesi

Enerji depoları ve vücut ağırlığının dengede tutulması memelilerde sıkı kontrol altındadır. Normal şartlar altında, enerji alımı ve harcanması denge halindedir. Fizyolojik kontrollere rağmen artmış mortalite ve morbiditeye sebep olan şişmanlık tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur (58). Şişmanlık, enerji alımı ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklandığından, şişmanlığın patofizyolojisinin temelinde iştah regülasyonu ve enerji dengesi yatmaktadır.

Vücutta enerji birincil olarak yüksek kalorik dansitesi ve hidrofobik özelliği sebebiyle trigliserid olarak depolanmaktadır. Yağ dokusundaki trigliseridin miktarı enerji alımı ve enerji harcanmasının net sonucudur. Örneğin günlük enerji alımı bir yıl süreyle %2'yi aşarsa yıl sonunda net sonuç 18000 kcal veya yaklaşık 2,3 kg alım ile sonuçlanır (59).

Besin alımında santral sinir sisteminin rolü

Açlık-tokluk hissinin sağlanması, enerji tüketim hızının belirlenmesi ve enerji depolarının kullanımını sağlayan hormonların salgılanması ile santral sinir sistemi, besin alımında önemli bir rol üstlenmektedir. Santral sinir sistemi içinde hipotalamus enerji metabolizmasında en önemli role sahip bölgedir. Ventromedial hipotalamik nukleusların

hasarlanması çok yeme ve obeziteye sebep olmaktadır (60). Lateral hipotalamustaki nöronların uyarılması ise iştahı arttırmaktadır (61).

Enerji Dengesinde Rol Alan Hipotalamik Nörotransmitter ve Nöropeptidler

Beslenmede rol oynayan hipotalamik peptidler uyarıcı ve inhibe edici peptidler olmak üzere 2 gruba ayrılabilirler:

1.İştah uyarıcı hipotalamik peptidler: Besin alımını uyaran ve besin depolarının korunmasını sağlayan en önemli peptid nöropeptid Y'dir (NPY). NPY kuvvetli bir santral uyarıcıdır. NPY ekspresyonunu, insülin ve glukokortikoidler artırırken, leptin ve östrojen baskılar (62,63)

2.İştahı baskılayıcı hipotalamik peptidler: NPY karşısında çalışan ve iştah baskılayan hipotalamik peptidler ise; kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), MSH (melanin uyarıcı hormon), glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1) ve kokain amfetamin benzeri transkript (CART)'tir.

Doğunluk hissi oluşturan kısa etkili faktörler

Enterik hormonlar, alınan besinlerin sindirilmesi yanında, beyine doğunluk uyarılarını da göndermektedirler. Öğün miktarı, glukagon, bombesin ve somatostatinin, periferal verilmelerinden sonra azalmaktadır, fakat gastrointestinal hormonlar içinde besin alımına en etkili hormon kolesistokinindir (64).

Leptin

Yağ dokusu ve santral sinir sistemi arasındaki sinyalizasyonu sağlaması, gıda alımı ve enerji harcamasındaki rolü nedeniyle leptin büyük ilgi uyandırmıştır. Gıda alımını azaltarak kilo almayı sınırladığı ve plazma düzeylerinin vücut yağ dokusu ile paralel bir değişiklik gösterdiği saptanmıştır (65). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar leptinin insanlarda bir antiobezite ve doğunluk hormonu (satiety) olmadığını göstermiştir (66,67). Son yıllardaki görüş leptinin vücut yağı rezervlerini korumak için adaptif değişiklikler yapan bir hormon olduğu şeklindedir. Leptinin gıda alımı ve enerji üzerindeki bu etkilerinden başka birçok fizyolojik olayda (reproduktif sistem, angiogenezis, hematopoezis, immün sistem, lipid metabolizması, insülin etkisi, over fonksiyonu, sempatik aktivasyon, gastrointestinal fonksiyon, beyin gelişimi, kemik metabolizması) rol oynadığı gösterilmiştir (68,69).

Dışarıdan yüksek dozda leptin verilerek leptin rezistansının yenilmesi ve obezite tedavisinde kullanılması bir alternatif tedavi seçeneğidir. Ancak alınan ilk sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır (70).

Leptinin salgılanması, reseptörleri ve etki mekanizması:

Leptin başlıca beyaz yağ dokusundan salgılanır. Plazma düzeyi BKİ, özellikle vücut yağ oranı ile büyük korelasyon gösterir ve adipoz dokuda depo edilen enerjiyi yansıtır. Vücut yağ miktarı leptinin plazmadaki %50-60'ından sorumlu iken diğer faktörler örneğin yaş, cinsiyet, diurnal varyasyon, hormonlar (başlıca insülin) ve sitokinler (başlıca TNF-alfa) de plazma düzeyleri üzerinde etkilidir (70).

Leptinin yağ dokusundan sekresyonunun nasıl düzenlendiği yeteri kadar bilinmemektedir. İnsülin leptin sekresyonunu stimüle eder. Ancak insanlarda insülinin leptin sekresyonuna direkt akut etkisi yoktur. Yine leptin plazma konsantrasyonları yemek öncesi ve sonrası önemli bir değişikliğe uğramaz. Yani bir doyumluk hormonu değildir. Ancak yağ dokusu arttıkça plazma leptin düzeyleri artar. Açlıkta ise plazma düzeyleri azalır. Leptin kemik iliğindeki adipoz hücrelerden de salgılanır. Leptin yağ dokusundan başka insan plesantasından, mideden ve meme dokusu epitel hücrelerinden salgılanmaktadır (66).

Kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve erkeklerde testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesi bu seks farklılığının nedenleri olarak düşünülmektedir. Yarı ömrü 25 dakikadır ve obezlerde yarı ömrü değişmez.

Leptin sekresyonu menstrual siklus süresince değişikliğe uğrar. Folliküler fazda düşük iken ovulasyonda pik yapar ve luteal faz boyunca yüksek seyreder ve menstruasyonun başlamasıyla birden plazma düzeyleri düşer.

Leptin dolaşımında total ve serbest olarak bulunur. Leptin bağlayan protein veya proteinler tam olarak karakterize edilememiş olsalar da dolaşımında bulunan leptin reseptörünün leptin bağladığı gösterilmiştir.

Leptin sekresyonu sirkadiyen değişiklik gösterir. Sabahleyin en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 1.00-4.00 arası pik yapar. Plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeyiyle tersine bir varyasyon

gösterir (71). Yani ACTH ve kortizol ile negatif bir korelasyon halindedir. Gece ise LH (luteinizan hormon) pulsasyonlarıyla senkronize bir salınımı vardır (72).

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu leptin sekresyonunu azaltır. O nedenle feokromasitomada düşük plazma seviyeleri vardır ve soğuğa maruz kalınca plazma düzeyleri azalır.

Leptin sekresyonu ayrıca pulsatil bir karakter gösterir. Günde 30 pulsasyon yaptığı saptanmış olup her puls 48 dakika sürer. Puls amplitüdü obezlerde zayıflara göre daha fazladır.

Obezitenin Genetik Etyopatogenezi

Obezite multifaktöriyel bir hastalık olup hem genetik hem de çevresel komponentleri vardır. Çalışmalar obezitede genetik katkının %25-40 oranında olduğunu göstermiştir. Anne ve babası obez olan çocukların %25'i obezdir. %25-35 obez olgunun ise ailesi normaldir. Obez bir kişinin çocuklarının obez olma olasılığı obez olmayan bir kişiye göre 2-3 kat daha fazladır.

Obezite ve Komplikasyonları

Kilo fazlalığı olan kişilerde herhangi bir semptom saptanmazken morbid obezlerde bir çok sisteme ait bulgular ile birlikte belirgin mortalite artışı vardır.

Obezite toplumsal, psikolojik, sosyal ve tıbbi sorunlara neden olabilen bir hastalıktır. Obeziteye yönelik sağlık harcamaları toplumların gelişme çabalarını etkileyebilecek boyutlara çıkabilmektedir. 25-34 yaşları arasındaki morbid obezitesi olan erkek hastalarda mortalite oranı obez olmayanlardan 12 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Kadınlardaki mortalite oranı da bu orana benzerdir. Vücut yağ dağılımı, obezitenin derecesi ve sedanter yaşam biçimi gibi faktörler obezlerde mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerdir (73,74).

1.Kardiyovasküler hastalıklar

Obezite ile ilişkili mortalitenin çoğu aşırı yağ dağılımının miyokard fonksiyonu ve perfüzyonu üzerindeki negatif etkisine bağlıdır. Obezite ve kalp hastalığı arasındaki ilişki hakkındaki bilgi hipertansiyon veya kardiyak hastalık için klinik kanıtı olmayan konjestif kalp hastalığından ölmüş masif obez hastaların otopsi çalışmalarından elde edilmiştir. Obezitede kardiyak debi, kardiyak indeks ve sol ventriküler vurum iş yükünü etkileyen majör hemodinamik değişiklikler oluşur; bu artmış kardiyak debiyi metabolizmayı desteklemek için kan akımının artmasını gerektiren total vücut yağındaki majör bir artış belirler. Dinlenme sırasında her 100 g yağ dokusunun perfüzyonu için

kan akımında 2-3 mL/dakikalık bir artış gerekir; 100 kg yağı olan bir hastada bu kan akımında 3 L/dakikalık bir artış gerektirecektir. Artmış iş yükü ventriküler kitlede artışa ve perfüzyon ve metabolik gereksinim arasında önemli bir dengesizliğe zemin hazırlayan hipertrofiye yol açar (75). Bu gözlemlerin ışığında obezite, kalp düzeylerinde miyokardı ve koroner damarları aşırı kilolu insanlarda genellikle bulunan klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik hasara daha yatkın kılan yapısal değişiklikleri belirler.

Şüphesiz obezitenin negatif etkileri yağ dağılımı ile yakından bağlantılı görünmektedir. Santral yağ dağılımı bu sendromla ilişkili insülin direnci ve metabolik anormallikler durumu ile yakından bağlantılıdır; tüm bunlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKVH) için güçlü risk faktörlerini temsil eder (76). Yine de obezite yağ dağılımından bağımsız olarak AVKH'na zemin hazırlayan diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir (77).

AKVH kilo, BKİ veya santral yağ birikimi ölçümleri ile belirlenen adipozite ile yakından ilişkilidir. Bu ilişkiye kısmen obezite ile ayrılan diğer risk faktörleri aracılık eder kısmen de obezitenin kendisi aracılık eder. Obezite ve AKVH arasındaki ilişki hem koroner arter hastalığı (KVAH) hem de inme için uyumlu görünmektedir fakat periferik arter hastalığı için bu ilişki şüphelidir.

Obezitenin AKVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen obez kişilerde genellikle hipertansiyon, lipid anormallikleri ve tip 2 diyabet gibi çok iyi bilinen koroner risk faktörleri vardır. Temel olarak erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda gözlenen abdominal yağ birikimi iskemik kalp hastalığı ile yalnızca bağımsız olarak ilişkili olmayıp ayrıca ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin, kendisi de aynı şekilde artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olan insülin direncinin varlığı ile belirlendiği klinik bir durumdur (78). Tüm bu risk faktörlerinin klinik olarak bir araya gelmesine "metabolik sendrom ya da sendrom X" adı verilir.

Obez insanlar yalnızca klasik risk faktörlerine sahip olmayıp ayrıca endotel fonksiyonunda değişim ve uygunsuz sitokin üretimi gibi yeni risk faktörlerini de aşırı düzeyde barındırırlar; bu yeni risk faktörlerinin AKVH'nın gelişimi ve progresyonunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

a.Lipid Anormallikleri

Lipid ve lipoprotein anormallikleri obez hastalarda sık görülür. Popülasyon çalışmaları vücut ağırlığı ve plazma lipoprotein düzeyleri arasında lineer bir ilişki gösterir (79). 20-50 yaş arasında her iki cinsiyetten hastalarda vücut ağırlığı, trigliserid ve kolesterol konsantrasyonları arasında doğrusal bir ilişki vardır. 50 yaşından büyük

kişilerde bu ilişki artık gözlenmez (80). Ayrıca vücut ağırlığı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü arasında ters bir ilişki vardır; bu karşılıklı ilişki her yaşta ve her iki cinsiyette gözlenir. HDL kolesterolündeki azalma aşırı kilolu hastalardaki tutarlı bir bulgudur (81). Diğer yandan hipertrigliseridemili ve HDL kolesterolü azalmış hastaların çoğu aşırı kiloludur.

Vücut ağırlığı ve lipid anormallikleri arasındaki ilişki zayıftır ve yalnızca uzun dönemli prospektif çalışmalarda fark edilebilir düzeydedir. Bu görüşü obez insanlarda baskın plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik olmaksızın çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) hem üretimi hem de klirensinde artış olduğunu gösteren kinetik çalışmalarla da desteklemektedir (82).

Obez hastalarda VLDL'nin hepatik sentezi artar. Bununla birlikte bu lipoproteinlerin önemli bir bölümü dolaşımdan LDL'ye dönüştürülmeden atılır; LDL obez olmayan kişilerde daha hızlı atılır (83). Obez kişilerde HDL kolesterolünün azalması kısmen trigliseridden-zengin lipoproteinler kitlesinin artması ile belirlenir (84).

Çok daha yakın bir zamanda, lipoprotein anormalliklerinin, subkutan adipoziteden çok visseral adipozitede daha belirgin olduğu gösterilmiştir (85). Abdominal obezitede lipoprotein anormallikleri ve özellikle de artmış LDL-HDL oranı AKVH için riskin kantitatif ölçümünde sıklıkla kullanılan daha iyi bir göstergedir (86).

Obezite ve özellikle abdominal obezite lipid ve lipoprotein anormallikleri ile ilişkilidir; yalnızca açlıkta değil ayrıca postprandiyal durumda da visseral obeziteli hastalarda postprandiyal serbest yağ asidi (FFA) yanıtı abartılıdır. Bu abdominal yağ dağılımının postprandiyal durumda FFA metabolizmasını değiştirerek hem açlık hem de postprandiyal hipertrigliseridemisine katkıda bulunuyor olabilir (83).

Obezitenin FFA metabolizması üzerindeki negatif etkisi farklı bileşenler tarafından belirleniyor görünmektedir. İlk olarak, insülinin antilipolitik etkisi azalmış görünmektedir ve bu FFA'nın karaciğere geçişini artırmaktadır. İkincisi, visseral olarak obez kadınlarda azalmış heparin-sonrası lipoprotein lipaz aktivitesi gözlenmiştir. Visseral olarak obez olan hastalarda küçük trigliseridden-zengin lipoproteinleri işleyen hepatik lipazda aktivitenin arttığı gözlenmiştir (87). Bu LDL ve HDL'nin trigliseridlerle zenginleşmesine yol açar oysa VLDL kolesterol esterleri ile dolar. Bu proses, indirgenmiş bir HDL kolesterolü olan küçük yoğun LDL düzeylerinin artmasına yol açan plazma lipid transfer proteinlerinin etkisinden kaynaklanır (88,89).

Açlıktaki hipertrigliseridemi visseral obezitenin sık görülen bir özelliğidir (90,91). Bu metabolik değişim karaciğere FFA akımının artmasının bir sonucudur. Bir

çok çalışma obez kişilerde subkutan yağdaki katekolaminlerin lipolitik etkisinin azaldığını göstermiştir. Bu defekte beta2-adrenoseptörlerin ekspresyonu ve fonksiyonunun azalması, alfa2-adrenoseptörlerin antilipolitik etkisinin artması ve siklik AMP'nin lipolizi aktive etme yeterliliğinin bozulması neden olur (92). Aksine viseral adipositler, beta2-adrenoseptörlerin artmış lipolitik aktivitesine ve alfa2-adrenoseptörlerin azalmış antilipolitik aktivitesine bağlı olarak katekolaminlere karşı lipolitik yanıtta bir artış gösterir. Ayrıca viseral adipositler insülin tarafından zayıf düzeyde inhibe edilen uygunsuz olarak artmış bir lipolitik aktivite gösterir. Bu metabolik anormallik, substratların daha yüksek oranda esterifikasyonuna, apolipoprotein B'nin yıkımının azalmasına, VLDL partiküllerinin sentez ve sekresyonunda bir artışa yol açacak şekilde FFA düzeylerinin hem periferik hem de portal sirkülasyonda artmasına neden olur (82).

Abdominal obezitede, hipertrigliseridemi ve oksidasyona daha duyarlı olan LDL'ler arasındaki ilişki kardiyovasküler risk açısından daha güçlü bir kümeleşme gibi görünmektedir. Bununla birlikte bu kümeleşme düzeltilmeye yatkındır çünkü kilo kaybının LDL'nin psiko-kimyasal özelliklerini normalleştirdiği gösterilmiştir. Kalorisi düşük bir diyet ve hafif kilo azaltması birkaç hafta içinde trigliserid konsantrasyonlarında önemli bir azalmayı indüklemektedir (93). Bununla birlikte total kolesterol ve LDL kolesterolde azalma ve HDL kolesterolde artış sağlamak için daha uzun bir dönem gereklidir. Kilo kaybı diyet ve fizik egzersiz kombinasyonu ile sağlandığı zaman lipid profilindeki düzelme daha tutarlı ve stabil oluyor gibi görünmektedir (94).

b.Hipertansiyon

Obezite ile hipertansiyon arasındaki ilişki bir çok çalışmada ve özellikle Framingham Çalışması ve Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Takibinde kapsamlı olarak kanıtlarıyla ortaya konmuştur (95-98).

Genel olarak obezite ve hipertansiyonun her ikisi de AKVH'nın göstergeleridir, obez insanlar hipertansiyona daha yatkındırlar ve çoğu hipertansif hasta obezdir. Obezite ve kilo artışı obezitenin başlangıç yaşından bağımsız olarak hipertansiyonun habercileridir; ayrıca kilo kaybı kan basıncında bir azalma ile de ilişkilidir (99). Henüz obezite ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin patofizyolojisi tam olarak açığa kavuşturulmamıştır.

Obezite intravasküler hacim artışı ile karakterizedir ve intravasküler hacim artışı bu kişilerde hipertansiyonu belirleyen en önemli faktör gibi görünmektedir. Hemodinamik bir bakış açısından obezitede kan basıncını artırıcı bir natriürezin

yeniden oluşumu vardır; kan basıncının yükselmesine rağmen genişlemiş bir ekstrasvasküler hacmin sürmesi gibi. Bu şu anlama gelir; tübüler renal reabsorbsiyonda bir artış olmalıdır (100). Bazı çalışmalar hiperinsülineminin önemli bir rolü olduğunu iddia etmişlerdir. Aşırı düzeyde yükselmiş insülin renal tübüler reabsorbsiyonu zorlayan etkenleri içinde önemli bir yeri olan medüller vazokonstrüksiyonu indükler (101). Hiperinsülinemi ayrıca sempatik sinir sistemini de stimüle eder (SSS). Bu etki sodyum reabsorbsiyonunu daha da artıran derin medüller kan damarlarının vazokonstrüksiyonunu artırır (93,102). İnsülin plazma noradrenalin (norepinefrin) konsantrasyonunu ve kaslardan noradrenalin çıkışını doza-bağımlı olarak belirler. Obez hastalarda ayrıca noradrenaline karşı kan basıncını artırıcı yanıt abartılıdır, kan basıncını artırıcı etkinin eşik değeri azalmıştır ve noradrenalin klirensi azalmıştır (103). İnsülin direnci durumunda insülinin vazodilatatör etkisi zayıflar ve bu fenomen insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Hiperinsülinemi sodyum/hidrojen karşılıklı transportunu stimüle eder. Bu sodyum ve kalsiyumun intraselüler birikimine yol açar ve bu da vasküler düz kas hücrelerinin noradrenalin ve anjiyotensinin hipertansif etkisine duyarlılığını artırır (104).

Obez hastalarda kronik hiperinsülinemi ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uygunsuz bir aktivasyonuna ve atrial natriüretik peptidin fonksiyonunda bir değişikliğe yol açabilir (105).

İnsülinin ayrıca intraselüler kalsiyumu artırabilme yeteneği de vardır, intraselüler kalsiyum (Ca)'un regülasyonu obezite, insülin direnci, hipertansiyonda anahtar bir rol oynar ve Ca regülasyon bozukluğu bu üç durumu birbirine bağlayan bir faktör olabilir (106). Obezite gibi bir insülin direnci durumunda da Ca'da insülin-aracılı azalma oluşmaz; bu durumda vasküler direncin artmasına yol açar.

İnsülinin hipertansiyonun etiyolojisindeki baskın etkisi yanında diğer faktörler de obez hastalarda gözlenen kan basıncı artışına aracılık edebilir. Steroidler de obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkide rol oynar. Çünkü bu hormonlar yağ dağılımını ve obezite tipini belirleyebilirler (107,108). Kısa süre önce santral obezitenin "omentumun Cushing hastalığı" nı yansıtıyor olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Glukokortikoidler yalnızca adipoz stromal hücrelerinin farklılaşmasını regüle etmekle kalmayıp ayrıca adipositlerin fonksiyonunu da etkilerler. Aslında omentumdaki adipoz stromal hücreler 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz ekspresyonu aracılığı ile aktif kortizol üretebilirler (109). İn vivo olarak bu gibi bir mekanizma kan damarlarının glukokortikoidlere sürekli olarak maruz kalmasını garanti altına alır, yani obeziteye-bağlı hipertansiyonu şiddetlendirir. Ayrıca abdominal yağ birikimi görülen kadınlarda

gözlenen androjen fazlalığı ve testosteronu azalmış erkeklerdeki strese karşı kortizol yanıtındaki artış hipertansiyon gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (110).

Yani obez kişilerde hem kan hacmi hem de kardiyak debi artar. Fakat periferik vasküler direnç azalmaktan ziyade normaldir. Bu beklenmeyen normal periferik direnci muhtemelen artmış adrenerjik tonus belirler. (Değişmiş endotel fonksiyonu, renin-anjiyotensin sistemlerinin aktivasyonu ve olasılıkla güçlü bir vazokonstriktör olduğu gösterilmiş olan artmış nöropeptid Y (NPY) düzeyleri.)

Tüm bu nörohumoral ve hemodinamik değişiklikler ve ayrıca kan basıncı düzeyleri kilo kaybından sonra önemli düzeyde düzelir. Bu bulgu bunların hepsinin obezitedeki hipertansiyonun gelişimi ve progresyonundaki önemli bir rol oynamaktadır (111-113).

c. Hemostatik ve Endotel Faktörler

Obezite koagülatif ve fibrinolitik proseslerde yer alan bir çok faktörün konsantrasyonu ve aktivitesini değiştirerek tromboza zemin hazırlar. Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında yakın ve bağımsız bir korelasyon gözlenmiştir (114,115). Fibrinojenin bel-kalça oranı ile ve diğer metabolik sendrom bileşenleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış fibrinojen düzeyleri AKVH için bağımsız bir risk faktörüdür ve obez hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalite prevalansını kısmen açıklayabilir. Faktör VII, von Willebrand ve BMI arasında pozitif bir ilişkinin varlığı da gösterilmiştir (116). Çelişkili olarak antitrombin III'ün aktivitesinde hiçbir değişiklik gözlenmezken protein C düzeylerinin arttığı görülür.

Genellikle insülin direnci durumlarında ve aşırı kilolu hastalarda gözlenen fibrinolizdeki bir defektin aterosklerotik lezyonların gelişimi ve progresyonunda önemli bir basamak olduğu iddia edilmektedir. Bu hipotez plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 antijeninin düzeylerinin arttığını ve doku plazminojen aktivatörünün (tPA) düzeylerinin azaldığını gösteren bulguyla desteklenmiştir (117,118).

Ayrıca trombosit fonksiyonunun insülin direnci varlığında bozukluğu gösterilmiştir (119). Bu metabolik ortamda siklik nükleotidler üzerindeki değişmiş insülin etkisi azalır; bu durum içeri doğru kalsiyum akışında artışa, trombosit agregasyonunda artışa ve bu yolla trombotik riskte bir artışa yol açar (120).

Bir bütün olarak bu veriler, total yağ kitlesinin yalnızca bir insülin direnci durumunu indüklemekle kalmayıp ayrıca kan damarlarında aterosklerotik hasarın gelişimi ve progresyonunu da güçlendirebilen düşük düzeyde kronik bir enflamatuar durumu da teşvik ettiği şeklindeki hipotezi desteklemektedir.

Steinberg ve çalışma arkadaşları obez hastalarda insülin direncinin derecesi ile yakınan ilişkili olarak insülin hemodinamik yanıtında bir azalma ve endotel-aracılı vazodilatasyonda bir değişiklik olduğunu göstermişlerdir (121). İnsülinin azalmış vasküler ve metabolik etkileri arasındaki ortak bir bağlantıyı intraselüler fosfatidilinositol-3-kinaz aktivitesindeki bir değişiklik sağlıyor olabilir (122).

2. Obezite ve Tip 2 Diyabet

Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki çeşitli popülasyonlarda hem çapraz karşılaştırma (123-126) hem de prospektif çalışmalarda (127,128,129, 130,131,132) gözlenmiştir. Obezite tip 2 diyabet riskinin 3-10 kat artmasını sağlar (133) ve obezitenin kontrol altına alınmasıyla %50-75 azaltılabilir (134). Diyabetin başlangıcı ile ilişkili kilo kaybı (130, 135) obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin genellikle insidansı ile olan ilişkisinden zayıf olduğu anlamına gelir. Örneğin bir İsrail çalışmasında 10 yıllık çalışma dönemi içinde tip 2 diyabetin insidansının temel belirleyicisinin baz sınırdaki BKİ olduğu bulunmuştur; ve glikoz toleransının ölçüldüğü takip dönemi içindeki BKİ olmadığı belirlenmiştir (132). Oluşan glikoz toleransı bozukluğu hem o anki BKİ hem de önceki BKİ ile ilişkili bulunmuştur.

Tai ve arkadaşları (129) BKİ'nin diyabetin prevelansı veya 4-yıllık kümülatif insidansı ile benzer şekilde ilişkili olduğunu ve olasılık oranlarının Çinlilerde (ortalama BKİ 23 kg/m²) BKİ'ndeki 1 birimlik artış için sırasıyla 1.12 ve 1.14 olduğunu bulmuşlardır.

Eğer diyabetin doğal öyküsü içinde tanı kilo kaybının oluşmasından önce erken konursa BKİ ve yaygın tip 2 diyabet arasında daha güçlü pozitif bir ilişkinin gözlenmesi beklenebilir.

Tip 2 Diyabet Riski için Obezitenin Süresi ve Obezitedeki Değişikliklerin Önemi: Obezitenin süresinin obezite ile ilişkili durumların, tip 2 diyabeti de içererek, belirlenmesinde önemli olduğu kabul edilmesine rağmen bu ilişkinin kantitatif olarak söylenmesini mümkün kılacak bilgi çok azdır. Çoğu prospektif çalışmada bile obezitenin gerçek başlangıcı ölçülmez ve yalnızca anımsamaya dayalı olarak tahmin edilir. Ayrıca eğer kilo değişiyorsa obezitenin derecesi ve süresinin etkileri arasındaki ayrımı yapmak zordur. Yukarıda belirtilen İsrail'de yapılmış geniş çalışmada Modan ve arkadaşları (132) 10 yıldan az süren obezitenin zayıf kalan kişilerle karşılaştırıldığında (BKİ < 23 kg/m²) diyabet insidansında majör bir artışla ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Tip 2 diyabet riski, spesifik bir BKİ sınıfına ulaşmak için kilo kaybeden kişilerde o sınıf içinde

sabit kalmış kişilere görece olarak artmıştır oysa stabil bir BKİ ile seyredenlerde tip 2 diyabet riski BKİ artmış olanlara göre daha da yükselmiştir; bu kilo artışının kendisinin tip 2 diyabet riskinin artışı ile ilişkili olmadığını gösterir (132).

Kişilerin bildirimine dayalı obezitenin (standart kilo yüzdesinin aşın kilonun %14 ile % 137'si aralığında bulunması temel alınmıştır) farklı süreleri ile ilişkili glukoz toleransı düzeylerinin incelendiği birkaç yayından birinde Oglive, glukoz intoleransının gelişmesi için obezitenin 5-18 yıl sürmesi gerektiğini ve diyabetin oluşması için obezitenin 12-38 yıl sürmesi gerektiğini gözlemiştir (136).

Kilo artışının tip 2 diyabet üzerinde spesifik bir etkisi olduğunu gösteren kanıtlar iki Amerikan çalışmasından gelmiştir; bu çalışmalarda hastaların yetişkinlik çağı boyunca kendi bildirdikleri kilo artışı veya çalışmadan hemen önce bildirdikleri kilo artışı ile erken yetişkinlik çağındaki BKİ'nden bağımsız olarak diyabet riskinde artış arasında ilişki bulunduğu gözlenmiştir (137,138); fakat eğer BKİ kilo artışına göre kontrol edildiğinde kilo artışı anlamlılığını koruyamamıştır.

*Obezite ve Glukoz İntoleransını Birbirine Bağlayan Mekanizmalar:*Obezite ve glukoz intoleransını birbirine bağlayan bir dizi mekanizma ileri sürülmüştür. Tip 2 diyabetli çoğu obez kişilerde ayrıca insülin direnci de vardır oysa tip 2 diyabetli zayıf kişilerde insülin sekresyonunda bir defekt olma eğilimi vardır. Golay ve arkadaşları (139) tarafından obez glukoz toleranslı, obez glukoz intoleranslı, hiperinsülinemili obez diyabetik ve hipoinsülinemili obez diyabet arasında aşamalı bir süreklilik olduğunu ileri sürmüşlerdir ve bu başkaları tarafından da desteklenmiştir (140, 141). Glukozun glikojen olarak depolanmasındaki bir yetersizlik obez kişilerin oluşturduğu bu grupların her birinde bariz bir olgudur. Hem glikoz depolanması hem de oksidasyonundaki ilk basamak glukoz-6-fosfat aracılığı ile oluşur. Glukoz depolanması glikojen sentaz etkisi altında sürer ve mobilizasyonunu glikojen fosforilaz kontrol eder. Glukoz oksidasyonu sitrik asit siklüsüne glikoliz aracılığı ile sürer. Obezitede serbest yağ asitlerinin (FFA'lar) dolaşımdaki düzeyleri artmıştır ve lipid oksidasyonu artmıştır. Bu durum glukoz mobilizasyonunu inhibe eden metabolik ürünleri (asetil-CoA ve sitrat) ile sonuçlanır. Bu nedenle intraselüler glikojen birikir ve glikojen sentazı ve glukoz depolanmasını inhibe eder (139). Bu hiperglisemi ve hiperinsülineminin glukoz depolanması üzerindeki pozitif etkisinden bağımsız olarak oluşur.

Obezitede glukoz toleransı normal olduğu sürece, artmış intraselüler glikojenin glukoz alımı üzerindeki etkisi hiperinsülinemi ve hipergliseminin pozitif etkisinden daha küçüktür. Glukoz intoleransı artmış glukoz ve insülinin etkileri artık glukoz

depolanmasına direnç ile baş edemediği zaman oluşur, yani sürekli hiperglisemi ile sonuçlanır. Glukoz depolanmasını inhibe eden daha yüksek açlık glisemisi ve hiperglisemiye neden olan glukoz depolanmasının inhibisyonu ile bir kısır döngü oluşur (139).

Başlangıçta hiperglisemiye, glukoz yüklenmesine karşı insülin yanıtında bir artış eşlik eder fakat en sonunda beta-hücre yanıtı yetersiz bir hal alır ve bazal insülin düzeylerinin zayıf kişilere göre hala yüksek olabilmesine rağmen glukoz yüklenmesi veya öğüne karşı oluşan insülin yanıtı azalır ve hiperglisemi kalıcı bir hal alır (139-141).

Bu basitleştirilmiş açıklama obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin anlaşılabilirliği bir çerçeve sağlar. Yağ depolarının kilo kaybı ile azalması glikojenin mobilizasyonunu sağlar ve bu şekilde depolama için glukoz alımını artırır. Kısa dönemde enerji-eksiklikli bir diyet veya egzersiz, vücut yağı içeriğinde herhangi bir değişiklik yapmaksızın glikojen mobilizasyonunu kolaylaştırarak glikoz alımını düzeltecektir. Kilo artışı ve aynı zamanda aktüel kilo tip 2 diyabet için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Herhangi bir BKİ düzeyi veya süresinde, ekstra vücut yağı bozuk glukoz alımı dengesini bozabilir. Diyet değişiklikleri veya fiziksel aktivitenin azalması gibi kilo artışı ile sonuçlanan davranışsal faktörler de tip 2 diyabet gelişimini teşvik edebilir.

3. İnme (stroke)

BKİ $>27 \text{ kg/m}^2$ olan veya 18 yaşından sonra kilo alanlarda iskemik inme riskinde artış vardır. Bu risk artışı BKİ $<20 \text{ kg/m}^2$ olanlarla karşılaştırıldığında BKİ $>32 \text{ kg/m}^2$ olanlarda 2,4 kat, 20 kg'dan daha fazla kilo alanlarda ise 2,5 kat fazladır. Diğer taraftan BKİ ve kilo alma hemorajik inme riskini artırmamaktadır (142).

4.Solunum Sistemi Bozuklukları

En önemli solunum sistemi ile ilgili bozukluk uyku apnesidir. Obezitede solunum fonksiyonlarında restriktif bozukluk görülmektedir. Obez kişilerde göğüs duvarı yapısı değişmiştir. Subkutan dokuda yağ birikimi ve solunum işinin artmasına bağlı olarak respiratuvar kompliyans azalmış, ventilasyon-perfüzyon ve solunum kaslarının fonksiyonu bozulmuştur. Obez hastalar hızlı ve yüzeysel solurlar. Akciğerlerin vital, total kapasitesi ve ekspratuvar rezerv volümü azalmıştır. Ciddi obez hastalarda artmış PCO₂ ile kendini gösteren hipoventilasyon riski vardır. Basit obezitede hipoksi bulunabilir. Hipoksi ile birlikte PCO₂ retansiyonunun bulunması obezite-hipoventilasyon (Pickwickian) sendromunu akla getirir. Hipoventilasyonun nedeni olarak mekanik

faktörler ve solunum kas güçsüzlüğü yanında hipoksi ve hiperkapniye ventilatuvar cevapta azalma gözükmetedir. Alveolar hipoventilasyonu olan obez hastalarda uyku apnesi sık görülür. Santral, obstrüktif ve miks apne tiplerinden obstrüktif olanı obezitede daha fazla görülmektedir. Boyun bölgesi ve faranjial bölgede yağ depolanmasında artışın bu bozukluğun gelişmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (143). Uyku apnesi olan hastalarda kilo verme faydalı olabilir. Hasta lateral pozisyonda yatmalı sedatif ilaçlar ve alkol kullanılmamalıdır. Bu hastalara çeşitli cerrahi girişimlerde yapılabilir.

5.Gastro-İntestinal Sistem Bozuklukları

Obezite ve gastrointestinal foksiyon arasındaki ilişki bir çok çalışmada incelenmiş ve reflü özofajit ile hiyatus hernisinin sık olduğu saptanmıştır (144). Obezlerde gastrik boşalma ile ilgili çalışmalarda ise bazı hastalarda gastrik boşalmada hızlanma tesbit edilirken, bazılarında ise gecikme olduğu görülmüştür.

Obezite esas olarak kolelitiyazise neden olarak hepatobiliyer sistemi etkiler. Normal kişilere oranla obezlerde safra taşı oluşumu daha sıktır. BKİ artışı ile kolelitiyazis arasında ilişki olduğu bulunmuştur. BKİ >45 kg/m² olan bayanlarda BKİ <24 kg/m² olanlara göre safra taşı riski 7 kat daha fazladır. Obezlerde kolelitiyazis riskinde artış kolesterol yapımında ve bilier sekresyonunda artışa bağlanmaktadır. Kilo kaybı, bilier sistem içine kolesterol akışını artıracığından kolelitiyazis olasılığını artırabilir. Bu nedenle orta derecede yağlı diyetle safra kesesi kontraksiyonu stimüle edilerek risk azaltılabilir. Obez kişilerde karaciğerde yağlanma artmıştır. Hepatositlerde trigliserid depolanmasına bağlı olarak steatoz karaciğer biyopsilerinde sık karşılaşılan bir durumdur.

6.Cilt Değişiklikleri

Deride bir çok değişiklikler obezite ile birlikte görülmektedir. Subkutan yağ depolarının artması sonucu cildin üzerinde oluşan basınca bağlı olarak ortaya çıkan stria en sık bulgulardan biridir. Boyunda, aksillada ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylelerinde derin pigmentasyon şeklinde kendini gösteren akantozis nigrikans obezite ile ilişkili olarak görülebilir. Abdominal obeziteli kadınlarda testosteron yapımında artışa bağlı olarak hirsütizm görülebilir.

Osteoartrit insidansı obezitede artmıştır. Aşırı vücut ağırlığına bağlı olarak büyük eklemler olan diz ve ayak bileğinde osteoartrit sık görülmektedir. Bununla birlikte

osteoartritin ağırlık taşımayan eklemlerde de görülmesi obezitenin kartilajı ve kemik metabolizmasını da değiştirerek etkili olabileceğini düşündürmektedir.

7.Malignite

Obezitede bir çok kanser formu sık olarak görülmektedir. Çalışmaların çoğunluğu obezite ile meme ve endometrium kanseri arasındaki ilişkiye yoğunlaştırılmıştır. Erkeklerde kolon, rektum, prostat CA (karsinoma) riskinde artış görülürken kadınlarda safra kesesi, meme, endometrium CA riskinde artış vardır (145). Kadınlarda endometrium ve meme CA riskinde artış adipoz dokudan östrojen yapımındaki artışa bağlanmaktadır. Postmenapozal kadınlarda östrojenin majör kaynağı adipoz dokudur ve yapımı, vücut yağının derecesi ile korelasyon gösterir.

8.Endokrin değişiklikler

Genel olarak obezitede hiperinsülinemi, pankreasın hipersekresyonuna bağlıdır. Obezitede tiroid fonksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda muhtemelen fazla karbonhidratlı gıda alımına bağlı olarak bazı olgularda T3 (triiodotrionin) seviyelerinde artış saptanmış ise de tiroid hormon konsantrasyonları genellikle normal seviyelerde bulunmuştur. Kalori kısıtlaması yapıldığında bu yüksek T3 değerinin normale döndüğü görülmüştür. Obezitede TRH'ya TSH cevabı da normaldir. Obez kişilerden elde edilen monosit nükleer ekstratlarında T3 reseptörleri düşük olarak saptanmıştır (146). Ağır bir obezite oluşana kadar genellikle serbest tiroid hormon düzeyleri normaldir, obezite ile serbest tiroid hormon oranı azalır. Bazı morbid obezlerde serbest tiroid hormon düzeyleri de azalmış bulunur. DHEA (dehidroepiandrosteron), androstenedion düzeyleri normaldir (147).

Adrenal Gland: Glukokortikoid fazlalığı adipoz doku birikimini stimüle ettiğinden obezite patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bazı hayvanlarda yapılan adrenalektomi obeziteyi önlemiştir. Glukokortikoidlerin bu etkileri muhtemelen periferik dokulara direkt etkilerine bağlanmaktadır (148). Bununla birlikte glukokortikoidler NPY seviyesini azaltarak katabolizmayı teşvik eden CRH (Kortikotropin salgılatıcı hormon) seviyesinde değişiklik yapmak suretiyle enerji dengesini etkileyebilir. Katekolaminler termojenik hormonlardır. Obez kişilerde bazal noradrenalin konsantrasyonu normal olup, kalori alımında azalmaya uygun olarak seviyesi azalır.

Obez kadınlarda izometrik egzersize adrenalın cevabında azalma saptanırken, obez erkeklerde normal bulunmuştur (148,149).

İleri derecede obez erkeklerde plazma testosteron konsantrasyonu düşüktür. SHBG konsantrasyonu düşük ve serbest testosteron yüzdesi yüksek olduğundan bu durum bir çok obezde serbest testosteronun normal seviyelerde saptanmasına yol açar. SHBG seviyelerinin düşük olmasında hiperinsülineminin rolü olabilir. Bazı ileri derecede obez erkeklerde serbest testosteron seviyesi de düşüktür. Androstenedion ve DHEA'nın plazma seviyeleri normaldir. Hipotamik pituiter-gonad (testiküler) aks kabaca sağlamdır. Böylece klomifen sitrat testine FSH (follikül uyarıcı hormon), LH (luteinizan hormon) ve testosteron cevabı normaldir. Bununla birlikte düşük serbest testosteron seviyesine sahip olan obezlerde gonadotropin sekresyonu, hafif derecede hipogonadotropik hipogonadizm durumunu işaret eder. Obez erkeklerde estradiol ve estron konsantrasyonu artmıştır ve östrojen yapım oranı yüksektir. Bu artış genellikle gland dışında androjen preküsörlerinin östrojene dönüşümünden ileri gelir. Bazı durumlarda testis dokusundan estradiol sekresyonunda artışın da rolü vardır (148).

Obez kadınlarda menstrual bozukluklar ve hirsutizm insidansı yüksektir. Abdominal obezitede testosteron yapımı artmış, SHBG azalmış ve serbest testosteron seviyeleri artmıştır. Endokrin değişikliklerin yansıması olan amenore sadece morbid obezitede değil polikistik over sendromunun bir parçası olarak da ortaya çıkar. Androjen fazlalığı ve amenore kilo kaybı ile düzelir. Yine abdominal obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile birlikte bulunduğundan obezitede over kaynaklı hiperandrojenizmde insülinin önemli bir role sahip olabileceği ortaya çıkmaktadır. Bu durum polikistik over sendromlu, zayıf insülin rezistansı olan kadınlarda görülmektedir. Hiperandrojenizimli obez kadınların bir kısmında insülin rezistansı ağırlığını yansıtan akantozis nigrikans saptanabilir. Android obeziteli kadınlarda hiperandrojenizm abdominal yağ dağılımını da stimüle edebilir (150).

Total estradiol ve estron seviyeleri normal veya artmış olabilir ve serbest hormon yüzdesi artmıştır. Hormon seviyelerinde çelişkili sonuçlar daha ziyade obezite tipinin ayırım yetersizliğine bağlı olabilir. Serum estron seviyeleri her iki obezite tipinde farklı değilken estron yapımı periferik obezitede yüksektir. Serbest ve total estradiol seviyeleri abdominal obezitede yüksek iken periferik obezitede ise yüksek değildir. Obez

kadınlarda bazal gonadotropin konsantrasyonu genellikle normal ve GnRH (gonotropin salgılatıcı hormon)'ya cevap bozulmamıştır. Bazı çalışmalarda artmış LH/FSH oranı ve düşük gonadotropin seviyeleri bildirilmiştir. Obez kadınlarda menstrual bozukluklar ve anovulatuvar siklus yanında fertlíte azalmış olabilir. Ayrıca gebelikte hipertansiyon riskinin arttığı ve sezeryan uygulamasının daha sık olduğu belirlenmiştir (148,150).

Obezite yaşamın erken dönemlerinden başlayarak üreme sistemini etkiler. Obez kız çocuklarında puberte daha erken yaşlarda başlar. Menstrüel bozukluklarda obezitenin etkisi ve ağırlık azalmasının anovulatuvar kadınlarda ovaryum işlevlerine olumlu katkısı elli yıla yakın bir zamandan beri bilinmektedir (151-155).

Hipotalamik hipofiz aksı ile ilgili bilinen anormallik GH (büyüme hormonu) ile ilgilidir. Plazma GH seviyesi ve çeşitli stimülanlara GH cevabı düşüktür. Genç obez kişilerde 24 saatlik GH değerleri, yaş ilerledikçe düzelmesine rağmen zayıf kontrollerden daha düşüktür. Hipotalamus ve hipofiz düzeyinde önemli ölçüde GH yanıtı bozulmuştur (153,156). Obezlerde vazopressinin bazal konsantrasyonu normal olmasına karşın su yüklemesinden sonra supresyon görülmeyebilir (148,149). Obeziteye bağlı olarak hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin bozulması üreme sisteminde işlevsel kusurlara yol açar (151,152).

9. Psikososyal Durum

Obezlerde psikososyal bozukluklarda da artış vardır. Sosyal yaşamdan izolasyon, aşağılık duygusu, işsizlik, kendine güvende azalma, sıkıntı, depresyon ve evlilikle ilgili uyumsuzluk görülebilir.

10. Diğer Komplikasyonlar

Çok önemli olmamakla beraber diğer bazı hormonal anormallikler de bildirilmiştir. Nedeni bilinmemekle birlikte paratiroid hormon seviyeleri bazı obezlerde yüksek bulunmuştur. Vitamin D yetersizliği ve hiperkalsüri olabileceği bildirilmiştir. Beta-endorfin seviyeleri yüksek bulunurken, kilo kaybı ile normale dönmediği, plazma renin ve aldosteron seviyelerinin normal olduğu ileri sürülmektedir (157). Ayrıca obezitede stres inkontinansı, alt ekstremitelerde varis gelişimi ve gastro özefajial reflü de sık görülmektedir

Obezitede Diyet Tedavisi

Beslenme alışkanlıkları obeziteye neden olan en önemli faktördür. Diyetin anlamı, kişinin sağlıklı beslenme programına alınmasıdır. Obezitede diyet tedavisinin amacı, hastanın ideal kilosuna indirilmesi; bunu başardıktan sonrada bir ömür boyu beslenme alışkanlığı ile ideal veya ideale yakın kilosunun korunmasıdır. Bu, ancak kişinin yaşam biçiminde sağlıklı ve sürekli bir değişiklik yapması ile mümkün olacaktır. Aynı aile içinde sadece obez olan kişinin bu programa uyması ve uymaya zorlanması sınırlı ve geçici bir yarar sağlayacaktır. Bu sebeple uygulamada ikilem ortadan kaldırılarak ailenin tüm bireylerinin programı uygulaması sağlanmalıdır. Bunun ilk şartı mutfak değişikliğinin yani mutfak reformunun yapılmasıdır. Obez kişilerin seçimi yağ, rafine şeker, tatlılar ve unlu gıdalardan uzaklaştırılarak, sebze-meyve gibi az kalorili seçeneklere kaydırılmalıdır (158-160).

Sağlıklı beslenme programının esasları şunlardır:

- 1-) Önerilen program ayaktan uygulamada güvenli olmalıdır.
- 2-) Önerilen günlük total kalori harcanandan az olmalıdır.
- 3-) Ömür boyu uygulanabilir olmalı, kişinin sosyal ve ekonomik koşullarına uygun olmalı, hiçbir zaman çok pahalı olmamalıdır.
- 4-) Önerilen diyet çok öğün (6-8 öğün) içermelidir.
- 5-) Lif oranı yüksek olmalıdır.
- 6-) Yeterli protein içermelidir.
- 7-) Değişime olanak sağlamalıdır.

Sık öğün diyete bağlı termogenezisi (diet induces thermogenesis-DIT) daha fazla uyarmaktadır. Ayrıca hipoglisemik ataklar azalmakta ve kişinin yemek yeme isteğinin baskılanması kolaylaşmaktadır (159,160).

Obezite tedavisinde kullanılan diyetler kalori içeriği azaltılmış ve genellikle zayıflatıcı diyetler olarak adlandırılan diyetlerdir. İçerdiği total kalori ve seçeneklerine göre değişik biçimlerde gruplandırılabilir:

- 1-) Açlık Diyeti (<200 kcal/gün)
- 2-) Çok Düşük kalorili diyetler (200-800 kcal/gün)
- 3-) Düşük kalorili diyetler (800-1200 kcal/gün)
- a) Dengesiz olanlar

Düşük karbonhidrat içerikli

Düşük yağ içerikli

Yüksek protein içerikli

Fiber-diyet

Düşük yağ ve karbonhidrat içerikli

b-) Dengeli olanlar

Tabii gıdalar

Formül diyetler

Hastanede yatma gereksinimi doğmaksızın ayaktan uygulamalar için güvenle kullanılan diyetler 1000-1200 kcal/gün olanlardır. Bunlar rafine şeker içermemekle, çok az miktarda yağ, yeterli protein, bol yeşil sebze ve meyve içeren sık öğünlerden oluşmaktadır. 1000 kcal/gün altındaki diyetlerin mutlaka hastanede yatırılarak uygulanması gerekmektedir. Ciddi yan etkileri vardır. Çok sayıda ani ölüm bildirilmiştir. Kardiyak aritmiler en önemli ölüm sebebidir (159-162).

Ayaktan diyet uygulayan hastaların öncelikle haftalık ağırlık izlemi yapılmalı ve diyet ile ilgili eğitim verilmelidir. Kan basıncı yüksek olanlar ve özellikle diüretik kullananlar iyonogram ve EKG ile izlenmelidir. En az 3 ayda bir hekim tarafından değerlendirilmesi şeklinde bir izleme programı verilmelidir. Beklenen ölçüde kilo kaybı olmuyorsa nedenleri araştırılarak, eğitim yinelenmelidir. Hastanede obezite takibi yapılırken hastanın kilo takibi günlük aynı tartı ile yapılmalı ve günlük tansiyon takibi yapılmalıdır. Haftada bir kez riskli hastalarda daha fazla EKG takibi yapılmalı, haftada en az iki kez Na, K, ürik asit düzeyleri ölçülmeli ve yine haftada iki kez tam idrar tahlili yapılmalıdır (159,160).

A-)Düşük Kalorili Diyetlerin Mutlak Kontrendikasyonları

Gebelik/laktasyon

65 yaş üstünde ve/veya 12 yaş altında bulunanlar

Akut gut varlığı ya da öyküsünün olması

Porfıria

Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsü

Unstabil angina, aritmi varlığı ya da geçmişte bulunması

Konjestif kalp yetmezliği varlığı

Serebrovasküler, hepatik yetmezlik varlığı
Kanser tedavisi uygulanmış ya da uygulanmakta olanlar
Protein kaybettiren hastalıkların varlığı (SLE, Cushing hastalığı...)
Ağır psikiyatrik hastalık bulunması ya da öyküsü
Yeme bozuklukları (bulimiya, anorexia, alkolizm)
B-) Muhtemel Kontrendikasyonlar
Tip 1 DM
Adolesan dönem (13-18 yaş)
Elektrolit anormalliği
Angina pektoris varlığı veya yakınmalarının bulunması
Sistemik hastalık bulunması

Diyet tedavisinde asıl amaç, obez hastanın ideal kilosuna ulaşmasıdır. Ancak başlangıçta hedeflenen bu kilo, obez hastalar için olanaksız gibi gözükebilir. Bu sebeple belli sürelerde ulaşılması gereken kilolar belirlenmeli ve hasta istekli kılınmalıdır. İdeal kiloya ulaşmada hastanın bilinçli ve sabırlı olması istenmelidir. Hastaya uygun olan ideal kiloya erişildikten sonra, bu kiloyu korumanın asıl hedef olduğu anlatılmalıdır. Kalıcı olarak yaşam biçimi ve yeme değişikliğinin gereği vurgulanmalıdır. Obez hasta tedaviye başladıktan sonra ideal olarak haftada yaklaşık 0,5-1 kg vermelidir. Ayaktan tedavilerde 1. ayda başlangıç kilosunun %7,5'unu, 2. ayda ise kalan kilosunun %5'ini vermelidir. Yatarak tedavilerde ise ayda kilosunun %10-12'sini vermelidir.

Diyet, günlük enerjinin %55-60'ı karbonhidrattan gelecek şekilde hazırlanmalıdır. Yine günlük enerjinin % 15'i proteinden sağlanmalıdır. Diyetle iyi kaliteli protein kaynağı kullanılmalıdır. Toplam enerjinin yağdan gelen oranı, yağda eriyen vitaminler ve esansiyel yağ asitleri içeriği düşünülerek %20-25 kadar olmalıdır. Diyetle posanın önemli yeri vardır. Posa çiğnemeyi uyararak, yemek yeme için gerekli zamanı uzatır ve gaita hacmini arttırarak barsak hareketlerini hızlandırır. Diyetle birlikte günde en az 6-8 bardak sıvı alınmalıdır. Diyetle birlikte vitamin, mineral desteğinin yapılıp yapılmaması tartışmalıdır. Aslında 6 besin grubundan, besin öğeleri seçildiğinde yeterli ve dengeli vitamin, mineral alındığından sorun yoktur. Ancak uzun süreli düşük kalorili diyet uygulandığında vitamin yönünden destek yapılması gerekebilir (159,161,163,164).

Diyet hiperinsülinemiyi azaltıcı özellikte olmalıdır. Obezlerin çoğu hiperinsülinemiktir. İnsülin düzeylerinin artması iştahı arttırarak, obeziteyi sürdüren yağ depolanmasına öncülük etmektedir. Obezlerde hiperinsülinemi, insülin direncinin bir göstergesidir. Bu durum özellikle abdominal tipte obezite ile paralel seyreder (165). İnsülinemi, glisemiden bağımsız olarak düşünülemez (166). Hiperinsülinemik şişman kadınlarda, 12 hafta süren düşük insülin yanıtı enerji sınırlı diyet ile normal diyet karşılaştırıldığında, düşük insülin yanıtı diyetin oluşturduğu kilo kaybı daha fazla bulunmuştur. Ayrıca düşük insülin yanıtı diyetinde, açlık insülin konsantrasyonları da düşük bulunmuştur. Burada düşük insülin yanıtı diyeti, glisemik indeksi düşük besinler oluşturmuştur (167).

Kılavuzlar düşük kalorili diyetlerin total vücut ağırlığını 3-12 ayda %8 azaltabileceği sonucuna varmıştır ve bunun için sağlam kanıtlar göstermiştir. Yine 3-4.5 yıl süren uzun dönemli kilo kaybı ve idamesi girişimi içeren diğer dört çalışmada uzun dönemde ortalama %4 kilo kaybı bildirilmiştir (168,169). Bu gibi diyetlerle sağlanan kilo kaybına ek olarak abdominal yağda da bir azalma olduğunu gösteren güçlü kanıtlar da vardır. İlginç olarak kardiyovasküler sağlık eş zamanlı fiziksel aktivite de artırılmadıkça kilo kaybı ile düzelmiyor görünmektedir (170).

Obezitede Egzersiz Tedavisi

Egzersiz, obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde diğer tedavi yaklaşımlarına yardımcı önemli bir yöntemdir (171,172). Pek çok epidemiyolojik araştırma fizik aktivitenin derecesi ve beden kitle indeksi arasında negatif bir korelasyonun varlığını ortaya koymuştur (173,174). Bu çalışmaların sonuçlarına göre fizik aktivite derecesinde artış, obezite gelişimine karşı koruyucudur. Egzersizin kilo kontrolü ve kaybını kolaylaştırıcı primer etkileri yanında, düzenli olarak yapıldığı takdirde obezitenin komplikasyonları üzerinde de olumlu etkileri mevcuttur.

İzotonik egzersiz programları tek başına orta derecede kilo ve yağ kaybını sağlayabilirler. Kilo kaybı obez kişilerde daha belirgindir. İzometrik egzersizin kilo kaybı üzerinde belirgin etkisi yoktur. Fakat bu egzersiz tipi yağsız vücut kitlesini arttırır (171).

Günlük toplam enerji harcaması aşağıdaki bileşenlerden oluşmuştur (171).

- İstirahat metabolizma hızı (günlük enerji harcamasının %60-70 ini oluşturmaktadır).

-Besinlerin termik etkisi (günlük enerji harcamasının %10 unu oluşturmaktadır).

-Egzersiz ya da fizik aktivitenin termik etkisi.

Son bileşen sedanter bireylerde günlük enerji harcamasının %15'ini oluştururken, aktif bireylerde %30-40'ını, profesyonel sporcularda özel koşullarda %400 ünü oluşturabilir (175).

Akut egzersiz ve düzenli egzersiz plazma insülin düzeylerini azaltır (176). Deneysel çalışmalar, belli bir yağ kitlesi düzeyinde, leptin konsantrasyonunun, düzenli egzersiz yapan kişilerde yapmayanlardan daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Bu durumda düzenli egzersiz leptin duyarlılığını artırdığı sonucuna varılabilir (177).

Sonuç olarak obezite tedavisinde egzersiz enerji ve yağ metabolizmasının bazı komponentlerini düzenleyerek, termogenezi, lipid mobilizasyonunu ve lipid oksidasyonunu arttırmaktadır (172).

Pek çok kas grubunu bir arada çalıştıran aerobik, dinamik egzersiz programları önerilmektedir. Obezler için vücut ağırlığını taşımaya gerektirmeyen özellikle yüzme ve bisiklete binme gibi aktiviteler uygun bulunmaktadır. İzometrik (rezistans tipi) egzersizlerin kilo kaybını sağlamada daha az etkili olduğu fakat yağsız vücut kitlesini, dolayısıyla istirahat metabolizma hızını arttırdığı unutulmamalıdır (171,172,178,179). Maksimum kalp hızının % 60-70'ine ulaşmayı sağlayan bir egzersiz programının 20-30 dakika/haftada 4-5 kez ya da 45-60 dakika/haftada 2-3 kez uygulanması önerilmektedir. Egzersiz 5-10 dakikalık ısınma ve 5-10 dakikalık soğuma bölümleri ile izlenmelidir (171,172). Yağ oksidasyonu üzerinde olumlu etki oluşturabilecek egzersiz yoğunluğu, süresi ve sıklığı, sırasıyla maksimal oksijen tüketiminin (VO₂ max) %60'ından fazla, 30 dakikadan daha uzun ve haftada 3-6 kez yapılan egzersiz programı olarak özetlenebilir (171). "National Institute of Health Consensus Conference 1996" sonuçlarına göre her gün yarım saatlik orta derecede fizik aktivite önerilmektedir. Minimum olarak 20 dakika/haftada 2-3 kez yeterli bulunmuştur (179,180). Buna göre obez bireylerin çoğu için başlangıçta haftada 2-3 kez, 20-30 dakikalık düşük-orta-yoğunluklu yürüme, bisiklete binme ve yüzme gibi fiziksel aktiviteler uygundur. Birkaç hafta içinde egzersiz sürelerinde tedrici artışlar sağlanabilir. Egzersiz süresinin uzaması sadece egzersiz sırasında kaybedilen enerji miktarını arttırmakla kalmaz. Aynı zamanda egzersiz sonrası dönemde istirahat metabolizma hızında ve yağ oksidasyonunda beklenen

artışı kolaylaştırır (181). Bu etkilerin hepsi kilo kaybına yardımcıdır. Aerobik egzersizin tipiyle ilgili, hızlı yürüme ile koşma, bisiklete binme, yüzme, tenis oynama ve aerobik dans gibi daha yoğun fiziksel aktivitelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kadınlarda, yürümenin diğer egzersiz çeşitlerine benzer oranda koroner olay sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Haftada 3 saat ya da daha fazla hızlı (5-6 km/saat) yürüyüş, kadınlarda koroner olayları % 30-40 oranında azaltmaktadır (182). Erkeklerde de haftada en azından 4 saat yürüyüş kardiyovasküler riskte anlamlı azalma ile birlikte (183). Bu durumda obezlere en basit ve kolay uygulanabilir egzersiz çeşidi olarak yürümeyi tavsiye etmek uygun görünmektedir.

Egzersizin Getirdiği Riskler

En ciddi fakat seyrek görülen risk ani kardiyak ölümdür (genel popülasyonda 0-2/100 000 ağır egzersiz saati) (184). Düşme ve travmatik yaralanmalar sık rastlanan sorunlardır. Bu riskler yürüme gibi düşük yoğunluktaki aktivitelerde daha azdır.

Obezite ve İlaç Tedavisi

Bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi obezitenin tedavi komponentlerinden biri de ilaçlar ile tedavidir. Ancak yine bütün farmakolojik maddelerin yararları yanında, zararlarının olduğu da bilinen bir gerçektir (185). İdeal bir antiobezite ilacı, diyet, davranış tedavisi ve egzersiz gibi diğer tedavi yaklaşımlarının tamamlayıcısı olmalıdır. Hedeflenen ağırlığa ulaşmayı, kilo kaybetmeyi ve kaybedilen kilonun korunmasını sağlamalıdır. Doz ile ilişkili kilo kaybını sağlamalı, iyi tolere edilmeli, bağımlılık oluşturmamalı, tokluk ve doyma hissi kazandırıp iştahı frenlemeli, termogenezi arttırmalı, alınan enerjinin depolanmasını engellemeli ve şüphesiz kronik kullanımda güvenilir olmalıdır.

Antiobezite ilaçlar, enerji alımı ile tüketimi dengesini sağlayabilmeli yani enerji alımını azaltmalı veya tüketimini arttırmalı veya her iki etkiyi birden gösterebilmelidir. Kilo kaybını sağlayan ilaçlar 5 kademedeki etkili olabilmektedirler. Bunlar;

1-Yiyeceklerin alımını stimüle eden oreksijenik uyarıların bloke edilmesi veya gıda alımını inhibe eden anoreksijenik peptidlerin, uyarılarının kuvvetlendirilmesi ile gıda alımının azaltılması,

2-Besinlerin özellikle lipidlerin barsaktan absorbe edilmesinin engellenmesi,

3-Termogenezin artırılması, enerji metabolizmasında alınan gıdaların ısı enerjisi şeklinde kullanılması,

4-Lipid sentezi ile lipolizin regülasyonu adipöz farklılaşma apoptoz ile yağ ve protein döngüsünün artması neticesinde gıda alımının veya enerji tüketiminin etkilenmesi,

5-Vücut ağırlığını düzenleyen santral kontrol mekanizmasının yani endojen olarak enerji dengesinin düzenlenmesi.

Günümüzde Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Sibutramin

“Beta-phenerhylamine” olup selektif noradrenalin (NE) ve serotonin (5 HT) geri alım (reuptake) inhibitörüdür. Az miktarda da dopaminin geri alımını inhibe eder. Beslenme sonrasında tokluk hissini hızlandırıp gıda alımını azaltıcı etki göstermektedir. Aynı zamanda termogenezi de arttırmaktadır. Günlük 5-15 mg dozlarda etkinliği gösterilmiştir. Doz ile ilişkili kilo kaybı sağlamaktadır. Günde tek doz ile 3-4 günde kararlı plazma düzeyine ulaşır. Karaciğere ilk geçişte büyük oranda metabolize olmaktadır. Sitokrom P4503A4 enzimi ile metabolize olur. İdrarla inaktif glukronidler halinde atılmaktadır (186,187).

Kilo kaybı yanında visseral obezitenin gerilemesini, trigliserid, kolesterol ve LDL kolesterolün azalmasını, HDL kolesterolün yükselmesini ve glisemik kontrolün düzelmesini de sağlamaktadır. Diastolik kan basıncında 4 mmHg'den az yükselme ile kalp hızında dakikada 3-6 atım artışına neden olabilirse de bunlar tedavinin kesilmesini gerektiren sonuçlar olarak görülmemektedir. Sadece % 1'den az oranda tedavi kesilmesi bildirilmiştir. Kullanımı sırasında görülebilecek yan etkiler erken dönemde oluşmaktadır. Bunlar, ağız kuruluğu, anoreksi, konstipasyon, unutkanlık, iştah artışı, baş dönmesi, bulantı, abdominal ağrı şeklinde olabilir. MAO inhibitörleri ile kullanılmamalıdır. Santral etkili selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSR.I), trisiklik antidepressanlar, ketokonazol ve eritromisin ile kullanılmamalıdır. Türkiye'de 1999'dan beri kullanılmaktadır. 10-15 mg'lık kapsüller halinde Reductil adı altında piyasada bulunmaktadır (188,189).

Orlistat

Orlistat, mide ve pankreas lipazını bu enzimlerin aktif serin kalıntı yerleriyle kovalan bağ oluşturarak inhibe eder ve triasilgliserolün (besinlerdeki yağ) hidrolize olmasını kısmen engeller (190). Sonuç olarak orlistat, emilebilir serbest yağ asidi ve monoasilgliserol üretimini kısıtlayarak, diyetdeki yağın emilimini dolaylı yoldan inhibe eder (190).

Orlistat yalnızca gastrointestinal sistemdeki lipazlar üzerinde inhibitör etki gösterir; On günlük, çift kör, rastgele yöntemli, plasebo kontrollü ve 24 sağlıklı erkeğin katıldığı bir çalışmada, günde 3 kez 120 mg orlistat kullanımının plazma lipazlarını inhibe etmediği gösterilmiştir (191).

Gıda alımı ile etki gösteren bir ajandır. Yemeklerden önce verilmelidir. Orlistat ile % 5-10'luk kilo kaybına ulaşıldığında kan basıncında, LDL kolesterol de azalma, HDL kolesterolde yükselme ve glisemik kontrolde de düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda vitamin D ile beta karotenin serum seviyelerinde azalma olabildiği gösterilmiştir. Yağda eriyen diğer A, E ve K vitaminlerinin aktiviteleri ile ilgili değişiklik bildirilmemiştir. Kullanımı sırasında mineral dengesizliği, safra taşı ve renal taş oluşumu da gözlenmemiştir. Gastrik lipaz inhibitörü olması nedeniyle ve feçes ile yağ atılımını arttırması nedeniyle bazen gastrointestinal yan etkiler görülebilmektedir. Bunlar, yağlı dışkı, defekasyon sıklığında artış ve acil defekasyon ihtiyacı şeklinde olabilmekte ise de bu etkiler zamanla azalmaktadır. Bu tür etkiler nadiren tedavinin kesilmesine neden olabilmektedir (192).

Türkiye'de 1999'dan beri Xenical 120 mg kapsüller şeklinde piyasada bulunmaktadır.

Efedrin ve Kafein

Enerji tüketimini arttırırlar. Efedrin verildikten birkaç saat sonra oksijen tüketimini % 10 arttırır. Etkisi doz ile paraleldir. Kafein ile kombine verilişinde daha fazla kilo kaybına neden olurken, bazı hastalarda kalp hızını arttırır ve çarpıntı yapabilir. Efedrin ve kafein kullanımı sırasında oluşan kilo kaybının % 25-40'ı termogeneze bağlı iken, % 60-75'i gıda alımının azalışı neticesindedir. Bu kombinasyon ülkemizde piyasalarda bulunmamaktadır (193,194).

Araştırılmakta olan yeni ilaçlar ise, 5 ana etki mekanizmasında odaklanmıştır.

1-Gıda alımını periferik olarak düzenleyenler

2-Gıda alımını santral olarak düzenleyenler

- 3-Yağ emilimini inhibe edenler
- 4-Termogenezi stimüle edenler
5. Yağ metabolizmasını hedefleyenlerdir

Obezitenin Cerrahi Tedavisi

1983 yılında Dr. Kuzmak midenin fundus kısmının daraltılması işlemini silikon mide bandı ile yapmıştır (195). Bu ameliyata ayarlanabilir silikon mide bandı ile gastroplasti adı verilir. Gastrointestinal sistemin açılmaması, anastomoz yapılmaması nedenleriyle kolay uygulanan ve etkili bir metoddur. Bu yöntemde hastaların bir yıl içinde kilolarının %25'ini kaybetmeleri beklenir. Mortalite oranı %0-1 arasındadır. 1991 yılından beri laparoskopik teknik ile uygulanmaya başlanmış ve bu yöntem ile hastanede yatış süresi ve morbidite oranı azalmıştır.

Morbid obezitede cerrahi girişim için hasta seçimi kriterleri şunlardır. İdeal kilosunun iki katı veya 50 kg. fazla kilonun olması, şişmanlığın en az 5 yıl sürmesi, diyet programlarını ve tıbbi tedavi yöntemlerini denemiş olmak, hastanın ameliyat sonrası kontrol şemasına ve diyet programlarını uygulayabilecek durumda olmasıdır.

Postprandiyal Lipemi

Ayarlanmasında birtakım karışık uyarı ve kimyasal madde etkileşimlerinin baş rolü aldığı metabolizmanın gündemin yıllarca, gece açlığı sonrasındaki tablo oluştururken, son yıllarda dikkatler, postprandiyal durum, başka bir deyişle “bir öğün sırası yada sonrasındaki dönem” üzerinde odaklanmıştır. Gerçekte tam fizyolojik olmamasına rağmen, oral glukoz tolerans testi bu durumun modeli olarak kullanılagelmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, oral glukoz toleransı bozulduğu zaman, kardiyovasküler riskte artmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (196).

Koroner kalp hastalığı (KKH) ile postprandiyal lipemi arasında bağıntı varlığı 1950’li yıllardan beri bilinmesine karşın, aterosklerozun diğer araştırma alanları ile kıyaslandığında postprandiyal metabolizma çalışmaları erken döneminde sayılır. Trigliserid transportunu etkilediği bilinen ya da kuşkulanan sayısız genetik ve çevresel etkenler postprandiyal lipemi derecesine katkıda bulunur.

Klinik uygulamada, ana lipoprotein lipidleri olan, trigliserid ve kolesterolün plazma konsantrasyonlarına yoğunlaşmıştır. Bunların her ikisi de suda erimediğinden plazmada lipoprotein partikülleri içinde dolaşırlar.

Kolesterol esas itibariyle düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinde bulunur. Trigliseridler hemen tüm

plazma proteinleriyle taşındığından, şilomikron, şilomikron kalıntıları (remnants), VLDL ve orta dansiteli lipoproteinler (IDL) oldukça heterojen bir grubun temsilcisidirler; hem açlık hem de tokluk durumunda farklı bir risk profiline işaret ederler.

Açlıkta trigliseridlerin en önemli temsilcisi VLDL, toklukta şilomikronlardır. Gıdalarla alınan trigliseridlerin barsaktan karaciğere geçişi sırasında oluşan şilomikronların dokulardaki yıkım ürünleri şilomikron kalıntılarıdır.

Şilomikron ve VLDL gibi trigliseridden zengin büyük lipoproteinler, endotelden geçemezler. O nedenle kendi başlarına aterojenik değillerdir. Oysaki bunların kalıntıları, aterosklerotik damar hastalığında önemli rol üstlenirler (197-203).

Aterosklerozun ilerlemesi, trigliseridlerin bizzat kendisinden çok, farklı çap ve içerikte VLDL, IDL, lipoprotein B dahil bazı partikülleri içeren trigliseridden zengin özel kalıntılar ve apolipoprotein C-III gibi marker'larla ilişkilidir (204).

Lipid risk kümesi bulunan hastalarda, LDL'nin peroksidasyonunun kilit adım olduğu; küçük ve yoğun LDL partiküllerinin büyük ve hafif LDL parçacıklarına göre LDL reseptörlerine daha gevşek bağlandığı bilinmektedir (198,205,206). İşte bu özellik onların yarı ömrünü uzatır, oksidatif değişime uğramalarını ve doku makrofajlarındaki çöpü reseptörlerine tutunmalarını kolaylaştırır

Endojen trigliseridden zengin lipoproteinlerin gerçek kalıntı partikülü olan LDL, trigliserid metabolizmasındaki hızlı değişikliklerden etkilenmeyen, pasif bir seyirci gibi kabul görürken, günümüzde LDL metabolizmasının da postprandiyal lipemiden etkilendiği anlaşılmıştır. Postprandiyal LDL'nin oksidatif modifikasyona hassasiyetinin artması onu daha da aterojen duruma getirmektedir.

LDL partiküllerinin çapı rutin klinik laboratuvarlarda direkt ölçülemese de, plazma trigliseridleri küçük yoğun LDL arasındaki ilişkiden fikir edinilebilir: trigliserid konsantrasyonunun % 132 mg, özellikle de % 176 mg'ın üzerinde olması durumunda, küçük yoğun LDL partiküllerinin bulunma olasılığı yüksektir (198,207). LDL partiküllerinin yapısı heterojendir ve LDL-K düzeyi, partikül sayısından sorumlu değildir. Ancak apo B ölçümü ile LDL partikül sayısı hakkında bilgi edinilebilir (203).

Plazmada apo B-48 içeren şilomikron ve artıkları, karaciğer kökenli apo B-100 taşıyan trigliseridden zengin lipoproteinler, HDL'den bu lipoproteinlere kolesterol ester transferi, LDL oksidasyonunda duyarlılık artışı ve bunlara katılan apo (a) nın varlığı gibi değişikliklerin bütünü, postprandiyal aterojeze katkıda bulunacaktır.

Postprandiyal kan glukoz ve lipid düzeylerindeki oynamaların, oksidatif stres, kan koagülasyon süreçlerinin aktivasyonu, nitrik oksit (NO) yapımında artma gibi birtakım çapraşık yollarla, kan damarlarının endotel hücrelerinde hasar ve proliferasyona neden olabileceği de gösterilmiştir.

Postprandiyal lipid metabolizmasının bozulduğu durumların başında gelen diyabetes mellitusta, bir yandan VLDL sentezi artmış, öte yandan lipid klirensi bozulmuştur. Bu hastalarda genellikle açlık trigliserid düzeyleri %200 mg'dan düşük olmakla beraber, postprandiyal trigliserid artışı daha yüksek olup bazal değerlere daha geç dönmesi ile kendini belli eden lipid intoleransı söz konusudur. Hipertrigliseridemi, diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara kıyasla KKH'nın daha güçlü bir işaretidir. Bu hastalar normolipemik olsalar bile, sözü geçen metabolizma bozukluğu eşlik eder. İç organ yağlanması, insülin direnci, diyabetik nefropati bu lipidlerin aterojenitesini daha da artırır. Diyabetik hastaların lipid kontrollerinin sıkı takibi özel önem taşımaktadır. Diyetle yağ alımı, özellikle doymuş yağ asidinden zengin öğünler postprandiyal lipemiye yol açar. Böyle bir öğüne şeker eklenmesi, yanıtın daha yüksek ve uzun süreli olması ile sonuçlanır. Yağ içeriği yüksek öğünlerden önce ve sonrasında yapılacak orta derecede bir egzersiz postprandiyal lipemiği azaltır. Sporcularda postprandiyal lipemi, sedanter yaşam tercih edenlere kıyasla daha düşüktür.

Alkol alımı, özellikle abdominal tipi olmak üzere obezite toklukta abartılı lipemi nedenlerindedir. Diyetel girişimler, aerobik egzersiz ve obezitenin azaltılmasının yanı sıra, hipertrigliseridemik hastalarda, başta fibrik asit türevleri olmak üzere statinler ve niyasin dahil lipid düşürücü ilaçlarla kalıntı lipoprotein düzeyleri azaltılabilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, obez hastalarda orlistatin postprandial lipemi üzerine olan etkilerini araştırmak için plasebo kontrollü randomize bir çalışma olarak yürütüldü. Hastalar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran bireylerden karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal ve beden kitle indeksi (BKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olan, tip 2 diyabetik gönüllü hastalardan seçildi.

Çalışma protokolü, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin yeniden gözden geçirilmiş ilkelerine uygun şekilde yürütüldü. Katılan tüm hastalardan çalışma öncesinde aydınlatılmış rıza formu alındı.

Ayrıntılı bir anamnezden sonra, bütün hastalara ayrıntılı bir fizik muayene yapıldı. Hastalarda ilaç ve alkol kötüye kullanımı öyküsü, kalp, böbrek, karaciğer, sindirim sistemine ilişkin veya psikiyatrik hastalık, hipotiroidizm, Cushing hastalığı, tip 1 diyabet, anemi ve tip 2 diyabet dışındaki lipid metabolizmasını etkileyebilecek diğer hastalıklar çalışmadan dışlanma ölçütleri olarak kabul edildi. Gebe, emziren veya çocuk doğurma olasılığı bulunduğu halde gebelikten korunmayan kadınlar da çalışmaya dahil edilmedi. Son 8 haftada insülin ve veya lipid düşürücü ilaç tedavisi alan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın 3 gün öncesinden, hastalara ağır egzersizden kaçınmaları ve alkol almamaları söylendi, 12 saat öncesinde de yemek yememeleri konusunda hastalar uyarıldı. Hastalara çalışma sabahı herhangi bir ilaç tedavisi verilmedi. Standart test yemeği hastane mutfağında diyetisyenler tarafından hazırlandı. Test yemeği, total kalorinin %52'sini oluşturan 50 gr yağ, 22 gr protein ve 80 gr karbonhidrat içeriyordu (Yağ oranı yüksek bir poğaçaya, 2 adet krem peynir ve 3 kesme şekerli bir bardak çay). Postprandiyal lipid metabolizması çalışmalarında standart yüksek oranda yağ içeren (70-90 gr) test yemekleri kullanılmaktadır. Bu gerçek

hayattaki yemeklerin yağ oranını yansıtmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada daha az oranlarda yağ içeren (50 gr) standart test yemeği kullanıldı.

Çalışmanın yapıldığı gün hastalar saat 7:30'da Endokrinoloji kliniğine kabul edildi. Venöz kan örnekleri alınması için kanül yerleştirildikten sonra yağ yükleme işleminden önce hastalar 30 dk dinlendirildi. Hastalardan ilk kan örnekleri alındıktan sonra randomize bir şekilde 120 mg orlistat ve plasebo verildi. Postprandiyal kan örnekleri 6 saat boyunca her iki saat'te bir alındı. Hastalar, çalışma boyunca yarı-yatar pozisyonda kaldılar, sadece su içmelerine izin verildi. Yürümelerine ve diğer fiziksel aktiviteleri yapmalarına izin verilmedi.

Kanlar alındıktan hemen sonra 2 ml heparinli tam kan hemen alt üst edilerek % HbA1C düzeylerinin tespit edilmesinde kullanıldı. Geri kalan kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve İnönü Üniversitesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında -70 °C'de derin dondurucuda ölçümler yapılanaya kadar bekletildi.

Trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri Olympus AU 2700 marka oto analizör cihazında (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany), enzimatik kolorimetrik olarak ölçüldü. Glukoz düzeyleri heksokinaz metodu (enzimatik UV testi) tabanlı Olympus AU 2700 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany) cihazıyla, insülin düzeyleri kemiluminesan tabanlı Immulite 2000 system (DPC, CA, USA) cihazıyla, A1C ise yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) tabanlı Agilent 1100 series system (Agilent Technologies, CA, USA) cihazıyla ölçüldü. Eğri altında kalan alan (EAA) ve düzeltilmiş eğri altında kalan alan (dEAA) TG için yamuk alan formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı. Yazıdaki, tablo ve figürlerdeki tüm değerler aksi belirtilmedikçe ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney testi ve Unpaired t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tip 2 diyabeti olan 24 obez (BKİ>30 kg/ m²) hasta çalışmaya alındı. Üç hasta morbid obez (BKİ>40 kg\m²) idi. Hastaların ortalama yaşları 48.1 ± 7.1 idi. Ortalama beden kitle indeksleri (BKİ) 35.8 ± 3.0 olarak tespit edildi. Açlık TG, T. Kolesterol, LDL-C ve HDL-C seviyeleri sırasıyla 170.3 ± 72.2, 189.0 ± 56.0, 98.2 ± 24.1 ve 39.2 ± 8,4 olarak bulundu (Tablo 1). Orlistat verilenlerle ve plasebo verilenler arasında yaş, cinsiyet, BKİ, HbA_{1c}, açlık TG, açlık T. Kolesterol, LDL-C ve açlık HDL-C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu (P>0.05). Orlistat ve plasebo grubundaki tip 2 diyabetli hasta sayısı sırasıyla 14 ve 10 idi. Hastaların klinik özellikleri ve açlık lipid düzeyleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri ve açlık lipid düzeyleri

	Orlistat (n=14)	Plasebo (n=10)	P
Yaş	47.7 ± 6.5	48.6 ± 8.2	0.81
Cinsiyet (K/E)	11/3	6/4	
BKİ (kg/m ²)	36.5 ± 2.9	34.9 ± 3.1	0.27
HbA _{1c}	9.7 ± 2.4	8.7 ± 1.6	0.12
Trigliserid (mg/dl)	174.7 ± 77.1	164.3 ± 68.2	0.70
Glukoz (mg/dl)	161.6 ± 63.6	150.2 ± 63.6	0.57
İnsülin (µU/ml)	13.6 ± 8.4	10.9 ± 7.9	0.31
T.Kolesterol (mg/dl)	191.2 ± 58.6	186.3 ± 55.7	0.84
LDL-K (mg/dl)	92.3 ± 23.2	106.3 ± 24.3	0.22
HDL-K (mg/dl)	39.5 ± 9.7	38.5 ± 5.9	0.80

BKİ: Beden Kitle İndeksi K: Kadın E: Erkek

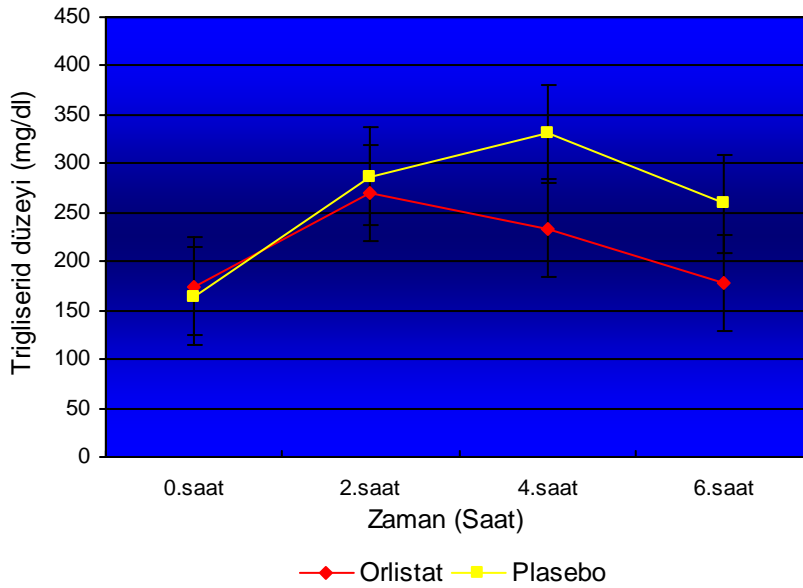
Test yemeği hem orlistat hem de plasebo grubu hastalarında iyi tolere edildi. 2. saatteki postprandial TG cevabı iki grup arasında farklılık göstermiyordu. Fakat, 4. ve 6. saatlerdeki ortalama TG düzeylerindeki artış plasebo grubu ile karşılaştırılınca orlistat (120 mg, tek doz) alan grupta daha azdı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Buna bağlı olarak postprandial 6 saatlik süreç sırasında TG için anlamlı olarak daha düşük EAA ve dEAA düzeyleri hesaplandı (tablo 2).

Tablo 2. Yağ yikleme testi sonrası trigliserid değerlerinin karşılaştırılması

Yağ yikleme testine trigliserid cevabı (mg/dl)	Orlistat N=14	Plasebo N=10	P
0.saat	174.7 ± 77.1	164.3 ± 68.2	> 0,05
2.saat	270.5 ± 144.4	287.4 ± 102.6	> 0,05
4.saat	234.2 ± 117.0	331.8 ± 121.8	0.005
6.saat	178.8 ± 90.5	259.5 ± 95.4	0.002
Trigliserid EAA (mg/dl x6 h ⁻¹)	1370.3 ± 627.3	1604.9 ± 608.1	0.042
Trigliserid dEAA (mg/dl x6 h ⁻¹)	314.6±105.1	676.4±281.6	0.011

EAA: Eğri Altında Kalan Alan

dEAA: Bazal değerlere göre Düzeltilmiş Eğri Altında Kalan Alan



Şekil 1: Orlistat ve plasebo ile postbrandiyal TG düzeylerinin değişimi

Plasebo grubunda açlık TG düzeyleri ve TG eğri altında kalan alan arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon gösterildi ($r=0.804$, $p=0.000$). Fakat TG dEAA, açlık TG düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon göstermiyordu.

Postbrandiyal insülin ve glukoz cevapları için 2 grup arasında herhangi bir farklılık saptanamadı. (Tablo 3) .

Tablo 3. Orlistat ve plasebonun postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerine etkisi

Yağ yükleme testine glukoz cevabı (mg/dl)	Orlistat	Plasebo	P
0.saat	161.6 ± 63.6	150.2 ± 63.6	>0,05
2.saat	269.0 ± 115.1	256.8 ± 87.2	>0,05
4.saat	216.8 ± 104.1	220.0 ± 93.8	>0,05
6.saat	163.8 ± 86.6	176.6 ± 75.9	>0,05
Yağ yükleme testine insülin cevabı (μ U/ml)			
0.saat	13.6 ± 8.4	10.9 ± 7.9	>0,05
2.saat	65.2 ± 52.7	42.0 ± 17.2	>0,05
4.saat	30.3 ± 14.9	19.7 ± 10.9	>0,05
6.saat	17.2 ± 7.6	13,1 ± 6.2	>0,05

TARTIŞMA

Günümüzde aterojenez “postprandiyal bir fenomen” olarak kabul edilmektedir (197). Yaşamımızın büyük bir kısmını toklukta geçirdiğimiz göz önüne alınırsa, bu tanımlama pek de yanlış sayılmaz. Postprandiyal lipemi, kişinin trigliserid metabolizma kapasitesinin bütününe yansır, yemek sonrası kanda trigliseritten zengin lipoprotein miktarındaki artışla karakterize, dinamik bir durumdur. Diyabetes mellitusa eşlik eden kardiyovasküler hastalıklardan korunmada, postprandiyal dislipideminin düzeltilmesi, tedavi stratejisinin bir parçasını oluşturmaktadır.

Koroner kalp hastalıklarının birçoğunda, yalnız LDL-K yükselmesi değil, HDL-K azalması, trigliserid artması ve abartılı postprandiyal lipemi dahil lipid risk faktörlerinin birlikteliği söz konusudur (205,208-211). Koroner kalp hastalığı (KKH) ile postprandiyal lipemi arasında bağıntı varlığı 1950’li yıllardan beri bilinmesine karşın, aterosklerozun diğer araştırma alanları ile kıyaslandığında postprandiyal metabolizma çalışmaları erken döneminde sayılır.

Konu ile ilgili enine kesitsel çalışmaların birçoğunda, asemptomatik ve semptomatik aterosklerozu öngörmede, postprandiyal lipeminin, açlıkta bakılan risk faktörlerinden bağımsız olarak bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (212). Murat S. ve arkadaşları postprandiyal trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (213). Diğer bazı çalışmalarda ise trigliseridden zengin lipoproteinlerin aterosklerozun ilerlemesindeki katkıları gösterilmiştir (214-218).

Lewis GF ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 7 normolipidemik non-diyabetik obez hastada yüksek yağ oranlı diyete, artmış ve uzamış postprandiyal TG cevabının olduğu gösterilmiştir (219). Aynı zamanda postprandiyal lipid ve lipoprotein anormallikleri obez olan ve olmayan tip 2 diyabetlilerde de gösterilmiştir (220). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da plasebo grubundaki diyabetik obez

hastalarda yağ yüklenme testine postprandiyal TG cevabı benzer bulundu. Ayrıca Wijk ve ark. BKİ'leri eşlenmiş diyabetik ve non-diyabetik obez hastaları karşılatırmışlar ve gün boyu trigliserideminin her iki grupta da benzer şekilde dağıldığını göstermişlerdir.(221). Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki obezite ve diyabet başlıca postprandiyal lipemiyi belirleyen faktörlerdir. Obez ve diyabetik hastalarda, postprandial lipemi tedavisinin düzenlenmesi hakkındaki veriler azdır. Daha da önemlisi orlistatin bu hastalarda postprandial TG düzeyleri üzerine olan akut etkisi hakkında da çok az şey bilinmektedir.

Orlistat, emilebilir serbest yağ asidi ve monoaçilgliserol üretimini kısıtlayarak, diyetteki yağın emilimini dolaylı yoldan inhibe eder (190). Sağlıklı 6 gönüllünün katıldığı çift kör, rastgele yöntemli ve çarpaz geçişli bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, sıvı yağlı bir yemekle birlikte 120 mg orlistat kullanıldığında ince barsakta postprandiyal pankreas lipaz aktivitesi %75 kadar düşmüştür (222). Orlistatin doz-yanıt ilişkisi, maksimum etki modeliyle tanımlanır. 30-1200 mg/gün orlistat kullanan 171 sağlıklı ve obez gönüllünün verilerinin geriye dönük analizi dışkıda yağ atımının dozla birlikte 400 mg'a kadar çıktığı ve bundan sonra plato yaptığını göstermektedir (223). Dışkıdan ortalama maksimum yağ kaybı, sindirilen yağ miktarının yaklaşık %30'udur (Hastalar günde 50 ile 80 gr arasında yağ tüketmişlerdir.)(223). Açlık insülin seviyesinde ve insülin direncinde belirgin düşüşe neden olmaktadır. Karşılaştırmaz bir pilot çalışmaya obezitesi ve tip 2 diyabeti olan 26 Çinli katılmış ve günde 3 kez 120 mg orlistat uygulanması insülin direncini azaltmıştır (224).

Suter ve arkadaşlarının yaptıkları çift kör, randomize bir çalışmada, 10 sağlıklı gönüllü hastaya 120 mg orlistat ve yüksek oranda yağ içeren bir diyet, orlistat ve yağ oranı azaltılmış bir diyet veya plasebo ve yüksek yağ oranlı bir diyet verilmiş ve plazma TG, glukoz, insülin ve FFA düzeyleri açlıkta ve postprandiyal 8 saat boyunca ölçülmüştür. Orlistat verilen grupta, orlistatin aterojenik etkisi daha düşük olan bir postprandiyal lipoprotein profiline neden olduğu ve ortalama TG düzeylerinin oluşturduğu eğri altında kalan alan (EAA) da belirgin bir düşüşün yanı sıra TG cevabında da belirgin bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (225).

Reitsma ve arkadaşları, 17 hiperlipidemik non-diyabetik hastada pankreatik lipaz inhibitörü olan tetrahidrolipstatin (orlistat)'in postprandial TG değerlerini düşürdüğünü göstermişlerdir (226). Tan ve arkadaşları da, tip 2 diyabeti olan 63 obez hastaya 70 gr yağ içeren (total kalorisinin %60'ını oluşturan) standart test yemeğinden sonra orlistatin erken postprandial dönemde TG düzeyini anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir (227). Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetik obez hastalarda orlistatin

postprandial TG cevabına etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın ana bulgusu orlistatin standart test yemeği ile alınması, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında postprandial 6 saatlik periyotta TG EAA ve TG dEAA düzeylerinde anlamlı bir azalmanın yanında postprandial TG cevaplarında da düzelmeye neden olmuştur. Orlistat pankreatik lipazı inhibe etmesi ve diyetteki yağın absorpsiyonunu %30 azaltması nedeniyle, bizim hastalarımızda görülen bu düzelmelerin nedeni orlistat tedavisini takiben intestinal TG absorpsiyonunda azalmaya sekonder gelişen şilomikron oluşumundaki azalma olabilir. Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TG seviyeleri erken postprandiyal periyotta (2. ve 4. saatler) artış gösterirken (227), bizim çalışmamızda hastalarımızın TG seviyelerindeki artış özellikle geç postprandiyal periyotta (4. ve 6. saatler) daha belirgindi.

Önceki çalışmalarda postprandiyal lipeminin, sık sık yemek yemekten ziyade sindirilen yağın miktarı ile daha güçlü bir ilişki içinde olduğu belirtilmiştir (228-229). Bundan dolayı aterojenik postprandiyal TG düzeylerinin azaltılması için diyetle alınan yağ miktarının azaltılması ve /veya diyetle alınan yağ absorpsiyonunu azaltmak için orlistat kullanmak gerekebilir. Tip 2 diyabetik hastalarda obezite sık görüldüğü için asıl hedef hastaları zayıflatmak olmalı ve kilo kaybını kolaylaştıran ve plazma lipid düzeylerini düşüren orlistat, tolere edildiği takdirde tedavinin bir parçası olabilir. Bu amaca yönelik yapılan bir çalışmada orlistatin 1 yıl kullanımı sonrasında tip 2 diyabetik hastalarda yaklaşık %6'lık bir kilo kaybı, plazma total kolesterol, TG ve LDL-HDL oranlarında belirgin düzelmeye sağlanmıştır. (230)

Bu bulgular ışığında, tip 2 diyabetik obez hastalarda orlistatin plazma TG seviyelerini özellikle geç postprandial dönem sırasında anlamlı bir şekilde düşürdüğü sonucuna varıldı. Hipertrigliserideminin diyabetiklerde diyabetik olmayanlara kıyasla KKH'nın daha güçlü bir işareti olduğu göz önünde bulundurulursa, orlistat tip 2 diyabetik obez hastalarda kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak, kardiyovasküler riskin azaltılmasına katkıda bulunabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Postprandiyal lipemi, yemek sonrası kanda trigliseritten zengin lipoprotein miktarındaki artışla karakterize, kararlı olmayan, dinamik bir durumdur.
- 2- Koroner kalp hastalıklarının birçoğunda, yalnız LDL-K yükselmesi değil, HDL-K azalması, trigliserid artması ve abartılı postprandiyal lipemi dahil lipid risk faktörleri söz konusudur.
- 3- Tip 2 diyabet ve obezitede artmış ve abartılı bir postprandiyal lipemi durumu söz konusudur.
- 4- Gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat, emilebilir serbest yağ asidi ve monoasilgliserol üretimini kısıtlayarak, diyetteki yağın emilimini %30 oranında inhibe eder.
- 5- Yağ yükleme testinden sonraki 4. ve 6. saatlerdeki TG değerleri, orlistat verilen hastalarda, plasebo alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- 6- TG değerleri için anlamlı olarak daha düşük eğri altında kalan alan (EAA) ve düzeltilmiş eğri altında kalan alan (dEAA) düzeyleri saptandı.
- 7- Postprandiyal insülin ve glukoz cevapları için iki grup (orlistat ve plasebo verilenler) arasında herhangi bir farklılık saptanmadı.
- 8- Orlistat bu etkisi nedeniyle, tip 2 diyabetik obez hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılmasına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Nero N, Syvanne M, Taskinen MR. Postprandial lipid metabolism in diabetes. *Atherosclerosis* 1998;141:53-55.
2. Chen YD, Swami S, Skowronsky R, Coulston A, Reaven GM. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:172-77.
3. Tan KCB, Cooper MB, Ling KL, Griffin BA, Freeman DJ, Packgard CJ et al. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis* 1995;113:273-87.
4. Watanabe N, Taniguchi T, Taketoh H, Kitagawa Y, Namura H, Yoneda N et al. Elevated remnant-like lipoprotein particles in impaired glucose tolerance and type II diabetes patients. *Diabetes Care* 1999;22:152-56.
5. Hirany S, O'Byrne D, Devaraj S, Jialal I. Remnant-like particle-cholesterol concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Clin Chem* 2000;46:667-72.
6. Mero N, Malmstrom R, Steiner G, Taskinen MR, Syvanne M. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48 and B-100 containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150:167-77.
7. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Int Med* 1999;246:341-55.
8. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998;81:138-78.
9. Tomono S, Kawazu S, Kato N, Ono T, Ishii C, Ito Y et al. Uptake of remnant like particles (RLP) in diabetic patients from Mouse peritoneal macrophages. *J Atheroscl Thromb* 1994;1:98-102.
10. Saniabadi AR, Umemura K, Shimoyama M, Adachi M, Nakano M, Nakashima M et al. Aggregation of human blood platelets by remnant-like lipoprotein particles of plasma chylomicrons and very low density lipoproteins. *Thromb Hemost* 1997;77:996-1001.

11. Doi H, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Matsumura T, Ohta Y et al. Remnants of chylomicron and very low density lipoprotein impair endothelium-dependent vasorelaxation. *Atherosclerosis* 1998;137:341-49
12. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K, Kawano H et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 1998; 97:2519-26.
13. Sakata K, Miho N, Shirotani M, Yoshida H, Takada Y, Takada A. Remnant-like particles cholesterol is a major risk faktor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery. *Atherosclerosis* 1998;136:225-31
14. Karpe F, Hellenius ML, Hamsten A. Differences in postprandial concentration of very low densitylipoprotein and chylomicron remnants between normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic men with and without coronary heart disease. *Metab Clin Exp* 1999;48:301-07.
15. Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, Ozaki M, Kawasaki A, Tanaka T et al. Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J* 2000;139:305-10.
16. Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:615-20.
17. Syvanne M, Vuorinen Markkola H, Hilden H, Taskinen MR. Gemfibrosil reduces postprandial lipemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:286-95.
18. Cavellero E, Piolot A, Jacotot B. Postprandial lipoprotein clearance in type 2 diabetes: fenofibrate effects. *Diabetes Metab* 1995;21:118-20.
19. Reitzma JB, Cabezas MC, de Bruin TWA, Erkelens DW. Relation-ship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994;43:293-98.
20. Heck AM, Yanovsky JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor fort he management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20:270-79.
21. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Baştar I, Tutüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H, and The TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
22. Report of the expert committee on the diagnosis and classification on diabetes mellitus. American Diabates Association: Clinical Practise Recommendations 2003.
23. Buren J, Lindmark S, Renstrom F, Eriksson JW. In vitro reversal of hypercellularglycemia normalizes insulin action in fat cells from type 2 diabetes patients: is cellural insulin resistance caused by glucotoxicity in vivo. *Metabolism*. 2003 Feb; 52(2):239-45.
24. Girard J. Contribution of free fatty acids to impairment of insulin secretions and action: mechanism of beta-cell lipotoxicity *Med Sci (Paris)*. 2003; 19:827-33.
25. Pinget M, Boullu-Sanchis S. Physiological basis of insulin secretion abnormalities, *Diabetes Metab*. 2002 Dec; 28(6 Suppl): 4521-32.
26. Gordon NF. The exercise prescription. In: *Handbook of exercise in diabetes*. Ed: Ruderman N. American Diabetes Association. Canada, 2002.
27. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1997;13:355.

28. The Desg Teaching Letter, Nurse Trainers in Diabetes, European Nurses in Diabetes. Collaborative Universities Project-ENDCUP, Federation of European Nurses in Diabetes , Rochampton Institute, London 1999-2000.
29. World Health Organization, Regional Office for Europe, Therapeutic Patient Education. Continuing Education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic disease. Report of WHO Working Group, 1998.
30. Julius U. Derivates of Sulfonylurea. In: A practical guide to the therapy of type 2 diabetes.1995;144-153.
31. Defronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Rev. Annals of Internal medicine 1999; 131(4):281-303.
32. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in onerwight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UKPDS. Lancet 1998;3 52: 854-865.
33. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. The Lancet 20001; 358: 1709-16.
34. Schifferdecker E, Schmidt K, Boehm BO, Schatz H: Long-term compliance of intensified insulin therapy. Diabetes Res Clin Pract. 1994; 23(1): 17-23.
35. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2003;26 (Suppl.1): 94-98.
36. American Diabetes Association: Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1):99-102.
37. American Diabetes Association. Screening for Diabetes. Diabetes Care 2002; 25(Suppl.);521-24.
38. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. AHA Scientific Statement. Diabetes and Cardiovascular Disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-46.
39. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev 1997;5:295-315.
40. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patientswho have had acute myocardial infarction. An Intern Med 1997;126:296-306.
41. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000;106:453-58.
42. Barry J Goldstein, Dirk Müller –Wieland. Type 2 Diabetes. 2003;24:346.
43. Bray GA. Clasification and evaluation of obesities. Med Clin North Am 1999;73:161-84.
44. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985; 103:983-88.
45. World Health Organisation (WHO) Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series no:854. WHO, Geneva, 1995.
46. Van der kooy K, Seidell JC. Techniques fort he measurement of visceral fat. A practical guide. Int J Obesity 1993; 17:187-96.
47. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness. Age and sex spesific prediction formulas. Brit J Nutr 1991;65:105-14.
48. World Health Organisation (WHO): Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva; WHO,1998.
49. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V. Erişkinlerimizde obezite ve santral obesite göstergeleri ve ilişkileri:1990-1992'de

- düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. Türk kardiyoloji derneği arşivi.1999;27:209-217.
50. Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Şengül AM, Salman F, Sargın M, Salman S, Baştar İ, Tütüncü Y, Uygur S, Özcan C, Yılmaz MT, and the TURDEP Group: Epidemiology of diabetes and obesity in Turkey. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000;50:142, 574.
 51. Kopelman PG, Stock M. *Clinical Obesity*. Blackwell Sci. Ltd., Oxford, 1998.
 52. Yılmaz MT, Arıoğlu E, Korugan Ü, Satman İ, Büyükdevrim S, Biyal B. Obesity in İstanbul: Results from outpatient clinic records over a period of 10 years. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1990; 10(1):49-60.
 53. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJV. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular function suffer from diastolic heart failure or from misdiagnosis? A prospective study. *Br Med J* 2000;321:215-19.
 54. Sorenson TIA: The changing lifestyle in the world. *Diabetes Care* 2000:131-34.
 55. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül AM, Salman S, Uygur S, Baştar İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Özcan C ve TURDEP araştırma grubu: Türkiye'de obezite prevalansı. 1.Morbid Obezite Kongresi 29-31 Mart 2001.
 56. Satman İ, Şengül AM, Uygur S, Salman F, Salman S, Baştar İ, Sargın M, TütüncüY, Karşıdağ K, Dinççağ N, Özcan C, Yılmaz MT, and the TURDEP Group. Population based study of diabetes and risk characteristics: Final result of the TURDEP. *Diabetologia* 2000;43:A111, 433.
 57. Yılmaz MT, Satman İ, Korugan Ü. Türkiye'de obezitenin değişen profili ve obezite risk faktörleri. 1. Morbid Obezite Kongresi 29-31 Mart 2001.
 58. Kopelman P. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778): 635-643.
 59. Rosenbaum M, Leibel R, Hirsch J. Obesity. *New England J Med* 1997;337(6):396-407.
 60. Hetherington A, Ranson SW. Hypothalamic lesions and obesity in the rat. *Anat Rec* 1940;78:149-172.
 61. Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Expbiol Med* 1951;77(5):323-24.
 62. Zukowska-Grojec Z. Neuropeptid Y: a novel sympathetic stress hormone and more. *Ann N Acad Sei* 1995;771:219-33.
 63. Schwartz MW, Figlewicz DP, Woods SC, Porte D JR, Baskin DG. Insulin, neuropeptid Y, and food intake. *Ann N Y Acad Sci* 1993;692:60-71.
 64. Marshall JC: *Appeti regulation in: DeGroot LJ, Jameson JL(eds).Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 2001.*
 65. Campfield LA. Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Front Horm Res.* 2000;26:12-20.
 66. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: Differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999;36:575-655.
 67. Unger RH. Leptin physiology: a second look. *Regul Peptides* 2000;92:87-95.
 68. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395(6704):763-70.
 69. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130(8):671-80.
 70. Mantzoros CS, Flier JS. Leptin as a therapeutic agent-trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4000-4002.

71. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med* 1998;3:575-79, 858.
72. Licino J, Negrao AB, mantzoros CS, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, Mulla A, Cearnal L, Veldhuis JD, Flier JS, McCann SM, Gold PW. Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2541-46.
73. Flier SJ, Foster DW. Eating disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. In: Wilson JD, Foster DN et al eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 9th ed. 1998,1061-98.
74. Seidell JC. Epidemiology: Definition and classification of obesity. In: Kopelman PG, Stock MS eds. *Clinical obesity*, Blackwell Science Ltd, Oxford, 1 stb Ed. 1998,1-17.
75. Benotti PN, Bistrain P, Benotti JR, Blackburn G, Forse RA. Heart disease and hypertension in severe obesity: the benefits of weight reduction. *Am J Clin Nutr* 1992;55:586-90.
76. Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic disease. *Nutrition* 1997;13:795-803.
77. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med* 1995;98:27-32.
78. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrom. *Nutrition* 1993;9:452-59.
79. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Godsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independent ly of age (see comments). *Am J Med* 1995;99:459-64.
80. Julien P, Vohl NC, Gaudet D, Cagne C, Levesque G, Despres JP, Cadelis F, Brun LD, Nadeau A, Ven Murthy MR. Hyperinsulinemia and abdominal obesity affect the expression of hypertriglyceridemia in heterozygous familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes* 1997;46:2063-68.
81. Gluck CJ, Taylor HL, Jacobs D, Morrison JA, Beaglehole R, Williams OD. Plasma high-density lipoprotein cholesterol: association with measurements of body mass. The Lipid Research Clinics Program Prevalance Study. *Circulation* 1980;62-IV-62-69.
82. Fisher RM, Coppack SW, Gibbons GF, Frayn KN. Post-prandial VLDL subfraction metabolism in normal and obes subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:263-69.
83. Coullard C, Bergeron N, Prud'homme D et al. PC prandiyal triglyceride response in visceral obesity. *Diabetes*. 1998; 47:953-60.
84. Modan M, Halkin H, Luskv A, Seeal P, Fuchs Z, Chetrit A, Hyperinsulinemia is characterized iontiv disturlplasma VLDL, LDL, and HDL levels. A population-basestudy. *Atherosclerosis* 1988; 8:227-36.
85. Despres JP. Dyslipidaemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-660.
86. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Mooijani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Association with glucose

- tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41:826-34.
87. Kobayashi J, Tashiro J, Murano S, Morisaki N, Saito Y. Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subject with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:515-20.
 88. Despres JP, Ferland M, Moorjani S, Nadeau A, Trembley A, Lupien PJ, Theriault G, Bouchard C. Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in obese women. *Arteriosclerosis* 1989;9:485-92.
 89. Despres JP. Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes* 1991;15 (Suppl 2):45-52.
 90. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:26-28.
 91. Kissebah AH, Hennes MM. Central obesity and free fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995;52:209-11.
 92. Amer P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int J Obest Relat Metab Disord* 1999;23(Suppl 1):10-13.
 93. Mingrone G, DeGactano A, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Castagneto M, Gasbarrini G. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997;40:599-605.
 94. Katznel LI, Bleecker ER, Colman EG, Rogus EM, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial (see comments). *JAMA* 1995;274:1915-21.
 95. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7-12.
 96. Sundquist J, Winkleby MA. Cardiovascular risk factors in Mexican American adults: a transcultural analysis of NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health* 1999;89:723-30.
 97. Gillum RF, Muscolino ME, Madans JH. Body fat distribution and hypertension incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:127-34.
 98. Ettinger WH, Davis MA, Neuhaus JM, Mallon KP. Longterm physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES I: Effects of comorbid medical conditions. *J Clin Epidemiol* 1994;47:809-15.
 99. Modan M, Halkin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:47 M87.
 100. Kolanowsky J. Obesity and hypertension: from pathophysiology to treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (suppl 1): 42-46.
 101. Hall JE, Lois K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanism of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23:381-94.
 102. Daly PA, Landsberg L. Pathogenesis of hypertension in NIDDM: lessons from obesity. *J Hum Hypertens* 1991;5:277-85.
 103. Weidmann P, de Courten M, Boehien L, Shaw S. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 1993;46:197-208;discussion 208-209.
 104. Doria A, Fioretto P, Avogaro A, Carraro A, Morocutti A, Trevisan R, Frigato F, Crapaldi G, Viberti G, Nosadini R. Insulin resistance is associated with high

- sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol* 1991;261:684-91.
105. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol* 1998;296-99.
 106. Epstein M. Calcium channel blockers and hypertension: evolving perspective-1996. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;10 (suppl 3):883-91.
 107. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43:212-19.
 108. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distributions in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:291-302.
 109. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect 'Cushing's disease of the omentum'? *Lancet* 1997;349:1210-13.
 110. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.
 111. Cowan GS, Jr, Buffington CK. Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery. *World J Surg* 1998;22:987-92.
 112. DasGupta P, Ramhanmdany E, Brigden G, Lahiri A, Baird IM, Raftery EB. Improvement in left ventricular function after rapid weight loss in obesity. *Eur Heart J* 1992;13:1060-66.
 113. Despres JP, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Physical training and changes in regional adipose tissue distribution. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:205-12.
 114. Eliasson M, Evrin PE, Lundblad D. Fibrinogen and fibrinolytic variables in relation to anthropometry, Lipids and Clin Epidemiol 1994;47:513-24.
 115. Marcmann P, Toubro S, Astrup A. Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:329-33.
 116. Charles MA, Morange P, Eschwegw E, Andre P, Vague P, Juhanvague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non-diabetic subjects: the BIGPROI study. *Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. Diabetes Care* 1998;21:1967-72.
 117. Scelles V, Raccach D, Alessi MC, Vialle JM, Juhan-Vague I, Vague P. Plasminogen activator inhibitor I and insulin levels in various insulin resistance states. *Diabetes Metab* 1992; 18:38-42.
 118. Vague P, Raccach D, Scelles V. Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl 1) : SI 1-15.
 119. Corica F, Allegra A, Lentile R, Buemi M, Corsonello A, Bonanzinga S, Macoione S, Ceruso D. Changes in plasma erythrocyte, and platelet magnesium levels in normotensive and hypertensive obese subjects during oral glucose tolerance test. *Am J Hypertense* 1999;12:128-36.
 120. Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, Ponziani MC, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Trovati M. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:121-26.
 121. Steinberg HO, Chaker H, Learning R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implication

- for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
122. Zeng K, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98:894-98.
 123. Haffner S, Stern M, Hazuda H, Pugh J, Paterson J. Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relationship non-insulin dependent diabetes mellitus, lipids and lipoproteins. *Diabetes* 1987;36:43-51.
 124. Dowse G, Zimmet P, Gareeboo H, et al. Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole and Chinese Mauritians. *Diabetes Care* 1991;14:271-82.
 125. Marshall J, Hamman R, Baxter J. et al. Ethnic differences in risk factors associated with the prevalence of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 706-18.
 126. Skarfors E, Selinus K, Lithell H. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow-up of men in Uppsala. *BMJ* 1991;303: 755-60.
 127. Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Sjostrom L. Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 1989; 13:413-23.
 128. Ohlsson L-O, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 35:1055-58.
 129. Tai T-Y, Chuang L-M, Wu H-P, Chen C-J. Association of body build with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension among Chinese adults: A 4-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1992; 21(3):511-17.
 130. Knowler W, Pettitt D, Saad M, Charles M, Nelson R, Howard B. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1543-51.
 131. Charles M, Fontbonne A, Thibault N, Warnet J-M, Rosselin G, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in the white population Park Prospective Study *Diabetes* 1991; 41:796-99.
 132. Modan M, Karasik A, Halkin H. et al. Effect of past and concurrent body mass index on prevalence of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabetologia* 1986;29:82-89.
 133. Zimmet P, Alberti K. Leptin: is important in diabetes? *Diabet Med* 1996;13: 501-03.
 134. Manson J, Spelsberg A. Primary prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 1994;10:172-84.
 135. Sicree R, Zimmet P, King H, Coventry J. Weight changes amongst Nauruans over 6.5 years extent and association with glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 3 327-36.
 136. Ogilvie R. Sugar tolerance in obese subjects. A review of sixtyfive cases. *Q J Med* 1985; Series 2,4:345-358.

137. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990;132(3):501-13.
138. Chan J, Rimm E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-66.
139. Golay A, Munger R, Felber J-P. Obesity and NIDDM: the retrograde regulation concept. *Diabetes Rev* 1997; 5:69-82.
140. Hansen B, Bodkin H. Heterogeneity of insulin responses: phases leading to Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in the rhesus monkey. *Diabetologia* 1986; 29:713-19.
141. Dowse G, Zimmet P, Collins V. Insulin levels and the natural history of the glucose intolerance in Nauruans. *Diabetes* 1996;45:1367-72.
142. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277:1539.
143. Ray CS, Sue DY, Bray G et al. Effect of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3):501-6.
144. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(3):652-8.
145. Deslypere JP. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995;44(9):24-7.
146. Glass AR, Kushner J. Obesity, nutrition and the thyroid. *Endocrinologist* 1996;6:392-403.
147. Yılmaz C. Obezitede zayıflamanın seks steroidleri üzerine etkisi. *İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Dergisi* 1990;1:58-62.
148. Flier SJ, Foster DW. Eating disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. In: Wilson JD, Foster DN et al eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 9th ed. 1998,1061-1098.
149. Pasquali R, Cantobelli S et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different pattern of body fat distribution. *L Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):341-346.
150. Robinson S, Fanks S. Obesity, infertility, contraception and pregnancy. In: Kopelman PG, Stock MS eds. *Clinical obesity*, Blackwell Science Ltd. Oxford, 1st Ed. 1998,226-247.
151. Weaver JU, Noonan K, Kopelman PG. An association between hypothalamic-pituitary dysfunction and peripheral endocrine function in extreme obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991 ;35(1):97-102.
152. Zumoff B, Strain GW, Miller LK et al. A perspective on the hormonal abnormalities of obesity. Are the cause or effect? *Obes Res* 1994;2:56-57.
153. Procopio M, Maccario M, Grottoli S et al. Short-term fasting in obesity fails to restore the blunted GH responsiveness to GHRH alone or. Combined with arginine. *Clin Endocrinol* 1995;43(6):665-669.
154. Leene R, van der Kooy K, Seidell JC et al. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6): 1515-1520.
155. Clarck AM, Ledger W, Galletly C et al. Weight loss result in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10):2705-2712.

156. Weltman A, Weltman JY, Hartman ML et al. Relationship between age, percentage, body fat, fitness and 24-hour GH release in healthy young adults. Effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):543-548.
157. Licino J, negrao AB, mantzoros CS, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, Mulla A, Cearnal L, Veldhuis JD, Flier JS, McCann SM, Gold PW. Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *ProcNatl Acad Sci USA* 1998;95:2541-2546.
158. Yılmaz C. Obezite tedavisine yaklaşım. Obezite Candeğer Yılmaz. Ed Nobel Tıp Kitabevi 1995,95-105.
159. Richard L. Atkinson. Role of nutrition planning in the treatment for obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am. Obesity* : 1996;25(4), 955-964.
160. Kabalak T. Obezitenin diyetle tedavisi. Obezite. Ed. Candeğer Yılmaz. Ege Üniversitesi Basımevi,141-59, 1995.
161. Hirsch J, Salans BL, Aronne JL. Obesity. *Endocrinology and metabolism*. Kenneth L. Becker ed. 2nd edit, Lippincott, USA, 1155-64, 1995.
162. Sencer E. Sismanhk, beslenme ve diyet. Ed. Ergin Sencer. 258-284, 1991.
163. Witney EN, Cataldo CB, Rolfes SR. The carbonhydrates, sugars, starch and fibers. Understanding normal and clinical nutrition, west publishing company, Minneapolis 1994;93-125.
164. John M Amatruda, Stephen welle. Obesity. *Endocrinology and metabolism*. Philip Felig, John D. Baxter, LA frohman ed. Me Garw Hill, USA, 1995:1271-313.
165. Yılmaz C. Obezite, insulin direnci ve diabetes mellitus. *Obesite, Nobel Tıp Kitabevi*: 1995;65-92.
166. Korugan Ü. Glisemik indeks ve beslenme fizyolojisindeki yeri. *Aktüel Tıp* 2 1997;359-360.
167. Slabber M, Bernard HC, Kuyl JM. Effects of low insulin response energy restricted diet on weight loos and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females. *Am J Clin Nut* 1994;60(1):48-53.
168. Davis Br, Blaufox MD, Oberman A, et al. Reduction in long-term antihypertension medication requiraments. Effects of weight reduction by dietary intervention in over-weight persons with mild hypertension. *Arch Intern Med*.1993;153(15):1773-1782.
169. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997; 157(6):657-67.
170. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Elleworth N, Haskel WL, Wood PD. Effects of the NCEP step 2 diet and exercise on lipoprotein in postmenopausal women and men with low HDL- cholesterol and LDL- cholesterol. *N Engl J Med* 1998;329(1): 12-20.
171. Van Baak MA, Saris WHM. Exercise and obesity. "Clinical Obesity, eds: PG Kopelman, MJ Stock, 1. Baskı, Blackwell Science, Cambridge, 1998:429-468.

172. Tremblay A. Physical activity and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1999;13:121-129.
173. Tremblay A, Despres JP, Leblanc J et al. Effect of intensity of physical activity on body fatness and fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):153-157.
174. Williamson DF; Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn MS, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a us national Cohort. *Int J Obesity* 1993;17(5):279-286.
175. Saris WHM, Van Erp-Baart MA, Brouns FJPH, Westerterp KR, Ten Moor F. Study on food intake and energy expenditure during extreme sustained exercise: the tour de France. *Int J Sports Med* 1989; 10(1):26-31.
176. Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Morton ES, Sims EAH. Effects of physical training on diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33(4):311-318.
177. Pasma WJ, Westerterp-Plantinga MS, Saris WHM. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol* 1998;274(2):280-286.
178. James WPT. A Public health approach to the problem of obesity. *Int J Obesity* 1995;19(3):37-45.
179. Bailor DL, Poehlman EP, Toth MJ. Exercise as a treatment for obesity. *Handbook of Obesity*, eds: GA Bray, C Bouvard, WPT James, Marcel Decker, New York, 1998:891-910.
180. Davis P, Phinney SP. Use of exercise for weight control."Obesity: pathophysiology, psychology and treatment, eds: GL Blackburn, BS Kanders, I. Baskin, Chapman and Hall, New York, 1994:217-230.
181. Leermakers EA, Dunn AL, Blair SN. Exercise management of obesity. *Med Clin North Am* 2000;84(82):419-468.
182. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW et al. A Prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *New Engl J Med* 1999;341(9):650-658.
183. Hakim AA, Petrovitch H, Burchfield CM et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med* 1998;338(2):94-99.
184. Fletcher GF, Baady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WI, Pollock MI. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation* 1995;91(2):580-615.
185. Bray GA. During treatment of obesity (1999). *Baillieres's Clinical Endoc and Metab* 131-148.
186. Pi-sunyer FX, La Ffrere B, Aronne LJ, Hray GA. Obesity-A modern-day epidemic. *Nature* 1999;404(6778):672-77.
187. Rosenbaum M, Liebel RL, Hirch J. Obesity. *The N J Engl Med* 1997; 337(6):396-407.
188. Dananberg J, Caro JF. Obesity. *Endocrinology*. Ed. DeGroot LJ, Jameson JL. Saunders comp. 2000, vol 1, 615-30.
189. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Secley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404(6778):661-671.
190. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 1997;21 (Suppl 3):12-23.
191. Shepard TY, Jensen DR, Blotner S, et al. Orlistat fails to alter postprandial

- plasma lipid excursion or plasma lipases in normal-weight male volunteers. *Int J Relat Metab Disord* 2000;24:187-94.
192. Bray GA, Trataglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000;404(6778):131-48.
 193. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths. Sibutramin is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000;2(2): 105-112.
 194. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Roskita P, Lebovitz HE. Weight loss with sibutramin improves glysemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000;2(3): 175-187.
 195. Kuzmak LJ. Stoma adjustable silicone gastric banding. *Problem in General Surgery*, 1992;9:351.
 196. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Medicine*. 1998;15(4):863-68.
 197. Zirversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979;60:473-85.
 198. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. 1994;106:241-53.
 199. Crouse JP, Parks JS, Schey EM et al. Studies of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *J Lipid Res*. 1985;26:566-74.
 200. Austin MA, Breslow JL, Nennkens CH et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 1988;260:1917-21.
 201. Gardner CD, Fortmann SB, Krauss BM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
 202. Mykkanen L, Kuusisto J, Baffner SM et al. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2742-48.
 203. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic Hyperapo B: The unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001; 135:447-59.
 204. Hodis HN, Mack WJ. Triglyceride-rich lipoproteins and progression of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 1995;6:209-14.
 205. O'Keefe JN, Lavie CJ, McCallister BD. Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:69-79.
 206. Slyper AH. Low density and atherosclerosis: unraveling the connection. *JAMA* 1994;272:305-308.
 207. Griffin BA, Minihane AM, Furlonger N et al. Inter-relationship between small, dense low-density lipoprotein (LDL), plasma triacylglycerol and LDL apoprotein B in atherogenic lipoprotein phenotype in free living subjects. *Clin Sci (Colch)*. 1999;97:269-76.
 208. The Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Israel. Lipids and

- lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. *Circulation*. 1992;86:839-48.
209. Ginsburg GS, Safran C, Pasternak BC. Frequency of low serum HDL in hospitalized patients with “desirable” total cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1991;68:187-92.
 210. Miller M, Seidler A, Kwiterovich PO et al. Long term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and “desirable” levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992;86:1165-70.
 211. Phillips NB, Waters D, Havel PJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 1993;88:2762-70.
 212. Patsch W, Fanger B, Esterbauer H et al. Postprandial lipemia and coronary risk. *Curr Atheroscler Dep*. 2001;2(3):232-42.
 213. Murat S, Gunaydın M, Erdemir F, Sahin I. Relation between coronary artery disease and postprandial lipemia. *Turkish Journal of Medicine* 1998;5:235-39
 214. Krauss PM, Williams PT, Brensike J et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. *Lancet* 1987;2:62-66.
 215. Mack WJ, Krauss PM, Hodis HN. Lipoprotein subclass in the Monitored Atherosclerosis Pegrison Study (MAPS): treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Biol*. 1996;16:697.
 216. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al. Triglyceride and cholesterol-rich lipoproteins have differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994;90:42-49.
 217. Alaupovic P. David Pubinstein Memorial Lecture: the biochemical and clinical significance of the interrelationship between very low density and high density lipoproteins. *Can J Biochem* 1981;59:565-79.
 218. Le NA, Gibson JC, Ginsberg HN. Independent regulation of plasma apolipoprotein C II and C III concentrations in very low density lipoproteins: implications for the regulation of the catabolism of these lipoproteins. *J Lipid Res* 1988;29:669-77.
 219. Lewis GF, O’Meara NM, Solstys PA, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normal and obese subjects: comparison after the vitamin A fat-loading test. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1041-1050, 1990
 220. Chen YD, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaven GM. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:172-177
 221. van Wijk JP, Halkes CJ, De Jaegere PP, Plokker HW, Erkelens DW, Cabezas MC. Normalization of daytime triglyceridemia by simvastatin in fasting normotriglyceridemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis* 171:109-116, 2003
 222. Borovicka J, Schwizer W, Guttman G, et al. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor. *Gut* 2000 Jun, 46:774-81.
 223. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal obese

- volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:82-85.
224. Chan JCN, Tong PC, Lee ZSK, et al. Effect of orlistat on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese type 2 diabetic patients (abstract). *Diabetes* 2001;50 (Suppl 2):108.
 225. Suter PM, Marmier G, Veya-Linder C, et al. Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 2005;180:127-35.
 226. Reitzma JB, Cabezas MC, de Bruin TWA, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994; 43:293-98.
 227. KCB Tan, AWK Tso, SCF Tam, RWC Pang and KSL Lam. Acute effect of orlistat on post-prandial lipemia and free fatty in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine, Diabetes UK*. 2002; 19:944-48.
 228. Jeppesen J, Chen YD, Zhou MY, Wang T, Reaven GM. Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1201-05.
 229. Murphy MC, Chapman C, Lovegrove JA, Isherwood SG, Morgan LM, Wright JW et al. Meal frequency; does it determine postprandial lipemia? *Eur J Clin Nutr* 1996; 50:491-97.
 230. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21:1288-94.