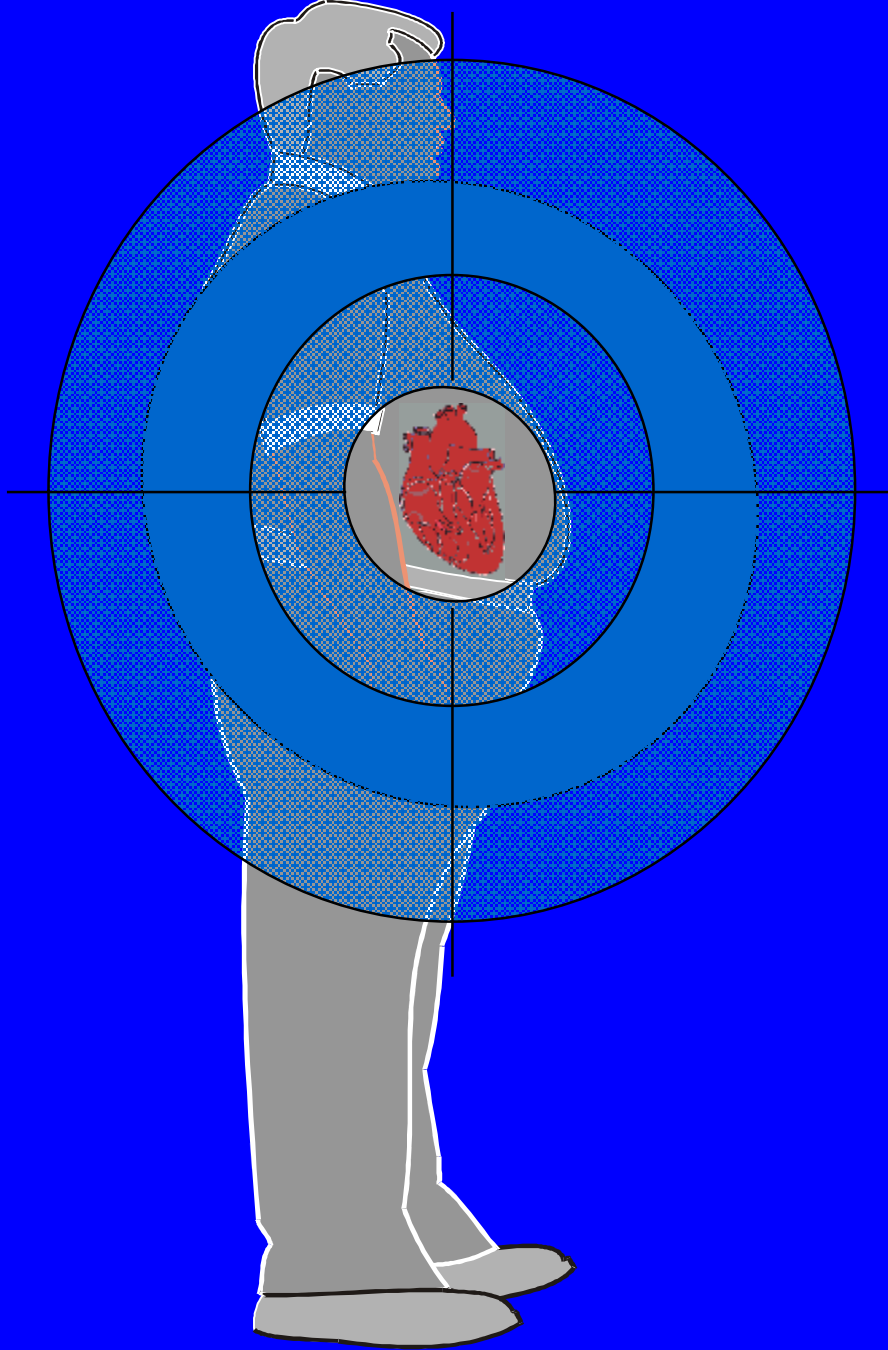


Obezite Atlası



Doç. Dr. Rüştü Serter

Obezite Atlası

Doç. Dr. Rüştü Serter

**S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği**

Yayınlayan:

Copyright Doç. Dr. Rüştü Serter
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

ISBN

Basım Ocak 2003

ÖNSÖZ

Obezite prevalansı başta gelişmiş ülkeler olmak üzere bütün dünyada artmaktadır. Özellikle son 10 yılda, yol açtığı birçok kronik hastalığın önlenmesinde, yaşam kalitesinin yükseltilmesinde ve mortalitenin azaltılmasında obezitenin tedavi edilmesinin önemi anlaşılmıştır. Obezitenin sadece irade eksikliğinden doğan istenmeyen bir yaşam biçimi değil bir hastalık olduğu tescil edilmiştir. Toplumun büyük bir kesimini etkileyen bu hastalıkla mücadele amacıyla dünyada, hem sağlık ekiplerine hem de halka yönelik eğitim seferberliği ve tedavi kampanyaları sürmektedir.

Ülkemizde 1998 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği bünyesinde obezite çalışma grubu oluşturulmuş ve bugüne kadar bu oluşumun önderliğinde birçok öğretim üyesi tüm yurt düzeyinde hem hekimlerin hem de direkt olarak halkın eğitimi için özveri ile çalışmıştır. Konu ile ilgili toplantılar, kurslar, seminerler, interaktif çalışmalar düzenlenmiş, basılı ve görsel medyada halka yönelik programlar gerçekleştirilmiştir. Bu süreç zarfında özellikle eğitimle ilgili geniş bir tecrübe birikimi olmuştur.

Kronik bir hastalık olması ve multifaktoryel etyolojisi nedeniyle obezite tedavisinde başarı oranı eskiden beri düşük kalmıştır. Tedavi başarısını artırabilmek amacı ile son yıllarda tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler olmuştur. Bu yeni yöntemlerle, tedavi başarısının artacağı beklentisi bilimsel çalışma verileri ile desteklenmektedir. Bu değişikliklerin dünyada konuyla ilgili sağlık merkezlerinde yerleşmesine paralel olarak ülkemizde de benimsenmesi ve uygulamaya konulması, ilgili hekimlerin ve diğer sağlık personelinin iyi bilgilendirilmesine bağlıdır.

Hem konu ile ilgili eğitimcilere katkıda bulunmak, hem de uygulayıcı hekimlerin ihtiyaç duyacağı gerekli teorik ve pratik bilgileri kolay ulaşılabilir bir şekilde sunmak amacı ile farklı bir formatta hazırlanan bu kitabın tecrübe birikimini de içermesine dikkat gösterilmiştir. Konular, içeriği ve mesajları aktaran slaydlarla desteklenmiş, eğitimde kullanılabilmesi amacı ile slaydlar ve metin kompakt disk içerisinde kitapla beraber sunulmuştur. Kitap formüller ve listeler gibi günlük pratik kullanıma yönelik materyali de içermektedir.

Kitabın basılmasında desteğini esirgemeyen Roche Müstahzarları Sanayi AŞ'ye hem kendi adıma hem de kitaptan yararlanacak olan meslektaşlarım adına şükranlarımı sunarım. Kitabın obezite ile ilgili klinisyenlere faydalı olması dileği ile...

Ocak 2003

Ankara

Doç Dr. Rüştü Serter

İÇİNDEKİLER :

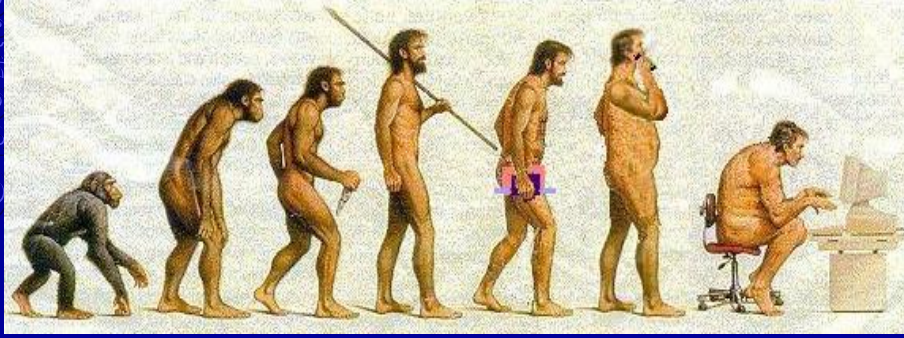
Kısaltmalar.....	2
Giriş.....	3
Obezitenin Tanısı ve Değerlendirme Yöntemleri	6
Obezite Epidemiyolojisi.....	13
Obezite ve Genetik Faktörler	27
Vücutta Enerji Dengesinin Regülasyonu ve Obezite Patogenezi.....	30
Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları.....	43
Metabolik Sendrom.....	64
Obezlerde Kilo Vermenin Olumlu Etkileri.....	72
Obezitenin Tedavisinde Genel Prensipler.....	80
Obezitede Diyet Tedavisi.....	89
Obezitede Egzersiz Tedavisi.....	94
Obezitede Farmakolojik Tedavi.....	99
Obezitede Tedavisinde Sibutramin.....	104
Obezite Tedavisinde Orlistat.....	109
Obezitede Cerrahi Tedavi.....	114
Tip 2 Diyabette Obezite Tedavisi.....	118
Örnek Diyet Listeleri.....	131

Kısaltmalar :

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AgRP	Agouti related peptid
ARC	Arkuat nukleus
bak s12	Bakınız sayfa 12
BKİ	Beden kitle indeksi (Body Mass Index)
BMH	Bazal metabolizma hızı
CCK	Kolesistokinin
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DIT	Diet induced thermogenesis
DKB	Diastolik kan basıncı
DM	Diabetes Mellitus
GH	Büyüme hormonu
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
Hiperkol	Hiperkolesterolemi
HT	Hipertansiyon
İL	interleukin
İR	İnsulin rezistansı
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KC	Karaciğer
kka	Kilokalori
Kol	Kolesterol
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KYD	Kahverengi yağ dokusu
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MCH	Melanin konsantre edici hormon
Mİ	Miyokard infarktüsü
MSH	Melanosit stimule eden hormon
NA	Noradrenalin
NPY	Nöropeptid-Y
PCOS	Polikistik over sendromu
POMC	Pro-opiomelanocortin
PVN	Paraventriküler çekirdek
RAA	Renin-anjiyotensin-aldosteron
SKB	Sistolik kan basıncı
SYA	Serbest yağ asitleri
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TG	Trigliserid
TNF	Tumor necrosis factor
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
VA	Vücut ağırlığı
ve ark	Ve arkadaşları
VMH	Ventromedial hipotalamus
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

**Sıklığı Bütün Dünyada Katlanarak Artan Obezite
Sadece İrade Eksikliği ve Oburluktan
İbaret Olmayıp
Tedavi Edilmesi Gereken Bir Hastalıktır !**

Obezite Atlası



GİRİŞ

Latince obeseus, yemek yemek anlamına gelen “obedere”nin dili geçmiş zaman halidir. Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Eski çağlardan beri varolan obezite değişik dönem ve yörelerde gücün, kudretin, ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son 10 yılda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının topluma mali ve manevi külfeti giderek daha çok fark edilmeye başlandığından, obezitenin bir hastalık olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir. Yol açtığı morbidite ve mortalitesi yüksek sağlık sorunlarının başında tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gelir. Önceleri ancak yol açtığı bir hastalıkla beraber ciddiye alınarak tedaviye kalkışılan obezitenin artık henüz hiçbir hastalıkla beraberliği yok iken tanınması ve tedavi edilmesi, bu yolla gelişebilecek kronik birçok hastalığın önüne geçilmesi koruyucu sağlık politikalarının başında yer almaktadır. Toplum genelinde yaygın sağlık sorunları ile mücadelede en önemli basamak toplumun ve sorunla ilgilenen sağlık çalışanlarının bilinçlendirilmesidir. Eğitim bu mücadeledeki başarının temelini oluşturur. Konuyla ilgili parametrelerin standardizasyonu, yaklaşımların eşdeğerlik kazanması, yöntemlerin basitleştirilerek yaygınlaştırılması önemli kazanımlar elde edilmesine yol açar.

Obezite Atlası

Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar

- ◆ Artmış morbidite ve mortalite
- ◆ Azalmış üretkenlik ve çalışabilirlik
- ◆ Artmış sağlık harcamaları
- ◆ Bireysel sosyal ve ekonomik dışlanma

“Ani ölüm şişmanlarda zayıflara göre daha sık görülür” diyen Hipokrat obezitenin olumsuz etkilerini yüzyıllar öncesinde görebilmiştir (Hippocrates M.Ö. 410). Bugün ventriküler ektopinin ve dolayısı ile ani ölümün obezlerde ve obez egzantrik sol ventriküler hipertrofisi olanlarda daha sık görüldüğü kanıtlanmıştır (Messerli FH ve ark. Arch Intern Med 1987; 147:1725-8). Günümüzde gelişmiş ülkelerde, yetersiz beslenmeyle karşılaştırıldığında aşırı yemekten ölümler daha fazladır. Bu milyonlarca insanın açlıktan öldüğü dünyamız için önemli bir tezat teşkil etmektedir.

Obezite sebep olduğu sağlık sorunları ile morbidite ve mortalitede artışa yol açtığı gibi kronik bir hastalık olması nedeniyle hem bireysel hem de toplumsal sorunlara yol açmakta, işgücünde azalma ve sağlık harcamalarında artış önemli bir sorun olmaktadır. Obez bireylerin iş bulma, evlenme, sosyal çevrelerde kabul görme gibi sosyal ve ekonomik sorunları da olmaktadır (Gorstein & Grosse. Pharmacoeconomics 1994;5(suppl 1):58-61).

Obezite, daha önceki dönemlerde genellikle bireyler diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklarla doktora başvurduğunda tedavi edilmesi gereken bir risk faktörü olarak algılanıyordu. Koruyucu hekimliğin daha ön plana çıktığı modern sağlık anlayışında yukarıda sayılan yüksek morbidite ve mortalite sebebi hastalıklar henüz ortaya çıkmadan obez bireyler tedaviye alınmaktadır. Böylece azaltılan komplikasyonlar sayesinde hem bireylerin sağlıklı kaldığı dönemler ve yaşam kalitesi artmakta hem de azalan tetkik ve tedavi giderleri, yatak işgali gibi faktörler sayesinde genel sağlık giderleri düşmektedir. Bu tür koruyucu hekimlik çalışmalarının uzun vadedeki sonuçları incelendiğinde iş gücü kaybının azaldığı, üretkenliğin arttığı gözlenmektedir.

Obezite ile İlişkili Hastalıkları Kilo Vererek Tedavi Etmek Sağlık Harcamalarını Azaltır

Obezite Atlası

Obeziteye Eşlik Eden Hastalık	Başlangıç Vücut Ağırlığına Göre Verilen Kilo	Aylık Tasarruf
Diyabet (insülin tedavisi)	% 7	\$ 104
Diyabet (sulfonilüre tedavisi)	% 7	\$ 55
Hipertansiyon	% 10	\$ 20
Dislipidemi	% 5	\$ 61

Greenway ve ark. Obes Res 1997; 5(suppl 1):56

Obezite kendisine eşlik eden başta diyabet, HT ve kalp hastalığı gibi hastalıkların tedavisini güçleştirir ve komplikasyonların daha da ilerlemesine sebep olur. Obezitenin tedavi edilmesi bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç dozlarında ve hastane yatağı işgalinde azalmaya, yaşam kalitesinde artışa yol açar. Diyabet, HT veya dislipidemisi olan obezlerde %5-10 kilo vermenin ayda 20-104 \$ kadar tasarruf sağladığı ortaya konmuştur (Slayd). Bu hastalıkların kronik yani hayat boyu süren hastalıklar olduğu göz önüne alınırsa tasarrufun büyüklüğü daha da belirginleşir.

45-54 Yaş arasındaki erkek hastalarda gerçekleştirilen diğer bir araştırmada kalan yaşam boyu sağlık giderlerinin BKİ yüksek olanlarda belirgin olarak arttığı görülmüş. BKİ 22.5, 27.5, 32.5 ve 37.5 kg/m² olan bireylerde genel sağlık giderleri sırasıyla 19.600, 24.000, 29.600 ve 36.500 \$ olarak bulunmuştur (Thompson D ve ark. Arch Intern Med 1999;159:2177-83).

Uzun vadede genel tedavinin başarısını artıran ve maliyetini düşüren zayıflama tedavisi bu sebeple sağlık bütçelerine önem veren gelişmiş ülkelerde tedavi stratejisinin bir parçası olmuştur.

Obezite tedavisine ayrılan bütçe gelişmiş ülkelerde sürekli artırılmaktadır. Obeziteye bağlı sağlık giderleri ulusal sağlık giderlerinin Avustralya ve Fransa'da %2'si, Portekiz'de %3.5'u, ABD'de ise %7'sini oluşturmaktadır (Hausman DB ve ark. Obesity Reviews 2001;2:189-197). Bu yolla koruyucu hekimliğe yatırım yapılmakta, tedavileri daha büyük maliyetler getiren diyabet, HT, dislipidemi, kalp hastalığı gibi hastalıkların ortaya çıkışı azaltılmaya çalışılmaktadır.

Obezitenin Tanımı

Obezite Atlası

- ◆ Vücutta yağ dokusunun normalden fazla olması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır
- ◆ Hastalığın oluşumunda genetik ve çevresel faktörler değişik oranlarda rol oynar
- ◆ Obezite komplikasyonları yolu ile yaşamı kısaltan bir hastalıktır



OBEZİTENİN TANISI ve DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Toplum genelinde problem yaratan, bu sebeple halk sağlığı sorunu kabul edilen bir hastalıkla mücadele edebilmek için mücadele edilen hastalığın iyi tanınması, görüldüğünde hızlı ve doğru değerlendirilmesi gerekir. Bunun için tanı ve değerlendirmede kolay ulaşılır, maliyeti düşük, çabuk sonuçlanan yöntemler tercih edilmeli, hem toplum hem de sağlık görevlileri bu konuda bilinçlendirilmelidir.

Obezite, toplumdaki kanaatin aksine fazla kiloluluk ile eşdeğer değildir. Tam olarak tanımı vücuttaki yağ miktarının normal oranların üzerine çıkmasıdır. Kilo artışı ise bu yağ artışının fizik yapıya yansımalarıdır. Hastalığın oluşumunun genetik altyapı ve çevresel faktörleri de içine alacak şekilde multifaktoriyel olması hem önleme hem de tedavide büyük güçlükler yol açmaktadır. Tek başına yaşam kalitesini düşürüp psikososyal sorunlara neden olabildiği gibi, yol açtığı hastalıklar ile ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir. Gelişmiş ülkelerde obezite ile ilişkili hastalıklara bağlı mortalite oranları en üst sıralarda yer almaktadır.

Vücut Yağ Oranı

Erkeklerde VYO = % 12-20

Kadında VYO = % 20-30

$$VYO = 1.2 (BKİ) + 0.23 (Yaş) - 10.8 (Cinsiyet) - 5.4$$

(Cinsiyet erkek için 1, kadın için 0)

Deurenberg P ve ark. Br J Nutr 1991; 65:105-114

Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu vardır. Bu oranlar çeşitli yöntem ve cihazlarla ölçülebilmektedir (bak s10). Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen yukarıdaki formül ile de vücut yağ oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir. Bu oran ortalama kadında %20-30, erkekte %12-20 dir. Daha hassas değerlendirildiğinde beyaz ırk için belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları:

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadında	%21-33	%23-34	%24-36
Obezite	>%39	>%40	>%42
Erkeklerde	%8-20	%11-22	%13-25
Obezite	>%25	>%28	>%30

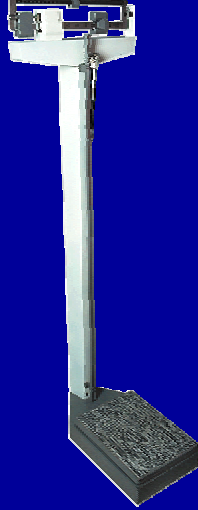
(Gallagher D ve ark. Am J Clin Nutr 2000; 72: 694-701)

Obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %33'ün üzerine çıkması ile tanımlanır (Vega GL. Am Heart J 2001; 142(6):1108-16). Bu oranın yaşlanma ile beraber arttığı da unutulmamalıdır.

Yağ hücrelerinin büyüklüğü de önemlidir. Hipertrofik obezitede yağ birikimi daha çok erişkin dönemde ortaya çıkar, santral yerleşimlidir ve başta insülin rezistansı olmak üzere komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Hipersellüler obezitede ise yağ hücre sayısı artmış ve genellikle periferik yerleşimlidir. Daha çok çocukluk çağında başlar, ancak erişkin dönemde de adiposit sayısı artabilir. Komplikasyonlarla ilişkisi daha azdır.

Beden Kitle İndeksi (BKİ) = $\frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$

Obezite Atlası



BKİ (kg/m²)	
<18.5	Zayıf
18.5 - 24.9	Normal (sağlıklı)
25.0 - 29.9	Fazla kilolu
30.0 - 39.9	Obez
≥ 40	Morbid obez

WHO. Lancet 1998; 351:853-6

Obezitenin toplumda çok yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu göz önüne alınırsa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması ihtiyacı vardır. Beden kitle indeksi (BKİ = body mass index) bu anlamda en çok kullanılan ve vücut yağ dokusu miktarı ile iyi korele olan bir parametredir (Slayd). Dolaylı olarak vücut yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağın dağılımı hakkında bilgi vermez. Direkt olarak yağ ölçümünü içermediği için kas geliştiren sporcularda, hamilelerde, büyüme çağındaki çocuklarda, ileri derecede yaşlılarda, konjestif kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği gibi ödeme yol açan hastalıklarda yanılgıya yol açabilir, bu sebeple bunlarda kullanılmamalıdır. Örneğin kaslı genç bir atlet ile orta yaşlı obez bir bayanın BKİ'si aynı bulunabilir. Büyüme çağındaki çocukta kilonun boya göre daha hızlı artabileceği gözönünde bulundurularak persantil tabloları kullanılmalı, bu tablolarda boya göre kilonun %85 persantilin üzerinde olması ile fazla kilolu, %95'in üzerinde olması durumunda obezite tanısı konmalıdır (Styne DM. Pediatr Clin North Am 2001; 48(4):823-54).

Daha önceleri ideal kilo formülleri ile ideal kilo bulunmakta, bunun %10 fazlası fazla kilolu, %20 fazlası ise obez olarak tanımlanmaktaydı. Bunlardan en basiti Broca indeksi olarak tanımlanan "İdeal Ağırlık = Boy (cm) - 100" formülü idi. Dünya sağlık örgütünün tanımlayarak standardize ettiği BKİ, bugün bu yöntemlerin yerini almış ve herkes tarafından kabul gören daha hassas bir ölçü olarak tescil edilmiştir.


Yağ Dağılımının Değerlendirilmesi
Santral Obezite Kriterleri

Bel / kalça oranı :

Erkekte	> 0.95
Kadında	> 0.80

Bel çevresi ölçümü :

	<u>Risk</u>	<u>Yüksek Risk</u>
Erkekte	> 94 cm	>102 cm
Kadında	> 80 cm	> 88 cm



Lean MEJ ve ark. Lancet 1998; 351:853-6

Yapılan çalışmalar vücuttaki yağ dokusunun miktarı kadar dağılımının da önemli olduğunu göstermiştir. Bugün bilindiği kadarıyla insulin rezistansı (İR), obezite ile yol açtığı tip 2 diyabet, HT, dislipidemi, koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktördür. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması İR'na yol açmaktadır. Bu tip, yağın abdominal bölgede toplandığı obezite tipine android tip obezite (erkek tipi veya elma tipi obezite) adı verilir ve yukarıda bahsedilen hastalıklar için yüksek risk sebebidir. Daha çok kadınlarda gözlenen ve yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı jineoid tip obezitede (kadın tipi veya armut tipi obezite) ise bu hastalıklar için risk abdominal obeziteye göre daha düşüktür. Bu sebeplerden dolayı obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde bel/kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.8 üzerindeki değerler abdominal obeziteye işaret eder.

Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İliak kristaların üst seviyesinden yere paralel olarak mezro ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay hem de visseral yağ dağılımını iyi yansıtan bir metoddur (The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000). Erkeklerde 102, kadınlarda ise 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri tip 2 diyabet, HT, dislipidemi ve KVH için yüksek risk göstergesidir. Abdominal obezitenin göstergesi olan bu değerler komplikasyonları önlemek için harekete geçme kriteri olarak kabul edilir.

Vücut Yağını ve Dağılımını Ölçme Yöntemleri

Yöntem	Maliyet	Zorluk	Doğruluk	Bölgesel yağ ölçme
BKİ	*	*	***	-
Deri kıvrımları	*	*	*	+
Bel ve kalça çevresi ölç.	*	*	**	+
Ultrason	**	**	**	+
Vücut yoğunluğu				
İmmersiyon	*	**	***	-
Pletismograf	***	***	***	-
Ağır su	***	**	***	-
Potasyum izotopu	****	***	***	-
Tüm vücut elektriksel iletkenliği	***	**	***	-
Biyoelektrik impedans	**	*	***	-
Yağda çözünen gaz	**	***	***	-
Absorbsiyometre (DEXA)	***	*	***	+
Bilgisayarlı tomografi	****	***	***	+
Manyetik rezonans	****	***	***	+
Nötron aktivasyonu	****	***	***	-

Vücut yağının miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır ve bu yöntemler uygulanabilirlikleri, maliyetleri ve doğruluk dereceleri yönünden birbirlerinden farklıdırlar. Bunlar içerisinde antropometrik ölçümler (BKİ, deri kıvrımları ölçümü, bel ve kalça çevresi ölçümü) maliyetlerinin az olması ve kolay uygulanabilirlikleri yönünden en yaygın kullanılanlardır. Deri kıvrım kalınlığı triceps, biceps, subskapuler ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir, ancak farklı kişiler tarafından ölçüldüğünde farklı değerler bulunabilmesi dezavantajdır.

Son yıllarda giderek yaygınlaşan biyoelektriksel impedans ölçümünde dokudan geçirilen düşük voltajlı alternatif elektrik akımı ile dokulardaki su miktarı ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun %10'u su iken kas dokusunun %73'ü sudan oluşur. Bireyin hidrasyonundan etkilenenirse de standardize edilmiş pozisyonda ölçülmesi halinde hata payı düşük olup kullanımı kolaydır. Dört ekstremitte bağlantısı ile vücut yağ oranını ölçen cihazlar yanında sadece eller veya sadece ayaklar yoluyla birkaç saniyede ölçüm yapan cihazlar da mevcuttur.

Sözü edilen yöntemlerden bel/kalça ölçümü, deri kıvrımı ölçümü, ultrasonografi, DEXA, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans yöntemleri total vücut yağ miktarına ek olarak yağ dağılımı hakkında da bilgi vermektedir. Özellikle son iki görüntüleme yönteminin bu konuda üstünlüğü vardır.

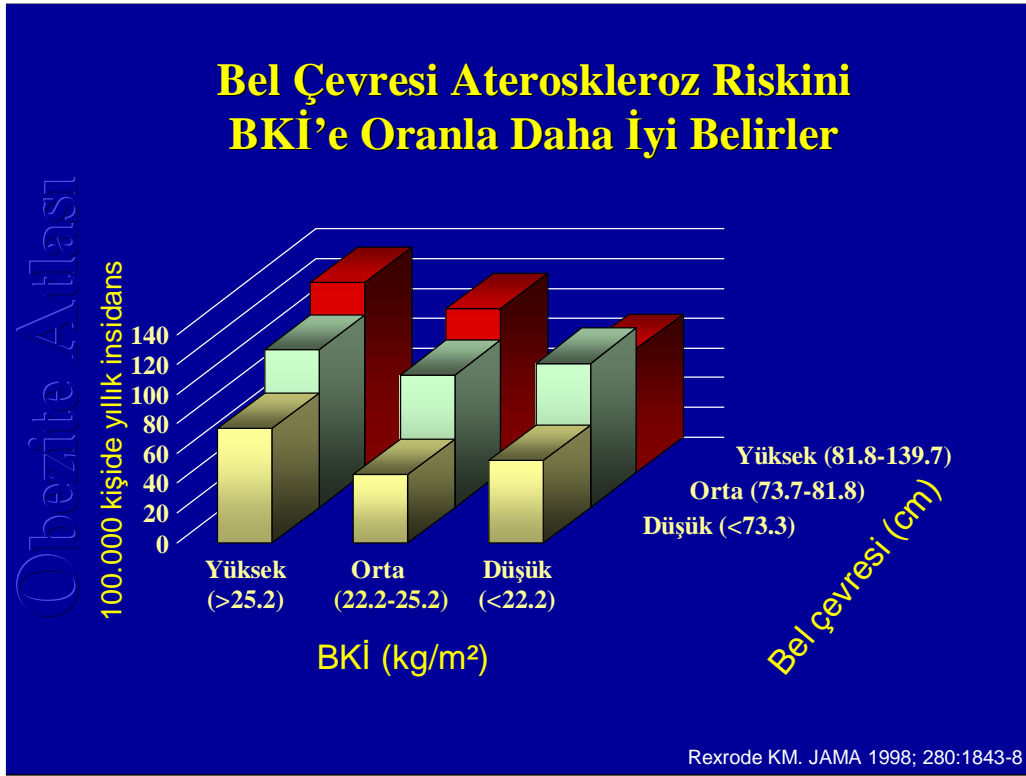


Maliyetleri yüksek olan görüntüleme yöntemleri pratikte kullanılmamakta daha çok araştırmalarda değerlendirme için kullanılmaktadırlar. Üç boyutlu ölçüm yaparak yağ miktarını değil yağ kitlesini belirlerler. Bu kimyasal olarak belirlenen yağ miktarından farklıdır. Yağ kitlesinin %80'i yağdan oluşur.

Slayddaki manyetik rezonans görüntülerinde obez bireyde sadece %10 kilo vermenin abdominal yağ miktarında yaptığı belirgin azalmayı görmekteyiz. Beyaz alanlar yağ dokusunu ortaya koymaktadır. Sağlıklı bir kilo verme ile her %1 kilo kaybının %2 abdominal yağ azalmasına yol açtığı kabul edilir. Abdominal yağ dokusundaki bu azalma klinik tabloya insülin rezistansında azalma, dolayısı ile komplikasyonlarda azalma olarak yansımaktadır.

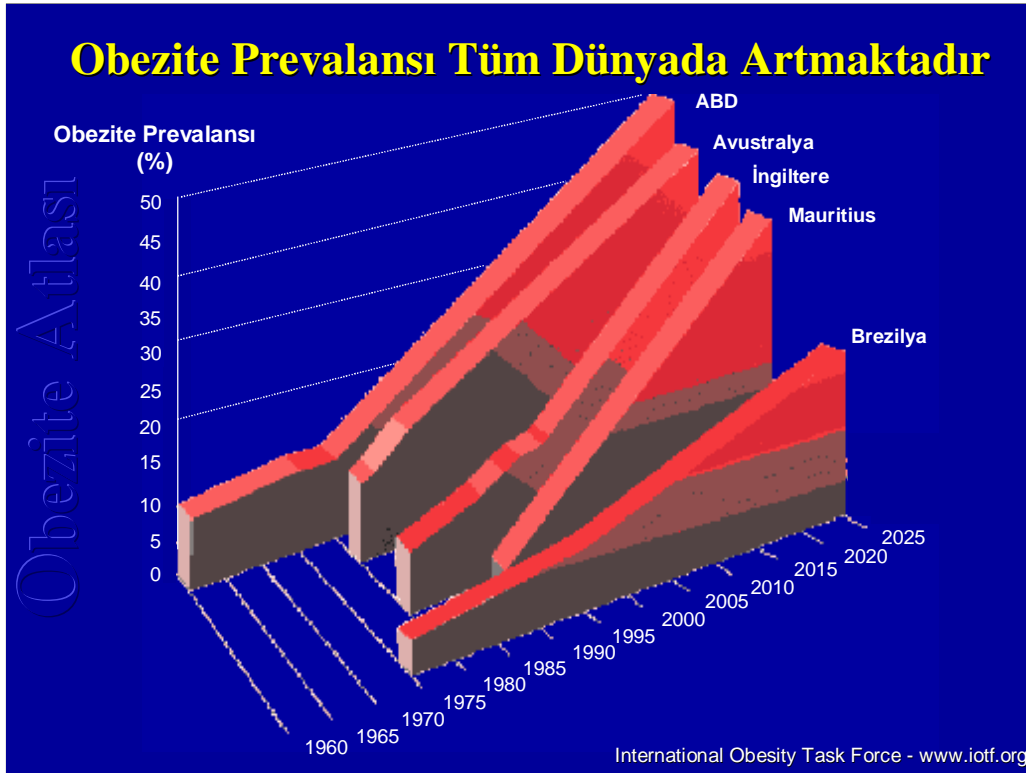
İntra-abdominal yağ dokusu hem anatomik hem de fonksiyonel olarak subkutan yağ dokusundan farklıdır. Abdomendeki yağ dokusu büyük, insüline dirençli ve metabolik olarak aktif yağ hücreleri içerir. Bunlarda adrenerjik reseptör yoğunluğu da daha fazladır. Abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı anti-lipolizde azalma ile katekolaminlere bağlı lipolizde artış plazmada SYA'nin artmasına yol açar. Bu değişiklikler hem metabolik hem de kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynar (Sharma AM. Int J Obes 2002;26(Suppl 4):5-7).

Hindistan'da yapılan bir araştırma fazla kilolu veya obez olmayan erişkinlerde santral obezite görülme sıklığını %20 olarak ortaya koymuştur (Gopalan C. World Rev Nutr Diet 2001; 90:127-43). Bu bireyler metabolik obez olarak da nitelendirilirler ve yüksek KVH ve diyabet riski ile karşı karşıyadırlar.



Obeziteye eşlik eden ko-morbiditelerin belirlenmesinde vücuttaki toplam yağ miktarından çok yağın dağılımı önem arz etmektedir. Yağın abdominal bölgede toplanması insülin rezistansında artışa neden olmakta ve diyabet, dislipidemi, HT ve ateroskleroz gibi yaygın morbidite ve mortalite sebebi olan hastalıklara yol açmaktadır. Bu sebeple başlıca diyabet ve ateroskleroz olmak üzere obeziteye bağlı risklerin belirlenmesinde bel çevresinin ölçümü ön plana çıkmaktadır. Grafikte aynı BKİ grubunda yer alan bireylerde bel çevresinin artışı ile ateroskleroz insidansındaki ek artış belirgin olarak görülmektedir (Slayd). BKİ<25 olan bireylerde yani obez olmayanlarda bel çevresi ölçümünde artışla ateroskleroz riskinin ne derecede arttığı şaşırtıcıdır. Bel çevresi <73 cm olanlara göre, >82cm olanlarda risk yaklaşık 2 katı artmaktadır.

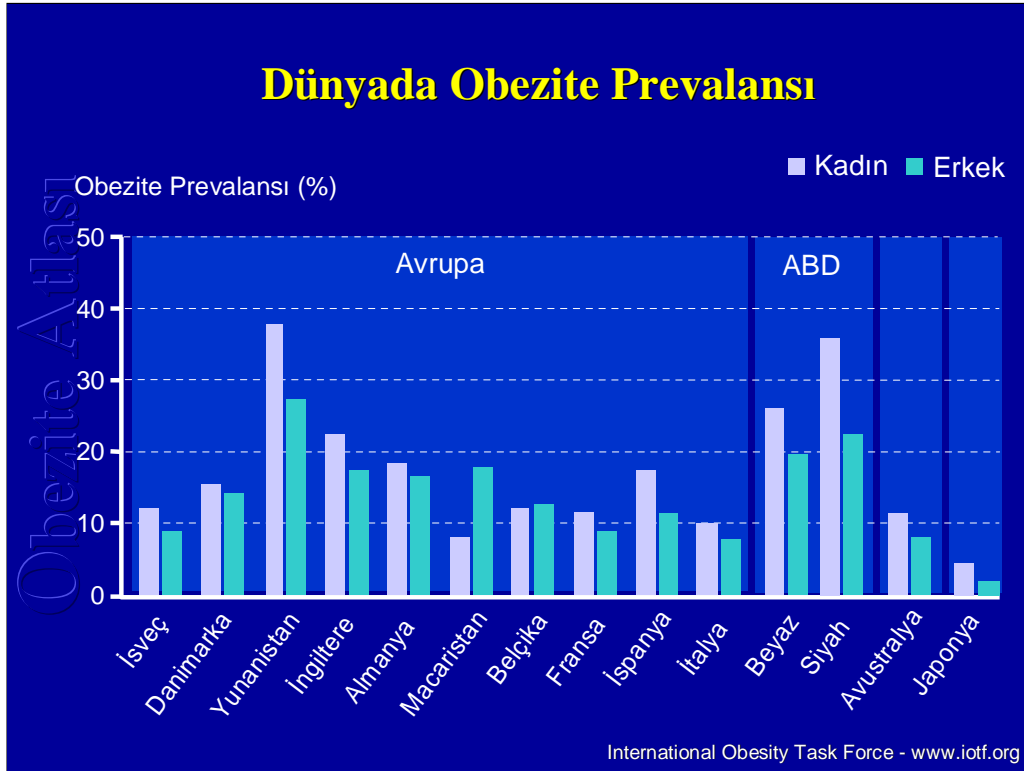
Bu sebeple BKİ normal sınırlarda olan insanlarda dahi bel çevresi artmışsa bu bireylere riskli grup olarak yaklaşılmalı ve riski azaltmak için gereken yapılmalıdır. Bu vakalarda metabolik sendrom olabileceği düşünülerek bu sendromun diğer öğeleri dikkatlice araştırılmalıdır.



OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı artmaktadır. WHO 1995 yılından 2000 yılına dünyada obezite prevalansının %50 artarak 300 milyona ulaştığını bildirmiştir. ABD'de etnik gruplarda ve yaş gruplarında farklı olmak üzere 1991 yılından 1999 yılına kadar obezite prevalansı %50-70 oranında artmıştır (Zimmerman RL. Clin Fam Pract 2002; 4(2):229). Obezite görülme sıklığında başı çeken ABD'de artışın bu hızla devam etmesi durumunda 2025 yılında ABD'de obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir (Slayd). Diğer gelişmiş ülkeler de obezite rakamlarında ABD'yi yakından izlemektedir. İngiltere'de 1980 yılından 1991'e hem erkeklerde hem de kadınlarda fazla kiloluluk prevalansı yaklaşık %25, obezite prevalansı ise yaklaşık %100 artmıştır (Björntorp P. Lancet 1997; 350:423-26). Hollanda'da ise 1976 ile 1997 yılları arasında obezite prevalansı 37-43 yaş arası erkeklerde %4.9'dan 8.5'a, kadınlarda ise %6.2'den 9.3'e çıkmıştır (Visscher TLS ve ark. Int J of Obesity 2002; 26:1218-1224).

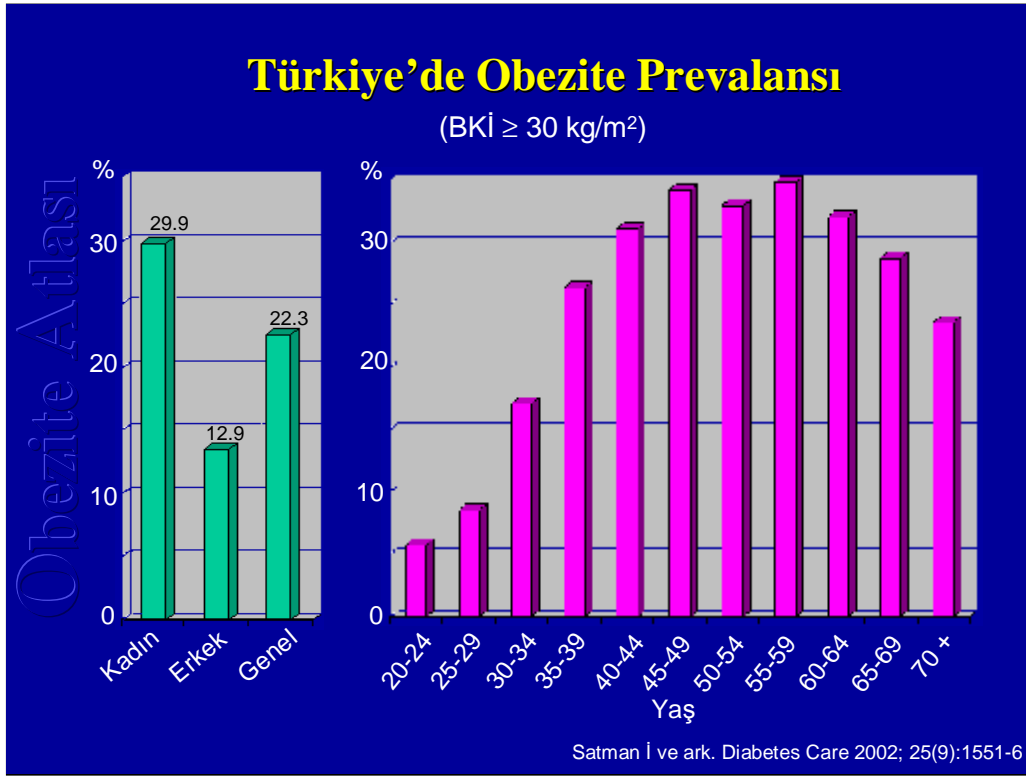
Bu veriler sağlık otoritelerini çok korkutmaktadır, çünkü obezite ile ilişkili hastalıkların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu sebeple obezite ile mücadele aynı diyabet tedavi programları gibi uluslararası zeminde başarıyı artıracak yeni yaklaşımlar ve programlar geliştirilerek yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde obezite prevalansı gelişmiş ülkelerin rakamlarıyla yarışmakta olup önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.



Obezitenin global prevalansı %8.2 olarak hesaplanmaktadır, bu ise tüm dünyadaki zayıflık prevalansından (BKİ<17 olanlar %5.8) daha yüksektir (WHO Nutrition Data Banks 2001 - www.who.int/nut/dbbmi.htm). Çin ve Japonya'da %5'den düşük olan prevalans Samoa'da %75'lere ulaşmaktadır. Dünyada çeşitli ülkelerde obezite prevalansı slaytta görülmektedir.

Avrupa'da yapılan taramalarda Akdeniz ülkelerinde ve doğu Avrupa'da kuzey ve batıya göre obezite prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bu artış özellikle kadınlarda daha çarpıcıdır. Obezite prevalansı erkek ve kadın sırasıyla, kuzeyde %10 ve %15, batıda %13 ve %16, Akdeniz kıyılarında %16 ve %30, doğuda ise %18 ve %30 bulunmuştur (Seidell & Deerenberg. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(Suppl 1):38-44). Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik seviyesi düşük gruplarda obezite artmakta iken gelişmekte olan ülkelerde bu ilişki tersinedir.

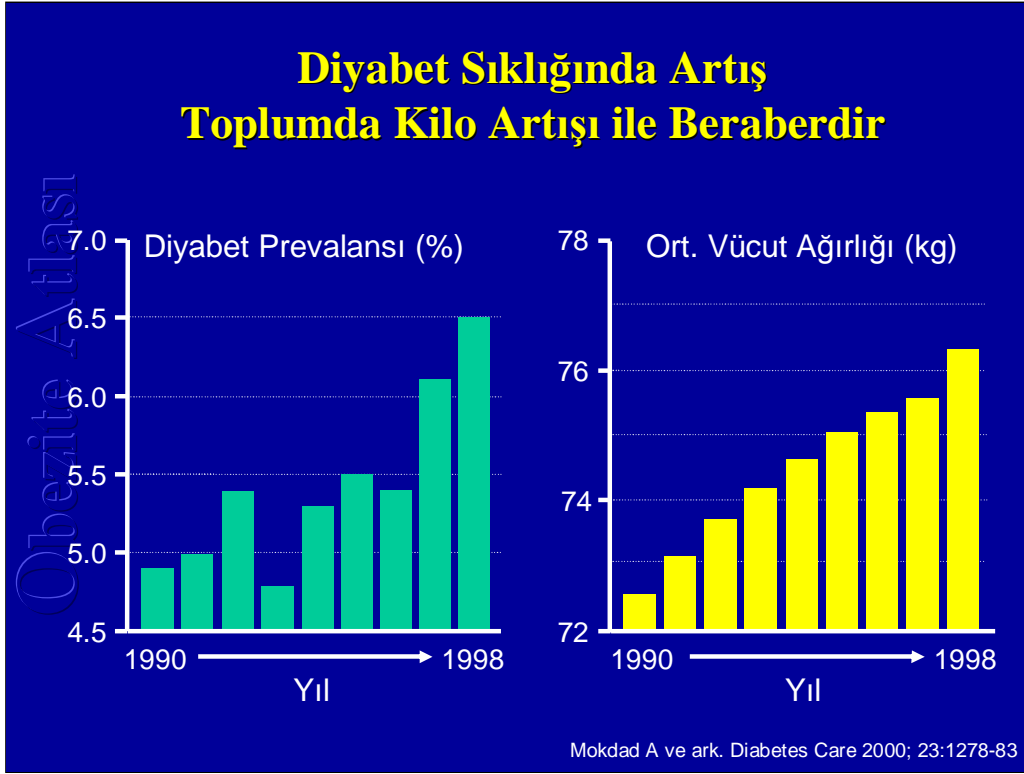
Erişkin obezitesindeki artış kadar önemli bir artış da çocukluk ve adölesan dönemi obezitede yaşanmaktadır. Bu dönemdeki obezitenin erişkindeki obeziteye öncülük ettiği bilindiğinden koruyucu hekimliğin önemli bir hedefi de çocukluk ve adölesan dönemindeki kilo almayı engellemek olmalıdır. ABD'de son 30 yılda çocuklarda obezite sıklığı ikiye katlanmıştır. Dünyada 22 milyon 5 yaş altı çocuğun fazla kilolu olduğu varsayılmaktadır (WHO 1998). Avrupada 15-24 yaş arası obezite prevalansı (BKİ >30 kg/m²) ülkeden ülkeye farklı bulunmuştur: Danimarka %2.5, Finlandiya %1.2, İsveç %2.0, Almanya %3.0, Hollanda %4.8, İngiltere %3.5, İrlanda %8.0, Belçika %4.1, Lüksemburg %3.3, Portekiz %1.5, İspanya %1.4, Fransa %1.8, Avusturya %5.2, Yunanistan %11.0 (Martinez JA. *Public Health Nutr* 1999; 2:125-33).



Türkiye’de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere göre aşağı kalmamakta, özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir (Slayd). Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30’lu yaşlarda arttığı 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülür (Slayd). Obezite prevalansı kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır. Santral obezite (bel çevresi kadında >88, erkekte >102 cm) prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde %35 olarak tespit edilmiştir (Satman İ ve ark. Diabetes Care 2002; 25(9):1551-6).

Yaklaşık 25000 kişinin tarandığı bir başka araştırmada (TOHTA) obezite insidansı daha yüksek bulunmuştur. BKİ >30 olan kadınlar %36, erkekler ise %21.5 oranında, genel obezite insidansı ise %25 olarak tespit edilmiştir (Hatemi H ve ark. Endokrinolojide Yönelişler 2002; 11(1 eki):1-15)

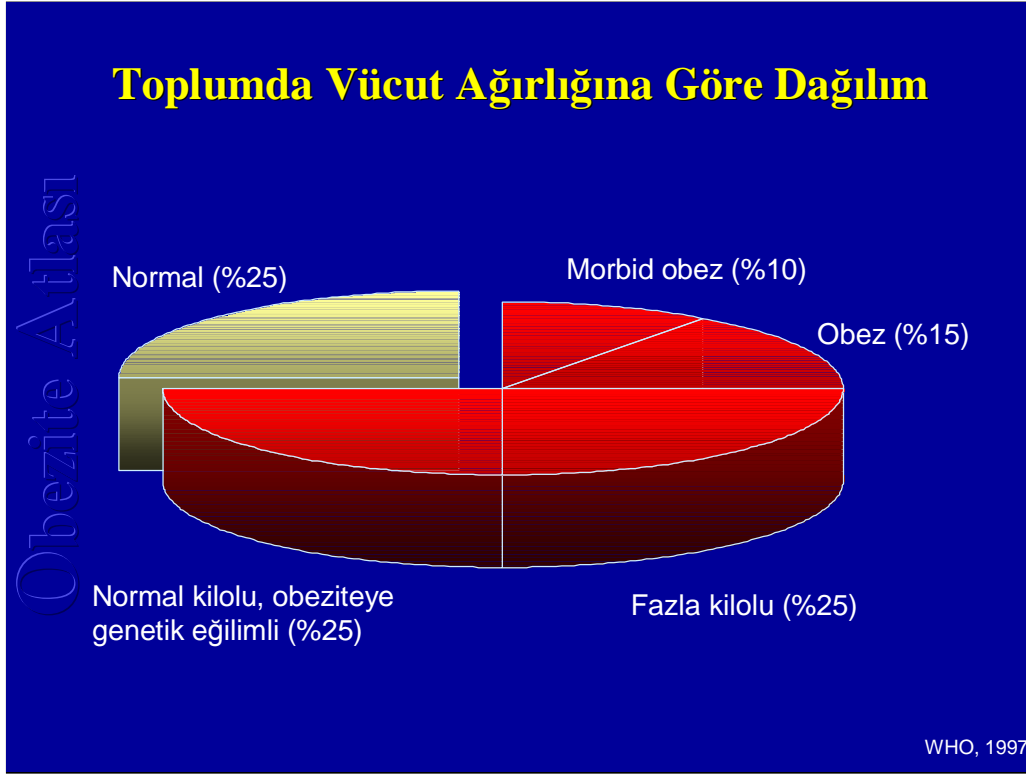
TEKHARF çalışmasında Onat ve ark. 1990’dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, bel çevresi >88 cm kadınların oranı ise %56 olarak bulunmuştur (Onat A(ed) ve ark. TEKHARF, Argos İletişim 2001). Türkiye’de kadınlardaki obezite prevalansının dünya ortalamalarına göre yüksekliği şaşırtıcıdır.



Son 15 yılda obezite prevalansındaki artışın ciddiyeti tip 2 diyabet sıklığındaki artışla gündeme gelmiştir. Diyabet prevalansının ABD’de 1990 ile 1998 yılları arasında %5’den %6.5’a çıktığı belirlenmiş, bunun sebepleri araştırılırken obezite prevalansındaki belirgin artış en önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır (Slayd). Aynı dönemde toplumun ortalama ağırlığı 72.5 kg’dan 76.5 kiloya çıkmıştır.

Dejeneratif kronik bir hastalık olan diyabetin artışı hem kişisel hem de ekonomik büyük maliyetleri beraberinde getirmektedir. Durumun ciddiyeti Colditz ve arkadaşlarının analizinde çarpıcı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu analize göre tip 2 diyabetik hastaların BKİ’leri 25 kg/m²’nin altında olsaydı, erkeklerde %64’ünün, kadınlarda ise %77’sinin diyabetli olmaları engellenebilirdi (Colditz ve ark. Ann Intern Med 1995; 122:481-6). Bu veriler son yıllarda sonuçlanan ve kilo verme ile diyabetin engellenebileceğini gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (bak s77).

21. Yüzyılda diyabetle mücadele, hastalığın iyileştirilmesine yönelik olduğu kadar gerek genetik, gerekse halk sağlığı önlemleri ile tip 2 diyabetten korunma olarak gerçekleşecektir. Halk sağlığı önlemleri içinde de en başta obezitenin engellenmesi ve tedavisi yar almaktadır.



Obezite toplumda çok yaygın bir sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütünün belirlemelerine göre toplumun %25'i obez, %25'i fazla kilolu iken %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimlidir. Bu son grup sürekli diyet ve egzersiz gibi çabalarla kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireylerdir. Bu kişilerde genetik altyapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzer olarak çalışır ve bu bireyler için son yıllarda "metabolik obez" tanımı kullanılmaktadır.

Görüldüğü üzere toplumun ancak %25'i obeziteden soyutlanmış olarak yaşamını sürdürebilmektedir. İnsanları bu kadar yaygın etkileyen başka bir hastalık yoktur. Bu kadar yaygın bir hastalıkla doğru mücadele ancak koruyucu hekimlik yaklaşımı ile olur. Toplumun eğitilmesi ile sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı özendirilerek yaygınlaştırılmalı, bu yolla bireylerin obez hale gelmesi engellenmelidir. Bu temel yaklaşım gerçekleştirildikten sonra mevcut obezlerin bireysel tedavisi anlam kazanır.

Tüm kesimleri etkileyen bu sorunun yaygınlığı konunun spekülasyonlara ve yanlış yönlendirmelere açık olmasına sebep olur. Hemen hemen herkesin konu ile ilgili doğru veya yanlış bir fikri vardır. Yanlış olan kanıların değiştirilmesi ise genellikle güçlük arz eder. Yakın çevrede bulunan obezlerin tedavi konusunda yaşamış olduğu olumsuz deneyimler motivasyon üzerinde istenmeyen etkiler ve ümitsizlik yaratır ve tedaviyi daha da zorlaştırır.

Obez Hastalarda Eşlik Eden Hastalık Prevalansı Yüksek

6987 erkekte hastalık prevalansı (%)

BKİ (kg/m ²)	KAH	T2DM	Hiperkol	HT
18.5 - 24.9	8.8	2.0	26.6	23.5
25.0 - 29.9	9.6	4.9	35.7	34.2
30.0 - 34.9	16.0	10.1	39.2	48.9
35.0 - 39.9	10.2	12.3	34.0	65.5
≥40	14.0	10.7	35.6	64.5

Must A ve ark. JAMA 1999; 282:1523-9

Toplum içerisinde obezitesi olan grupta KAH, tip 2 DM, hiperkol. ve HT gibi kronik hastalıkların görülme sıklığı belirgin olarak yüksektir. Obeziteyle ilgili sağlık sorunları genelde bu kronik hastalıklarla ilişkilidir. Must ve ark. NHANES III çalışmasının verilerini değerlendirerek obezite ile ilişkili ko-morbiditelerin prevalanslarını ortaya koymuşlardır (Slayd). BKİ yükseldikçe, BKİ normal olan (18.5-25 kg/m²) bireylere göre özellikle tip 2 DM ve HT sıklığı belirgin artmaktadır. Morbid obezlerde KAH prevalansı 1.6 kat, T2DM prevalansı 5.4 kat, hiperkol. prevalansı 1.3 kat, HT prevalansı ise 2.6 kat fazla tespit edilmiştir. Aynı çalışmada artan vücut ağırlığı ile 2 veya daha fazla sayıda hastalığın bir arada bulunma sıklığının arttığı da gösterilmiştir.

Tüm bu hastalıkların toplumda görülme sıklığında azalma sağlayabilmek için bunların ortaya çıkış sıklığını artıran obezite ile mücadele etmek gerekmektedir. Buna ek olarak mevcut olan obezitenin tedavisi ile bu hastalıkların prognozunda önemli iyileşme elde edilebilmektedir. Bunun doğal sonucu olarak obezite tedavisi KVH, tip 2 diyabet, HT, dislipidemi, osteoartrit, PCOS, uyku apnesi gibi birçok kronik hastalığın ilk basamak tedavisini oluşturmaktadır.

Obezite Risk Faktörleri

- ◆ Fiziksel aktivitede azalma
- ◆ Beslenme alışkanlıkları
- ◆ Yaş
- ◆ Cinsiyet (kadın)
- ◆ Evlilik
- ◆ Doğum sayısı
- ◆ Menapoz
- ◆ Irksal faktörler
- ◆ Eğitim düzeyi
- ◆ Sigarayı bırakma
- ◆ Alkol



Obezitenin gelişmesinde rol oynayan değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri vardır. Yaşla beraber vücuttaki yağ oranı artar. Kadınlarda obezite sıklığı daha yüksektir ve doğum sayısı ile ilişkili olarak artmaktadır. Menapoz da kilo alma için sebeptir ve yağ hücre biyolojisinin değişime uğraması ile santral yağ birikimi olur. Hormon replasman tedavisi kilo almayı engellemezken yağın abdomende yoğunlaşmasını azaltır (Bray GA. Clin Fam Pract 2002; 4(2):249). Yine etnik gruplar arasında obezite prevalansı açısından farklılıklar vardır. Artan eğitim düzeyi ve kültür seviyesi ile obezite sıklığı azalmaktadır (Oeser DE. The Internet Journal of Academic Physician Assistants 1997; 1(2) - www.ispub.com). Özellikle ülkemizde evlilik obezite prevalansında belirgin artışa yol açmaktadır. Sigarayı bırakanlarda kilo artışı olmaktadır. Veriler kilo artışına kalori alımında artışın sebep olduğunu desteklemektedir. Buna rağmen sigara bırakılması özendirilmeli, bireyler bilinçlendirilmeli, diyet ve egzersiz gibi yöntemlerle sigarayı bırakma sonrası kilo alımının önüne geçilmeye çalışılmalıdır. Artmış alkol tüketimi fazla kalori alımına ve abdominal yağ birikimine neden olur.

Tüm bu faktörlerin arasında obezite prevalansında görülen artışın nedenleri artan teknoloji ile beraber kolaylaşan yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivitede azalma ve modern yaşamdaki beslenme alışkanlıklarındaki değişimdir. Fastfood tarzı hızlı yenen sağlıksız besinlerle karbonhidrattan ve rafine şekerden zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme şekli obeziteye yol açan önemli faktörlerden birisidir. Son yıllarda kolesterol karşıtı kampanyalar sayesinde yağ alımında düşme sağlanmasına karşın obezite epidemik bir şekilde artmaktadır. Bunda yağın yerine karbonhidrat alımına gidilerek total kalori alımının azalmamasının rol oynadığı düşünülmektedir.

Obezite Gelişmesinde Rol Oynayan Çevresel Faktörler

◆ Sosyal faktörler

- Sosyal değişimler
- Ekonomik değişimler
- Şehirleşme
- Stres

◆ Kültürel faktörler

- Sağlığı önemseme
- Yemek seçimi
- Vücut imajı

◆ Kişisel faktörler

- Diyet uygulaması
- Bilinçli egzersiz
- Vücut ağırlığına dikkat

◆ Biyolojik faktörler

- Diyetin yağ içeriği
- Diyetin kalori içeriği
- Azalmış fiziksel aktivite

Obezite basit olarak alınan enerjinin harcanana göre fazlalığı sonucu gelişmekte ise de bir yandan genetik yapı, metabolizma ve iştahın, diğer yandan ise gıdasal imkanlar, davranış biçimi, fiziksel aktivite ve kültürel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

Obezite, genetik alt yapısına rağmen ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bir hastalıktır. Bunlar sosyo-kültürel faktörler, kişisel ve biyolojik faktörler olarak gruplandırılabilir (Slayd). Zaman içerisinde veya mekan değişikliği sonucu bu faktörlerde meydana gelen değişiklikler bireyin kilo durumu üzerine etki eder. Obezitenin günümüzdeki tedavisi büyük oranda bu faktörlerin düzeltilmesine dayanmaktadır.

Çevresel faktörlerin içinde yer alan “stres” objektif olarak tanımlandığında çeşitli uyarılarla hipotalamo-hipofizeal-adrenal aksın ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu olarak kabul edilir. Sempatik sistemin uzun süreli aktivasyonu ile primer HT geliştiği bilinmektedir. Kortizol düzeyindeki artışın seks hormonları ve büyüme hormonu salınımlarında sekonder inhibisyon ile beraber olduğunda visseral adipoz dokuda artış ve metabolik sendrom ile beraber olduğuna dair kanıtlar vardır. Glukokortikoid artışını gıda alımında artma ve leptine dirençli santral obezite takip eder. “Stres yemesi” olarak tanımlanabilecek bu durumda leptin/NPY dengesinin NPY lehine bozulması söz konusudur (Björntorp P. Obesity Reviews 2001; 2:73-86).

Obeziteye Giden Yollar

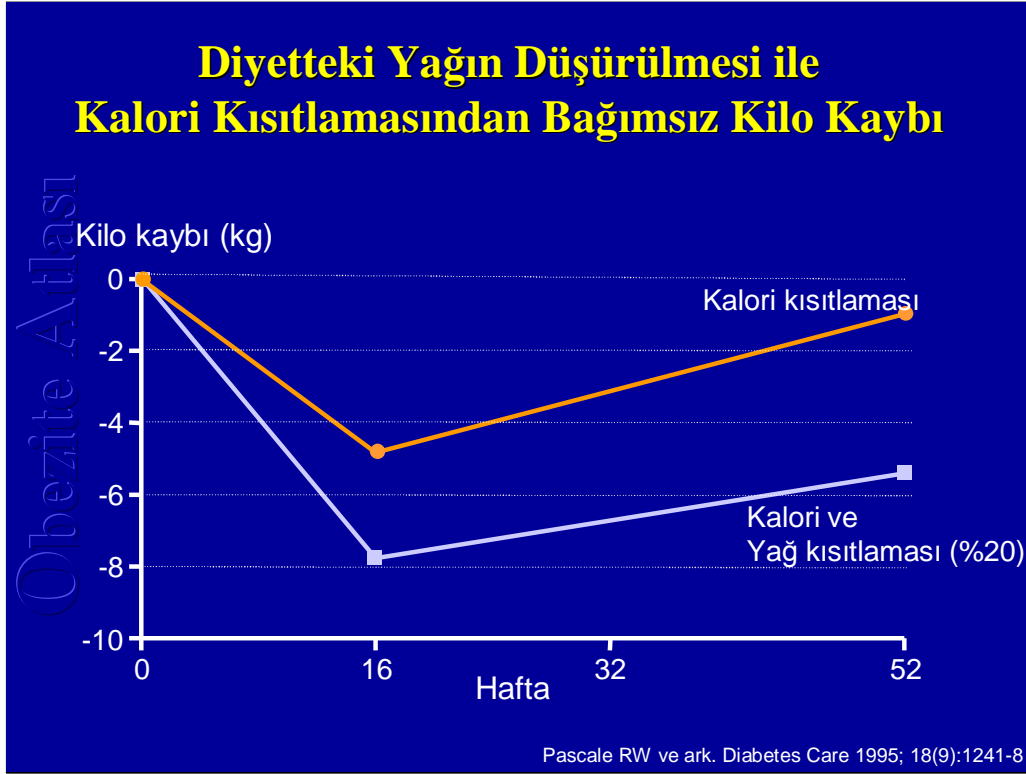
Obezite Atlası

- Yağ ve kalori alımı (Fastfood)
- Aktivite eksikliği
- Metabolik sebepler
- Aşırı yeme (Yaşamak için yemek yerine, yemek için yaşamak)
- “Thrifty genome” (Tutumlu genotip)
- Alkol alımı
- Yukarıdakilerin kombinasyonu

Obezitenin toplumda giderek yaygınlaşmasını açıklayabilmek için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları:

- Fazla yağ ve kalori içeren sağlıksız kafeterya (fastfood) diyetinin modern yaşamın bir parçası olarak yaygınlaşması. Sağlıklı olan %55 KH, %30 yağ, %15 protein içeren dağılım yerine tipik olarak %45 KH, %40 yağ ve %15 protein içeren diyet tüketilmektedir. Çalışmalar kalorisi aynı olup daha fazla yağ içeren diyetlerin obeziteye yol açabildiği göstermiştir.
- Modern yaşam ve teknolojinin sunduğu kolaylıklar paralelinde azalan aktivite, giderek yaygınlaşan sedanter yaşam.
- Genetik zemin, insülin direnci vb ile gelişen metabolik sebepler
- Porsiyon miktarlarında ve yeme alışkanlıklarında değişme: Yaşamak için yemek yerine, yemek için yaşamak ! Sosyal etkinlikler çerçevesinde yemek yemenin zevk için yapılan hobi gibi bir aktivite haline gelmesi.
- Zayıfların aksine, geçmiş çağlardaki kıtlık dönemlerini aşabilen yağ depolamaya ve şişmanlığa eğilimli az enerji harcayan tutumlu genetik yapının günümüzde yoğunlaşması (Thrifty genotype). Gıda sıkıntısının olduğu dönemlerde hayatta kalmayı sağlayan artmış hepatik glukoneojenez ve lipogenez, kasta selektif insülin direncinden oluşan metabolik yapının günümüzdeki bolluk koşullarında obeziteye yol açması.
- Alkol alımının yaygınlaşması

Bu faktörler değişik oranlarda obezitenin günümüzde yaygınlaşmasına sebep olmaktadır.



Epidemiyolojik çalışmalar yüksek oranda yağ tüketen toplumlarda obezite prevalansının daha çok karbonhidratla (KH) beslenenlere göre yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Thomas PR(ed). Weighing the options: Criteria for evaluating weight-management programs. Washington DC, National Academy Press 1995). Diyetteki yağ miktarı toplam kaloriden bağımsız olarak obezite ile ilişkilidir. KH ve protein ile alınan enerji 4 kkal/gr, alkol ile 7 kkal/gr iken yağda bu oran yüksektir (9 kkal/gr). Alınan enerji gıda içeriğine göre depolanırken alkol direkt oksidasyonla enerji olarak kullanılır, depolanamaz. Karbonhidratlar KC ve kas dokusunda glikojen olarak depolanır ve gece boyu açlık sonrası ya da egzersiz sonrası rahatlıkla tüketilebilir. Fazla KH alındığında vücut KH ile enerji kullanımını artırarak adapte olur. Bu adaptasyon yağda yoktur ve depolanma daha belirgindir. Yağlı gıdalar daha lezzetlidir, daha az çiğneme gerektirir ve yüksek protein ve lif içeren diyetle göre daha az tokluk hissi uyandırır. Diyetteki yağın TG olarak depolanması alınan enerjinin %3'üne mal olurken diyetteki KH'in depolanması alınan enerjinin %23'ünün harcanmasına yol açar (Lissner ve ark. Curr Opin Lipidol 1995; 6:8-13). Fazla yağ içeren beslenmenin obeziteye yol açtığı hayvan deneyleri ile de gösterilmiştir (Cha ve ark. Metabolism 2000; 49(4): 503-7).

BKİ 18-44 arasındaki kadın deneklere 24 hafta aynı miktarda enerji, farklı oranda yağ içeren diyetler verilmiş. Yüksek yağlı diyet (enerjinin %37'si) alanlarla karşılaştırıldığında, düşük yağlı diyet (toplam kalorisinin %20'si) alanlarda, vücut ağırlığında %2.8, yağ kitlesinde %11.3 azalma, yağsız vücut kitlesinde ise %2.2 artış olmuştur (Prewitt TE ve ark. Am J Clin Nutr 1991; 54(2):304-10). Hem kalori hem de yağ kısıtlaması (toplam kalorisinin %20'si) uygulanan diyabetik hastaların sadece kalori kısıtlamasına tabi tutulanlara göre daha fazla zayıfladıkları görülmüştür (Slayd).

Çocukluk Çağı Obezitesi Erişkin Yaşta da Obeziteye Yol Açar

Obezite Atlası

Çocukluk çağı obezitesi, erişkin yaş obezitesi için güçlü bir göstergedir. Özellikle çocuk obezlerin ebeveynlerinin birinin ya da her ikisinin de obez olması ile bu olasılık daha da artar...

Obez Çocuk Yaş Grubu	Erişkin Obezitesi Prevalansı	
	Ebeveynlerin hiçbiri obez değil	Ebeveynlerden en az biri obez
3-5 yaş	24%	62%
10-14 yaş	64%	79%

Stunkard ve ark. Am J Med 1996; 150:230-6

Çocukluk çağı obezite sıklığı da giderek artmaktadır. İngiltere'de 1989 yılında fazla kilolu çocuk oranı %15, obez çocuk oranı %5 iken bu oranlar 1998'de sırası ile %24 ve %9'a çıkmıştır (Bundred P ve ark. BMJ 2001; 322(7282):326-8). Bütün dünyada ve ABD'de çocukluk çağı obezitesindeki artış genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede hızlıdır. Çevresel faktörlerin bu artışta rolünün ön planda olduğu düşünülür (Styne DM. Pediatr Clin North Am 2001; 48(4):823-54).

Çocukluk çağı obezitesi (Ağırlık >85. persantil) erişkin obezitesi için önemli bir belirleyicidir. Normal kilolu ebeveynlere sahip 3-5 yaşındaki obez çocuğun ileride obez olma şansı %24 iken ebeveynlerden birisi obez ise bu olasılık %62'ye çıkmaktadır. Bu olasılıklar 10-14 yaşlarında daha da artar ve sırasıyla %64 ve %79'a ulaşmaktadır (Slayd). Obezite gelişme riskinin normal anne ve baba ile %10, bir ebeveynin obez olması ile %40, her iki ebeveynin obez olması ile %80 olduğu kabul edilir.

Anne sütü almayanlara göre alan çocuklarda obezite daha az görülmüş ve daha uzun süre anne sütü alanlarda obezite sıklığı bu süre ile ters orantılı olarak giderek azalmıştır (von Kries R ve ark. BMJ 1999; 319(7203):147-50).

"Küçük bebek sendromu"nda düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde daha sonraki beslenme ile beraber hızlı bir büyüme ile erişkinde visseral obezite, HT ve T2DM insidansı artmaktadır (Björntorp P. Obesity Review 2001;2:73-86).

Çocukluk çağında obezitenin tedavisi davranış eğitimi olup özellikle aşırı kalori kısıtlaması gibi tedavilerden uzak durulur. Adelolan dönemde ise tedavi eğitim + aktif tedavidir. Kilo verdirci kalori kısıtlaması yerine mevcut kiloyu koruyan sınırlı kısıtlı diyetler uygulanır. Boy uzaması devam eden adelosanlar normal persantillerine dönerler (Gans K. Clin Fam Pract 2002; 4(2):391).

Obeziteyle İlişkili Psikolojik Problemler ve Yeme Bozuklukları

Obeziteye Yol Açan :

- ◆ Strese bağlı yemek
- ◆ Kahvaltıyı atlama, atıştırma
- ◆ Tıkınırcasına yeme bozukluğu (binge eating)
- ◆ Gece yeme sendromu
- ◆ Bulimia

Obezitenin Yol Açtığı :

- ◆ Vücut görünümünden rahatsızlık
- ◆ Diyet yapmanın verdiği psikolojik şikayetler
- ◆ Zayıflayamamaya bağlı psikolojik sorunlar

Obezitenin ortaya çıkışında psikolojik faktörler ve bunlarla yakından ilişkili yeme bozuklukları önemli rol oynar. Buna karşın obeziteye yol açabilecek tipik bir kişilik yapısı tanımlanamamıştır. Kuzey ülkelerinde uzun kış gecelerine bağlı gelişen mevsimsel afektif bozukluk ile obezite arasında ilişki ortaya konmuştur. Bu bireyler kışın kilo alırlar ve aydınlığa maruz kaldıklarında bu engellenebilir (Partonen & Lonnqvist. Lancet 1998; 352:1369-74). Veriler ise obez insanların çoğunun aslında psikolojik olarak farklı olmadıklarını, psikolojik problemlerin daha çok obeziteye bağlı sorunlar olduğunu desteklemektedir. Bunlar vücut görünümünden rahatsızlık duymak, diyet yapmanın verdiği psikolojik şikayetler ve zayıflayamamanın sarstığı özgüven olarak özetlenebilir. Günlük stresi aşırı yiyerek karşılama, öğün atlama (en çok kahvaltı) ve atıştırma gibi yeme bozuklukları sık karşılaşılan sorunlardır.

Tıkınırcasına yeme bozukluğu (binge eating), kontrolsüz yeme atakları ile seyreden psikiyatrik bir hastalık olup obezlerin %20-30 kadarında mevcuttur. Bunlar aşırı yemekten rahatsızdırlar ve bu yönleriyle zevk için yiyenlerden ayrılırlar. Yemek düzenleri yoktur, atak gün boyunca sürebilir. Bazıları zayıflama tedavisine iyi cevap verirken stres veya depresyonu daha ağır olan veya komplike yeme paterni gösterenler psikiyatrik yaklaşım gerektirir. Daha çok akşamları olan bu ataklar serotonin üzerinde etkili ilaçlar ile kontrol edilebilir (Yanovski SZ ve ark. Obes Res 1994; 2:205-12).

Gece yeme sendromunda günlük enerjinin %25-50'si akşam yemeği ile sabah arasında alınır. Obezlerde uyku bozuklukları ile ilişkili olup uyku apnesine eşlik eder (Stunkard A. Appetite 2000; 34:333-4). Bulimia, aşırı yemek yeme epizodlarını takiben, kendi kendini kusturma, depresyon ve aşşağılık kompleksi ile karakterize, bir yeme bozukluğudur.



Obeziteyi kronik bir hastalık yapan ve tedavisini güçleştiren önemli noktalardan birisi artan kilo artımının fiziksel inaktiviteye yol açması, bu yolla daha da fazla kilo alınmasıdır. Obezitenin yol açtığı ve birlikte olduğu tip 2 diyabet, HT, KVH, osteoartrit gibi hastalıklarda da genel aktivite azalmakta, sedanter yaşam ön plana çıkmakta sonuçta kilo almaya eğilim ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu kısır döngünün kırılması obezite tedavisinde dönüm noktasını oluşturmaktadır. Bu noktayı aşmadan kalıcı bir kilo kaybı sağlamak mümkün değildir.

Bu sebeplerle diyabet, HT veya KVH gibi sorunları olanlarda fiziksel aktivite mutlaka tedavinin bir parçası olmalı, kilo alımı ile bu hastalıkların prognozuna olumsuz katkının gelişmesi engellenmelidir.

Fiziksel aktiviteyi engelleyecek derecede morbid obezitesi olanlarda veya osteoartrit gibi komplikasyonlar nedeniyle egzersiz yapması mümkün olmayanlarda kilo kaybı için hastane ortamında tıbbi kontrol altında çok düşük kalorili diyetler ile veya uygun vakalarda bariyatrik cerrahi müdahale ile kilolar belirgin olarak azaltılmaya çalışılır ve hasta kademeli olarak mobilize edilerek egzersiz programlarına geçilir. Osteoartrit gibi hareket kısıtlayıcı hastalıklarda eklemlere binen yükün az olması nedeniyle yüzme ve su içi egzersiz tercih edilecek egzersiz şeklidir.

İlaçlara Bağlı Obezite

- ◆ Trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri
- ◆ Antipsikotikler
- ◆ Antikonvülzanlar
- ◆ Antimigren ilaçlar ve antihistaminikler
- ◆ Beta blokerler
- ◆ İnsülin ve sulfonilüreler
- ◆ Glukokortikoidler
- ◆ Östrojen, megestrol asetat, tamoksifen
- ◆ Antineoplastikler

Birçok ilaç az veya çok miktarda kilo alımına neden olabilmektedir. Bunların bilinmesi ve gerekli tedbirlerin alınması obezite ile mücadelede önemlidir. Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), bazı antipsikotikler (fenotiazinler ve butirofenonlar) istirahat metabolizma hızında veya diyetle bağlı termogenezde azalmaya bağlı olabilecek kilo artışlarına sebep olabilir. Valproat ve karbamazepin gibi antiepileptiklerle kronik tedavilerde kilo alma sık karşılaşılan bir problemdir (Bray & Greenway. Endocr Rev 1999; 20:805-75). Antimigren ve antihistaminik ilaçlar, antihistaminik ve serotoninerjik etkileri ile sık olarak kilo artışına yol açar. Serotonin antagonisti siproheptadinin de kilo aldırıcı bililmektedir.

Beta bloker ilaçların da uzun dönem kullanımlarının kilo artışı ile beraber olduğu gözlenmiş, bu termogenez dahil olmak üzere enerji harcanmasında yol açtıkları azalma ile açıklanmıştır. İnsülin, tiazolidinedionlar ya da sulfonilürelerle ortaya çıkabilen kilo artışı aynı zamanda şeker regülasyonunda güçlük sağlayabilir. Glukokortikoid tedavi besin alımını artırmakta, abdominal yağ toplanmasına neden olmaktadır. Glukokortikoidlerin santral injeksiyonunun hipotalamusta leptin etkisini bloke ettiği gösterilmiştir (Zakrzewska KE ve ark. Diabetes 1999; 48:365-370).

Kilo artışı oral kontraseptif kullanan kadınlarda yaygın bir yakınmadır. Son yıllarda kullanılmaya başlayan düşük doz östrojen ve progesteron içeren bileşikler siklik dönemlerdeki hafif sıvı retansiyonu dışında kilo artışı ile ilişkili değildir. Postmenapozal hormon replasman tedavisinin ise az da olsa bir kilo kaybına yol açabileceği gösterilmiş, bu etki artan lipid oksidasyonuna bağlanmıştır. Megestrol asetat ve tamoksifen de belirgin kilo alımına yol açan preparatlarıdır. Fluorourasil ve siklofosamid gibi non-hormonal antineoplastik ajanlar da mekanizması bilinmeyen yollarla kilo artışına yol açabilmektedir.

Obezite Genetiği

Obezite Atlası

- ◆ Obezite %25-40 oranında kalıtsal olarak geçer.
- ◆ Obezitede en az 12 genetik loküs saptanmıştır.
- ◆ Tek gen mutasyonuna bağlı obezite nadirdir.
- ◆ İnsanda obezite poligeniktir.

OBEZİTE ve GENETİK FAKTÖRLER

Obezite irade ve oto-kontrol eksikliğine bağlı basit bir problem değil, iştah regülasyonu ve enerji metabolizmasını içine alan kompleks bir hastalıktır. Poligenik zeminde ortaya çıkan mutifaktoriyel bir bozukluk olup, muhtemelen hastalıklar içerisinde etyolojisi en multifaktöryel olanıdır. Obezite ile toplum genelinde mücadeleyi güçleştiren en önemli neden de budur. Geniş kitleleri ilgilendiren sağlık sorunları ile mücadelede koruyucu hekimlik ön plana çıkar ve koruyucu hekimlikte başarılı olabilmek için ise etyolojinin ve patogenezin çok iyi bilinmesi gerekir. Obezitenin etyopatogenezi son derece karmaşıktır. Çünkü insan organizmasında enerji alımını veya harcanmasını etkileyen çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. Obeziteye yol açan etkenlerin bir kısmı doğuştan olup obeziteye bir yatkınlık ortaya koyarken diğer bir kısmı da sonradan eklenen çevresel faktörlerdir. Obezitenin ortaya çıkışında genetik faktörler silahlı doldurur, çevresel etkenler ise tetiği çeker.

Yapılan aile çalışmalarında obezitenin %25-40 oranında genetik sebeplerle kalıtsal olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüş, bu sebeple obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır (Slayd).

İnsanda Tek Gen Mutasyonuna Bağlı Obezite

- ◆ leptin
- ◆ leptin reseptör
- ◆ melanokortin-4 reseptör
- ◆ pro-opiomelanokortin (POMC)
- ◆ PPAR- γ
- ◆ prohormon convertase-1 (PC-1)
- ◆ Üzerinde araştırmaların sürdürüldüğü genler:
TNF- α , Nöropeptidler, Uncoupling proteinler,
JNK, β -3 reseptör, Lipoprotein lipaz

Çok nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı insan obezitesi de saptanmıştır. Bunlara örnek leptin, leptin reseptör (bak s34) ve melanokortin-4 reseptör gen mutasyonlarıdır. Melanokortin-4 reseptör geninde mutasyon obez insanların %4'ünde saptanmaktadır (Hinney A ve ark. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1483-6). Daha nadir bir obezite sebebi α -MSH için prekürsör bir protein olan pro-opiomelanokortin (POMC) yapımında genetik defekt ile oluşur. Bu insanlar kızıl saçlı olup endokrin bozuklukları vardır (Krude H ve ark. Nat Genet 1998; 19:1555-7).

PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ) yağ hücreleri farklılaşmasında önemli rol oynar. PPAR- γ reseptöründe defekt insanlarda ileri yaşta obeziteye yol açmaktadır. Nitekim anti-diyabetik tiazolidinedionların bu reseptöre etkileri de vücut yağında artışa neden olmaktadır (Ristow M ve ark. N Engl J Med 1998; 339:953-9).

En son tanımlanan defekt prohormon convertase-1 (PC-1) genindedir. Bir ailede bu defekt, ikinci bir gendeki defekt ile beraber obeziteye yol açmıştır (Chagnon YC ve ark. Obes Res 2000; 8:76-92).

Diğer sinyal proteinleri ile ilgili gen mutasyonları da obez insanlarda rapor edilmiştir. Üzerinde çalışılan diğer genler TNF- α , nöropeptidler, uncoupling proteinler, β -3 reseptör, lipoprotein lipazdır (Barsh GS ve ark. Nature 2000; 404(6778):644-51). TNF- α obeziteye bağlı İR'da rol oynayan bir sitokin olup lipolize etkisini MAPK (mitogen-activated protein kinase) ailesinin üyeleri olan JNK ve p44/42 üzerinden göstermektedir (Ryden M ve ark. J Biol Chem 2002; 277(2):1085-91). Hotamışlıgil ve ekibi, JNK'nın inflamatuvar sitokinler ve SYA ile aktive olup insülin etkisini bloke edebildiğini bildirmişlerdir (Hirosumi J ve ark. Nature 2002; 420:333-6). JNK geninin insanda izolasyonu ümit vericidir.

Obezite İle Birlikte Olan Genetik Sendromlar

Obezite Atlası

- ◆ Prader-Willi
- ◆ Bardet-Biedl
- ◆ Laurence-Moon
- ◆ Biernacki Sendromu
- ◆ Stein-Leventhal
- ◆ McKusick-Kaufman sendromu
- ◆ Alstrom
- ◆ Cohen
- ◆ Carpenter

Tek gen obezitesinden çok daha sık olarak tespit edilen konjenital obezite formları vardır. Fetal ve infantil hipotoni, küçük el ve ayaklar, gelişme ve zeka geriliği, badem şeklinde gözler, 2 yaşında başlayan aşırı obezite, glukoz intoleransı ve gecikmiş puberte ile beraber Prader-Willi Sendromunda görülür. Defekt kromozom 15q11.2'dedir (Braddon F ve ark. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293:299-303).

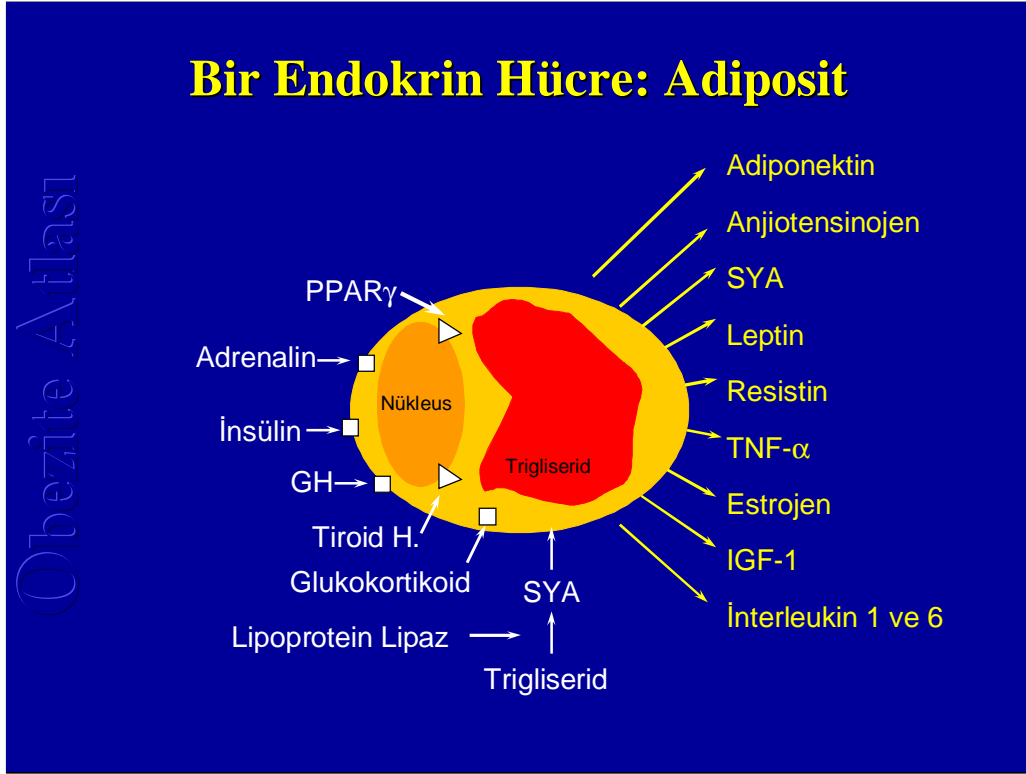
Obezite, mental retardasyon ve otozomal resesif geçiş gösteren Bardet-Biedl sendromunda primer hipogonadizm, retinitis pigmentosa ve polidaktili, Laurence-Moon sendromunda ise gecikmiş puberte, retinitis pigmentosa ve spastik paralizi vardır.

Biernacki sendromunda obezite, DM, sekonder hipogonadizm ve polidaktili vardır.

Stein Leventhal sendromunda puberte ile beraber anovulasyon, hirsutizm, kistik overler, obezite ve amenore görülebilir.

McKusick-Kaufman sendromunda obezite ile birlikte kromozom 20'de bir genin pozisyonel klonlanması tespit edilmiştir (Katsanis N ve ark. Nat Genet 2000; 26:67-70). Otozomal resesif Alstrom sendromu da benzerdir ancak 2-5 yaşlarında başlayan santral obezite vardır. Retinal dejenerasyona bağlı körlük, sağırılık ve vazopressine dirençli D. İnsipitus görülür. Zeka normal olup erkeklerde hipergonadotropik hipogonadizm ile beraberdir.

Cohen sendromu ve Carpenter sendromunda obezite ile beraber kraniofarengial anormallikler görülür (Bray GA. Clin Fam Pract 2002; 4(2):249).

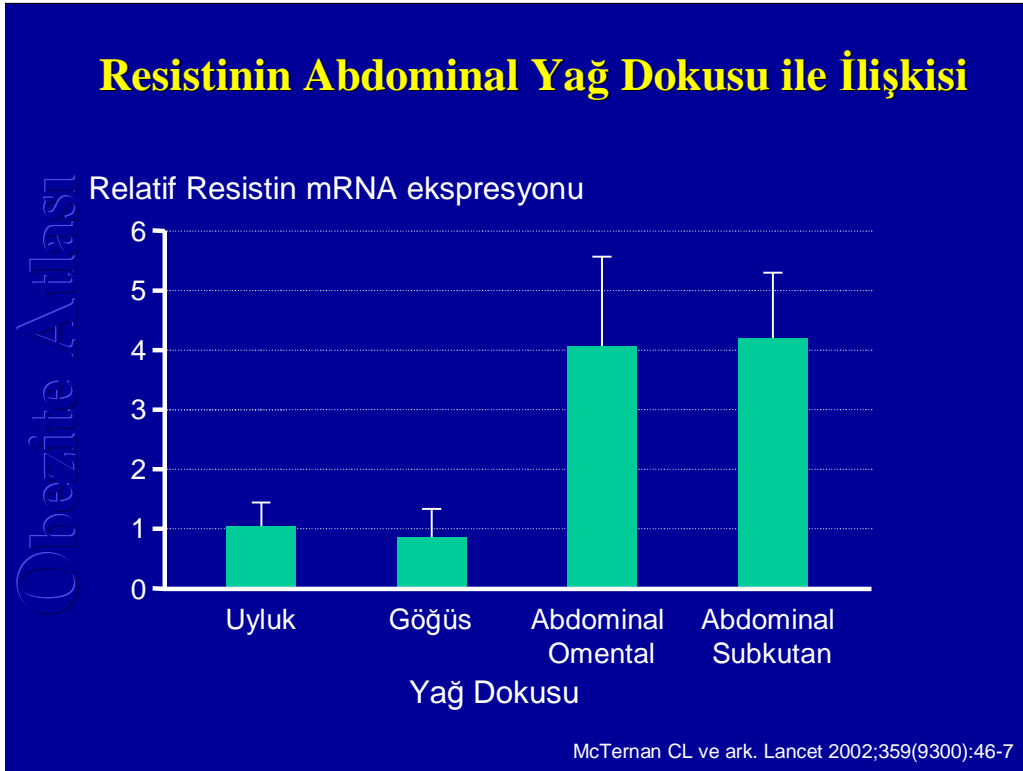


Vücutta Enerji Dengesinin Regülasyonu ve Obezite Patogenezi

Yağ, tüm hücre membranlarının önemli bir bileşenidir; prostaglandin ve bazı hormonların sentezinde önemli rolü vardır ve yağda eriyen vitaminler için (A, D, E, K) çözücü işlevi görür. Vücutta yağın biriktiği adipoz doku ise vücudun enerji deposudur, vücut ısısını korur, darbeleri absorbe eder ve bazı hormonları sentezler. Yağ dokusunun salgıladığı hormonlar ile santral sinir sistemini etkilediği ve bu yolla enerji alımını ve enerji kullanımının regülasyonunu değiştirebildiği bilinmektedir. Hormon salgılama fonksiyonu nedeniyle adipoz doku bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (Slayd).

Adipositler doku faktörü, PAI-1, fibrinojen gibi trombojenik faktörler salgılayarak kardiyovasküler riski artırır. TNF- α , komplemanlar, İL-1 ve 6 adipositler tarafından salgılanıp inflamatuvar yanıtı düzenleyen faktörlerdir. Bugün obezitede düşük dereceli bir inflamasyon durumunun varlığı bilinmektedir ve bu ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Hücrenin differansiyasyonunda rol oynayan RAA sisteminin tüm molekülleri adipositlerde eksprese edilir (Gorzelnik K ve ark. J Hypertension 2002; 20(5):965-73).

Adipokin, adipoz dokudan salgılanan bir proteindir ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Obez ve tip 2 diyabeti olanlarda adipokin düzeyleri düşüktür ve kilo kaybı ile artar. İnsülin duyarlılığını olumlu etkileyen adipokin gen ekspresyonunun insülin, deksametazon ve TNF- α ile baskılandığı görülmüştür (Fasshauer M ve ark. Biochem Biophys Res Commun 2002; 290:1084–1089).

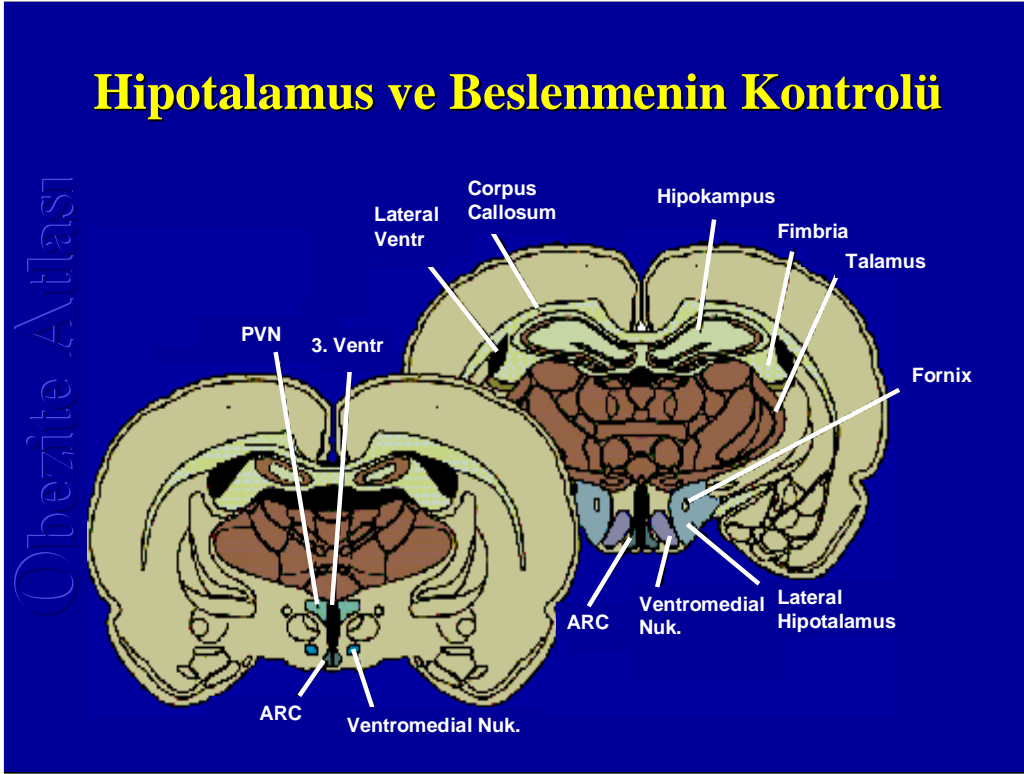


Adipoz dokudan salgılanan leptin hormonu ile beraber pankreas adacık hücrelerinden salgılanan insülin düzeyleri vücuttaki yağ dokusunun miktarı ile korelasyon gösterir. Hayvan deneylerinde insülinin intraventriküler uygulanması iştahı ve vücut ağırlığını azaltmıştır (Brief DJ ve ark. Brain Res Bull 1984; 12:571-5). Bu bulgu insülinin de leptin gibi yağ dokusu miktarını beyine ileten bir haberci olduğunu düşündürmektedir.

Adipositlerden salgılanan TNF- α , obeziteye bağlı İR'da rol oynayan bir sitokin olup lipolize etkisini MAPK (mitogen-activated protein kinase) ailesinin üyeleri olan JNK ve p44/42 üzerinden göstermektedir (Ryden M ve ark. J Biol Chem 2002; 277(2):1085-91). JNK geninin insanda izolasyonunun çok önemli olduğu düşünülmektedir.

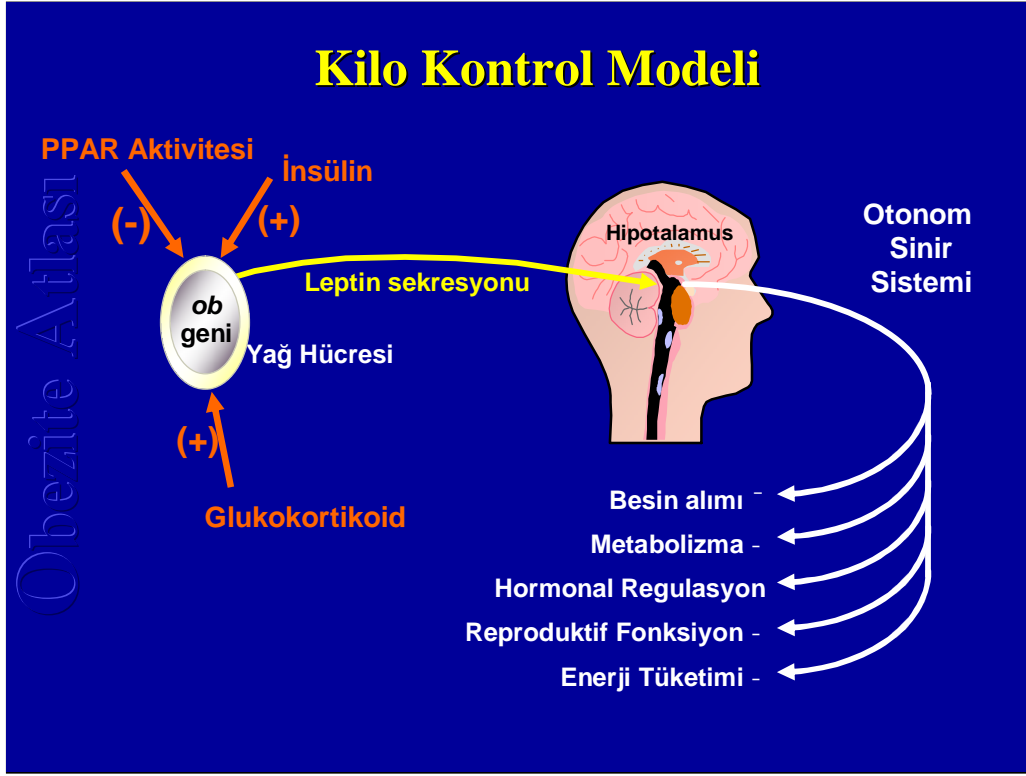
Adipositler; SYA, TNF- α , anjiotensinojen gibi İR mekanizmasında yer alan birçok faktör yanında yeni tanımlanmış bir sinyal proteini olan resistin de salgılar. Obezite vakalarında resistin düzeyleri yüksek bulunmuş, resistin uygulanmasının glukoz intoleransına yol açtığı gösterilmiştir. Resistin proteininin ekspresyonu baskılandığında insülin duyarlılığının arttığı ve tiazolidinedionların resistin ekspresyonunu azalttığı yolundaki veriler ile resistinin obezite ile diyabet arasındaki ilişkinin temel taşı olabileceği düşünülmekteyken (Steppan C ve ark. Nature 2001; 409(6818):307-12), adipositte resistin gen ekspresyonu ile insülin rezistansı arasında önemli bir bağ olmadığını bildiren çalışmalar ön plana çıkmıştır (Janke J ve ark. Obes Res 2002; 10(1):61-2). Mc Ternan ve ark. Yaptıkları araştırmada uyluk ve göğüsten alınan yağ dokusuna göre abdominal subkutan ve omental dokuda resistin ekspresyonunun belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (Slayd). Bu veriler resistinin santral yağ dokusuna özgün olduğunu ortaya koymaktadır.

Hipotalamus ve Beslenmenin Kontrolü



Hipotalamus; adrenal, tiroid, büyüme, gonadal ve laktotropik hormon akslarından oluşan beşli hormon sisteminin merkezi olup hipofizer negatif feedback mekanizması ile regüle edilir. Enerji dengesi de primer olarak hipotalamustan, ancak daha komplike bir nöroendokrin feedback mekanizması ile yönetilir. Yeme merkezi lateral hipotalamusta iken, tokluk merkezi ventromedial çekirdekte bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir defekt halinde devamlı yemek yeme durumu ortaya çıkar. Nöropeptid-Y'nin (NPY) sentez yeri olan arkuat nukleustan (ARC) çıkan nöronlar NPY'nin yemeyi stimüle ettiği lateral hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğe (PVN) uzanır. Lateral hipotalamus hücreleri MCH ve oreksin içerir ve bu bölgenin stimülasyonu gıda alımını artırır. Diğer taraftan NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar, enerji harcanmasını azaltır. NPY'nin aksine CRH, sempatik sistemi uyararak enerji harcanmasını artırır ve kilo kaybı sağlar.

Hipotalamustaki kontrol sisteminde tümör, travma, cerrahi veya radyasyon sonucu oluşacak bir hasar kontrol edilemeyen kilo alma şeklinde bir sendroma yol açabilmektedir. Oluşan tablo ventromedial hipotalamustaki zedelenmiş farelerdekine eşdeğerdir ve glukoz uyarısına abartılı insülin cevabı vardır. Aşırı insülin salgısı, kalori kısıtlanmasında dahi, enerji substratlarının yağa dönüşmesini uyarır. Somatostatin analogu oktreotid ile pankreasdan insülin salınımı baskılandığında, enerjinin yağ dokusuna olan şifli engellenebilmekte, bu yolla kilo kaybı ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlanabilmektedir. Bu bozukluk "hipotalamik obezite" adı ile altıncı kranial endokrinopati olarak tanımlanmıştır (Lustig RH. The Endocrinologist 2002; 12:210-217).



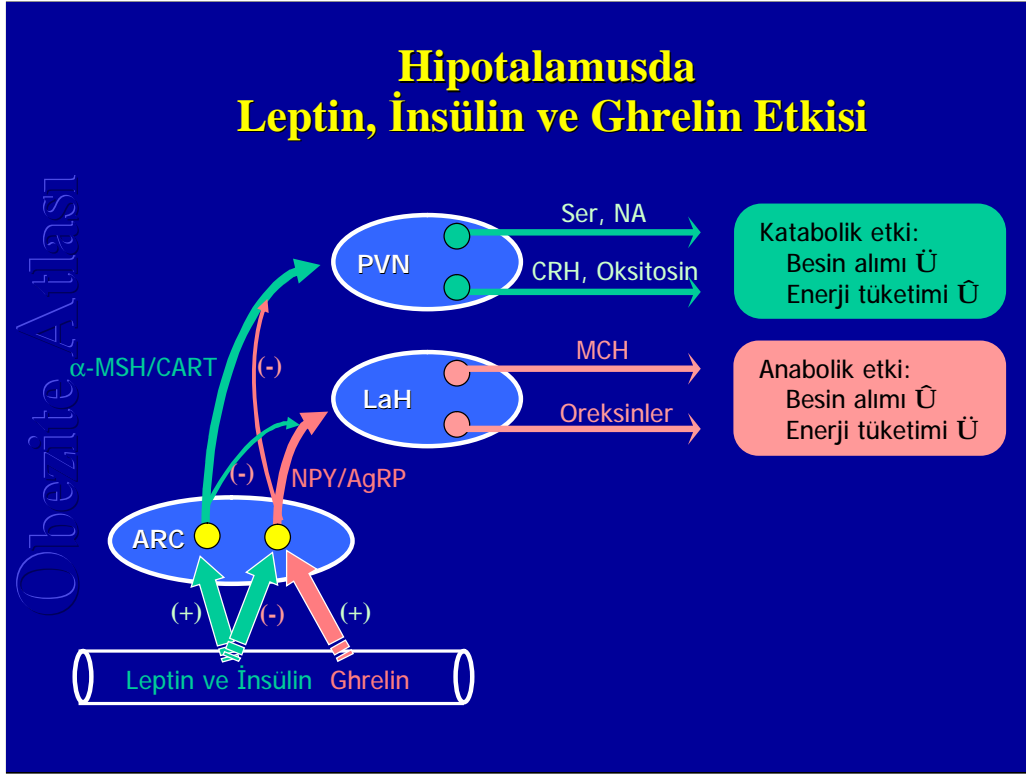
Adipoz dokuda Ob geni tarafından kodlanan leptin hormonu, şişman insanlarda yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak yüksek bulunur. Aynı sebeple kadınlarda da erkeklere göre daha yüksektir. Hipotalamustaki leptin reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Nöropeptid-Y düzeylerini azaltarak gıda alımını azaltır, öte yandan sempatik aktivasyonu ile enerji harcanmasını artırır. Gıda alımı ile etkilenmez ve gece yarısı pik, öğlen ise dip yapan sirkadiyen ritme sahiptir (Sinha MK ve ark. J Clin Invest 1996; 97:1344-7). Leptinin yine hipotalamus üzerinden puberte sürecini kontrol ettiği, bu yolla üreme fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir (Slayd).

Bugün obeziteye yol açan genetik ağırlıklı patojenik olayın, gıda alımını ve termogenezi belirleyen santral sinir sistemi mekanizmalarındaki veya bunları düzenleyen, yağ dokusundan beyine ulaşan sinyallerdeki bozukluklar olduğu görüşü kabul görmektedir. Beyaz adipoz dokudan salgılanan 45 dk yarı ömürlü leptin ile pankreasdan salgılanan 3 dk yarı ömürlü insülin vücuttaki yağ dokusu hakkında beyine stabil, uzun süreli bilgiler iletir. Bunlardan başka gıda alımı ile ilişkili kısa etkili gastrointestinal doygunluk hormonları gibi hormonlar da vardır. Bunlardan CCK, en önemlisi olup vagus siniri yoluyla gıda alımını akut olarak azaltır. Yemek öncesi verilen CCK antagonistinin gıda alımını artırdığı gösterilmiştir (Beglinger C ve ark. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 280(4): R1149-54). Yapılan çalışmalar gastrointestinal hormonların ve vagus sinirinin uzun süreli enerji dengesinde önemli bir rolü olmadığını göstermiştir (Langhans & Scharer. In: World review of nutrition and dietetics. Karger 1992:1-67).



Arkuat nukleustan salgılanan Nöropeptid-Y (NPY), leptinin etkilediği en önemli ikincil mediyatördür. Buna karşın NPY geninde mutasyon olan farelerde obezitenin gelişmemesi, paralel mediyatör sistemlerin varlığını gösterir. Hipotalamusta NPY artışı gıda alımını artırır, parasempatik sinir sistemi yoluyla insülin salgısını ve hipotalamo-pituiter-adrenal aksı uyarır, kahverengi yağ dokusuna giden sempatik sinirleri inhibe ederek, ısı ile enerji harcanmasını azaltır. Leptin etkisi ile NPY baskılanır ve bu mekanizmalar tersine çalışır (Slayd).

Leptin geni mutasyonlu Ob/Ob farelerinde hiperfaji, obezite, diyabet ve hipotalamik hipogonadizm tespit edilmiş, bu farelere leptin verildiğinde ise zayıfladıkları ve üreme fonksiyonlarının normalleştiği tespit edilmiştir (Pelleymounter MA ve ark. Science 1995; 269:540-3). İnsanlarda leptin geninde mutasyona bağlı leptin eksikliği sonucu obezite çok nadirdir. Bilinen 3 obez aileden birisi Özata ve ark. tarafından Türkiye'den rapor edilmiştir (Özata M ve ark. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3686-95). Hipotalamik leptin reseptör gen mutasyonu olan db/db farelerinde de ob/ob fareleri ile aynı klinik tablo gelişir. Reseptör defekti olan bu farelerde leptin uygulaması ile düzelmeler olmaz. İnsanlarda leptin reseptör gen mutasyonu da çok nadirdir ve obezite etyolojisini açıklamaz (Clement K ve ark. Nature 1997; 387:903-8). Beyin omurilik sıvısında leptin düzeylerinin plazma düzeyleri ile orantılı, ancak daha düşük olduğu bulunmuş olup, obezite etyopatogenezinde leptinin beyine geçişinde bir azalma olabileceği hipotezi araştırılmaktadır.

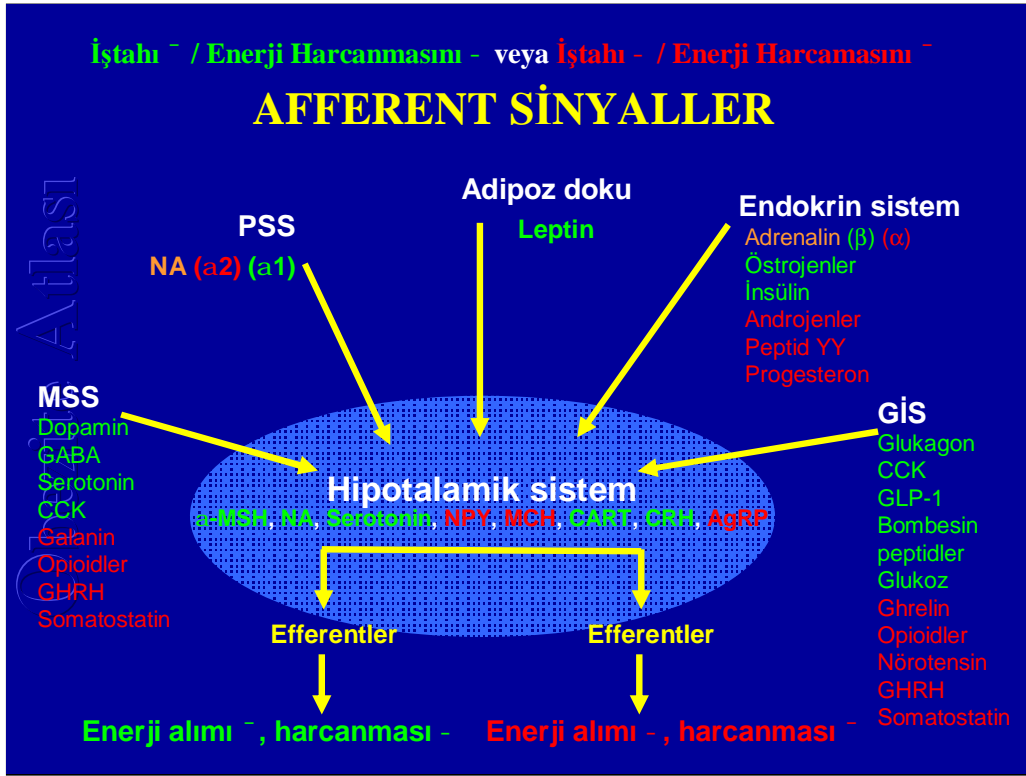


Leptin, insülin ve ghrelin periferik enerji metabolizması ile santral yeme davranışı arasındaki hormonal bağlantıyı sağlayarak sindirim sistemi, pankreas, adiposit, hipotalamus ve hipofizi içine alan enerji regülatuar sisteminin koordinasyonunda rol oynarlar. Leptin ve insülin beyne arcuat nukleusta (ARC) girerler ve α -MSH/CART (cocaine & amphetamine regulated transcript) nöronlarını aktive, NPY/AgRP (agouti-ilişkili peptid) nöronlarını ise inhibe ederler (Slayd). Böylece paraventriküler nukleustan (PVN); serotonin (Ser), noradrenalin (NA), CRH ve oksitosin salınımı yolu ile katabolik mekanizmayı uyarırken, lateral hipotalamustan (LaH) MCH ve oreksinlerin salınımını azaltarak anabolik mekanizmaları inhibe eder (Jeanrenauds. Appetite regulation and Obesity Prevention in: International Textbook of Obesity, Björntrop P. (ed). John Wiley & Sons Ltd. UK 2001; 101-112).

Mideden salgılanan bir peptid olan ghrelin, hipofizer growth hormon sekretagog-reseptörünü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Hipofizdeki etkisinden bağımsız olarak VMH'da besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır. Bu etki midenin gerilmesine bağlı değildir. Obezlerde ghrelin düzeylerinin düşük bulunması, pozitif enerji dengesine fizyolojik adaptasyon, yüksek insülin ve leptin düzeyleri sonucudur (Date Y ve ark. Diabetes 2002; 51(1):124-129).

NPY ile beraber gıda alımını uyan nöropeptidler melanocortin sistemini (POMC, α -MSH ve MC4 reseptör) inhibe eden AgRP, MCH, oreksinler ve opioidlerdir. AgRP, MC4 reseptöre bağlanarak α -MSH'nin bağlanmasını ve tokluk hissini uyarmasını engeller. Oreksinler ise iştah açıcı nöropeptidlerdir.

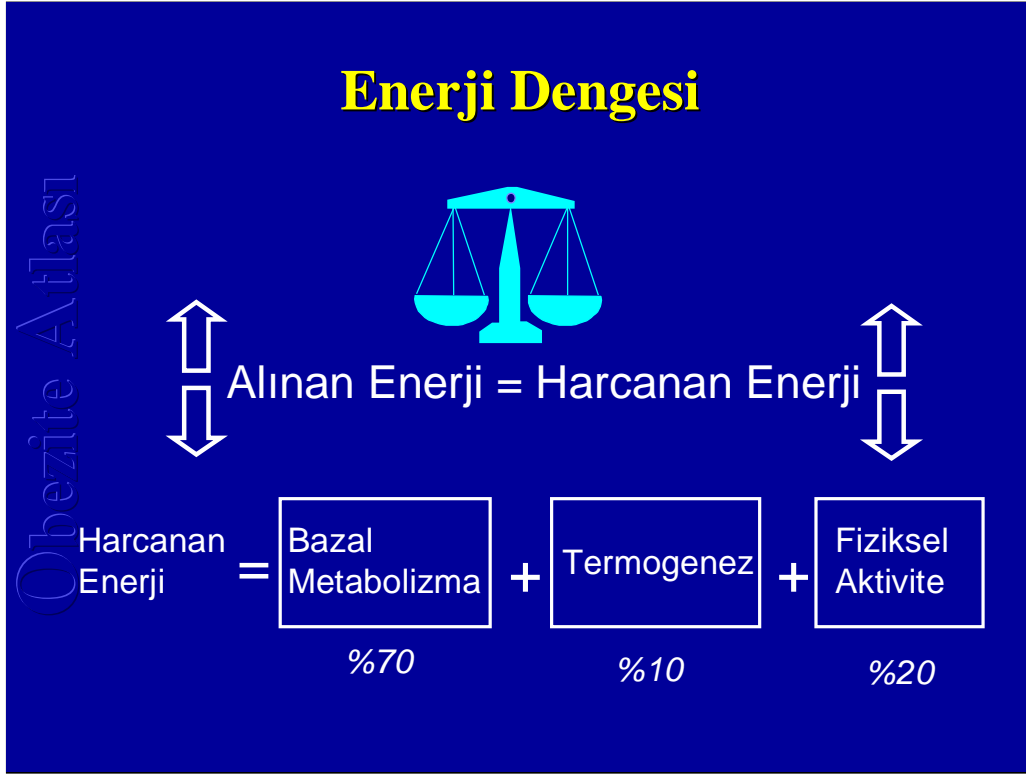
Gıda alımını azaltan nöropeptidler ise melanocortin sistemi, PVN'dan salgılanan TRH ve CRH, CART, nörotensin ve benzerleridir. CART, leptin tarafından regüle edilen hipotalamik iştah baskılayıcı bir peptiddir.



Karaciğer, sindirim sistemi, pankreas ve adipoz dokudan kaynaklanan periferik endokrin sinyaller (CCK, ghrelin, leptin, insülin gibi), vagus ve servikal sempatik sistemden afferent nöral yollar, VMH, PVN, LaH ve medullada nukleus traktus solitariusda (NTS) toplanır. NTS'nin açlık ve tokluk merkezlerinin integrasyonunu sağladığına inanılır. Burada MC4-R ve leptin reseptörlerinin de olması hipotalamusdan bağımsız olarak da enerji sinyallerini değerlendirebileceğini düşündürmektedir. Bu merkezlerden kalkan uyarılar, ya sempatik yolla adipositlerdeki beta-3 adrenerjik reseptörleri ve uncoupling proteinleri aktive ederek lipoliz, ısı veya fiziksel aktivite olarak enerji kullanımını artırır veya parasempatik yolla (efferent vagal) insülin sekresyonunda artışa, dolayısı ile adipogenez ve enerji depolanmasına yol açar (Lustig RH. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(4):909-30).

Kısa etkili periferik tokluk afferent sinyalleri proteinler gibi makro besin öğelerini, kolesistokinin (CCK), bombesin, glukagon, amilin, glukagon benzeri peptid (GLP-1) ve insülini içerir. Bazıları barsak veya KC'deki mekanizmalar (amilin, glukagon gibi), bazıları vagal afferent yolla (midenin gerilmesi gibi), diğerleri de santral sinir sistemindeki reseptörler vasıtası ile tokluk hissini uyarırlar. CCK ve bombesin için reseptörler nukleus traktus solitariusta yer alırken, insülin VMH'da etki ederek enerji depolanmasını ve harcanmasını etkiler.

Noradrenalin (NA), alfa-2 ve beta reseptörler aracılığı ile gıda alımını artırırken, alfa-1 reseptörler yolu ile tokluk hissi uyandırır (Lustig RH. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3):765-85).



Obezitenin gelişmesinde temel mekanizma, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin bozulmasıdır. Alınan enerjinin günlük 25 kkal'lık bir fazlalığı bile zaman içerisinde kilo almaya yol açmaktadır. Enerji vücutta 3 şekilde depolanır. Esas depolanma yağ şeklinde iken, daha kısa dönemli depolanma glikojen şeklinde ve son olarak da ancak uzamış açlık durumlarında kullanılan protein şeklindedir. Enerji alımının enerji harcanmasından fazla olmadığı hiçbir koşulda obezite gelişmez. Günlük harcanan enerjinin yaklaşık %70'i bazal metabolizma içindir ve bu hayatta kalmak için harcanan en düşük enerjidir. Vücut ısısının korunması, kalp ve solunum kaslarının hareketleri, gastrointestinal motilite ve sekresyonlar gibi yaşamsal fonksiyonlar için gerekli kalordir. BMH'nın ölçülmesi zor olduğundan, uzanır pozisyonda istirahatte uyanırken metabolizma hızı ölçülür. Bu, istirahatte metabolizma hızı olarak adlandırılır ve pratikte BMH yerine kullanılır. BMH'ına göre %3 fazla kalori gerektirir. İstirahat metabolizma hızı ortalama erişkinde 1 kkal/dk'dır. BMH yağsız vücut kitlesi ile orantılı olduğundan erkeklerde daha fazladır. Yaşla beraber yağsız vücut kitlesi azaldığından BMH'da azalır. Etnik gruplarda da fark ettiği bildirilmiştir. Afrika kökenli Amerikalılarda BMH daha yavaş olup obezite daha sıktır (Gannon B ve ark. Int J Obes. 2000; 24:4-13).

Sempatik sinir sistemi iskelet kasında β -2, kahverengi yağ dokusunda β -3 ve muhtemelen β -4 adrenerjik reseptörler yolu ile istirahat enerji harcanmasını artırır. Beta adrenerjik reseptörlerin efedrin ile uyarılması, ve kafein ile fosfodiesteraz inhibisyonu sonucu obez hastalarda istirahat termogenezinin %10 kadar artırılabilirdiği görülmüş, ancak kardiyak toksisite nedeniyle pratikte uygulanamamıştır (Astrup A ve ark. Int J Obes 1992; 16:269-277).

Obezite Atlası

Kahverengi Adipoz Dokuda Termogenez Regülasyonu

Termogenez
Kahverengi Adipoz Dokuda hipotalamus kontrolünde
sempatik sinir sisteminden
salınan noradrenalin tarafından regüle edilir

Noradrenalin kahverengi adipoz dokunun hücre yüzeyindeki b-3 adrenoreseptörlere bağlanır

Hücre içinde yağ asitlerinin mitokondrilerde okside olması sonucu ısı ve O₂ ortaya çıkar



Vücut ısısının kontrolü anlamına gelen termoregülasyonda, termogenez önemli bir mekanizma olup vücudun ısı üretimidir. Vücut ısısı hormonlar ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla hipotalamus tarafından regüle edilir. Birçok dokuda termogenez olmaktadır. Örneğin KC, iskelet kası başta olmak üzere, dokularda bazı kimyasal olaylar esnasında termogenezle kalori sarf edilir. Ancak en önemli ve etkili organ kahverengi yağ dokusudur (KYD). Termogenik yanıt gıda alımına, soğuğa ve strese karşı oluşabilir.

KYD toraks ve abdomende büyük damarlar çevresinde yer alır ve yağları ısı üretimi için okside eder. Böylece yağların vücutta birikimini sınırlamaya çalışır (Oeser DE. The Internet Journal of Academic Physician Assistants 1997; 1(2) - www.ispub.com). Kahverengi adipoz dokuda noradrenalinin bağlandığı β -3 adrenoreseptör termogenezden sorumludur. Termogenik cevabın oluşabilmesi için organizmada yalnız KYD'da bulunan mitokondriyal bir protein olan uncoupling protein-1'e (UCP-1) ihtiyaç vardır. UCP-2 ve UCP-3'ün de bu işte rolü olduğu ve diğer dokularda (Beyaz adipoz doku, iskelet kası vb.) benzeri reaksiyonu verdiği kabul edilir. Uyarıyı takiben yağ asitleri mitokondrilerde süratle okside edilir. Açığa çıkan enerji diğer dokularda ATP oluşumu için kullanılırken, burada ısı ve O₂ üretimi için kullanılır. Zengin damar ağı sayesinde oluşan ısı tüm vücuda yayılır. Isı üretimi için kullanılan yağ asitlerinin miktarı arttıkça depolanan yağ asitleri azalır. Bu mekanizma termogenezin enerji dengesindeki kilo kaybettirici etkisini açıklamaktadır. KYD yüksek düzeyde 5'-monodeiyodinaz tip II içerir ve bu yolla T₄'den T₃'e dönüşümü gerçekleştirir. T₃ hormonundaki artış, istirahat enerji harcanmasını ve KYD'nun noradrenaline duyarlılığını artırır. Hipotiroidizmde termogenik aktivite belirgin azalır.

Obezite Atlası

Beslenmenin Termogenik Etkisi

- ◆ Yemek miktarı ve sıklığı etkilidir
- ◆ Yemek içeriği termogenik etkiyi belirler :

Sıvı	< Katı
Yağ	< KH
KH	< Protein
Glukoz	< Fruktoz
Doymuş yağ	< Doymamış yağ



Gıdaların termogenik etkisi gıdanın sindirimi, metabolizması ve depolanması için harcanan enerji ile beraber gıda alımına eşlik eden sempatik aktivitedeki ve enerji harcanmasındaki artışı (DİT=diet induced thermogenesis) kapsar (Lustig RH. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30(3):765-85).

Kahverengi yağ dokusunun aktivitesinde dış ortam sıcaklığı ve DİT önemlidir. 48 saatlik açlıkta kahverengi adipoz dokuda noradrenalin uyarısı çok düşüktür, termogenez azalır ve enerji harcanması minimuma düşer. Gıda alımı ile kahverengi adipoz dokuda noradrenalin aktivitesi artar. DİT beta adrenerjik blokajla (propranolol) azaltılabilir ve obezlerde İR ile orantılı olarak düşüktür (Segal KR ve ark. J Clin Invest 1992; 89:824-833).

Alınan gıda mideye ulaştığında termogenez (DİT) başlar. Bu hipotalamustan kaynaklanan bir reflekstir. Beslenme devam ettiğinde artış olmaz. Bu sebeple zayıflama tedavilerinde öğün fazlalığından yararlanılır ("az az, sık sık ye" önerisi). Bu enerji komponentini dışarıdan manipule etmek zordur.

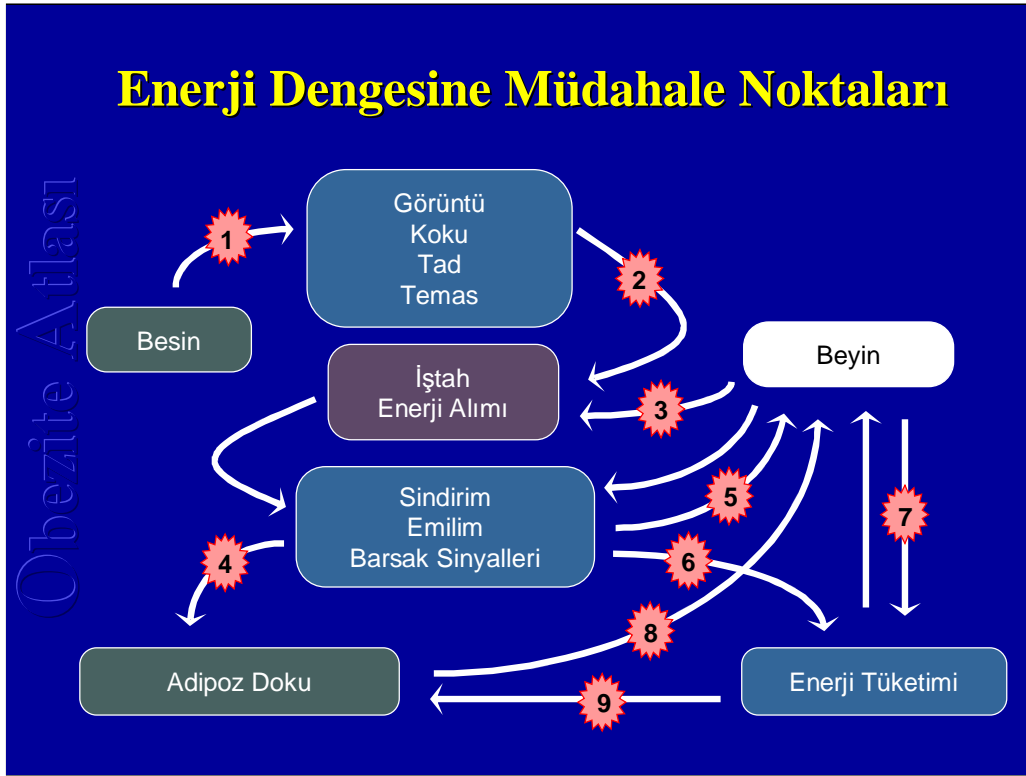
Gıdanın sindirimi, metabolizması ve depolanması için harcanan enerji genellikle gıda ile alınan enerjinin yaklaşık %10'una karşılık gelir. KH ve protein için bu harcama yağdan daha yüksektir çünkü yağın depolanması için gerekli enerji daha azdır (Goran MI. Med Clin North Am 2000; 84(2):347-62).

Gıdalar kahverengi yağ dokusundaki termogenezi farklı düzeyde etkiler (Slayd). Yüksek protein ve KH, düşük yağ içeren diyetle beslenmenin, düşük protein ve KH, yüksek yağ içeren diyetle göre daha fazla DİT'e ve daha fazla 24 saatlik enerji harcanmasına yol açtığı gösterilmiştir (Westertep KR ve ark. Int J Obes 1999; 23:287-92). Fruktoz, glukozla oranla daha fazla termojenik etki yapar. Yağlar içinde ise sature yağların termojenik etkisi düşüktür.



Vücut ağırlığının artması ve azalması ile hormonal, metabolik ve nöral bazı değişiklikler olur. Kilo alanlarda vücut metabolizma hızını ayarlayan T_3 hormonu ve sempatik sinir sistem aktivitesi artarken parasempatik sistem tonüsü azalır. Sanılanın aksine obezlerde BMH daha fazladır. Bunun açıklaması BMH'nin yağsız vücut kitlesi ile ilişkili olması, obezlerde yağ kitlesinde artışla beraber yağsız vücut kitlesinde de bir miktar artış olduğu verileri ile yapılmaktadır. Obez bireyler bazal şartlarda obez olmayanlara göre daha fazla kalori tükettikleri gibi diyetle ilgili termozeneze de daha fazla enerji harcarlar (Leibel RL ve ark. N Eng J Med 1995; 332(10):673-4). Bütün bunlara ek olarak aynı miktarda aktiviteyi gerçekleştirmek için obez olmayanlardan daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. Daha ağır olan beden kitlesini hareket ettirmek için daha fazla enerji gerekeceği açıktır. Bu sebeple obez bireyler normal kilolulara göre aynı miktarda fiziksel aktivite ile daha çok enerji harcar ve daha fazla zayıflarlar. Zayıflama ile beraber yağsız vücut kitlesinde de bir azalma olacağından obez hastalar kilo verdiklerinde BMH'da ve termozeneze bağlı enerji harcanmasında aktivite ile harcanan enerjidekinin yanısıra bir azalma olacaktır. Bu ise kilo vermede bir duraklamaya neden olup zayıflama tedavisini güçleştiren faktörlerden birisidir. Bu duraklama istikrarlı egzersiz ve diyetin sürdürülmesi ve gerekirse medikal tedavi eklenmesi ile aşılabılır. 28 çalışma ile yapılan bir meta-analizde %10 kilo verme ile metabolik hızda %20-25 azalma gösterilmiştir (Prentice ve ark. Proc Nutr Soc 1991; 50(2):441-58)

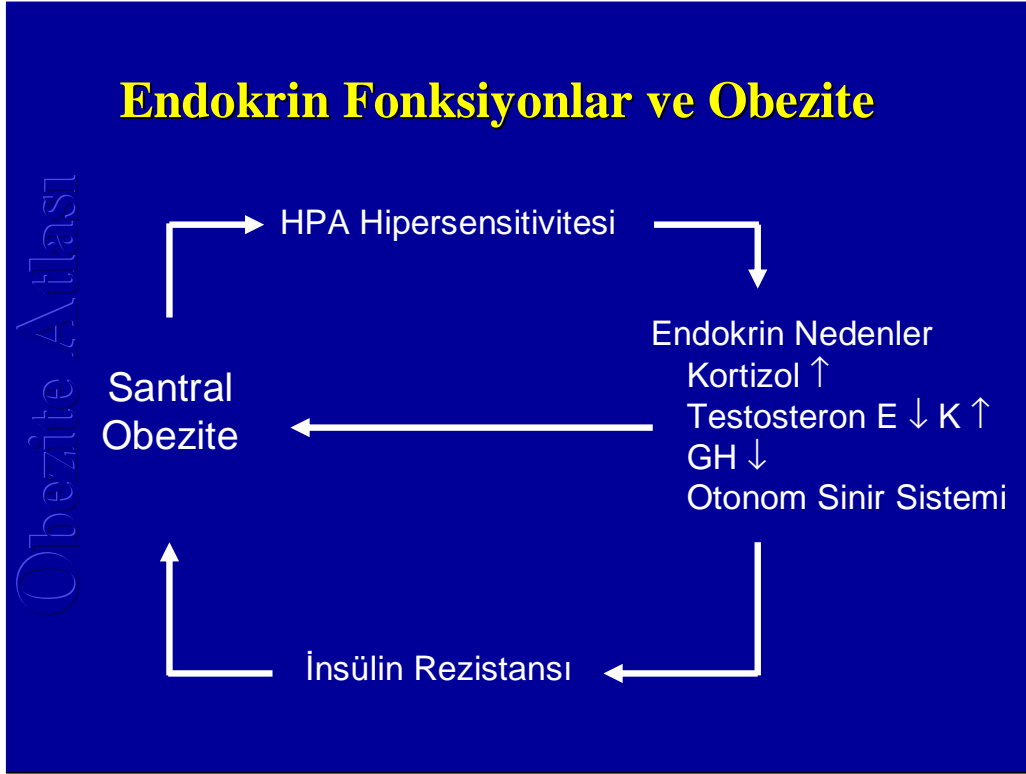
Kilo kaybında istirahatteki enerji harcanma oranının azalması ile daha fazla kilo kaybı, kilo alındığında ise enerji harcanma oranında artış ile daha fazla kilo alınması önlenmeye çalışılır. Bu bir yerde vücudun stabiliteyi sağlamak için ortaya koyduğu bir savunma mekanizmasıdır.



Obezite tedavisi, kompleks bir mekanizma ile sağlanan enerji dengesine müdahale ile gerçekleştirilir. Bu müdahale noktaları:

- 1)-Diyetle besin alınımının azaltılması veya kısıtlayıcı cerrahi yaklaşım.
- 2)-Çevre ve davranış düzenlemesi ile besinlerle ilgili uyarıların azaltılması.
- 3)-İştahın baskılanması veya tokluk hissinin uyandırılması; Örneğin ilaçlar ile serotonin geri alımının azaltılması tokluk hissinin artırır.
- 4)-Barsaktan gıda emiliminin azaltılması ile daha az enerji alımı; Örneğin yağ emilimini azaltan ilaçlar veya malabsorptif cerrahi yaklaşım.
- 5)-Barsaktan kaynaklanan tokluk sinyallerinin artırılması; Kolesistokinin gibi gastrointestinal doygunluk hormonları ile yapılan çalışmalar var (bak s33).
- 6)-Diyete bağlı termogenezin artırılması, “sık sık, az az ye” önerisiyle uygulanır.
- 7)-Santral sinir sistemi yoluyla enerji tüketiminin artırılması; Örneğin ilaçlar ile noradrenalin geri emiliminin azaltılarak termogenezin artırılması.
- 8)-Çalışmalarda leptin veya insülin gibi yağ dokusu miktarını beyine bildiren hormonların uygulanmasının kilo kaybına yol açabileceği gösterilmiştir (bak s31).
- 9)-Egzersiz ile enerji harcanmasının artırılması

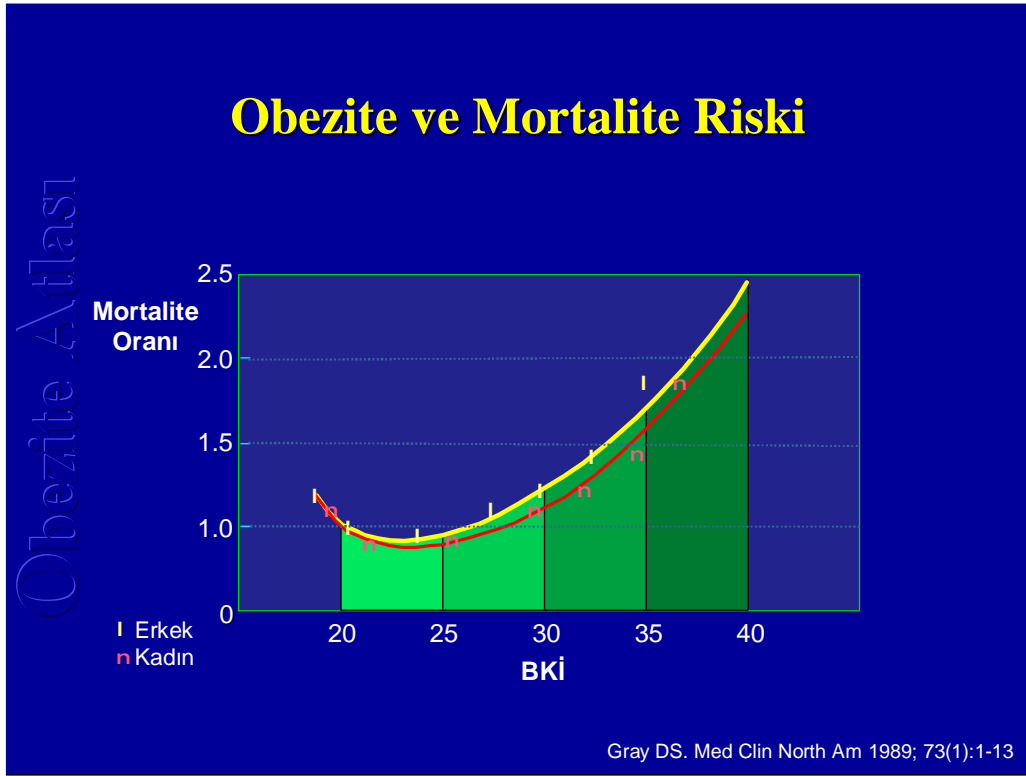
Bunlardan bazıları bugünkü modern tedavide kullanılırken bir kısmı teknik imkansızlıklar veya olumsuz yan etkiler nedeniyle uygulamada değildir. Obezitenin etyopatogenezinde birçok mekanizmanın rol oynaması nedeniyle tedavide bu noktalardan mümkün olduğunca çoğuna müdahalede bulunmak başarı şansını artıracaktır.



Özellikle santral obezitesi olanlarda hormon tablolarında belirgin değişiklikler olur. Bunlarda kortizol sekresyonunda artış kanıtlanmıştır (Björntorp & Rosmond. Nutrition 2000; 16(10):924-36). Obezitede hormon tablosunda değişikliklere yol açan primer defekt hipotalamus-pituiter-adrenal aksda (HPA) ortaya çıkan hipersensitivitedir. HPA aksını etkileyen CRH, aynı zamanda GnRH ve GHRH üzerine de etkilidir ve bunları baskılar. Sonuçta büyüme hormonunda ve seks hormon sentezinde azalma olur. Kadınlarda yüksek androjen ve düşük progesteron düzeyleri menstrual düzensizliğe ve infertiliteye yol açabilirken erkeklerde santral obezite düşük testosteron düzeyleri ile seyredir. Erkeklerde düşük testosteron kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak İR'a katkıda bulunur. Kadınlarda ise artan testosteron glukoz transportu ve glikojen sentezini etkiler ve insülin rezistansına yol açar. Kortizol, direkt yolla insülin rezistansına kas dokusunda glukoz sentezini ve glukoz taşıyıcılarını bloke ederek, KC'de ise glukoneogenezi artırarak yol açar.

Santral adipoz dokuda periferik yağ dokusuna göre birim başına daha fazla yağ hücresi bulunur; Kan akımı daha fazladır; Glukokortikoid reseptörleri ve androjen reseptör sayısı yüksektir.

Kortizol ve insülin lipid depolanmasına, büyüme hormonu ve testosteron ise lipid mobilizasyonuna yol açar. Kortizol santral dokularda lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, yağ birikimine yol açar, testosteron ise bu aktiviteyi azaltır ve büyüme hormonu gibi lipid mobilizasyonunu uyarır. Bu sebeple büyüme hormonu ve testosteronda azalma yağ birikimine katkıda bulunur (Björntorp P. Obesity Reviews 2001; 2:73-86).



OBEZİTENİN YOL AÇTIĞI SAĞLIK SORUNLARI

Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmekte olup, morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisi ortaya konmuştur. ABD'de bir yılda yaklaşık 300.000 kişi obezite ile ilişkili hastalıklardan ölmektedir (Allison D ve ark. JAMA 1999; 282:1530-8). BKİ, 30'dan fazla olanlarda mortalite artmaya başlar ve özellikle 35'den sonra mortalite eğrisi daha da dikleşir (Slayd). Hiç sigara içmemiş 45-54 yaş arası yaklaşık 100 bin kadın ve 25 bin erkekte yapılan araştırmada BKİ 29'un üzerinde olanlarda kardiyovasküler mortalitenin 2 kat, BKİ 32'nin üzerindekielerde ise mortalitenin 4 kat civarında arttığı başka araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Stevens J ve ark. NEJM 1998; 338:1-7). Başka bir araştırmada hem erkeklerde hem de kadınlarda BKİ 30'un üzerine çıktığında kardiyovasküler, kansere bağlı ve diğer sebeplere bağlı tüm mortalite oranlarında bir artış olduğu bildirilmiştir (Calle EE ve ark. N Engl J Med 1999; 341:1097-1105).

Mortalite eğrisi tersinden değerlendirildiğinde orta derecede kilo vermenin mortalite riskinde belirgin azalma sağlayacağı görülmektedir. %10 kilo verme ile BKİ 40'dan 36 kg/m²'ye düşer. Bu ise mortalite oranında 2.5 dan 1.75'e %30 azalma anlamına gelmektedir. Estetik amacı ile değil sağlık amacı ile yapılacak obezite tedavisinde modern görüş, %10 kalıcı kilo kaybının, getirdiği yararlar açısından önemli bir başarı olduğudur.

Obezitede Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

1. Bölgesel yağ dağılımı

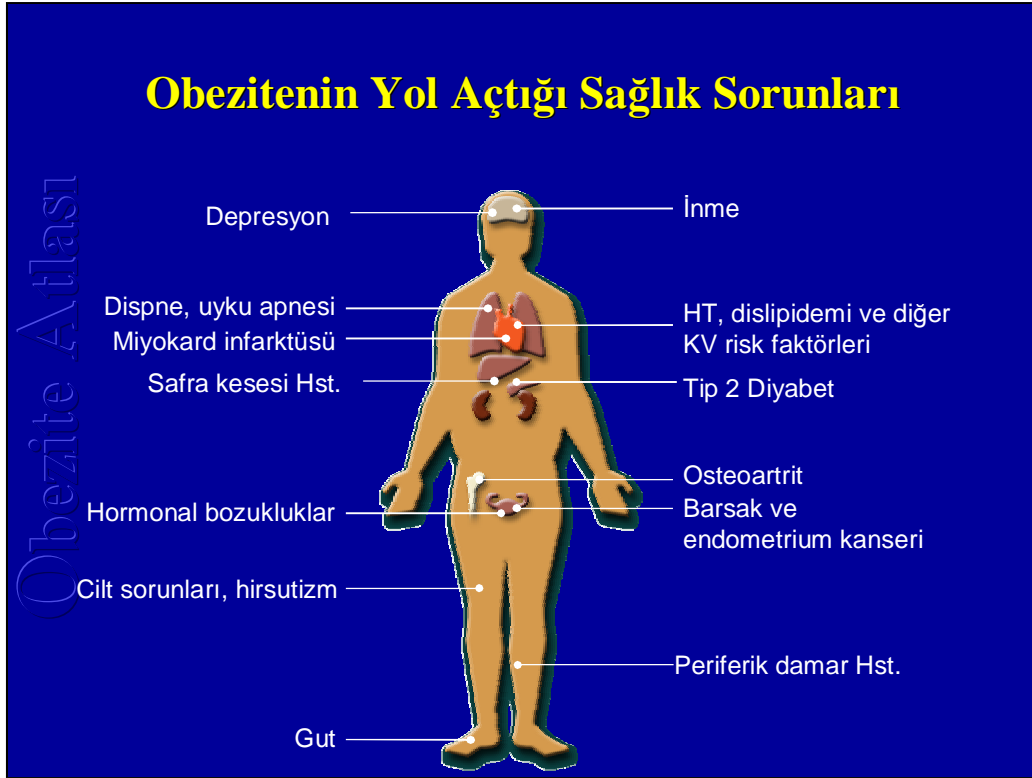
2. Obezitenin derecesi

3. Sedanter yaşam biçimi

Obezitenin morbidite ve mortalite ile ilişkisini artıran bazı faktörler vardır. Sedanter yaşam biçimi ve obezitenin derecesi ile mortalite ve morbidite artar. Fiziksel olarak aktif obezlerde, normal kilolularda olduğu gibi sedanter yaşayanlara göre morbidite ve mortalite riski daha azdır. Özellikle diyabet ve kardiyovasküler mortalite gündeme geldiğinde yağın dağılımı büyük önem taşır ve abdominal obezitenin kendine has riskleri vardır. Abdominal bölgede biriken yağ ile yakın ilişkisi gösterilen en önemli obezite komplikasyonları KVH (Hubert HB ve ark. Circulation 1996; 93:1372-9), tip 2 diyabet (Chan JM ve ark. Diabetes Care 1994; 17:961-9), kanser (Soloman & Manson. Am J Clin Nutr 1997; 66 (Suppl. 4):1055S-50S) ve ani ölümdür (Schapira DV ve ark. Cancer 1994; 74:632-9).

Abdominal yerleşimli adipositler periferik adipositlere göre daha büyük ve insüline dirençli tip hücrelerdir. Bu hücreler daha çok sayıda adrenerjik reseptörler içerirler. Abdominal yağ dokusunda insüline bağlı antilipoliz azalmış, katekolaminlere bağlı lipoliz ise artmıştır. Bu dolaşımda daha çok non-esterifiye yağ asitlerinin bulunmasına neden olur. Sonuçta abdominal obezitede serbest yağ asitlerinin, plazma serbest yağ asidi turnoverinin ve hepatik glukoz üretiminin periferik tip obeziteye göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Jensen MD ve ark. J Clin Invest 1989; 83:1168-73). Bu ise insülin direnci anlamına gelir ve obezitenin komplikasyonlarına yol açan mekanizmalardan bilinen en önemlisidir.

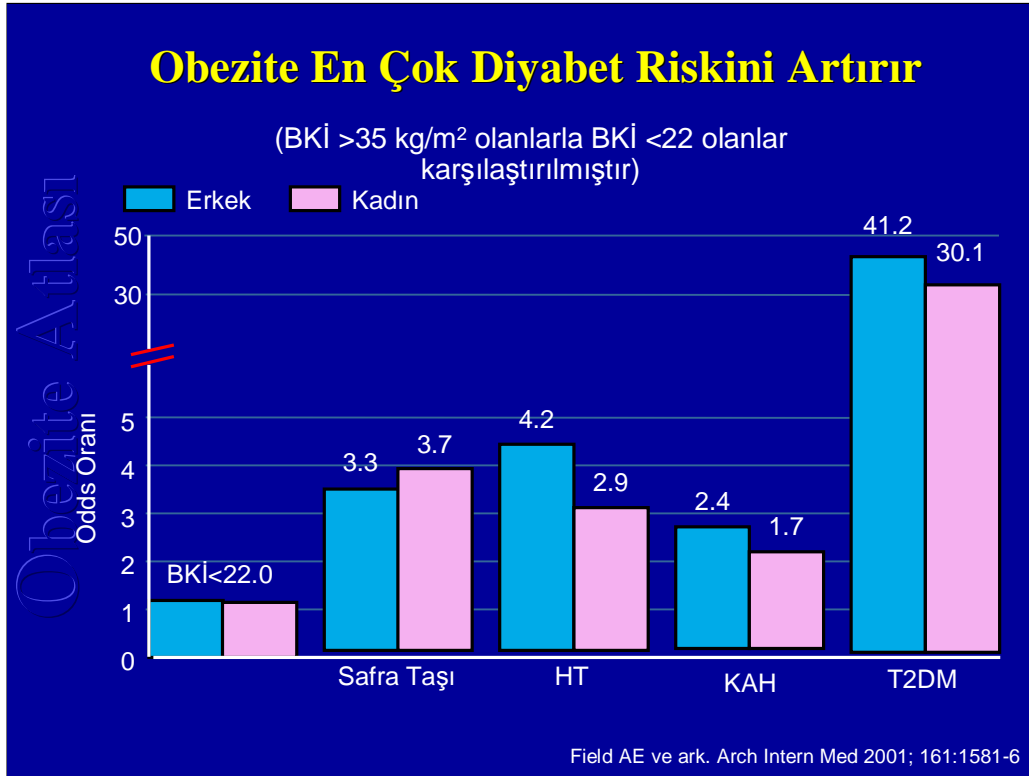
BKİ normal sınırlarda olan bireylerde abdominal yağ birikiminin olabileceği, bunun bel çevresi ölçümleri ile ortaya konulabileceği ve bu bireylerde biriken yağ miktarının azaltımı ile artmış olan riskin belirgin olarak azaltılabileceği unutulmamalıdır.



Obezitenin vücutta etkilemediği sistem yoktur. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi yanında psikososyal durum değişik oranlarda bu hastalıktan etkilenir. Şekilde başlıca ko-morbiditeler görülmektedir (Slayd). Tip 2 diyabet, osteoartrit, dislipidemi, KVH, safra taşları, kanser (kadında meme, over ve endometrium, erkekte kolon ve prostat Ca), gut, inme ve depresyon en başlıcaları olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açar.

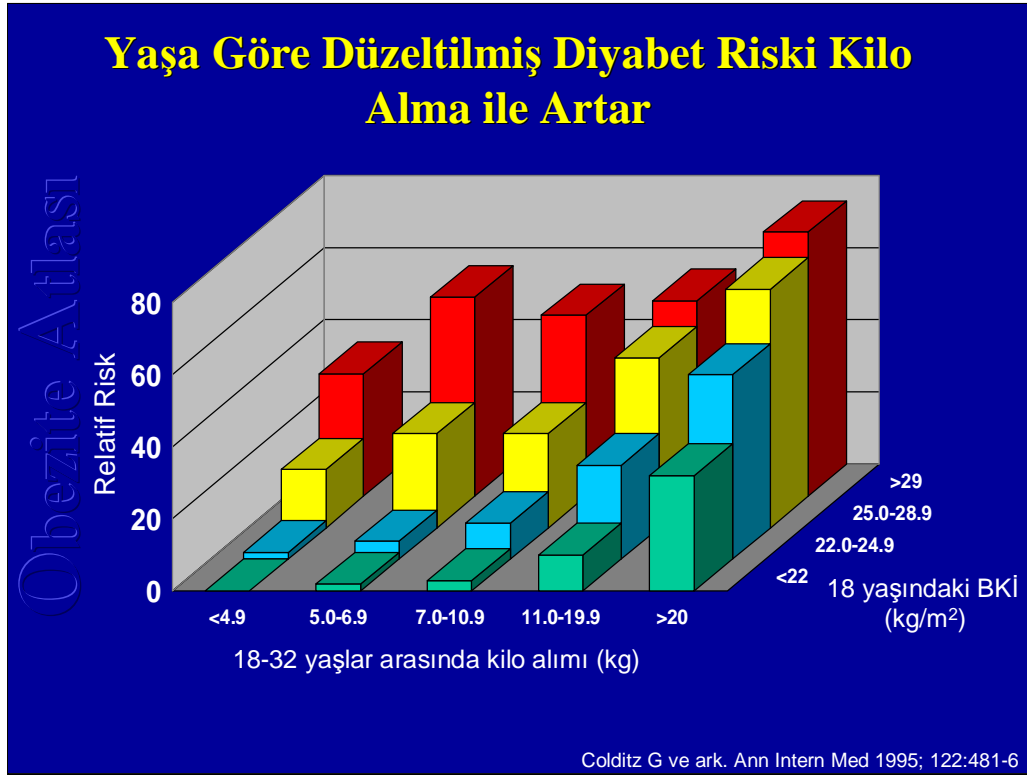
Obezite gebelik sürecinde de hem çocuk hem de anne yönünden önemli riskler ortaya çıkarmaktadır. Makrosomia, nöral tüp defekti sıklığı ve perinatal mortalitede artışa yol açtığı, annede HT, toksemi, gestasyonel diyabet riskini artırdığı bilinmektedir (Werler MM ve ark. JAMA 1996; 275:1089-92). Daha çok preterm eyleme, geç fetal ölüme, sezeryan endikasyonuna, neonatal ölüme ve genelde hastaneye daha çok yatma durumuna sebep olmaktadır (Whitman JH. Clin Fam Pract 2002; 4(2):295). Obez kadınlarda gebelik süresince kilo artışı 8 kg ile sınırlandırılmalıdır.

Bu hastalıkların hepsinin de tedavi maliyetleri yüksek, yaşam kalitesini azaltan ciddi hastalıklar olduğu görülmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı obezite asla irade zayıflığından kaynaklanan bir vücut şekil bozukluğu olarak kabul edilip geçiştirilmemeli, bir hastalık olarak ele alınmalı ve sistematik bir şekilde tedavi edilmelidir.



Field ve ark. orta yaşlı 78 bin kadın ve 46 bin erkeğin 10 yıllık takip verilerini değerlendirdiklerinde kronik sağlık problemlerine ilişkin riskin şaşırtıcı olarak arttığını görmüşlerdir. Sonuçlar yaş, sigara kullanımı ve ırka göre düzeltilmiştir. BKİ 22'den düşük olan bireylerle karşılaştırıldığında BKİ >35 kg/m² olan obezlerde safra taşı riski 3.3-3.7, HT riski 2.9-4.2, KAH riski 1.7-2.4 kat artarken diyabet riski çok daha dramatik olarak 30-40 kat artmış olarak bulunmuştur (Slayd). Başka çalışmalarda erkeklerde BKİ 31 kg/m² olanlarda diyabet riski 12 kat, BKİ >35 olanlarda 42 kat artmaktadır (Chan JM ve ark. Diabetes Care 1994; 17:961-9). Kadınlarda ise BKİ 31 kg/m² olanlarda diyabet riski 40 kat, BKİ >35 olanlarda ise 93 kat artmış bulunmuştur (Colditz G ve ark. Ann Intern Med 1995; 122:481-6). BKİ 23-24 kg/m² olanlarda dahi diyabet riskinin daha zayıf olanlara göre arttığı gösterilmiştir (Field AE ve ark. Arch Intern Med 2001; 161:1581-6).

Obezite, tip 2 diyabet için en önemli risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kilo verme ile diyabetin önlenebileceği veya geciktirilebileceği ortaya konmuştur (Chiasson J-L ve ark. Lancet 2002; 359:2072-77). Bu çalışmaların sonucunda ADA (American Diabetes Association) ve NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo vererek diyabetin engellenmesini önermiştir (ADA & NIDDK. Diab Care 2002; 25:742-9).



Araştırmalar göstermektedir ki; obezitenin diyabete yol açmasında obezitenin şiddeti kadar (BKİ yüksekliği) yağın dağılımı (bel/kalça oranı), obezitenin süresi, sonradan alınan kilolar da önem taşımaktadır. Bireylerin 18 yaşındaki ağırlıkları ile orantılı olarak diyabet riski ne kadar artmışsa, sonradan alınan kilolarla da risk, bir o kadar artmaktadır (Slayd). Alınan her 1 kg tip 2 diyabet riskini %4.5 artırır (Ford ES ve ark. Am J Epidemiol 1997; 146:214-22). 30-55 yaş arası kadınlarda BKİ 30 kg/m² iken relatif diyabet riski %20'ler civarında olup BKİ 35'in üzerinde olan kadınlarda bu risk %80'lere çıkmaktadır. Colditz ve ark. yaptıkları çıkarımla aşağıdaki çarpıcı sonucu bulmuşlardır:

Tip 2 Diyabetik hastaların BKİ'leri 25 kg/m²'in altında olsaydı:

Erkeklerde %64'ünün

Kadınlarda %77'sinin diyabetli olmaları engellenebilirdi !

(Colditz ve ark. Ann Intern Med 1995; 122: 481-6)

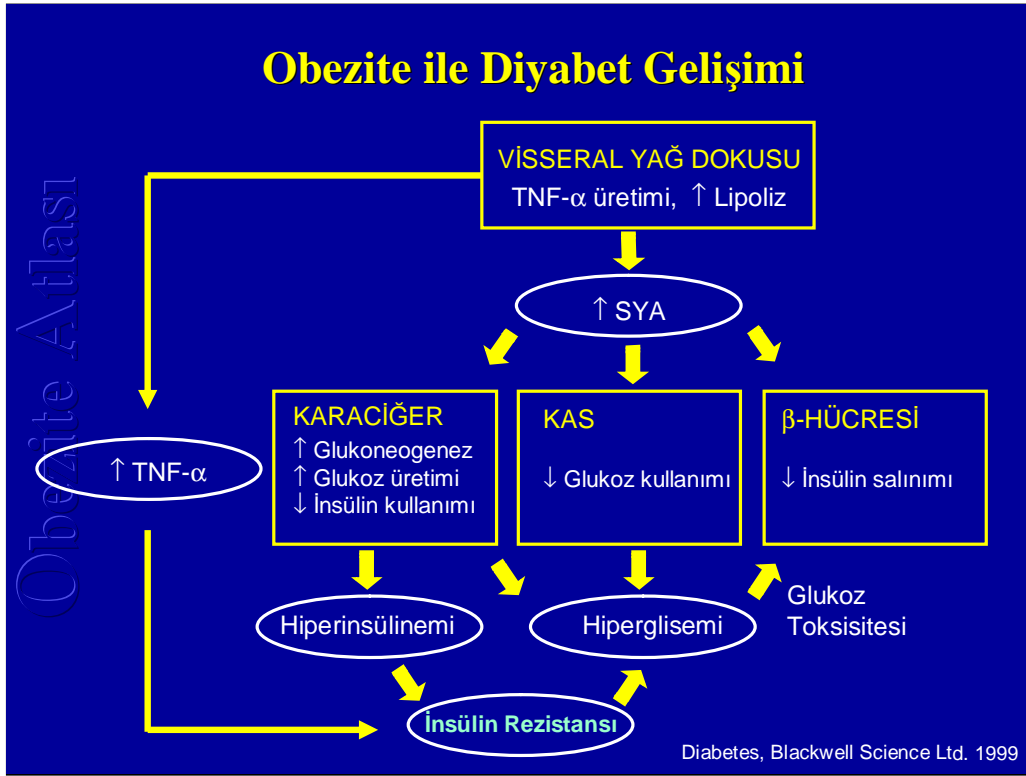
Diyabet için risk faktörleri aşağıdaki gibidir:

Değiştirilebilir Risk Fak.

Obezite
Obezite süresi
Visseral obezite
Fiziksel aktivite eksikliği
Hiperinsülinemi ve insülin direnci
Bozulmuş glukoz toleransı

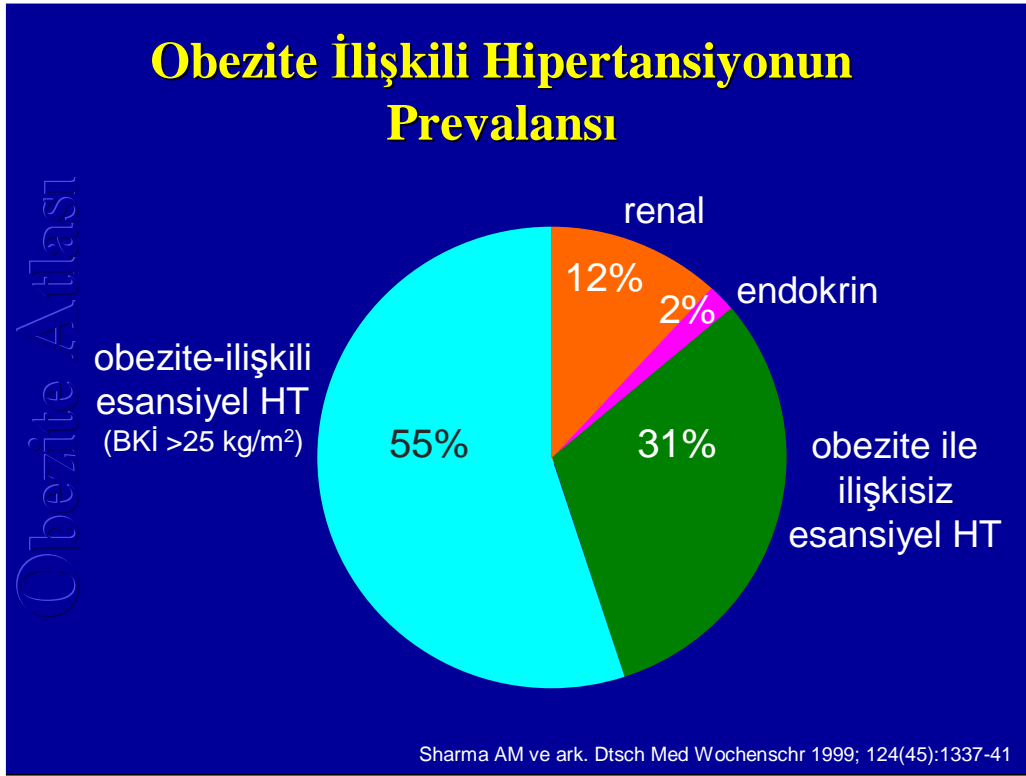
Değiştirilemez Risk Fak.

Genetik zemin
Yaş
Cinsiyet



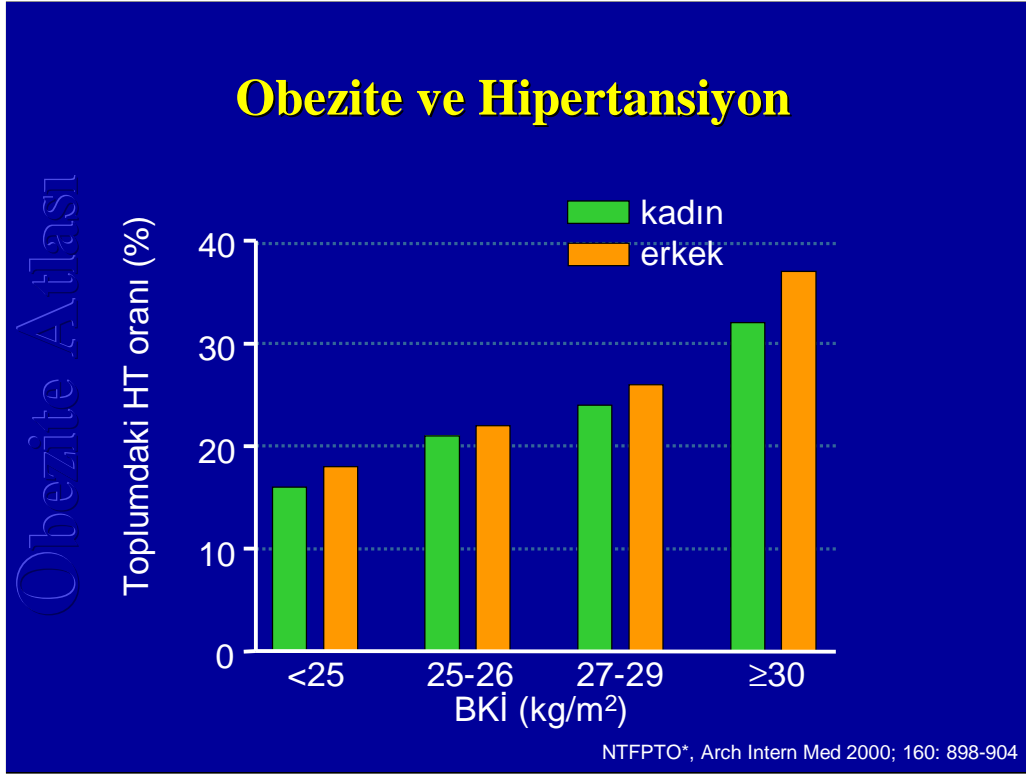
Obezitenin insülin rezistansı ve diyabet ile ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Bu etkileşimin karmaşık mekanizması ise kısaca şekildeki gibi açıklanabilir. Özellikle abdomende artmış yağ dokusundaki lipoliz ve lipogenez ile azalmış LPL aktivitesi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin portal vendede çoğalması KC'de glukoneogenez ve glukoz üretimini artırır, glukojenolizi ve KC'de insülin kullanımını ise azaltır. KC'den kana VLDL salınımı artar. Artmış serbest yağ asitlerinin iskelet kasında glukoz alımını, glukoz oksidasyonunu ve glikojen sentezini azalttığı, diğer taraftan pankreas beta hücresinde glukoz karşısında insülin cevabını körelterek insülin salınımını düşürdüğü gösterilmiştir. SYA oksidasyonu ile oluşan asetil CoA, pirüvat dehidrogenazı inhibe eder ve glukoz kullanımını azaltır.

Diğer taraftan adipoz dokudan sekrete edilen TNF- α , insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eder, glukoz taşıyıcı protein GLUT-4'ün ekspresyonunu azaltır ve bu yolla insülin rezistansına yol açar. Bu değişikliklerin toplam sonucu gelişen İR, hiperinsülinemi ve hiperglisemidir (Slayd). Son yıllarda abdominal yağ dokusundan salgılanıp insülin direncine yol açtığı gösterilmiş olan resistin'in oynadığı rol ise henüz tam açıklanamamıştır (bak s31).



Toplumda HT, sık rastlanan bir hastalık olup, prevalansı yaşla beraber artar. Berlin’de yapılan bir prevalans çalışmasında renal HT prevalansı %12, hormonal nedenli HT %2 olarak belirlenirken %55 vaka obezite ile ilişkilendirilmiş (BKİ>25 kg/m²) esansiyel HT, %31 vaka ise obezite ile ilişkisi olmayan esansiyel HT olarak gruplandırılmıştır (Slayd). Hipertansiyon ile obezitenin bu önemli beraberliği HT’den korunma ve HT tedavi protokollerinin başında fazla kilo ile mücadelenin gelmesine yol açmıştır. Fazla kilo ile yapılan mücadelenin başta İR gibi kan basıncı yükselmesine giden birçok faktörü düzelttiği ve HT gelişme riskini önemli oranda azalttığı bilinmektedir. Diğer taraftan gelişmiş olan HT vakalarında sağlanacak kilo kaybı; hastanın özelliklerine göre hastalığın gerilemesine, kullanılan ilaç dozlarında azalmaya hatta tamamen kesilmesine sebep olabilmektedir. Obezlerde kilo verme kan basıncında azalma ile birlikte (Pischon & Sharma. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(5):497-502). Kaybedilen her 1 kg için kan basıncında 0.3-1 mmHg'lik düşme olmaktadır (bak s75).

Diğer taraftan hipertansiyonda artan sempatik aktivitenin beta-reseptörlerde down-regülasyona yol açarak enerji kullanımını azalttığı ve bunun obeziteye yol açabileceği öne sürülmüştür (Julius S ve ark. Hypertension 2000; 35:807-13).



Vücut ağırlığı ile kan basıncı arasındaki ilişki cinsiyet, ırk ve yaşla değişir.

Kan basıncı obezlerde sıklıkla artmıştır (Slayd). Kilo alma belirgin olarak artmış HT riski ile birlikte. 5-10 kg alanlarda HT riski 1.7, 25 kg'dan fazla alanlarda ise 5.2 kat daha fazladır. Vücut yağ dağılımı ile kan basıncı arasında pozitif bir ilişki vardır. Abdominal obezitede (Bel/kalça oranı kadınlarda >0.85, erkeklerde >0.95) HT riski daha fazladır (Okosun IS ve ark. J Hum Hypertens 1999; 13:425-30). BKİ ≥35 olan erkeklerde <25 kg/m² olanlara göre HT riski 3 katı artmış bulunmuştur (Field AE ve ark. Arch Intern Med 2001; 161:1581-6).

Obezitede HT oluşumunda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı önemli rol oynar. Obez hipertansiflerde insülin düzeyleri obez normotansiflere göre yüksek bulunmuştur (Kunz I ve ark. Hypertension 2000; 36(1):26-32). İnsülin rezistansı ve beraberindeki hiperinsülineminin kan basıncında artışa yol açan mekanizmaları ise:

- Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi
- Artmış renal sodyum reabsorpsiyonu
- Na/K adenozin trifosfataz aktivitesi azalması
- Ca adenozin trifosfataz aktivitesi azalması
- Na/H pompa aktivitesinin artması
- Artmış renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesi
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu

şeklinde özetlenebilir.

(*NTFPTO = National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity)

Obezitede Hipertansiyon Etyopatogenezi

Obezite Atlası

- ◆ Hipervolemi
- ◆ Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
- ◆ Tuz alımı
- ◆ Atrial natriüretik peptid
- ◆ Hücre membranlarının serbest yağ asidi içeriği
- ◆ Anjiotensinojen
- ◆ Portal serbest yağ asitleri
- ◆ İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- ◆ Leptin

Obezitede İR ve hiperinsülinemi dışında da kan basıncı artışına yol açabilecek faktörler vardır (Slayd):

Obeziteye eşlik eden hipervolemi; kardiak output'da artmaya neden olur. Sistemik vasküler rezistansta beklenen azalma görülmediğinde hipertansiyona yol açabilir.

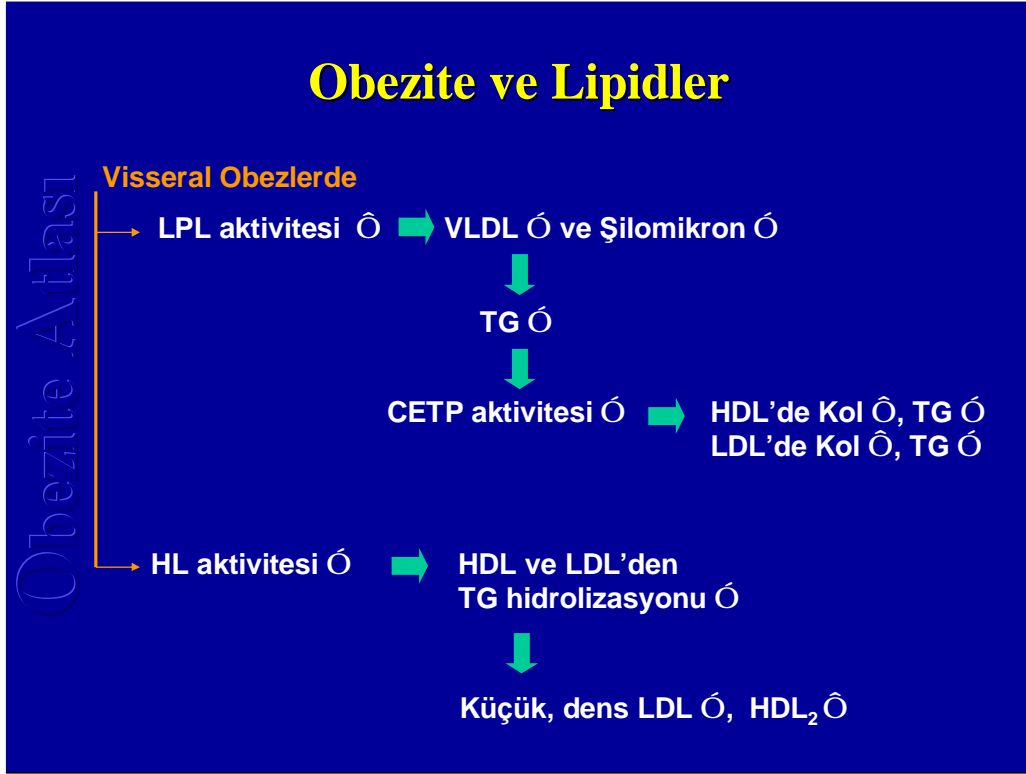
Obez hipertansif hastalarda RAA sisteminin stimülasyonu gösterilmiştir. Ailede HT öyküsü olan normotansif şahıslarda plazma anjiotensinojen seviyesi ile HT arasında pozitif ilişki vardır. Leptin ile anjiotensinojen seviyeleri arasında korelasyon vardır ve yağ dokusu yoğun bir anjiotensinojen kaynağıdır. Hiperinsülinemi varlığında hepatik anjiotensinojen yapımı da artar.

Beslenme ile artmış kalori alımına tuz alımında artma eşlik edebilir.

Obez hipertansif hastalarda atrial natriüretik peptid sekretuar cevabında azalma gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonda muhtemelen büyük oranda diyetdeki alıma bağlı olarak hücre membran poliansatüre SYA içeriğinin azaldığı saptanmıştır.

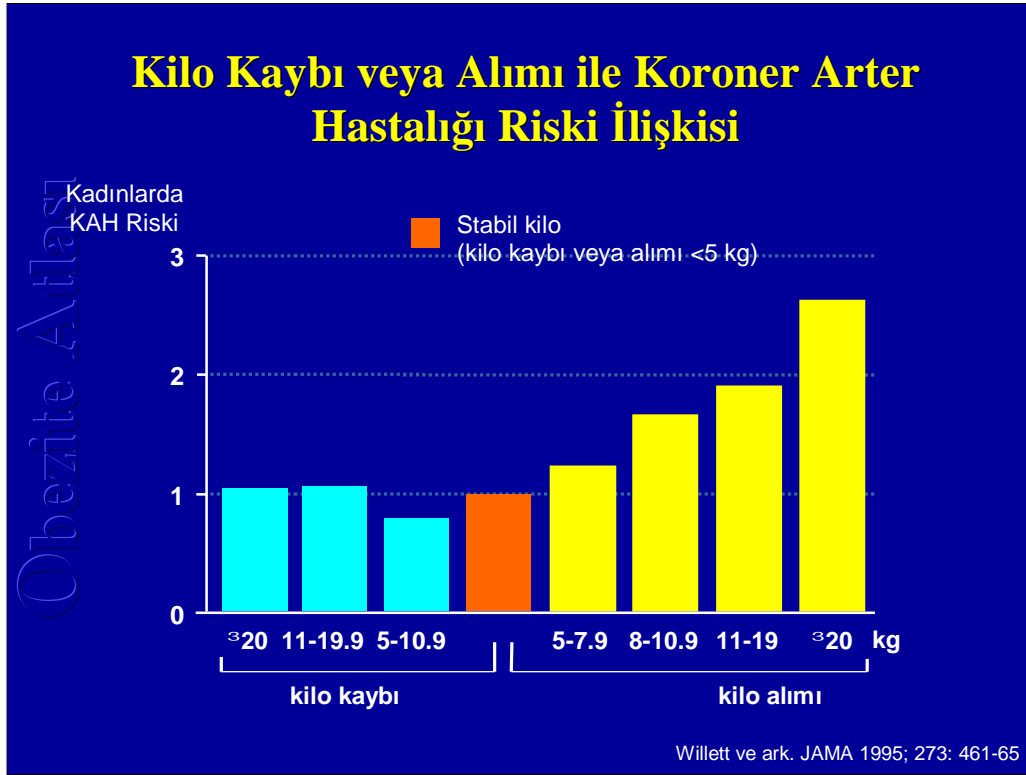
Birçok çalışmada akut ve kronik leptin infüzyonunun kan basıncını yükselttiği, plazma leptin seviyesinin, yaş, cins, BKİ ile bağlantısız olarak esansiyel HT'da yüksek olduğu saptanmıştır (Itoh K ve ark. Hypertens Res 2002; 25(6):881-6). Leptinin termogenez ve enerji harcanması etkisini sempatik sinir sistemi aktivasyonu yolu ile gerçekleştirdiği, hiperleptinemi ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmış KB ve insülin rezistansına neden olabileceği düşünülmektedir. ACTH ve kortizol artışı, anjiotensin I ve II artışı, leptinin bilinen bazı HT yapıcı mekanizmaları olarak sayılabilir.



Obezitenin en sık yol açtığı metabolik komplikasyonlardan birisi dislipidemi olup, KVH için oluşturduğu risk yönünden önem arz eder (Whitman JH. Clin Fam Pract 2002; 4(2):295). Kardiyovasküler risk yönünden önemli olan bu tabloda LDL Apo B / LDL oranı artar, küçük, dens LDL partikülleri çoğalır. TG yüksek, HDL düşük, HDL-2 / HDL-3 oranı düşüktür. Framingham çalışmasında, kilodaki her %10 artış ile plazma kolesterol düzeylerinin 12 mg/dl arttığı gösterilmiştir (Ashley & Kannell. J Chron Dis 1974; 27:103-14).

Artan visseral adipoz dokudaki lipolitik aktivite sonucu portal sistemde SYA'nın artışı KC'de insülin alınımında azalmaya ve KC'deki yağ miktarında artışa yol açar. Sonuçta KC'de Apo B yıkımı azalır, VLDL yapımı artar. Diğer taraftan LPL aktivitesi azalmakta buna bağlı kanda VLDL ve şilomikron düzeyleri ve sonuçta TG artmaktadır. TG düzeylerindeki bu artış dolayısı ile kolesterol-ester transpeptidaz (CETP) aktive olur ve hem HDL hem de LDL'de kolesterol oranlarını azaltır, relatif olarak TG oranları yükselir. Artmış olan hepatik lipaz (HL) aktivitesi ile bu HDL ve LDL'den TG'ler hidrolize edilir ve ortaya aterojenez yönünden çok sakıncalı olan küçük dens LDL'ler çıkar, HDL2 oranı ise düşer (Slayd). Obezitenin apoprotein B100 içeren bir LDL türevi olan Lp(a) düzeylerinde artışa yol açtığı ve kilo verme ile Lp(a) düzeylerinin normale döndüğünü bildiren çalışmalar vardır (Zamboni M ve ark. Obesity Res 1997; 5:332-7).

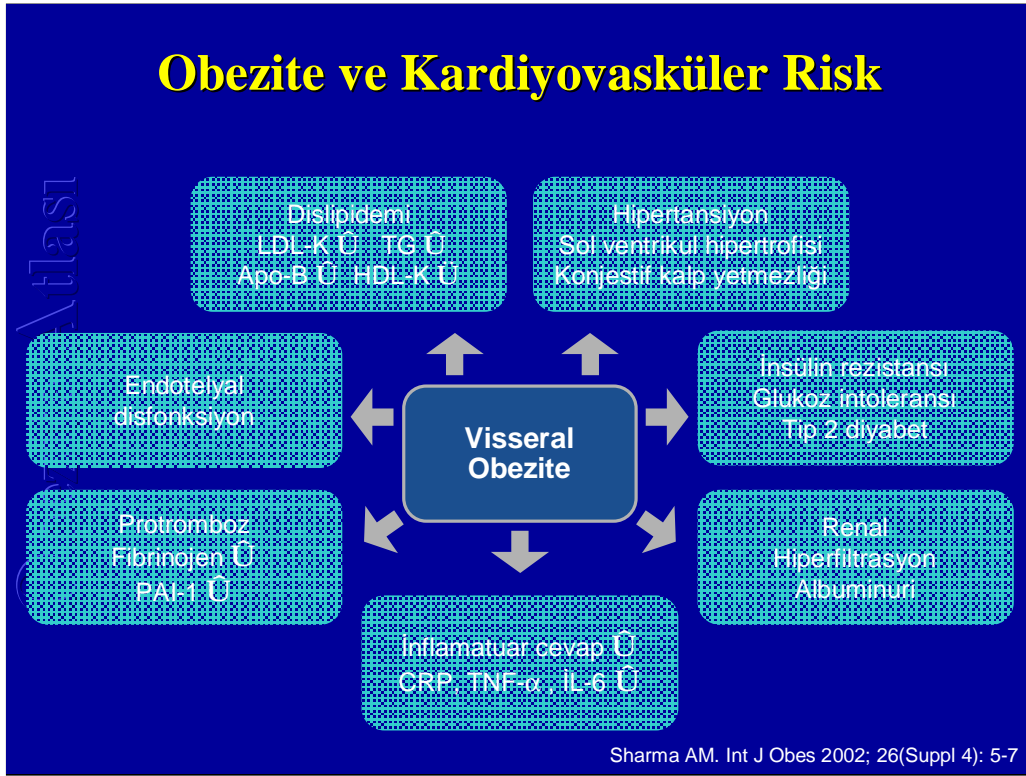
Hiperinsülinemi ile beraber küçük, dens LDL'de ve apo B'de artış aterojenik üçgeni oluşturur ve obezitenin yol açtığı olumsuz tablolardan birisidir (Lamarque B ve ark. JAMA 1998; 279:1955-61).



Obezlerde kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranı, obez olmayanlara göre 4 kat daha fazladır. Vücut yağ dağılımı ile KAH risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki vardır ve risk özellikle abdominal obezitesi olanlarda belirgin artar (Klurfeld DM. N Engl J Med 1999; 341(18):1396-7). Vücut ağırlığında artış ile beraber kalp ağırlığı ve kalbin işi de artar. Bu ise kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğine sebep olur. Willett ve arkadaşları kilo alanlarda mevcut kilosunu koruyanlara göre KAH riskinin 2.5 katı kadar artabileceğini göstermişlerdir (Slayd).

Obezitenin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri aşağıdaki gibi özetlenebilir: Kalp hızında ve kardiyak output'ta artış, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, uyku apnesi, aritmiler, sistolik ve diastolik ventriküler disfonksiyon, KAH, ani kardiyak ölüm. Leptinin endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (Bouloumie A ve ark. FASEB J 1999; 13(10):1231-8)

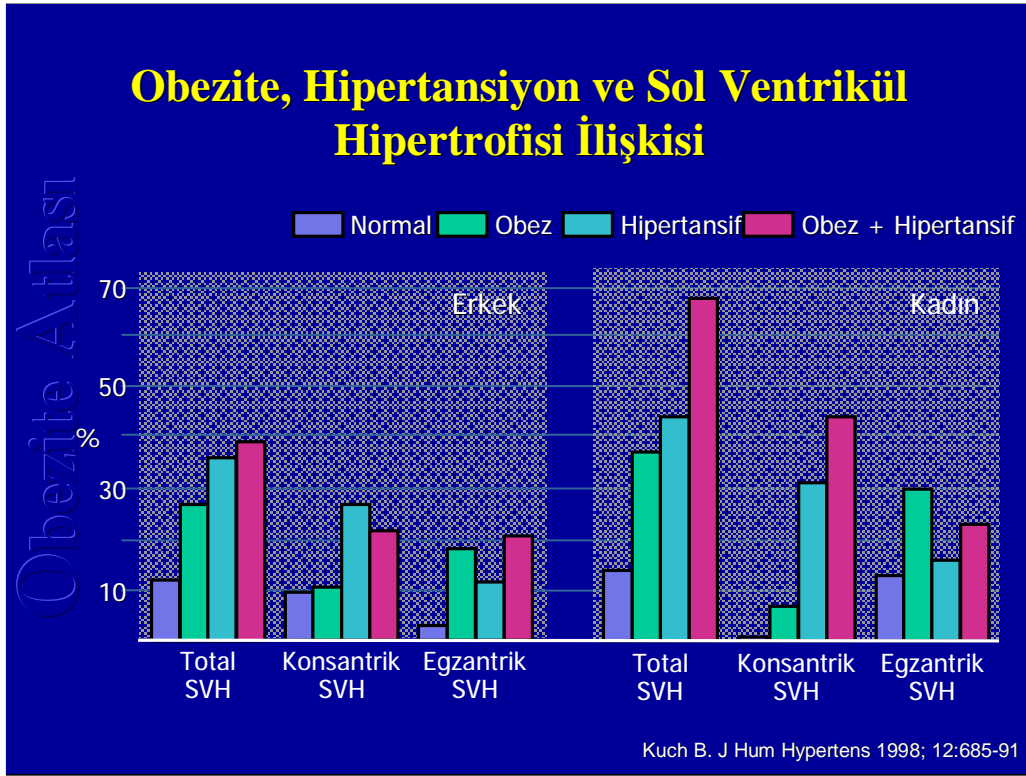
Framingham çalışmasında obezlerde KAH'nın arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada obezitenin yaş, kolesterol, kan basıncı, sigara içimi, sol ventrikül hipertrofisi veya glukoz intoleransından bağımsız olarak ani ölüm riskini 2.8 kat, inme riskini 2 kat, konjestif kalp yetmezliği riskini 1.9 kat, KAH riskini ise 1.5 kat artırdığı ortaya konmuştur (Hubert HB ve ark. Circulation 1983; 67(5):968-77). Araştırmalar sonunda elde edilen benzer veriler ışığında obezite, bağımsız olarak KAH için değiştirilebilir major risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Eckel & Krauss. Circulation 1998; 97:2099-100).



“Nurses Health” çalışmasında BKİ normalin üst sınırında olanlarda dahi kardiyovasküler mortalite artmış bulunmuştur (Colditz G ve ark. Int J Sports Med 1997; 18(Suppl 3):S162-70). Bu gibi durumlarda BKİ normal olup, abdominal obeziteye sahip olma önemlidir.

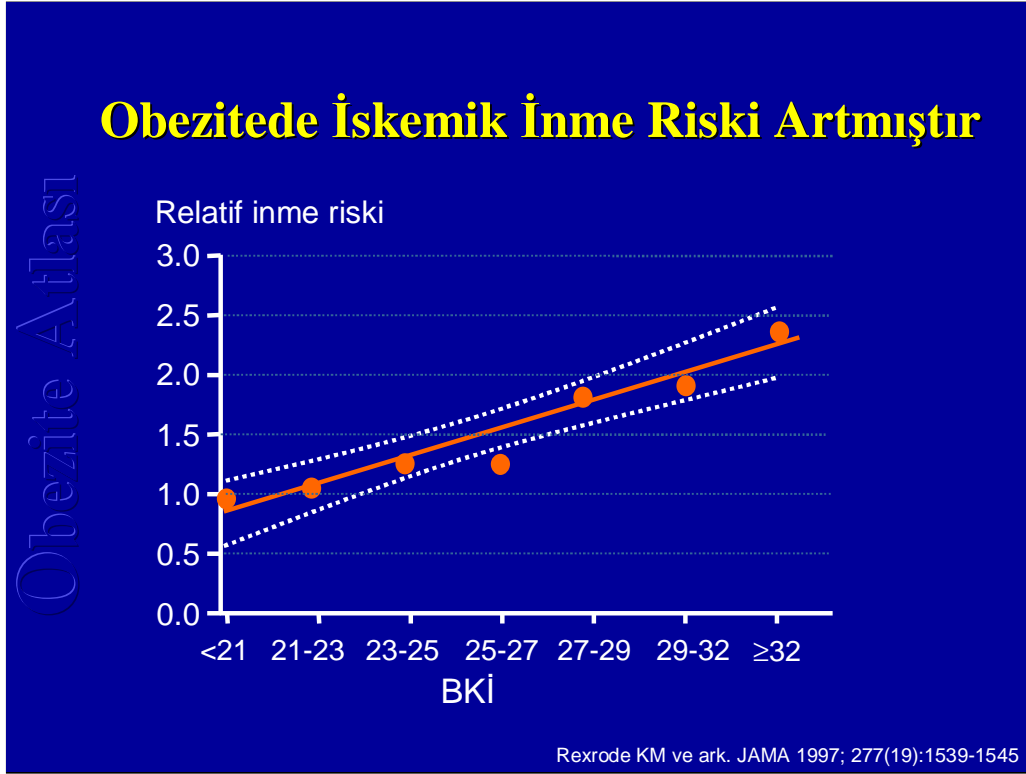
Montaye ve ark. KVH olanlarda obezite ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) prevalansını erkeklerde %23.4, kadınlarda %32.7, fazla kiloluluk ($BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) prevalansını ise erkeklerde %79.5, kadınlarda %75.4 olarak yüksek bulmuşlardır (Montaye M ve ark. Eur Heart J 2000; 21:808-813). Bu KVH olanların %80’ine yakınının tedavinin bir parçası olarak kilo vermeleri gerektiğini ortaya koymaktadır.

Obezite en sık yol açtığı metabolik problem olan İR, hiperglisemi yanında birçok farklı faktörlerle kardiyovasküler hastalığa gidişi hızlandırır. Bunlar HT, sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, artmış tromboz riski, inflamatuvar durum, renal hiperfiltrasyon ve albuminüridir (Slayd). Hedef organ hasarında bu faktörler değişik oranlarda rol oynar. Son yıllarda KVH için risk teşkil ettiği ortaya konan Lp(a) ve CRP de obezlerde yüksek bulunmuştur (Rao SV ve ark. Am Heart J 2001; 142(6):1102-7). Obezitenin düşük dereceli bir inflamatuvar süreç ortaya çıkardığı gösterilmiştir ve bu durumun ateroskleroz ve diğer hedef organ hasarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Visser ve ark. CRP düzeylerini BKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre, BKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda yüksek bulmuşlardır (Visser M ve ark. JAMA 1999; 282:2131-5).



Obezite ile ani ölüm insidansı da belirgin olarak artmaktadır. Ölüm riski obezite ile beraber egzantrik sol ventrikül hipertrofisinin gelişmesi ile daha da artar (Messerli FH ve ark. Arch Intern Med 1987; 147:1725-8). Obez olmayan hipertansif kişilerde kalpte daha çok konsantrik hipertrofi görülmesine rağmen, obezlerde egzantrik hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon daha sık görülmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi prevalansı BKİ <23 kg/m² olanlarda %2 iken, BKİ >30 kg/m² olanlarda %30'a ulaşmaktadır (Lauer MS ve ark. JAMA 1999; 266:231-6). Bu veriler obezite ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi çarpıcı olarak ortaya koymaktadır.

Kuch ve arkadaşları sol ventrikül hipertrofisi ile obezite ve HT ilişkisini incelemişler, egzantrik hipertrofiyi obezlerde belirgin yüksek bulmuşlardır. Konsantrik hipertrofi ise normotansif obezlerde düşük iken hipertansif obezlerde egzantrik hipertrofi yanısıra artmıştır (Slayd). Obezite, RAA sisteminde ve sempatik sistemde aktivasyon yolu ile hipertansiyona, artan doku perfüzyonu ve kan akımı ile sol ventrikül dilatasyonuna yol açar. HT ve sol ventrikül dilatasyonu ise sol ventrikül hipertrofisine sebep olur (Wirth A. Dtsch med Wschr 2000; 125:944-949).

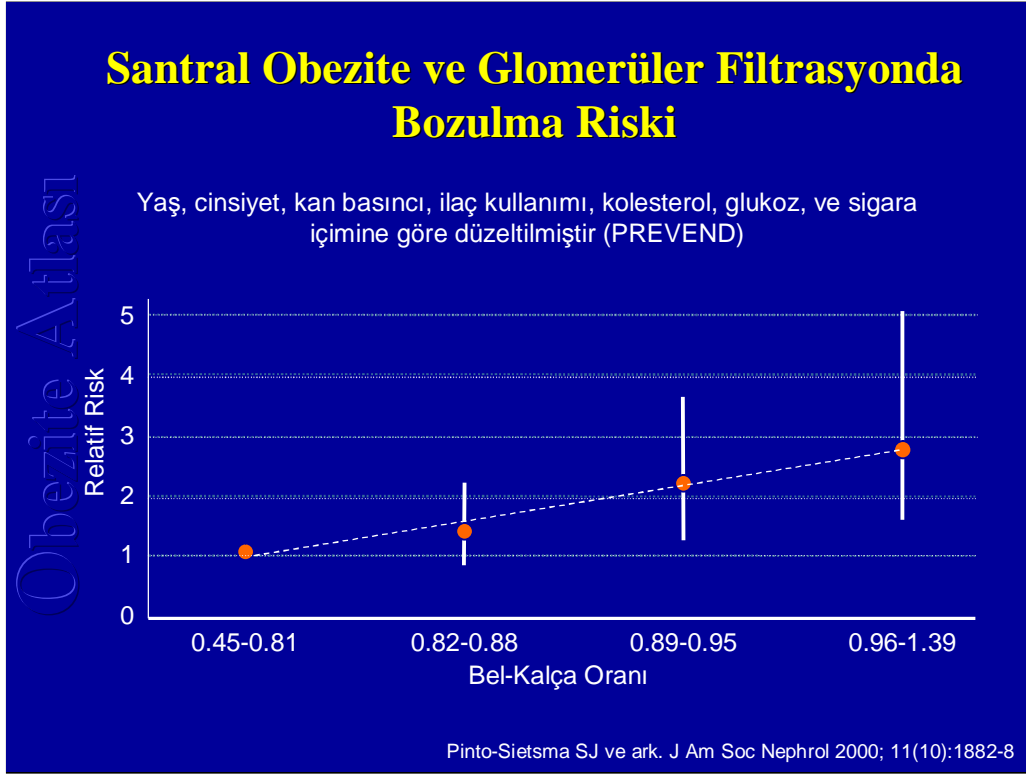


KVH tanımı içerisinde periferik vasküler hastalıklarla beraber santral sinir sistemi olayları önemli yer tutar ve hem morbidite hem de mortalite için önemli bir sebeptir.

BKİ >27 kg/m² olanlar ile 18 yaşından sonra kilo artışı olanlarda iskemik inme olasılığı artmaktadır. Obezitede, hemorajik inme riskinde ise artış görülmemiştir. 116 bin hemşire ile yapılan “Nurses Health” çalışmasında BKİ >32 kg/m² olanlarla, BKİ <23 kg/m² olan bayanlar karşılaştırıldığında obezitenin iskemik inme riskini 2 kat artırdığı gösterilmiş. Risk, BKİ<21 kg/m² olanlarla kıyaslandığında, 27-28.9 kg/m² olanlarda 1,8, 29-31.9 kg/m² olanlarda 1,9, >32 kg/m² olanlarda 2.4 kat daha fazladır (Slayd).

Erkeklerde bel/kalça oranı en yüksek kategoride olanlarda, en düşük kategoride olanlara göre inme riski 2.3 katı artmıştır ve bu artış diğer risk faktörleri de hesaba katıldığında değişmemiştir (Walker SP ve ark. Am J Epidemiol 1996; 144:1143-50).

İskemik inme riskinde artışa obezitede ortaya çıkan inflamatuvar durum, endotel disfonksiyonu, dislipidemi sonucu artan ateroskleroz ve diğer taraftan PAI-1 ile fibrinojen artışı ile gelişen trombotik durumun sebep olduğu kabul edilir.



Son yıllarda yapılan çalışmalar obezite ile böbrek fonksiyonları arasında bir ilişkinin olduğunu ortaya koymuştur. Nefrektomi olan obez hastalarda, nefrektomi olan non-obezlere göre böbrek fonksiyonları 20 yıllık takipte belirgin olarak daha fazla bozulmuştur (Praga M ve ark. Kidney Int 2000; 58: 2111-8)

PREVEND çalışmasında mikroalbuminürinin santral obezitede arttığı görülmüştür. Böbrek süzmesinde bozulmanın hem obezlerde hem de non-obezlerde santral yağ birikimi ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu risk tüm bireylerde bel/kalça oranına paralel olarak artmaktadır (Slayd).

Glomerüler hasarda leptin, insülin ve anjiyotensinin rol oynaması yanı sıra obezitenin yol açtığı inflamatuvar durumun da etkili olduğunu düşündüren kanıtlar vardır. Adipositlerden salgılanan sitokinler sonucu obezlerde sistemik inflamasyonun göstergesi olan CRP yüksek bulunur. Aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu ve vücuttaki tüm vasküler yapıda bu inflamasyonun etkileri olduğu bilinmektedir (Ross R. NEJM 1999;340:115-126).

Diyabetik nefropatinin ve fokal glomerulosklerozun obezlerde daha sık rastlandığı 1986'da rapor edilmiştir (Kasike BL ve ark. Arch Intern Med 1986; 146: 1105-9). Diyabete benzer şekilde santral obezitenin glomeruler hiperfiltrasyona, albüminüriye ve renal fonksiyon kaybına yol açtığı, en sık karşılaşılan sebebin ise fokal segmental glomeruloskleroz olduğu elde edilen verilerle ortaya konmuştur.

Obezite Atlası

Obezite ve Solunum Sistemi

- ◆ Uyku apnesi
- ◆ Restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu
- ◆ Hipoventilasyon sendromu
- ◆ Çeşitli uyku bozuklukları

} Pickwickian send.

Obezite, respiratuvar sistemi ciddi olarak etkiler ve en çok rastlanan bozukluklar uyku apnesi ve hipoventilasyon sendromudur. Uyku apnesi sendromu, gecede birçok defa gelişen üst solunum yolu obstrüksiyonları ile tanımlanır. Obeziteye bağlı en önemli solunum sistemi problemi olup, boyun çevresi ve farenjial bölgedeki yağ depolanmasındaki artışın buna sebep olduğu düşünülmektedir. Obezitenin derecesinde artma ile oksijen desaturasyonlarında artış gelişir. Bazen yüzlerce olabilen bu apneler, ani ölüm için risk oluştururlar.

Uyanıkken oda havası soluyan bir kimsede hiperkarbi ve hipoksemi gelişmesi hipoventilasyon olarak tanımlanır. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip bozukluk saptanır. Akciğer kompliansında azalma, göğüs duvarı direncinde değişiklikler, ventilasyon-perfüzyon bozuklukları ve solunum kaslarının dayanıklılığında azalma gibi bozukluklar gözlenir. Bu tip bozukluklar, genellikle BKİ'in 40 kg/m²'i geçtiği vakalarda gözlenmektedir (Sugerman HJ. Gastroenterol Clin North Am 1987; 16:225-37).

Obezite-hipoventilasyon ve uyku apnesi sendromlarının bir arada bulunması, Pickwickian sendromu olarak tanımlanır (Whitman JH. Clin Fam Pract 2002; 4(2):295). Artmış üst solunum yolu yükü, azalmış akciğer volümü, hava akımında sınırlanma, kemoreseptörlerde fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiği kabul edilir.

Araştırma sonuçları, kilo verme ile uyku apnesinde belirgin bir düzelmeye olduğu ancak yine de bir miktar apnenin kalıcı olduğu şeklindedir (Suratt PM ve ark. Am J Clin Nutr 1992; 56:182-184). Bütün bunların dışında obez kimseler çeşitli uyku bozuklukları yaşarlar (Vgontzas AN ve ark. Arch Intern Med 1994; 154:1705-11).

Obezite ve Gastrointestinal Sistem

- ◆ Safra taşı obezlerde 3-7 kat daha sık görülür
- ◆ KC'de steatoz ve steatohepatit daha sıktır
- ◆ KC'de septal fibrozis daha sıktır
- ◆ Hepatit C'de karaciğer steatozu riski artar
- ◆ Alkolik KC hastalığı gelişme riski fazladır
- ◆ Reflü özofajit ve hiatus hernisi oluşumu artar

Hemen hemen tüm araştırmalarda obezlerde safra taşı sıklığında artış gösterilmiştir. "Nurses' Health Study" verilerinde BKİ >45 kg/m² olanlarda, <25 kg/m² olanlara göre safra taşı riski 7 kat artmış bulunmuştur (Stampfer MJ ve ark. Am J Clin Nutr 1992 ;55:652-8). Obezlerde yüksek kolelitiazis riski, artmış kolesterol üretimine bağlı artan biliyer sekresyon ile açıklanmaktadır. Hızlı kilo vermenin de artmış safra kesesi taşı riski yarattığı gösterilmiştir (Moran S ve ark. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22:282-283). Bunun, artan hepatik kolesterol sekresyonu ve azalan safra asidi sekresyonu sonucu oluşan, safra supersaturasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Obez kişilerde KC steatozu en sık rastlanan bozukluklardan birisidir. Hepatositlerde trigliseridlerin depolanmasından dolayı gelişir. Bu yağlanma steatohepatite, fibroze ve siroza da ilerleyebilmektedir. Kilo verme ile steatozda belirgin bir düzelme olabilmektedir. Çalışmalarda fazla kilo ile KC'de septal fibrozis, hepatit C'de KC steatozu, ayrıca siroz, akut hepatit ve steatoz dahil olmak üzere alkolik KC hastalığı gelişme riskinde artış bildirilmiştir (Whitman JH. Clin Fam Pract 2002; 4(2):295).

Artan karın içi basıncının, hiatus hernisine ve özafajial reflüye sebep olabilecek önemli bir faktör olabileceği düşünülse de zayıflamanın bu konudaki faydaları hakkında çelişkili raporlar vardır. Fazla kilo ile bu hastalıklar arasında ilişki kuran çalışmalar (Locke GR 3rd ve ark. Am J Med 1999; 106:642-9) yanında, böyle bir etkileşimin ortaya konmadığı veriler de mevcuttur (Lagergren J ve ark. Gut 2000; 47:26-9).

Obezite ve Kanser				
Kilo Fazlasının Yüzdelerine Göre				
Kanserle Mortalite Oranları				
Mortalite Riski				
Kilo Fazlası Yüzdeleri	%10-19	%20- 29	%30- 39	>%40
Erkek				
Kolon, rektum	–	–	1.53	1.73
Prostat	–	1.37	1.33	1.29
Kadın				
Endometriyum	1.36	1.85	2.30	5.42
Uterus	–	1.81	1.40	4.65
Serviks	–	1.51	1.42	2.39
Over	–	–	–	1.63
Safra Kesesi	1.59	1.74	1.80	3.58
Meme	–	–	–	1.53

Garfinkel L. Ann Intern Med 1985; 103(6 pt 2):1034-1036

Geniş taramalarda obezite ile bazı kanser tiplerinin sıklığı arasında bir ilişki bulunmuştur. Kadınlarda meme, over, endometrium, serviks ve safra kesesi Ca riski obezite ile artmıştır. Endometrium ve meme kanseri riskinin artışı, vücut yağına bağlı olarak artan estrogen üretimine bağlanmaktadır. Erkeklerde ise kolon, rektum, safra kesesi ve prostat Ca riski artmıştır. Garfinkel, obezite derecesi ile kanserler arasındaki ilişkiyi incelemiştir (Slayd).

Son yıllarda bunlara ek olarak özafagus, KC, pankreas, mide ve böbrek kanseri riskinde obeziteye bağlı artış ile ilgili raporlar bildirilmiştir (Moller H ve ark. Eur J Cancer 1994; 30A:344-350; Whitman JH. Clin Fam Pract 2002; 4(2):295). Bu raporlar arasında meme, kolon ve prostat kanserinde obezitenin prognozu da olumsuz etkilediğini bildirenler de vardır.

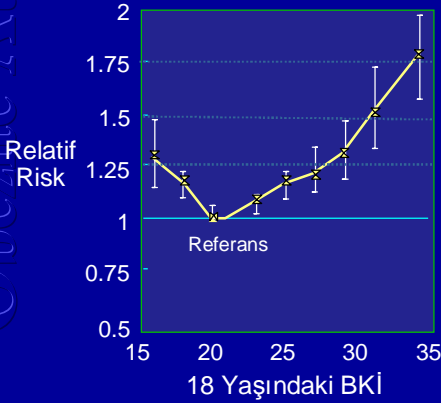
Avrupa Birliğinde kanser insidansı ile obezite ilişkisini inceleyen yeni bir raporda, tüm kanserler içerisinde %5'inin obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. En yüksek oranda obezite ile ilişkili kanser tipleri endometriyum (%39), böbrek (%25) ve safra kesesi (%25) kanserleri olmuştur. Bu araştırmada; obezitenin Avrupa'da yılda 21.500 kolon kanseri, 14.000 endometrium kanseri ve 12.800 postmenopozal meme kanseri vakası ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (Bergstrom A ve ark. Int J Cancer 2001; 91:421-30).

Obezite ve Reprodüktif Sistem

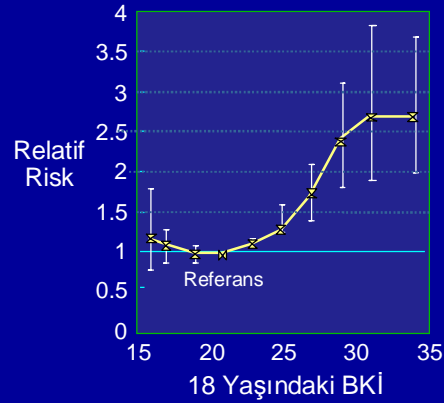
18 Yaşında BKİ'ne Göre Relatif Riskler

Obezite Atlası

Menstrüel Siklus Düzensizliği



Primer Ovulatuvar İnfertilite



Rich-Edwards ve ark. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:171-177

Obezitede sık görülen problemler siklus bozuklukları, polikistik over sendromu (PCOS), fertilitede azalma, libido ve potensde azalma olup bunlar hormonal dengelerdeki değişiklikler sonucu ortaya çıkar (Slayd). Reprodüktif sistem erken yaşlardan itibaren etkilenir, kız çocuklarında puberte daha erken başlar. Premenapozal kadında vücutta yağ oranı artışı seks steroidleri ile ilgili dengelerde bozukluğa yol açabilmektedir. Yağ dokusu androjen, östrojen ve progesteron için bir depodur. Yağ dokusundaki stromal vasküler hücrelerde androjenlerin östrojene aromatisasyonu, ve dolayısı ile östrojen miktarı artar. Bu durum premenapozal dönemde over kaynaklı östrojen yanında düşük kalırken, postmenapozal dönemde belirginleşir. Obezlerde östrojen/androjen oranında artış, diğer taraftan seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) azalma olur. Buna bağlı androjen dönüşümü hızlanır, bunu karşılamak için androjen sentezi artar. Sonuçta serbest östrojen ve testosteron miktarları artar. Santral obezitesi olan kadınlarda insülin düzeylerindeki artış, direkt olarak overlerde androjen sentezini artırır.

Özellikle abdominal obezitesi olanlarda menstrüel düzensizlikler 2-3 kez artmıştır. Kadınlarda hiperandrojenizmin en sık sebebi PCOS'dur ve bu da %90 vakada menarş öncesi obezite ile beraberdir. PCOS'da vakaların yarısından fazlası obezdir. Obez olsun veya olmasın İR tespit edilir. Oligomenore, hirsutizm, polikistik overler, artmış LH salınımı, overlerin muhtemelen İGF-1 ile uyarılması sonucu artan testosteron düzeyleri bu sendromun öğeleridir (Bray GA. Clin Fam Pract 2002; 4(2):249).

Erkeklerde obezite; azalan SHBG, buna bağlı düşük testosteron seviyeleri, artan androjenden dönüşüm sonucu yüksek östrojen düzeyleri ile beraberdir. Bunlar LH baskılanmasına ve hipogonadotropik hipogonadizme yol açar.

Obezite Atlası

Obezite Deri ve Kas-İskelet Sistemi

- ◆ Strialar
- ◆ Akantozis nigrikans
- ◆ Hirsutizm
- ◆ Osteoartroz
- ◆ Bel ağrısı
- ◆ Karpal tünel sendromu
- ◆ Topuk dikenini
- ◆ Gut

Obezite hem ciltte hem de kas iskelet sisteminde sık rastlanan bir takım olumsuzluklara yol açar.

Strialar en sık görülen cilt değişiklikleri olup subkutanöz yağ dokusunun artması sonucu ciltte oluşan gerginliği ve basıncı yansıtır.

Ekstansör yüzeylerde ve boyunda deri renginde koyulaşma ile seyreden akantozis nigrikans, İR ile ilişkili cilt hastalığı olup obezitede görülme sıklığı artmıştır.

Hirsutizm, kadınlarda visseral obezite ile birlikte olan artmış testosteron üretiminden dolayı ortaya çıkar.

Osteoartroz, özellikle yük taşıyıcı eklemlerde aşırı vücut ağırlığına bağlı travmayla gelişir. En sık diz ekleminde tespit edilir (Manninen P ve ark. O Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20:595-7). Diğer yandan ağırlık taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığı artmıştır. Bel ağrısı (Lean ME ve ark. Arch Intern Med 1999; 159:837-43) ve karpal tünel sendromu, obez kimselerde daha sık görülmektedir (Stallings SP ve ark. J Hand Surg [Am] 1997; 22:211-5).

İskelet sistemi gözden geçirilirken obezitenin osteoporoz riskini azalttığı, obezitenin kayda değer tek olumlu sonucu olarak bilinmelidir.

Topuk dikenini gelişmesinde de fazla kiloların olumsuz etkisi vardır.

Pürin sisteminin bir hastalığı olup, ürik asit artritiyle kendini gösteren gut hastalığı da obezitede sık görülür.

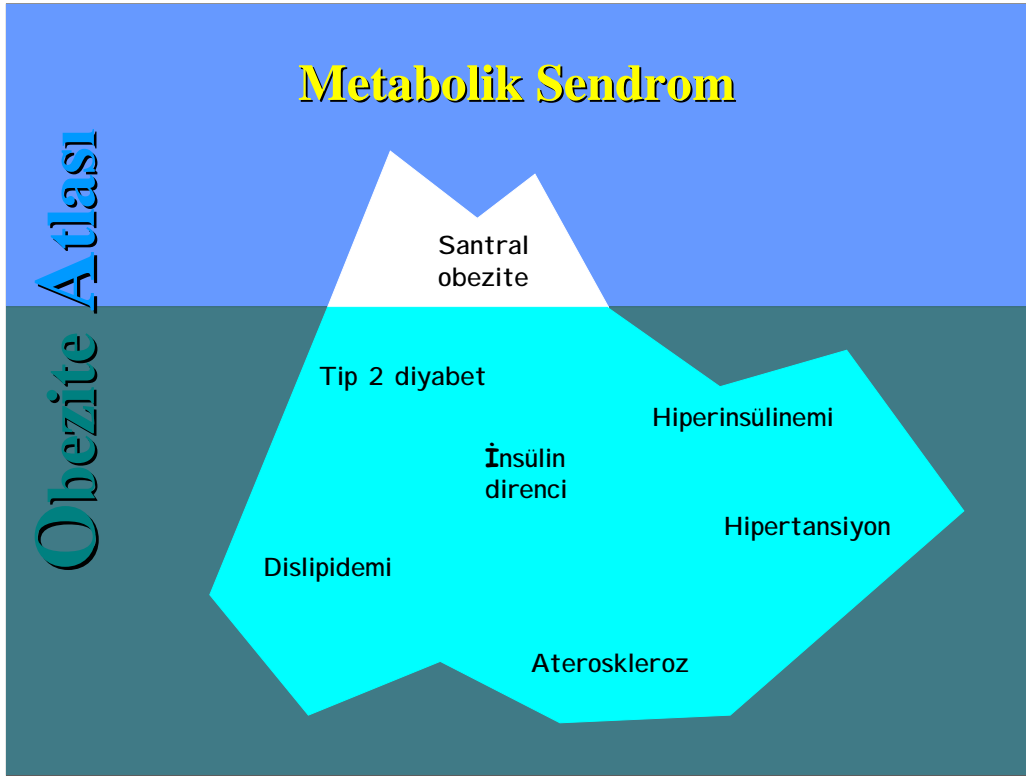
Obezite Atlası

Obezite ve Psikososyal Durum

- ◆ Özgüvende azalma
- ◆ Sosyal izolasyon
- ◆ Sıkıntı, anksiyete ve depresyon
- ◆ Sigara ve alkol alışkanlığı
- ◆ Fiziksel aktivitede azalma
- ◆ İşsizlik

Yapılan çalışmalar, temelde obezite öncesi bireyler ile obez olmayanlar arasında psikolojik yapı olarak belirgin fark bulunmadığını göstermektedir. Obezler arasında birçok değişik kişilik vardır. Yeme alışkanlığı, fizyoloji ve çevre etkileşiminin bir sonucudur ve mutlaka bir psikolojik soruna işaret etmez. Buna karşılık obezite gelişmesi ile beraber kişilerde psikososyal bozukluklar artmaktadır ve bu hem bireyin topluma entegrasyonunda hem de tedavide olumsuzluklara yol açar.

Obezler sıklıkla, arzu edilmeyen bir vücut görüntüsünde ve birçok karakter eksiklikleri olan bir kişi gibi algılanır. Obezlerde görülen ruhsal bozukluk bir neden değil, maruz kaldıkları önyargılar ve dışlanma dolayısı ile bir sonuçtur. Aşağılık duygusu, kendine güvende azalma, çekingenlik, sosyal yaşamdan izolasyon, işsizlik, evlilikle ilgili problemler, sıkıntı ve depresyon gibi sorunlar sık görülür. Obezlerde olumsuz alışkanlıklara yönelim artmıştır. Bütün bu olumsuzluklar ve motivasyon kaybı fiziksel aktivitede azalmaya, bu ise obezite probleminde büyümeye yol açar. Obezler toplumdan kolayca izole olabilirler, daha az evlenme oranı ve daha az tahsil seviyesi bu izolasyon sonucudur (Oeser DE. The Internet Journal of Academic Physician Assistants 1997; 1(2) - www.ispub.com). Obezlerin iş bulması normal kilolulara göre daha zordur. Bu da onların sosyal statüdeki olumsuzluklarını daha da artırır. Sonuçta ortada bir kısır döngü vardır ve bu döngüyü bir yerinden kırmak tedavi eden için bilgi, tecrübe, yeterli ilgi, zaman ve özveri gerektirir.



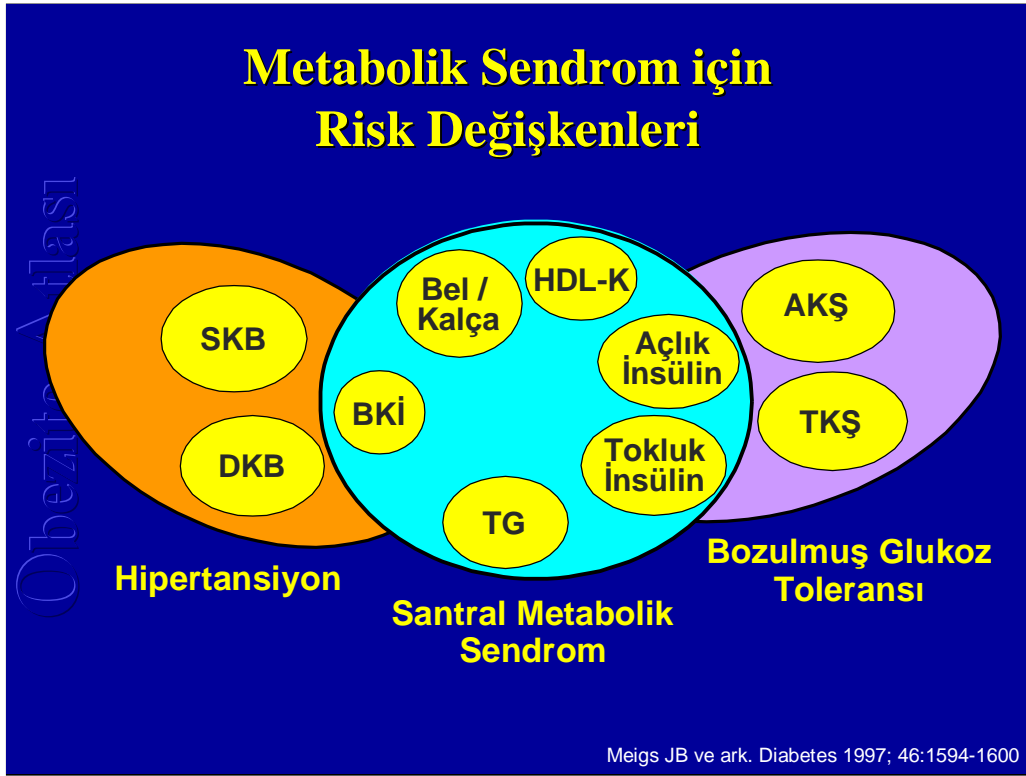
METABOLİK SENDROM

1988 Yılında Reaven'in tanımladığı eski adıyla "Sendrom X", yeni adıyla "Metabolik Sendrom" (veya insülin rezistans sendromu); temel mekanizmasını insülin rezistansının (İR) oluşturduğu, obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, HT ve aterosklerozun yer aldığı bir hastalıklar grubudur. İR sonucu ortaya çıkan hiperinsülinemi, glukoz intoleransı ve bunu takiben tip 2 diyabet, ortaya çıkan ateroskleroz, artan trombotik aktivite ve bunların yol açtığı kardiyovasküler hastalıklar, hiperürisemi ve polikistik over hastalığı da bu sendromun birer parçasıdır. Visseral tip obezite ile temel mekanizmayı oluşturan hiperinsülinemi arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir (Reaven GM. Diabetes 1988; 37:1595).

Bilimsel çalışmalarda, İR'ı belirlemede altın standart olan öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu kullanılır. Pratikte ise bu yöntem ile korelasyonu çok iyi olan HOMA-IR formülü kullanılmaktadır:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık plazma insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{AKŞ (mmol/L)} / 22.5$$

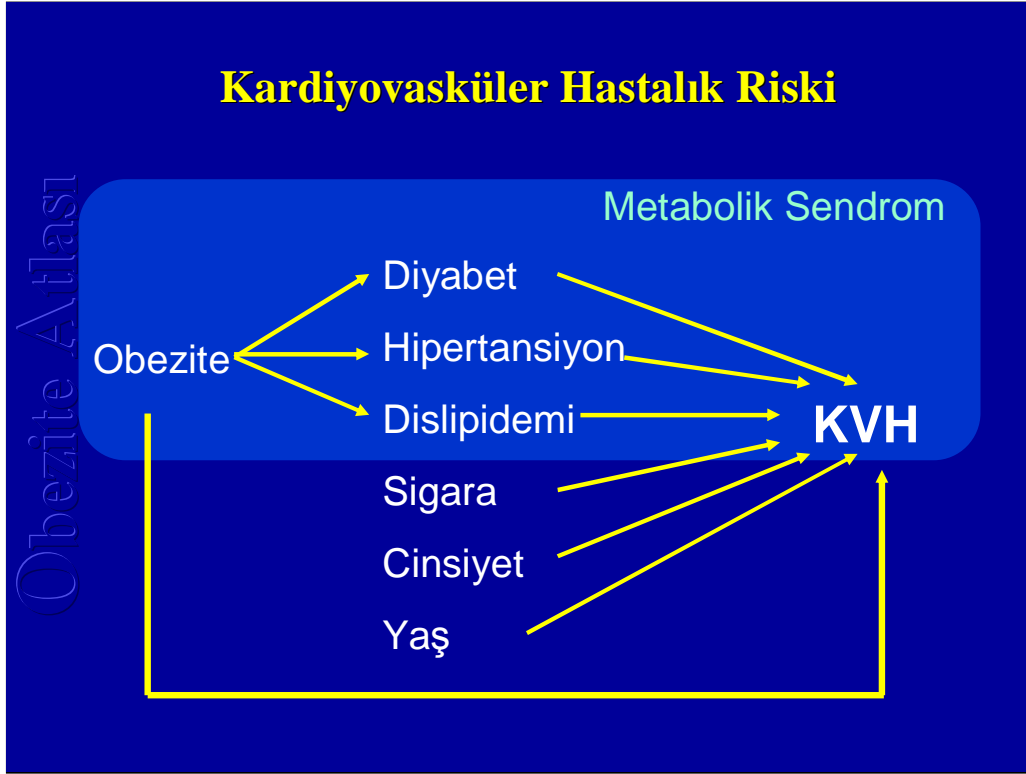
HOMA-IR için normal bireylerde 2.1-2.7, glukoz intoleransı olanlarda 4.3-5.2, tip 2 diyabetiklerde ise 8.3-9.5 arası normal değer, bunların üzeri İR olarak kabul edilir. Normal bireylerde İR prevalansı %25 iken, glukoz intoleranslılarda %60-75, tip 2 diyabetiklerde ise %85'dir (Lebovitz HE. Insulin Resistance. Science Press Ltd 2002).



Metabolik sendromun klinik ve laboratuvar olarak karşımıza çıkan bulguları santral tip obezite, kan basıncında yükselme, TG düzeylerinde artış, HDL kolesterol düzeylerinde düşme, artan açlık ve tokluk insülin düzeyleri ve bunu takiben artan tokluk ve açlık kan şekerleridir. Bunlardan bir veya birkaçı ile belirti veren sendrom, zaman içerisinde diğer öğelerin de ortaya çıkması ile belirgin morbidite ve mortalite sebebi olur.

Metabolik sendrom veya diğer adıyla insülin rezistans sendromunda fiziksel aktivitede azalma ve santral obezitenin yol açtığı İR ve hiperinsülinemi, kronik düşük dereceli inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve mikroalbuminüri ile vasküler hasar, TG ve küçük dens LDL lipoproteinlerde artma, HDL düzeylerinde azalma, hiperürisemi, postprandial hiperglisemi ve takiben diyabet, kan basıncında artış, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit hiperaktivasyonu tablosunu içeren işlevsel bozukluklara yol açar. Bu bozukluklar ciddi morbiditeye ve KVH yoluyla mortaliteye neden olur. Metabolik sendrom klinik olarak ise santral obezite, glukoz intoleransı, HT, dislipidemi, ateroskleroz, prokoagülan durum ve PCOS'u içerebilen bir tabloyu oluşturur.

İnsülin reseptörü temel işlevini iki ayrı yolla görür. IRS (İnsülin reseptör substrat) – IP3 (fosfotidil-inositol-3) kinaz yolu ile glukoz transportu, glikojen sentezi ve anti-lipoliz gibi metabolik süreçler ortaya çıkarken diğeri, Shc adaptör proteini – MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolu ile daha çok büyüme ve mitojenik etkiler gelişir. Klasik İR'da IRS – IP3 kinaz yolu bloke olur ve metabolik etkiler azalır. Etkinin azalmasına sekonder gelişen hiperinsülinemi ise bloke olmayan diğeri yolu aşırı uyarır ve düz kas hücrelerinde proliferasyon gibi aterojenik etkilere yol açar (Lebovitz HE. Insulin Resistance. Science Press Ltd 2002).



Koroner kalp hastalığı riski için klasik risk faktörleri olarak kabul edilen diyabet, HT, dislipidemi, sigara içilmesi, cinsiyet ve yaştan ilk üçü obezite ile ilişkili olup, aynı zamanda metabolik sendromun da öğeleridir. Böylece, yüksek oranda morbidite ve mortalite sebebi olan koroner kalp hastalıkları için obezitenin indirekt olarak önemli risk faktörü olduğu görülmektedir. Diğer taraftan obezitenin tek başına diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak da koroner kalp hastalıklarına yol açtığı gösterilmiştir (bak s53 ve Tiengo & Avogaro, in International Textbook of Obesity 2001, 365-377). Genel tablo değerlendirildiğinde; hem diğer risk faktörlerine yol açarak indirekt yoldan, hem de direkt yoldan kardiyovasküler morbiditeye sebep olan obezitenin, risk yönünden en az diğer faktörler kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bugün kabul edilen kardiyovasküler hastalık risk faktörleri:

Değiştirilebilir Risk Fak.

Diyet
Sigara
Fiziksel İnaktivite
Dislipidemi
Hipertansiyon
Diyabet
ölüm)
Obezite

Değiştirilemez Risk Fak.

Cinsiyet (erkek)
Yaş (erkek >45, kadında >55 veya menapoz)
Aile hikayesi (<55 yaş erkek veya <65 yaş kadın, birinci derece akrabada Mİ veya ani kardiyak

(Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19(10): 1434-1503).

Metabolik Sendrom Tanısı

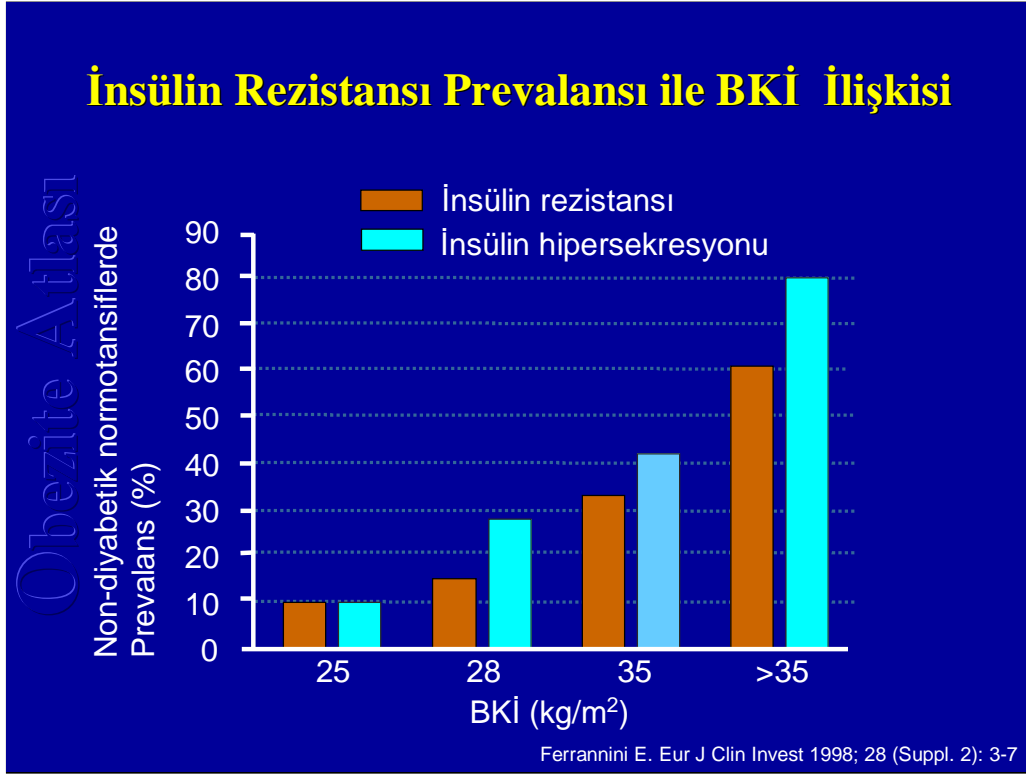
Aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının var olması halinde tanı konur:

Bel çevresi	Erkek >102 cm Kadın >88 cm
Trigliseridler	>150 mg/dl
HDL-kolesterol	Erkek <40 mg/dl Kadın <50 mg/dl
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
Açlık plazma glukozu	≥110 mg/dl

Ford ES ve ark. JAMA 2002; 287(3):356-9

1988 yılından bu yana bir hastalıklar grubu olarak değerlendirilen metabolik sendrom çeşitli komponentleri ile günlük sağlık uygulamalarında ve literatürde yer almış, bütün bir hastalık olarak kabul görmesi ve tanımlanması yakın zamanda olmuştur. Tanımlanması için gerekli olan objektif tanı kriterleri bugün artık tescil edilmiştir (Slayd) ve günlük sağlık uygulamalarında, tanı ve tedavide yavaş yavaş yerini almaya başlamıştır. Yukarıdaki kriterlerden 3'ünün hastada saptanması halinde tanı konur ve tedaviye başlanır. Bu tedavinin temel taşı kilo vermedir ve genellikle tabloda belirgin düzelme sağlar. Tek başına hem sağlıklı bir diyet ile dengeli beslenmenin, hem de aerobik egzersizin insülin direncine olumlu etki ile tabloda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Metabolik sendromun diğer kriterlerine sahip olup obez tanımlamasına girmeyen veya bel çevresi 102 cm'den az erkekler ile 88 cm'den az kadınlar, yağ ölçümüne tabi tutulmalıdır. Bu bireylerde vücut yağ oranı yüksek tespit edilme ihtimali büyüktür ve bu takdirde "metabolik obez" olarak tanımlanırlar.

Metabolik sendrom sıklığı normal toplumda erkeklerde %10, kadınlarda ise %15 olarak belirlenmiştir (Isomaa ve ark. Diabetes Care 2001;24:683). Bu bireylerin tanınarak teşhis edilmesi ve takiben tedavileri uzun vadede morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak düşürecektir. Bunun için ise klinisyenlerin ve birinci basamak sağlık hizmeti sunan hekimlerin metabolik sendrom konusunda yeterli bilgi sahibi olmaları gerekir.



Metabolik sendromun temel ögesini oluşturan insülin rezistansının etyolojisi ile ilişkili faktörler değerlendirildiği zaman bunlar arasında santral obezitenin ön plana çıktığı görülür. İR'a yol açan faktörler:

- Genetik zemin (İnsülin reseptörü, glukoz transporter ve sinyal proteinleri gibi nadir mutasyonlar ve daha sık olarak bilinmeyen mutasyonlar)
- Fetal malnutrisyon
- Fiziksel inaktivite
- Sigara
- Artmış vücut ağırlığı ve yağ kitlesi
- Visseral vücut yağ dağılımı
- Serbest yağ asitleri
- Hiperglisemi (glukoz intoksikasyonu)
- Beslenme şekli (aşırı yağ ile İR artar, fiber alımı ile azalır)
- İlaçlar (nikotinic asit, glukokortikoidler)
- Kontr-regulatuvar hormonlar (glukagon, glukokortikoidler, katekolaminler, GH)
- Yaşlanma

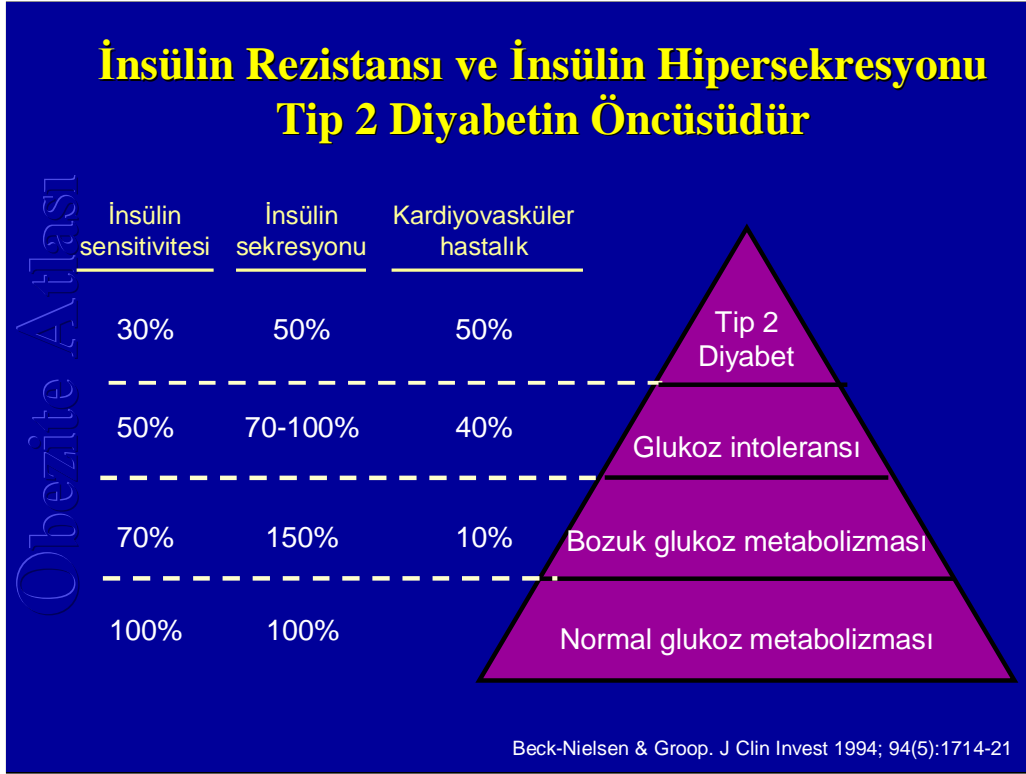
Ferranini ve ark. İR ve buna bağlı hiperinsülinemi ile BKİ arasında açık bir ilişki bulmuşlardır. Artan BKİ ile bireylerde İR prevalansı belirgin olarak artmaktadır. BKİ <25 olanlarda İR prevalansı %10'un altında iken BKİ >35 kg/m² olan obezlerde insülin hipersekresyonu %80, İR ise %60 civarında bulunmuştur (Slayd).



Obezite multimorbiditeye yol açan kronik bir hastalıktır. Bu olumsuz etkisini

- İR ile glukoz intoleransı, hiperglisemi ve tip 2 diyabet,
- Hipertansiyon ile sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği,
- TG, LDL kolesterol ve apo B'de artış, HDL kolesterolde düşüş,
- Fibrinogen ve PAI-1'de artış ile protromboz ve
- Endotelial disfonksiyon

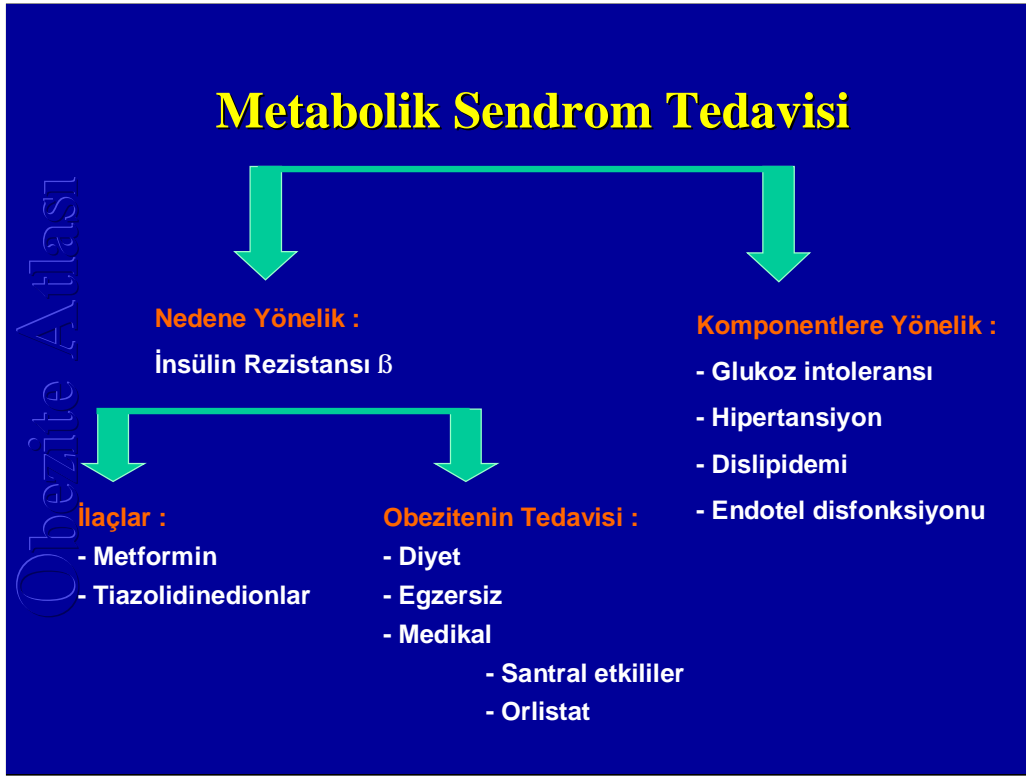
ile göstermektedir. Bütün bu etki yollarının sonunda mortalitenin en büyük sebebi olan kardiyovasküler hastalığa ulaşılmaktadır. Seçkin tıbbi yaklaşımda bu süreci her basamakta ve mümkün olduğunca erken dönemde durdurmak veya yavaşlatmak hedeftir. En başta gıda ile yağ ve kalori alımını azaltarak obezite ve insülin direncine gidişi durdurmak yer alır. Diyetle yağ ve fiber alımının dislipidemi, obezite ve İR üzerine ayrı ayrı direkt etkisi vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek oranda fiber içeren diyetler ile tip 2 diyabet riskinin düştüğü, yüksek oranda doymuş yağ içeren diyet ile ise tip 2 diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir. Yüksek oranda yağ içeren diyet artmış BKİ ve bundan bağımsız olarak da hiperinsülinemi ile beraberdir. Daha da önemlisi yüksek yağ alımının sağlıklı insanlarda öğünü takiben 4-6 saate kadar süren endotelial disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir (Vogel R ve ark. Am J Cardiol 1997;79:350-4).



Tip 2 diyabet gelişimi yıllar süren, metabolik bozukluklarla giden bir süreçtir. Normal glukoz metabolizmasında başlayan ilk bozukluk insülin duyarlılığında azalma ve artan insülin sekresyonu ile bunun kompanse edilmesidir. Takibeden süreçte azalmaya devam eden insülin duyarlılığını kompanse eden pankreastan insülin salınımında bir yetersizlik ortaya çıkar ve önce glukoz intoleransı ve takiben diyabet gelişir. Kardiyovasküler hastalık için risk daha metabolizmadaki ilk bozukluklarla beraber, henüz kan şekeri yükselmeden hızla artmaya başlar (Slayd). Bu dönemde sadece insülin duyarlılığında azalma ve buna bağlı hiperinsülinemi vardır. Bu tablo obezite için tipik bir tablodur ve genellikle metabolik sendromu tanımlayacak diğer kriterlere öncülük eder. Bu bilgilerin ışığında bireylerin henüz sadece İR'nin mevcut olduğu saf obezite döneminde yakalanması ve tedavi edilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

“The San Antonio Heart Study” de normal bireylerde %7.5 olan KVH riski, İR olmayan diyabetiklerde %10, İR mevcut tip 2 diyabetiklerde %20 bulunmuştur (Anthony J.G ve ark. Diabetes Care 2002; 25:1177-1184). Bu veriler tip 2 diyabette hiperglisemi ve İR faktörlerinin birbirinden bağımsız olarak KVH riskini artırmakta olduğunu destekler.

Haffner ve ark. 8 yıl takip ettikleri sağlıklı bireylerde başlangıçta insülin düzeyleri daha yüksek olanların, bu süre sonunda insülin düzeyleri göreceli olarak daha düşük olanlara göre daha fazla HT, dislipidemi ve tip 2 diyabet geliştirdiklerini göstermiştir (Haffner SM ve ark. Diabetes 1992; 41(6):715-22).



Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım çok yönlü olmalıdır. Tedavi, eğer gelişmiş ise glukoz intoleransı, diyabet, HT, dislipidemi ve endotel disfonksiyonu gibi ögelere yönelmeli, ancak temel mekanizmayı oluşturan İR ve bunun en önemli nedeni obezitenin tedavisi her basamakta mutlaka gerçekleştirilmelidir. Nedene yönelik tedavide koruyucu hekimlik de ön plana çıkmakta, ortaya çıkmamış diğer ögelerin önlenmesi gündeme gelmektedir. İnsülin rezistansını azaltan ilaçların faydaları bilinmektedir, diğer taraftan henüz bu ilaçlar için endikasyon ortaya çıkmadan yapılacak obezite tedavisi metabolik sendromda tedavinin temelini oluşturmaktadır. Verilen %10 kilonun glukoz intoleransında, kan basıncında, lipid tablosunda, kardiyovasküler riskte belirgin düzelmeye yol açarak metabolik sendromun komponentlerinde belirgin iyileşme ortaya çıkardığı, bunun yanında insülin direncini azaltarak nedene yönelik olarak da çok büyük fayda sağladığı bilinmektedir. Bu tedavide diyet + egzersizden oluşan temel davranış değişikliği önemli yer tutarken kilo kaybı sağlayan anti-obezite ilaçlar da yeri geldiğinde ek katkı sağlarlar. Barsaktan yağ emilimini azaltan orlistatin alınan yağ oranını düşürerek insülin rezistansını düzeltmeye yönelik ek fayda sağlayacağı kabul edilir. Direkt olarak insülin rezistansını azaltan tiazolidinedionların, ödem ve periferik adipoz dokuda artış yolu ile az bir miktar da olsa istenmeyen kilo alımına yol açabileceği bilinmektedir.

Kilo Vermenin Yararları

- ◆ Kardiyovasküler hastalık oluşma riski azalır
- ◆ Tip 2 diyabet gelişme riski azalır
- ◆ Yüksek kan basıncı düşer
- ◆ İnsülin duyarlılığı artar, hiperinsülinemi azalır
- ◆ Glisemi düzeyleri düzelir
- ◆ Yağlı karaciğere ait değişiklikler geriler
- ◆ Uyku apnesi azalır
- ◆ Tromboza eğilim azalır
- ◆ Lipid bozuklukları düzelir
- ◆ Dejeneratif eklem hastalığı semptomları azalır
- ◆ Jinekolojik sorunlar ve infertilite düzelir

OBEZLERDE KİLO VERMENİN OLUMLU ETKİLERİ

Obezlerde kilo vermek başta KV risk faktörlerinde olmak üzere bir çok ko-morbiditede iyileşme ve beraberinde yaşam kalitesinde belirgin bir düzelme sağlar. Kolesterol, TG, LDL düzeyleri azalır, HDL düzeyleri artar. Framingham çalışmasında inisiyal ağırlığının %10'undan daha fazlasını kaybedenlerde KAH riskinde orta derecede bir azalma saptanmıştır. Morbidite ve mortalite üzerine faydaları gösterilmiştir: "Erkeklerde vücut ağırlığında her %10 azalma koroner hadiselerde %20 azalmaya neden olur" (Ashley & Kannell. J Chron Dis 1974; 27:103-14). PAI-1 ve Faktör VII düzeyleri düşer, fibrinolitik aktivite düzelir ve tromboza eğilim azalır.

Yapılan çalışmalar kilo verme ile diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunda düzelmeye ek olarak tip 2 diyabet ortaya çıkma riskinde de azalma sağlanabileceğini göstermiştir.

Kilo verme, tuz alımından bağımsız olarak kan basıncında azalmaya yol açar, yağlı KC'e ait değişiklikler geriler.

Kilo kaybından sonra uyku apnesinin ciddiyetinin azaldığı gözlenmiştir. Zayıflamanın üst solunum yollarındaki yağ depolarına etkisi tam olarak belli olmayıp, apne indeksi azalmasına rağmen apne devam edebilir.

Değişik çalışmalarda amenoresi olan obezlerde kilo verme ile %50-100 vakada amenorede düzelme, %12-77 vakada ise fertilitte sağlanabilmiştir (Aronne LJ. Medical Clinics of North America 1998; 82(1):161-81).

İlmlı Kilo (%10) Vermenin Faydaları

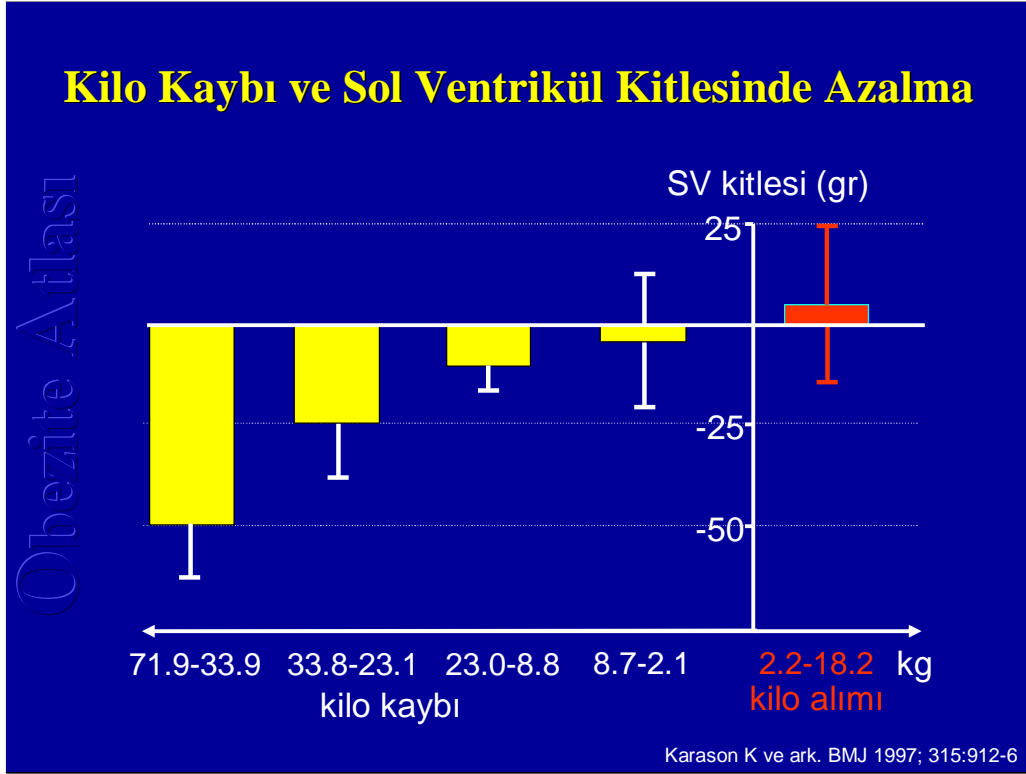
Obezite Atlası

- ◆ **Mortalite** total mortalite ↓ %20-25
diyabet ilişkili ölümler ↓ %30-40
obezite ilişkili kanser ölümleri ↓ %40-50
- ◆ **Kan Basıncı** sistolik & diastolik ↓ ~10 mmHg
- ◆ **Diyabet** diyabet riski ↓ >%50
AKŞ ↓ %30-50
HbA1c ↓ %15
- ◆ **Lipidler** total kolesterol ↓ %10
LDL ↓ %15
trigliseridler ↓ %30
HDL ↑ %8

Kopelman & Formiguera. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23(Suppl 7):S1

Obez hastalarda düşük miktarlarda dahi kilo vermenin sağlık yönünden yararları olduğu kanıtlanmıştır. Verilen kilonun miktarı arttıkça elde edilen fayda daha fazladır. Yapılan çalışmalarda <%5 kilo vermenin dahi KV risk profilini olumlu etkilediği (Wilson PW ve ark. Arch Intern Med 1999; 159(10):1104-9), ≥%5 kilo verme ile diyabet gelişme riskinin azaldığı (bak s77), yaşam kalitesinin düzeldiği (Kolotkin RL ve ark. Obes Res 1995; 3(1):49-56), eklem şikayetlerinin azaldığı (Felson DT ve ark. Ann Intern Med 1992; 116(7):535-9) gösterilmiştir. Kilo kaybı ≥%10 olduğunda ise elde edilecek faydalar daha da fazladır. Uyku apnesinde düzelmeye (Largerstrand & Rossner. J Intern Med 1993; 234(3):245-7), akciğer fonksiyonlarında iyileşme (Stenius-Aarniala B ve ark. BMJ 2000; 320(7238):827-32), trombotik eğilimde azalma, inflamatuvar durumda iyileşme (Despres J-P ve ark. Br Med J 2001; 332: 716-20) ve mortalitede belirgin azalma ortaya çıkmaktadır (bak s78).

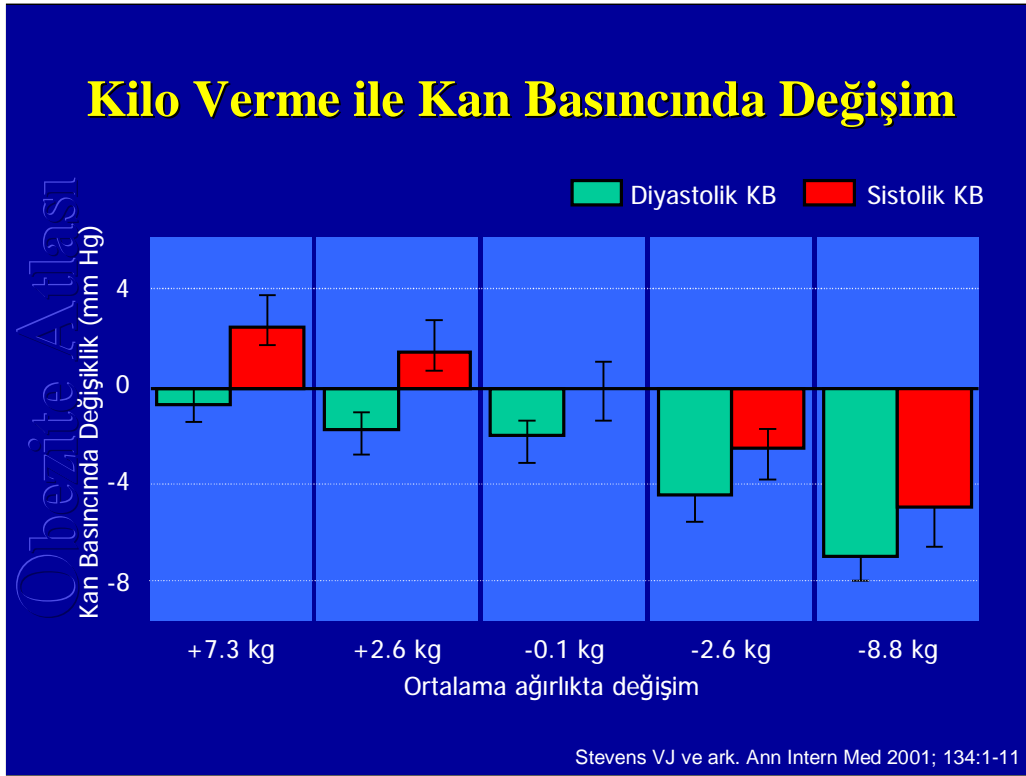
Amaç estetik değil, sağlık olduğu için kilo vermenin hedefi bütün bunlar göz önüne alınarak belirlenmelidir. Yapılan çalışmalarda orta derecede kilo vermenin (%10 veya 10 kg) hedefe ulaşma başarısının yüksek olduğu ve morbiditede anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir (Slayd). Bu sebeplerden dolayı obezite tedavisinde başarıyı artırmak için hedef küçültülerek ulaşılması çok zor olan ideal kiloya inme gibi hedefler yerine %10 kalıcı kilo verme bugün modern obezite tedavisinde birincil hedef olmuştur. Çok daha gerçekçi olan %10 hedefi ile hem önemli sağlık kazanımları elde edilir hem de ulaşılabilirlikteki artış sayesinde tedavideki başarı artmaktadır. Bu hedefe ulaşıldıktan sonra hastanın motivasyonu ve isteği var ise ikinci bir %10 hedef konulabilir.



Kardiyovasküler zeminde kilo vermenin olumlu etkileri çok yönlüdür. Kan basıncını düşürür, kalp hızını yavaşlatır, kalbin iş yükünü ve kalp yetmezliği semptomlarını azaltır. Genel KVH riskini azaltır. Obez bireylerde 23 ila 34 kg zayıflama ile sol ventrikül kitlesinde 25 gr, 34 kg'dan fazla zayıflama ile ise 50 gr azalma belirlenmiştir (Slayd). Bu boyutta bir azalmayı medikal yöntemlerle elde etmek oldukça zordur.

Obez kalp hastalarında kilo verme öncelikli bir tedavi yöntemi olmasına rağmen genellikle bu amaçla uygulanacak yöntemlerde güçlükler yaşanır. Bunlar iyi ayarlanmamış egzersiz programları sonucu veya kullanılacak katekolaminerjik etkili ilaçlarla ortaya çıkabilecek risk artışıdır. Bu sebeple yüksek kardiyovasküler riske sahip hastalarda katekolaminerjik etkili ilaçlardan kaçınılmalı, gerekirse egzersiz programları sadece fiziksel aktivite artışına kadar indirgenmelidir. Bu amaçla uygulanan zayıflama programlarında sağlıklı bir zayıflama diyetinin önemi daha da ön plana çıkmaktadır.

Bir başka etkileşim de KVH'da sık kullanılan beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin sempatik aktiviteyi azaltarak metabolizma hızını, dolayısı ile harcanan enerjiyi düşürmesi, bu yolla kilo vermeyi zorlaştırmasıdır.

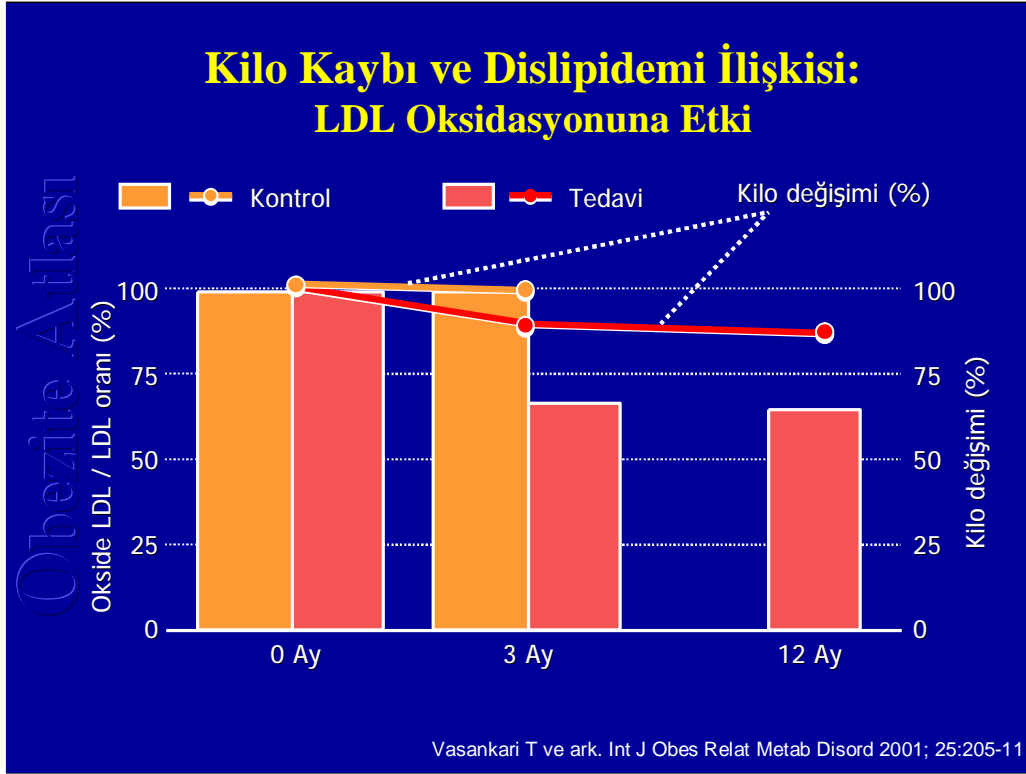


McMohan ve arkadaşlarının meta-analizinde verilen her kilonun, sistolik kan basıncında 0.68 mmHg, diyastolik kan basıncında 0.34 mmHg oranında bir düşme sağladığı gösterilmiştir. Orta derecede kilo veren çoğu hastada antihipertansif ilaçlar azaltılmış veya tamamen kesilmiştir (MacMohan S ve ark. Eur Heart J 1987; 8(suppl B):57-70).

Obezlerde kan basıncı normalizasyonu için ideal kiloya varma endikasyonu yoktur. %10 kadar kilo kaybının tansiyonu normale getirebildiği gösterilmiştir. 1191 hastanın katıldığı araştırmada orta derecede fiziksel aktivite ve davranış tedavisi gören hipertansif obez hastalar 3 yıl süre ile izlenmişlerdir. Çalışmada uygulanan tedaviyi alanlarda değil, kilo kaybını sağlayanlarda kan basıncında önemli düşme tespit edildi (Slayd). Tip 2 diyabette olduğu gibi, obezlerde kilo verme ile HT'nun ortaya çıkışını önlemek mümkündür. Aynı çalışmada ilk 6 ayda 4.5 kilodan fazla verip, bunu en az 3 yıl boyunca koruyabilen hastalarda HT insidansı, kilo veremeyenlere oranla %65 az bulunmuştur.

Kilo kaybının kan basıncı üzerine pozitif etkileri:

- Kan volümü ve kardiak output azalır
- Plazma renin aktivitesi azalır
- Sempatik sinir sistemi aktivitesi azalır
- Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, sonuçta da renal sodyum retansiyonu azalır.

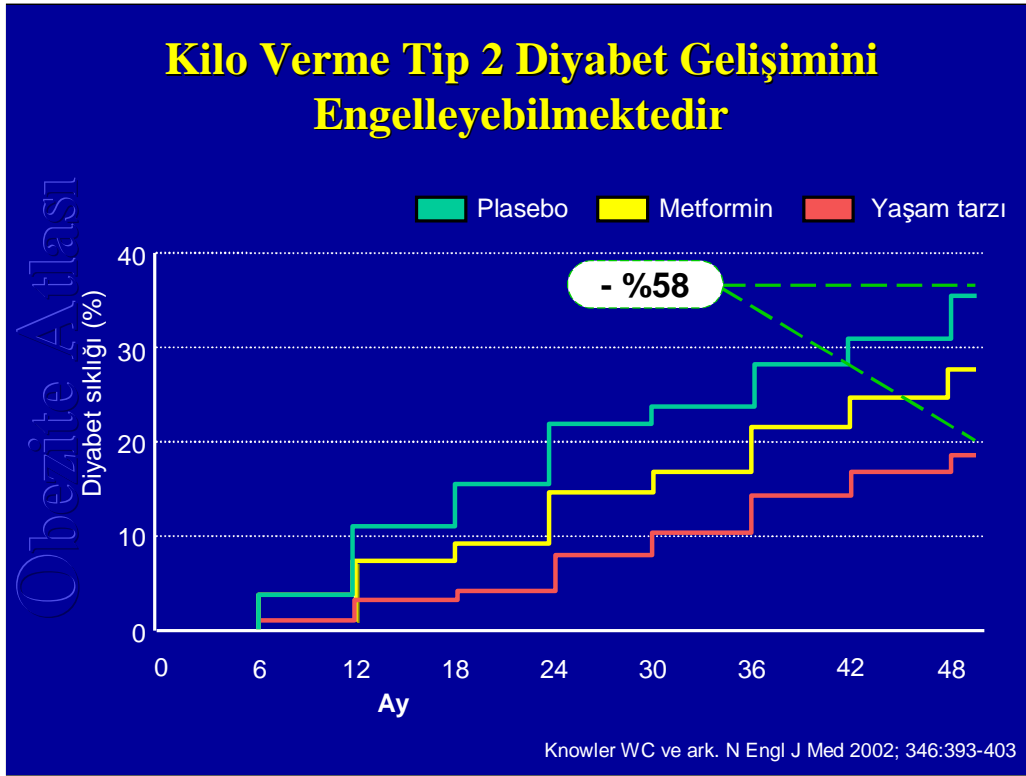


Birçok çalışma orta derecede kilo kaybının, LDL ve HDL kolesterol ile TG düzeylerini ve lipoprotein kalitesini düzelterek, lipid profilini iyileştirdiğini göstermiştir.

Vücut ağırlığındaki her 1 kg'lık düşüş; 2.28 mg/dl total kolesterol, 0.91 mg/dl LDL kolesterol, 1.54 mg/dL TG düzeylerinde azalmaya neden olmuştur (Dattilo ve ark. Am J Clin Nutr 1992; 56:320-328). Diğer bir araştırmada her 4.5 kg'lık düşüş; total kolesterolde %16, LDL kolesterolde %12 azalmaya, HDL kolesterolde ise %18 artışa yol açmıştır (Seim ve ark. Fam Pract Res J. 1992; 12:411-419).

Bir yıllık bir kilo verme programının kilo verme miktarına paralel olarak, yüksek düzeyde aterojenik olan okside LDL oranını düşürdüğü gösterilmiştir. Üç ay sonunda başlangıçtaki kilodan %10 azalma ile okside LDL'nin total LDL'ye oranı %33 düşmüştür (Slayd).

Dislipidemi özellikle düşük HDL düzeyleri ile Türkiye'de de önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. KV risk yönünden ciddi olarak yaklaşılması gereken bu metabolik bozukluğun tedavisinde, kilo vermenin önemi, ülkemizde de kavranmalı ve bu tedavi yaklaşımı yaygınlaştırılmalıdır.



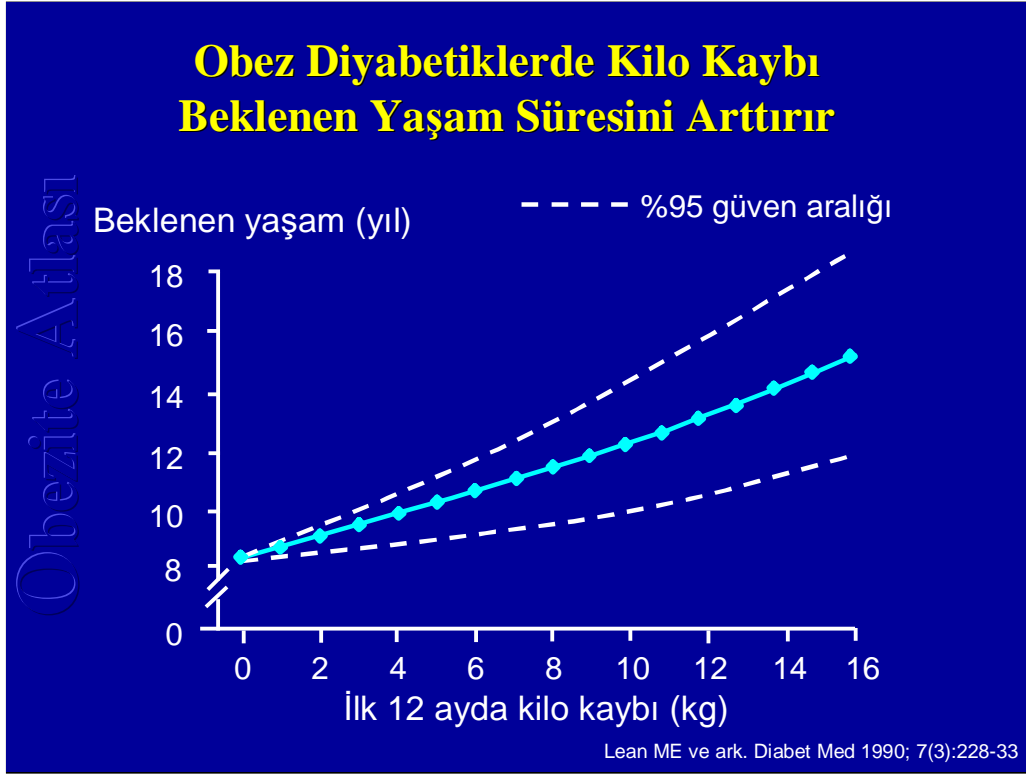
Yapılan uzun süreli geniş çaplı çalışmalar, ılımlı kilo kaybının diyabetli hastalarda morbidite ve mortalite üzerine olan olumlu etkisi kadar, diyabetin gelişmesini engelleyici etkisi de olduğunu ortaya koymuştur. Wing ve ark. Diyet ve/veya egzersiz ile ortalama 4.5 kg zayıflama ile relatif diyabet riskinin %30 azaldığını göstermişlerdir (Wing RR ve ark, Diabetes Care 1998; 21(3):350-9)

Moore ve ark. 16 yıllık takipte kalıcı olarak 6.8 kg'dan fazla zayıflayanlarda diyabet gelişme riskinin %50 azaldığını rapor etmişlerdir (Moore LL ve ark. Epidemiology 2000; 11: 269-73).

3234 Fazla kilolu ve glukoz intoleransı olan hastanın 4 yıl izlendiği "Diabetes Prevention Program"da, yoğun yaşam tarzı değişikliği ile kilo verenlerde (ortalama 4 kg) ve daha az olmak üzere metformin kullananlarda (ortalama 1 kg zayıflama) diyabet gelişme insidansı plasebo ile tedavi edilenlere (kilo kaybı yok) göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Metformin ile %31, yaşam tarzı değişikliği ile %58 azalma tespit edilmiştir (Slayd).

Benzer şekilde "Finnish Diabetes Prevention Study" de yaşam tarzı değişikliği ile yaklaşık 4 kilo verenlerde 6 yılda diyabet gelişme sıklığı %58 azalmıştır (Tuomilehto J ve ark. N Engl J Med 2001; 344:1343-50).

Bu veriler tip 2 diyabetin önlenilebilir bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir ve buna dayanarak ADA (American Diabetes Association) ve NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) diyabet gelişimini engellemek için zayıflamayı önermişlerdir (ADA & NIDDK. Diab Care 2002; 25:742-9).



Teşhis konmuş obez diyabetiklerde verilen kilo hastanın yaşam süresini anlamlı derecede uzatmaktadır. Kilo veremeyenlerde beklenen yaşam ortalama 8 yıl iken bir yılda 16 kilo verenlerde beklenen yaşam süresi yaklaşık 15 yıl olarak bildirilmiştir (Slayd). Başka bir araştırmada 8-30 kg arasında kilo verenlerde mortalitede azalma belirlenirken 30 kg dan fazla zayıflayanlarda mortalitede artış gözlenmiştir. En çok %10-15 kilo verenlerde mortalite azalması (%35) olmuş, %30'un üzerinde zayıflayanlarda ise mortalite artmış olarak tespit edilmiştir (Williamson DF ve ark. Am J Epidemiol, 1995;142: 1306-14) Diyabette verilen her 1 kg yaşam süresini 3-4 ay uzatmaktadır. 10 kg zayıflama hayat beklentisindeki azalmanın %35'ini geri getirmektedir (Lean ME ve ark. Diabet Med 1990; 7(3):228-33).

Kilo verme ile elde edilen kan glukoz kontrolündeki düzelme klinikte sık karşılaştığımız bir durumdur. Wing ve ark. 6.9 kg'dan veya başlangıç vücut ağırlığının %5'inden daha fazla miktarda kilo vermenin, kan glukozu ve HbA1c'de belirgin düzelme sağladığını göstermiştir (Wing ve ark. Arch Intern Med. 1987; 147:1749-1753). Böyle bir kilo verme sonrası hafif derecede diyabeti olanlarda antidiyabetik ilaçları kesmek ve tek başına diyetle regülasyonu sağlamak mümkün olabilmektedir. Kilo verme ile insülin sensitivitesinde artış ve insülin düzeylerinde düşme meydana gelir. Buna bağlı olarak açlık ve postprandiyal kan glukozu düşüşü, glukotoksik etkiyi önler ve beta hücresi insülin sekresyonunun düzelmesini sağlar.

Obezite Atlası

Kilo Kaybının Zararları

- ◆ Safra kesesi hastalıkları artar
- ◆ Kemik mineral dansitesi azalır
- ◆ Hiperürisemi ve gut
- ◆ Elektrolit bozuklukları
- ◆ Kardiak komplikasyonlar

Kilo verme ile yağlı KC'e ait değişiklikler iyileşebilir. Buna karşılık inflamatuvar hepatite ait bozukluklar artabilir. Çok fazla ve hızlı kilo verme hepatik fibroz, safra kesesi hastalıkları ve safra taşı riskini artırır (Moran S ve ark. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22:282-283). Bunun artan hepatik kolesterol sekresyonu ve azalan safra asidi sekresyonu sonucu oluşan safra supersaturasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kilo verme programlarının psikolojik ve emosyonel sorunlar yaratabileceği unutulmamalıdır. Psikolojik destek kilo verme tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Çocuk ve adolosanda uygulanacak obezite tedavilerinde normal büyümenin bundan etkilenmemesi için gerekli tedbirler alınmalı, düşük kalorili diyetlerden kaçınılmalıdır. Yine bu yaşlarda uygulanacak sıkı diyet programlarının yeme bozukluklarının yerleşmesine ve psikolojik problemlerin gelişmesine yol açabileceği unutulmamalıdır (AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity. Endocr Pract 1998; 4:299-350).

Düşük kalorili diyetler ile ortaya çıkabilecek kardiak aritmiler ve ölüm riski bu diyetlerin mineral, elektrolit ve yüksek kaliteli proteinlerle desteklenmesi ile çok azalmıştır. Kas yıkımı ile ortaya çıkacak ürisemi ve kemikler üzerinde azalacak olan gerilimin yol açacağı kemik mineral kaybı dikkat edilmesi gereken diğer noktalardır.

Obezite Atlası

Obezitede Tedavi İlkeleri

- Eğitim
- Diyet
- Egzersiz
- Davranış tedavisi
- İlaç tedavisi
- Cerrahi tedavi

} Yaşam Tarzı Değişikliği

OBEZİTE TEDAVİSİNDE GENEL PRENSİPLER

Obezite, tedavisi var olan, ancak bugüne kadar tedavide başarının düşük kaldığı kronik bir hastalıktır. Hayat boyu multidisipliner tedavi gereklidir. Kısa dönemde çözümü yoktur. Tedavi hastalığı kontrol altında tutar, ancak tedavi bırakılırsa obezite tekrarlar (Bray GA. Ann Intern Med 1993; 119:707-713). Bu tekrarlama hastaya veya tedavinin yetersizliğine bağlı değildir. Tedavideki başarısızlığın en önemli sebebi, hastaların yaşam tarzlarını kalıcı olarak değiştirmelerindeki güçlüktür.

Orta derecede kalıcı kilo vermenin (%5-10) klinik olarak ispatlanmış yararları gösterilmiştir ve hastalarda orta derecede kalıcı kilo verme nisbeten ulaşılabilir bir hedeftir (NAASO. Obes Res 1995;3:473-8). Başarısızlık durumlarında ilaç tedavisi, yaşam stili değişikliğine ek olarak yararlı olabilir.

Obezite tedavisi multidisipliner yaklaşım ile, hem hekim hem de hasta için, sabırla yaklaşılması gereken uzun bir süreçtir. Tedavinin temelini eğitim, diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içine alan yaşam tarzı değişikliği oluşturur (Slayd). Kalıcı yaşam tarzı değişikliğinin sağlanıp sağlanmaması, tedavinin uzun dönemdeki başarısını belirler. Bu temel basamaklarda zorlanıldığı zaman devreye sokulacak ilaç tedavisi ile hastaya motivasyon kazandırılabilir, başarı oranı yükseltilebilir. Ayrıca sonuç alınamayan uygun morbid obezite vakalarında cerrahi müdahale bir seçenek oluşturur.

Obez Hastaya Yaklaşım

Risk faktörleri ve ayırıcı tanı araştırılmalıdır:

- w Hipertansiyon (KB <140/90 mmHg)
- w Diyabet (AKŞ <110, TKŞ <140 mg/dl)
- w Dislipidemi (LDL <130, TG <200 mg/dl)
- w Kardiyovasküler Hst (EKG, gerekirse eforlu EKG)
- w Hipotiroidizm (TSH <5 µU/ml)
- w Reaktif hipoglisemi (gerekirse uzamış OGTT)
- w Cushing Send (1 mg Dxm supresyon ile kortizol <2 µg/dl)

Obez bireyler, tedavi yaklaşımından önce mutlaka değerlendirilmeli, obeziteye yol açabilecek hastalıklar ve obeziteye eşlik edebilecek risk faktörleri araştırılmalıdır (Slayd). KC fonksiyon testleri, elektrolitler, tam kan sayımı, T. kolesterol, TG, HDL ve LDL kolesterol, TSH, EKG mutlaka yapılması gereken bazal tetkikler olup semptom ve bulgulara göre ek araştırma gerçekleştirilir.

BKİ 25 kg/m² nin altında olan bireyler de, eğer ailede obezite öyküsü var ise ve bel çevresi erkeklerde >102, kadınlarda >88 cm ise fazla kilolu hastalar gibi değerlendirmeye girmeli ve tedavi edilmelidir. HT, dislipidemi, KVH her hastada değerlendirilmeli, şüpheli anamnezi veya yüksek riski olanlarda eforlu EKG yapılmalıdır. AKŞ normal olan obezlerde, glukoz tolerans bozukluğu hatta diyabet olabileceği (TKŞ >200 mg/dl) unutulmamalı ve OGTT her hastaya uygulanmalıdır. Reaktif hipoglisemi anamnezle araştırılmalı, şüphelenildiği durumlarda 6 saatlik OGTT ile değerlendirilmeli KŞ 55 mg/dl'nin altına düşerse tanı konarak hipokalorik, liften zengin, düşük glisemik indeksli 6 öğün diyet ve gerekirse akarboz ile tedavi edilmelidir. Yaşla beraber hipotiroidizm insidansı artmakta olup, obez her hastada TSH ölçümü yapılmalıdır. Özellikle hipertansif hastalarda Cushing hastalığı fizik muayene ile değerlendirilmeli, normal kortizol değerinin bu hastalığı ekarte etmeyeceği bilindiğinden şüphelenilen vakalarda akşam saat 23.00 de 1 mg deksametazon tb verilmesini takiben sabah 08.00 de kortizol düzeyi bakılmalıdır (Dxm supresyon testi). Normalde bu değer <2 µg/dl olmalıdır. Kadınlarda PCOS, obezite ile birlikte sık görülür, hirsutizm, amenore gibi semptomlar var ise araştırılmalıdır.

		Hastalık Riski	
		Bel Çevresi E ≤102, K ≤88 (cm)	Bel Çevresi E >102, K >88 (cm)
	BKİ		
Zayıf	< 18.5		
Normal	18.5 - 24.9		
Fazla Kilolu	25.0 - 29.9	Artmış	Yüksek
Obez	30.0 - 34.9	Yüksek	Çok Yüksek
	35.0 - 39.9	Çok Yüksek	Çok Yüksek
Morbid Obez	≥ 40	Aşırı Yüksek	Aşırı Yüksek

The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000

Obezite tedavisinin başındaki değerlendirmede hastanın risk durumunun saptanması önemlidir. Obezitede risk belirleyen iki önemli parametre vardır. Bunlar BKİ ve bel çevresi ölçüsüdür. Bel çevresi ölçüsü, BKİ <35 kg/m² nin altındaki obezlerde özellikle tip 2 diyabet, dislipidemi, HT ve KVH için ek bir risk göstergesi iken, BKİ >35 kg/m² olanlarda yüksek olan riske ek bir katkı sağlamamaktadır (Slayd).

Bireyin risk durumu belirlenirken şu faktörler önem kazanır. Diabetes mellitus, uyku apnesi, KVH veya diğer bir aterosklerotik hastalığı olan hastalar ciddi risk grubundadır ve derhal risk azaltılması gerekir. Sigara içilmesi, HT, bozulmuş açlık glukozu (110 < AKŞ < 126 mg/dl), LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, ailede erken KVH anamnezi (birinci derecede erkek akrabada 55, kadın akrabada ise 65 yaş öncesi Mİ veya ani ölüm) ve yaş (erkeklerde >45, kadında >55) gibi KVH risk faktörlerinden 3 veya fazlasının bulunması da ciddi risk olarak kabul edilir ve derhal risk azaltılmasını gerektirir. Bunlardan ayrı, obezlerdeki TG yüksekliği ve fiziksel inaktivite de KVH için önemli risk teşkil eder. Obez hastalar hayatı tehdit etmeyen safra taşı, amenore veya menoraji gibi jinekolojik problemler, osteoartrit veya stres inkontinans için risk taşırlar ve bunların araştırılması gerekebilir.

Obezlerde risk azaltılması kilo verme programı ile başlar, ancak eşlik eden riskler için gerekli ek tedaviler de bu programda yerini alır. Özellikle ciddi risk durumlarında sigaranın bırakılması, HT, dislipidemi, KVH ve diyabet tedavisi vakit kaybedilmeden başlatılır.

Obezite Tedavisinde Ekip Yaklaşımı

Obezite Atlası

Birinci Basamak Sağlık Hizmeti

- ◆ Pratisyen Hekim
- ◆ Aile Hekimi
- ◆ Eğitilmiş Hemşire
- ◆ Obezite Eğitmeni

Multidisipliner Obezite Merkezi

- ◆ Endokrinoloji ve Metabolizma Uzm.
- ◆ İç Hastalıkları Uzm.
- ◆ Diyet Uzm.
- ◆ Fizik Tedavi Uzm.
- ◆ Psikiyatri Uzm. - Psikolog

Doktorlar obezitenin tek sebebi olarak 'irade eksikliği'ni gördükleri müddetçe, obeziteyi kronik bir hastalık olarak ele alıp tedavi etmeye yönelmeyeceklerdir. Obezitenin kronik bir hastalık olduğu, obez olanlarla olmayanların psikolojik durumları arasında belirgin fark olmadığı, obezler arasında birçok değişik kişilik bulunduğu, yeme alışkanlıklarının fizyoloji ve çevre etkileşiminin bir sonucu olduğu, ve kişinin ağırlığını kontrol altına alarak obeziteyi tedavi edebilecekleri konusunda hekimler bilinçlendirilmelidirler.

Ömür boyu multidisipliner bir tedavi gerektiren obezitede eğitilmiş ekip tedavinin başarısında önemli rol oynar (Slayd). En çok hastayla karşılaşan birinci basamak sağlık hizmetinde koruyucu hekimlik görevi de ön plana çıkmaktadır. Bu sebeple sağlık ekibinin eğitimi son derece önemlidir. Yine sağlık hizmetini götüren birimler arasında ve ekiplerin üyeleri arasında iyi iletişim, hizmetin kalitesini ve başarısını artıracak faktörlerden birisidir. Birinci basamak sağlık hizmeti veren yerlerde önemli sorunlardan birisi de hastaya ayrılacak zamandaki kısıtlılıktır. Kronik hastalıkların takibinde de diğer hastalıklarda olduğu gibi yeterli zaman ayrılması tedavide hedefe ulaşmak için gerekli önemli noktalardan birisidir. Hastalar tanıları daha önce konmuş ve tedavileri düzenlenmiş olmaları nedeniyle geçiştirilmemeli, kontrollerde tedavideki başarı, uyum ve motivasyon durumları gözden geçirilmeli, gereken ek değişiklikler ve bilgilendirmeler yapılmalıdır.

Obezite Atlası

Hastalarla İlişkilerin Düzenlenmesi

- ◆ Empatik ol - İlgisiz olma
- ◆ Destekleyici ol - Umursamaz olma
- ◆ Tarafsız ol - Önyargılı olma
- ◆ Dinleyici ol - Suçlayıcı olma
- ◆ Optimist ol - Pesimist olma



Friedman & Brownell. In: Van Husselt H (ed). Sourcebook of Psychological Treatment Manuals for Adult Disorders; 1996

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi obezite tedavisinde de hastayla kurulacak diyalog, tedavideki başarıda önemli rol oynar (Slayd). Hastanın hekimine güvenmesi ve onun kendisiyle ilgilendiğine inanması hastanın motivasyonu yönünden çok önemlidir. Hekim hastaya ilgili davranmalı, sorunlarına sabırla yaklaşmalı, objektif davranmalı, hastayı umutsuzluğa itebilecek suçlamalar ve önyargılı yaklaşımdan uzak durmalıdır. Konuya iyimser yaklaşan bir hekim, her zaman hastada daha fazla tedaviye katılım sağlar.

Obezite tedavisinin başarılı olabilmesi için birey, tedaviyi kesinlikle istiyor olmalıdır. Bu konuda bir tereddüt varsa bireyin anlayacağı basit bir dilde hastalığın olumsuzlukları ve kilo verme ile sağlanabilecek faydalar anlatılmalıdır. İstek konusunda tereddüt olup olmadığı tekrar tekrar kontrol edilmelidir, çünkü istekli olmak motivasyon için gerekli ilk ve en önemli faktördür. Hem başlangıçtaki eğitim ve ikna döneminde hem de tedavi süresince bilinçli ve sabırlı olunmalıdır. Hasta ile iletişim kaybedilmemeli, düzenli takipler ile bir program oluşturulmalıdır.

Düzenli periyodlar ile yüzyüze yapılacak görüşmeler yanısıra, arada kilonun bildirilmesi gibi amaçlarla kısa telefon görüşmeleri, hastayı konu ile ilgili tutacaktır.

Kilo Beklentileri: Hastalara Neler Bildirilmelidir

Obezite Atlası

- ◆ Obezite hayat boyu multidisipliner tedavi gerektiren kronik bir sorundur
- ◆ Obezite biyolojik ve çevresel faktörlere bağlıdır ve sadece irade eksikliğine bağlı değildir
- ◆ Orta derecede kilo vermenin yararları söylenmelidir
- ◆ Temel düşünce ve tahminler hastanın beklentileri ile karşılaştırılmalı, gerekirse beklentilerin değişmesi için çalışılmalıdır
- ◆ Yavaş ve kalıcı kilo vermenin önemi vurgulanmalıdır
- ◆ Uzun dönemde elde edilebilecek sonuca ve kalıcı değişikliklere odaklanmalıdır

Brownell & Kramer. In: Blackburn, Kanders (eds). Obesity: Pathophysiology, Psychology, and Treatment; 1994

Hekim ömür boyu sürecek bir tedavinin başlangıcında hastaya bilmesi gereken şeyleri söylemeli, bu yolla doğru beklentilerin oluşmasını ve yanlış bilgilerin düzeltilmesini sağlamalıdır. Tedavinin geçici değil sürekli olduğu, hedef bir tarihin olmadığı, bu sebeple yaşam tarzında gerçekleştirilecek değişikliğin kalıcı olması gerektiği vurgulanmalıdır. Hastalığın sadece irade eksikliği sonucu gelişmediği bu sebeple çevresel ve biyolojik faktörlerde değişikliğin şart olduğu anlatılmalıdır. Çok obez kimselerde tedavi için bir hedef konurken bu hedefin ulaşılabilir ve gerçekçi olması önemlidir. Bu sebeple ideal kiloya inmek gibi zor ve caydırıcı hedeflerin yerini, son yıllarda risk azaltıcı etkileri ve faydaları kanıtlanmış orta derecede (%10) kilo verme hedefi almıştır. Önemli olan inilen kiloda kalmayı sağlayarak kalıcı başarıya ulaşmaktır. Bu hedefe ulaştıktan sonra motivasyonu ve tedavi başarısı iyi hastalarda ikinci bir %10 hedefi uygulanabilir (The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000). Hızlı kilo vermenin bireylerde adaptasyon güçlüğü yaptığı, inilen kiloda kalma oranını yani tedavinin kalıcılığını azalttığı görülmüştür. Bu yüzden hastanın kolayca adapte olabileceği, yaşam tarzında daha küçük değişikliklerle, yavaş (ayda 2-4 kg) ama istikrarlı bir kilo verme programı düzenlenmelidir. Daha hızlı kilo verenlerde bir yıl sonundaki başarının daha fazla olmadığı gösterilmiştir. Başarı değerlendirmesi, tedavinin kalıcılığını da içermek üzere bir yıl sonra yapılmalıdır ve hastaya indiği kiloda kalabilmesi için eğitim verilmelidir. Önceki dönemlerde obezite tedavisi hedeflenen kiloya inince biterken, yeni yaklaşımda inilen kiloda kalmayı sağlamak için tedavinin takibi yıllar üzerine yayılabilmekte hatta ömür boyu sürebilmektedir.



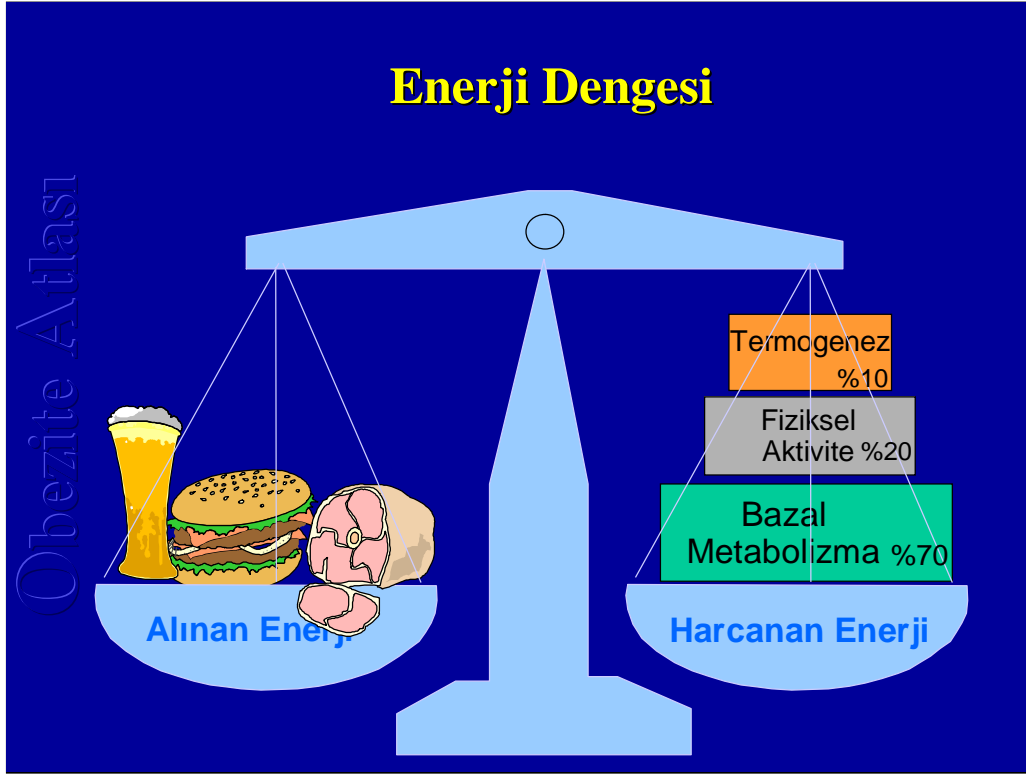
Obezite tedavisine başlanırken hedef belirleme ile beraber tedavi stratejisi de çizilmeli ve hastaya bu konuda bilgi verilmelidir. BKİ >30 kg/m² olanlar ile BKİ 25-30 kg/m² veya bel çevresi fazla (erkeklerde >102, kadında >88 cm) olup beraberinde birden fazla risk faktörü olanlarda aktif tedaviye başlanmalıdır. Obeziteye eşlik eden risk faktörleri sayfa 84'de özetlenmiştir. Tedavinin temelinde yeme, aktivite ve davranışla ilgili alışkanlıkların değiştirilmesi yatmaktadır ve bu yaşam tarzında değişiklik olarak özetlenebilir. Hızlı kilo vermek yerine yavaş (haftada 0.5-1 kg) ama istikrarlı kilo verilmeli ve verilen kilonun kalıcılığı sağlanmalıdır. Genellikle önerilen hedef 6 ay içerisinde başlangıçtaki %10'u kadar kilo vermektir. Bu tedaviler ile hedefe ulaşmada veya ulaşılan hedefte kalmakta güçlük çekiliyor ise farmakoterapi eklenebilir. Özellikle tedaviye ilk başlananlarda ilaç tedavisine başlamadan önce 6 ay non-medikal tedavinin uygulanması önerilir. İlacın seçiminde mutlaka hastayı ve ilacı bilen bir uzmanın bilgisine başvurulmalıdır. Ayrıca unutulmamalıdır ki yaşam tarzı değişikliklerini içine almayan sadece ilaçla yapılmaya çalışılan bir tedavinin kalıcı başarısı mümkün değildir. Gereken hastalarda ilaç tedavisine başlama kriterleri BKİ >30 kg/m² olması, veya BKİ 27-30 kg/m² ve beraberinde obezite ile ilişkili bir hastalık olmasıdır. Bunlar KVH, DM, HT, dislipidemi ve uyku apnesidir. Tedavinin başarılı kabul edilebilmesi için 6-12 ay içerisinde %10 kilo kaybı, 2 yılın sonunda geri alımın 3 kilogramdan az olması ve bel çevresinde 4 cm'den fazla küçülme olması gereklidir. Başarılı bir tedaviden sonra yaşam tarzında yapılan değişikliklere devam edilmeli, diyet ve egzersizin bırakılması halinde kilonun geri alınacağı unutulmamalıdır. (The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000).

Davranış Tedavisinin Bileşenleri

- ◆ Kendini izleme (self-monitoring)
- ◆ Stimulus kontrolü
- ◆ Pekiştirme
- ◆ Beslenme
- ◆ Egzersiz
- ◆ Sosyal destek
- ◆ Bilişsel değişiklikler

Vücut ağırlığının uzun süreli kontrolü, yeme ve fizik aktivite gibi davranışlarda kalıcı değişiklikler oluşturulmasına bağlıdır. Pek çok kişi zayıflamaya yönelik diyet seçenekleri ve egzersiz hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olmakla birlikte bu bilgileri günlük uygulamaya geçirememektedir. Davranış tedavisi bu ve buna benzer durumlarda etkilidir. Başlıca kendini izleme, aşırı yemek yemeye neden olan durum ve uyarıların belirlenmesi, yemeye alternatif oluşturacak davranışların öğrenilmesi ve relapsın kontrolüne yönelik konuları içerir.

Obezite için davranış tedavisinin 10 kişiden oluşan gruplarla haftada 1-2 saat ve 12-20 hafta süreli uygulanması önerilmektedir. Kendini izlemede hastalar ne zaman nerede ve ne yediklerini günlük olarak kaydederler. Yemek yemeğe eşlik eden ortam değişiklikleri de kaydedilir. Böylece yeme davranışına yol açan faktörler konusunda kişinin bilinçlendirilmesi ve zaman içinde yeme davranışında oluşan değişikliklerin kişi tarafından farkedilmesi sağlanmış olur. Yeme bakımından olumsuz dış uyaranlar engellenmeli, bu uyaranların beklendiği yerlerden uzak durulmalıdır. Yukarıda bahsedilen kayıtların incelenmesi, verilen kiloların takibi ile uygulanan yöntemin başarısı değerlendirilir ve pekiştirilir. Doğru beslenme alışkanlıklarının yerleştirilmesi çok önemlidir. Öğün atlamama, yemeklerin sofrada yenmesi, atıştırma alışkanlıklarının önüne geçilmesi, yemek yerken televizyon seyretme gibi meşguliyetlerden uzak durulması, yavaş yavaş sofrada yemek yeme, tamamen doymadan sofradan kalkma, düzenli egzersiz gibi olumlu alışkanlıkların edinilmesi önemlidir. Obezite tedavisinde en önemli noktalardan birisi de çevrenin desteğidir. Aile, iş ve arkadaş çevresi hastayı yalnız bırakmamalı, hastayla beraber eğitilerek programın başarısı artırılmalıdır.



Enerji ihtiyacı yaş ve cinse göre farklılıklar gösterir. Erkeklerin yağsız vücut kitlesi kadınlarınkinden daha çok olup, enerji tüketimleri daha fazladır. Bu nedenlerle kadınlardan daha kolay kilo verebilirler. Yaşlanınca vücut yağ kitlesi artıp, yağsız vücut kitlesi azaldığından metabolik tüketim gençlerden daha azdır.

Obezitenin oluşmasında alınan enerjinin harcanana göre fazla olması temel faktördür ve tedavide de harcanan enerjinin artırılarak alınan kalorinin azaltılması esas teşkil eder. Alınan enerjinin azaltılması kalorisi kısıtlı diyetlerle gerçekleştirilir. Harcanan enerji ise değişik komponentlerden oluşur. Tedaviyle artırılabilen fiziksel aktivite, normalde harcanan enerjinin ancak %20'sini oluşturur. Bu oran profesyonel sporcularda %50'lere çıkabilmektedir. Harcanan enerjinin %70'ini oluşturan bazal metabolizma ve %10'unu oluşturan termogenez üzerine etkili tedaviler çok kısıtlı kalmaktadır. Bu kısıtlı etkiler, egzersiz ve β stimulan ilaçların dikkatli kullanımı ile olabilmektedir.

Besinlerin termojenik etkisi önemlidir ve "az az, sık sık ye" önerisiyle termogenezde sağlanacak olan artışın, ek katkısı olduğu kabul edilir (bak s39). Besinlerle alınan yağın azaltılması ile kalori kısıtlaması olmadan dahi bir miktar kilo verilmesi sağlanabilmektedir (bak s22). Bu ise alınan gıdaların miktarı kadar içeriğinin de önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Obezitede Diyet Tedavisi

- ◆ **Starvasyon diyetleri** (< 200 kkal/gün)
- ◆ **Çok düşük kalorili diyetler** (ketojenik diyet 200-800 kkal/gün)
- ◆ **Düşük kalorili diyetler** (800-1200 kkal/gün)
 - Dengeli diyetler
 - Dengesiz diyetler
- ◆ **Kişiyeye özgü, ılımlı, kısıtlı kalorili diyetler**

OBEZİTEDE DİYET TEDAVİSİ

Diyet tedavisi obezite tedavisinin temel taşıdır. Diyetin kalori miktarı yanısıra içeriği, uygulanma şekli ve diyete eşlik edecek, harcanan enerjiyi artıran egzersiz programı çok önemlidir. Günde 1000-1200 kkal veya daha az yiyen bir kişinin kilo vermemesi mümkün görünmemektedir. Yakın zamana kadar pratikte en sık uygulanan diyetler düşük kalorili diyetlerdir. Bunlarda kişinin kilosuna veya harcadığı enerjiye bakılmaksızın 800-1200 kkal arasında bir diyet uygulanır.

Diyetteki kalori miktarı kadar diyetin içeriği de önemlidir. Karbonhidrat kısıtlaması ile glikojen mobilizasyonu, sodyum diürezisi, intra ve ekstrasellüler sıvı ve protein kaybı olur. Bu tip diyetlerle T₃ hormonunda da düşme gözlenir. Kalori kısıtlaması halinde protein kaybı ön plandadır ve bunu kompanse etmek için nitrojen alımını artırmak gerekir. Diyetle kilo kaybının hızlı olan erken fazında 24-48 saat içerisinde glikojen depoları boşalır, belirgin sıvı kaybı olur. Protein kaynaklı glukoneogenez çok fazladır. Azalan vücut proteini ve vücut sıvıları ile beraber ilk haftanın sonunda kilo verme azalır. Bu dönemde metabolik hızda %15-20 azalma olur. Diyete devam edilmesi ile 7-10 gün sonra başlayan ikinci fazda vücuttaki yağ dokusunda azalmaya bağlı kilo kaybı olur.

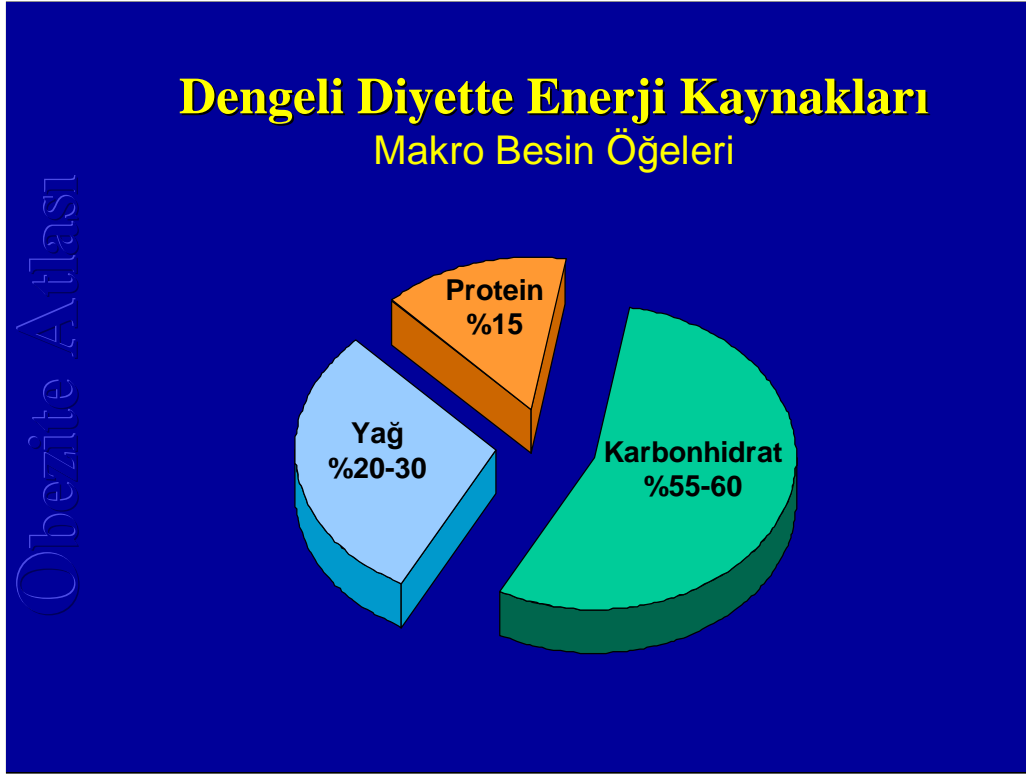
Diyet ile kilo vermedeki bu duraklama, yapılan egzersiz ve diyet programına ısrarla devam, gerekirse diyetdeki kaloringin biraz düşürülmesi veya egzersiz miktarının artırılması ile aşılabılır.

Ketojenik Diyetlerin Yan Etkileri

- ◆ başağrısı
- ◆ yorgunluk
- ◆ konsantrasyon güçlüğü
- ◆ uyku hali
- ◆ ortostatik hipotansiyon
- ◆ aritmiler
- ◆ kardiyomiyopati ve ani ölümler
- ◆ bulantı, kusma
- ◆ konstipasyon
- ◆ diyare
- ◆ safra taşları
- ◆ siklus bozuklukları
- ◆ libido kaybı
- ◆ hiperürisemi, gut
- ◆ böbrek taşı
- ◆ soğuğa dayanıksızlık
- ◆ saç dökülmesi
- ◆ su, elektrolit dengesi bozuklukları

Starvasyon diyetleri ve çok düşük kalorili diyetler pratikte bugün kullanılmamaktadır. Acil kilo verdirmenin gerekli olduğu durumlarda yol açabilecekleri olumsuz tablolar sebebiyle hastane şartlarında ve doktor kontrolünde uygulanmalıdır. Bu diyetlerde ve düşük kalorili diyetlerin bir kısmında günlük KH alımının azlığı nedeniyle kanda keton cisimcikleri ortaya çıkar ve bunlara ketojenik diyetler denir. KH'lar kısıtlı olduğu için Krebs siklusu ara ürünleri oluşamaz ve diyetle alınan yağlar enerji vermek için kullanılmıyarak keton cisimciklerine çevrilir. Bu keton cisimcikleri idrarla atılır ve sonuçta enerji kaybı gerçekleşir. Bu diyetler hızlı zayıflatır ve bu yolla hastaya motivasyon verir. Oluşan ketoasitlerin iştah kesici özelliği de diyetle katkıda bulunur. Ancak, ketojenik özelliği olan diyetlerin sağlığı tehdit eden yan etkileri vardır (Slayd). Su ve elektrolit dengesinde bozulma, kalsiyum kaybı ve osteoporoz, hiperürisemi ve gut yanında ortaya çıkabilecek kardiyak aritmilerle ani ölümlere yol açabilirler.

Gıdalarla alınan besin öğelerinin oranı sağlıklı beslenme yönünden çok önemlidir. Dengesiz diyetlerde belli gıda grubu tamamen dışlanmaktadır. Hedef kısa zamanda hızlı kilo vererek sağlıklı olmayan diyetin kısa sürede sonlandırılmasıdır. Bu tür diyetlerin belirli sürelerden daha uzun uygulanması vücudun, ihtiyacı olan temel besin maddelerinden, vitamin ve minerallerden yoksun kalmasına ve bu yolla sağlık durumunun bozulmasına yol açabilir. Davranış tedavisi ile bilinçlendirmeden yoksun hızlı kilo verdiren diyet programlarında hastalar kısa olan diyet süresini, sıkıntıya katlanarak ve bu sürenin sonunda tekrar önceki alışkanlıklarına dönecekleri özlemiyle doldururlar. Genellikle hastalar davranış değişikliğini gerçekleştirecek, benimseyecek zamanı bulamadığından, diyet süresi biter bitmez eski alışkanlıklara dönüş nedeniyle hızla geri kilo alırlar.



Dengeli olan diyetler, enerji kaynakları olarak karbonhidrat, yağ ve proteinin vücudun ihtiyacına göre yukarıda belirtilen oranlarda dağıldığı, gerekli vitamin ve mineralleri bünyesinde barındıran sağlıklı diyetlerdir (Slayd). Bu diyetler kalori miktarı ayarlanarak ömür boyu uygulanabilir ve obezitenin kalıcı tedavisinde önemli yer teşkil eder. Enerjinin %55-60'ı KH'dan, yaklaşık %15'i proteinden, %20-30'u ise yağdan gelecek şekilde ayarlanmış ve doymuş yağların <%10, kolesterolün <300 mg/gün ve fiberin 20-30 gr/gün olduğu bu diyet içerik olarak en sağlıklı kabul edilmektedir (Gans K. Clin Fam Pract 2002; 4(2):391).

Dengeli sağlıklı diyet ile beslenmenin kilo vermeden bağımsız olarak sağlık üzerine olumlu etkileri vardır. Örneğin tüm Amerikalılar <%30 yağ içeren diyetle beslenseler KVH'a bağlı mortalitenin %4-20 oranında azalacağı varsayılmaktadır (Browner WS ve ark. JAMA 1991; 265:3285-91). Yağ kaynaklı enerji alımının toplam kalorinin %1'i kadar azaltılması ile yılda 10.000 kadar kansere bağlı ölümün engellenebileceği öne sürülmüştür (Prentice & Sheppard. Cancer Causes Control 1990; 1:81-97). Diyetteki yüksek lif oranının obezite ve diyabet gelişimini azalttığı bilinmektedir (Kromhout D ve ark. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:301-6; Wolk A ve ark. JAMA 1999; 281:1998-2004).

Glisemik indeks, alınan gıdaların sindirilme hızı ve kan şekerini artırma şiddeti olarak özetlenebilir. Yüksek glisemik indeksli gıdaların gıda alımını daha az suprese ettiği gösterilmiştir (Roberts SB. Nutr Rev 2000; 58:163-9). Düşük glisemik indeksli gıdalar; meyva ve sebzeler, buğday ve benzerleridir. Yüksek glisemik indeksli gıda grubunun başında pirinç, patates ve beyaz ekmek gelir.

Kilo Verdirici Diyet İçeriği

Günlük Toplam Kalori	Harcanan Enerjiden 500-1000 kkal eksik
Karbonhidrat	% 55-60
Protein	% 15
Total Yağ	% 20-30
Kolesterol	< 300 mg/gün
Doymuş Yağ Asitleri	% 8-10
Tekli Doymamış YA	% 15
Çoklu Doymamış YA	% 10
NaCl	2.4 gr Na veya 6 gr NaCl
Kalsiyum	1000-1500 mg/gün
Posa	20-30 gr/gün

The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000

Obezitenin güncel tedavisinde kısa sürede ideal kiloya inmek hedefi yerine, uzun sürede istikrarlı bir zayıflama ile %10 (%5-15) kadar kilo vermek ve bu kiloda kalmayı sağlamak amaçlanmaktadır. Tedavinin devamlılığı ve kilo geri alınımının engellenmesi önemlidir. Bir yılın sonunda hedefe varılırsa ve hasta istekli ise ikinci bir kez aynı program uygulanabilir. Bu stratejide hedef, çok daha fazla miktarda obez hastayı sağlıksal yönden faydaları kanıtlanmış bu hedefe ulaştırabilmektir.

Obez hastalar tarafından zorlanmadan uygulanacak şekilde düzenlenen ılımlı hipokalorik diyet, hasta uyumunu kolaylaştırır. Önerilecek diyet sürekli uygulanabilir, sağlıklı yani dengeli olmalıdır (Slayd). Posa oranı yüksek (20-30 gr/gün lif içeren), yeterli vitamin ve mineral içeren, günlük en az 2-3 litre sıvı ile desteklenmiş beslenme programı, sık aralıklara bölünerek uygulanmalıdır (4-6 öğün). Sık aralıklarla beslenmenin acıkmayı engelleyerek gereğinden fazla yemeyi ve kaçamakları önleme ve her öğün sonrasında besinlerin termojenik etkisi yoluyla enerji harcanmasını artırma gibi yararları vardır. Büyük öğünlerle gelişen daha yüksek insulin pikleri de bu şekilde azaltılır. Diyetteki yağ oranları obeziteye sık olarak eşlik eden dislipideminin düzeltilmesi ve KVH'dan korunmak için özellikle ayarlanmalıdır.

Tespit edilmiş dislipidemisi olanlarda, 200 mg/gün'den az kolesterol ve toplam kalorisinin %7'sinden az doymuş yağ içeren 2. basamak diyet uygulanmalıdır. Diyetin geri kalan içeriği aynı kalır.

Kalorisi ayarlanarak, uzun süre uygulanabilecek dengeli diyet listesi örnekleri kitabın sonunda verilmiştir.

Obezite Atlası

Bireye Özgü, İlimli Hipokalorik Diyet

Alınacak Günlük Kalori Miktarı :
[**BMH** x Aktivite Faktörü] - 600 (500-1000 kkal)

BMH (kkal/gün)	
Kadın	$[9.6 \times VA \text{ (kg)}] + [1.8 \times \text{boy (cm)}] - [4.7 \times \text{yaş (yıl)}] + 655$
Erkek	$[13.7 \times VA \text{ (kg)}] + [5 \times \text{boy (cm)}] - [6.8 \times \text{yaş (yıl)}] + 66$

Aktivite Faktörü	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük (Sedanter) = 1.3 • Orta = 1.5 • Yüksek = 1.7
------------------	--

Harris – Benedict Formülü

Düşük kalorili diyetlerde, günlük enerji tüketimi 3000 kkal'nin üzerinde olabilen obez bireylere alışkanlıkları ve ihtiyaçlarına uygun olmayan miktarda az enerji içeren 800-1200 kkalorilik sabit diyet önerilmektedir. Bu tip düşük kalorili diyetlerin bireye rahatsızlık verdiği, uyum güçlüğü doğurduğu ve uzun süre uygulama olasılığının düşük kaldığını deneyimler göstermiştir. Birçok hasta bu tip diyetleri defalarca denemiş ve kalıcı sonuç alamamıştır. Böyle bir diyet önerildiğinde hastanın tedaviye olan katılımı ve öneren uzmana inancı azalabilmekte, bunlar da başarı şansını düşürmektedir. Bu sebeple son yıllarda uygulanabilirliği kolay, önerildiği zaman hayal kırıklığı yaratmayacak, bireye göre hesaplanan ılımlı hipokalorik diyetler obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve uzun vadede başarı oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Haftada 0.5-1 kg ağırlık kaybı sağlayacak şekilde, günlük harcanan enerjiden 500-1000 kkal daha düşük enerji içeren bu diyetler, besin öğeleri yönünden dengeli içeriğe sahiptirler. Bireye özgü, ılımlı hipokalorik diyetlerde yaşına, cinsiyetine, kilosuna ve aktivitesine göre her birey için ayrı ayrı hesaplanan, uzun süre her hangi bir olumsuz etkiye yol açmadan uygulanabilecek sağlıklı bir beslenme şekli söz konusudur. Hastaların mevcut kilolarını korurken tükettikleri enerji miktarı hesaplanır. Günlük total kalori ihtiyacı = bazal metabolizma hızı (BMH) x Aktivite faktörü. Bu rakamdan günlük 500-1000 kkal (ortalama 600 kkal) kadar bir kalori miktarı çıkartılarak, hastanın fazla aç kalmadan kolayca adapte olabileceği ve ömür boyu uygulayabileceği bir diyet programı düzenlenir (Slayd). ~7700 Kalorinin, bir kilo yağ kaybına yol açtığı kabul edildiğinde bu diyet ile haftada yaklaşık 0.6-1.0 kg zayıflama beklenir.

Enerji Tüketiminin Artması İçin Plan Geliştirme

Tüm Fiziksel Aktiviteler Geçerlidir

- w Fiziksel aktiviteyi artırmak için olanaklar yaratılmalıdır
- w Etkiler birikir
- w Aktivitenin yararlı olması için bir eşik yoktur

**Standardize edilmiş düzenli yapılan izotonik (aerobik)
egzersizin kardiyovasküler iyilik hali ile beraber
ek faydaları vardır**

OBEZİTEDE EGZERSİZ TEDAVİSİ

Yaşam tarzı değişikliği içerisinde önemli bir yer tutan aktivite artışı ve egzersizin başarılı bir kilo verme programında payı büyüktür. Kalorisi kısıtlanmış bir diyetle beraber uygulandığında konvansiyonel zayıflama programını oluştururlar.

Enerji tüketiminin artması için temel faktör fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Esas olarak her türlü fizik aktivite bu amaçta faydalıdır. Mümkün olan yerlere yürüyerek gidilmesi, asansörler yerine merdivenlerin kullanılması, temizlik, bahçe işi gibi günlük ev işlerinin yapılması en basit örneklerdir. Farklı fiziksel aktivitelerin faydalı etkileri birikir ve harcanan kaloriyi artırır. Bu sebeple enerji harcanması konusunda aktivite miktarının bir eşik değeri yoktur (Wilfley ve ark. In: Dishman (ed). *Advances in Exercise Adherence*; 1994: 361-393).

Egzersiz ise sağlık ve fiziksel form düzeyini geliştirmek amacıyla belli bir plan ve düzen çerçevesinde uygulanan ve bir hedefi olan tekrarlanan fiziksel aktivitelerdir. Düzenli uygulanacak standardize edilmiş izotonik egzersizin her zaman, başta kardiyovasküler iyi olma hali olmak üzere ek faydaları vardır. En basiti bu programı uygulayan kimseler sporcu bir ruh ve beden hali kazanarak günlük hayatlarındaki fiziksel aktivite miktarını otomatik olarak artırır.

Uzun dönemde normal kilolu kişiler egzersiz sırasında harcanan enerjiyi gıda alımını artırarak kompanse ederlerken, obezlerde bu artış daha azdır. Bu sebeple egzersizle kilo kaybı obezlerde daha çok olmaktadır. Egzersiz, uzun dönemde verilen kiloyu idame ettirebilmenin de en iyi yollarından biridir (Grilo ve ark. In: Stunkard, Wadden (eds). *Obesity: Theory and Therapy*; 1993:bölüm 15).

Obezite Tedavisinde Egzersizin Olumlu Etkileri



- ◆ Egzersiz sırasında ve sonrasında enerji tüketimi artar
- ◆ Günlük yaşamda fiziksel aktivite artar
- ◆ Bazal metabolizma hızı artar
- ◆ Enerji dengesi negatif olur, kilo kaybı artar
- ◆ Besinlerin termik etkisi artar
- ◆ Yağ içeriği yüksek gıdaların seçimi azalır
- ◆ Yağ dokusu azalırken kas kitlesi korunur
- ◆ Kişi kendini iyi hisseder
- ◆ Fizyolojik faktörler düzelir
- ◆ Obeziteye bağlı komplikasyonların gelişme riski azalır
- ◆ Morbidite ve mortalite azalır

Egzersiz, obezitenin hem önlenmesinde hem de tedavisinde diğer tedavi yöntemlerine yardımcı, vazgeçilmez bir yöntemdir. Günlük fiziksel aktivite ile vücut ağırlığı arasında negatif bir korelasyonun olduğu bilinmektedir. Egzersizin kilo kontrolü ve kilo kaybını kolaylaştırıcı etkileri yanında obezitenin komplikasyonları üzerine de olumlu etkileri vardır. Aktif ve kondüsyonu iyi olan obezlerde morbidite ve mortalite, sedanter ve kondüsyonu zayıf olanlara göre belirgin olarak daha azdır (Technology Assessment Conference Panel. Ann Intern Med 1993; 119(7 pt 2):764-70).

Egzersiz sırasında artan enerji tüketimi, egzersiz sonrası da bir süre devam eder. İskelet kasında enerji tüketimi ve substrat oksidasyonu artar, serbest yağ asitleri iskelet kası için en önemli enerji kaynağı haline gelir. Tüklenen glikojen depoları nedeniyle yağ oksidasyonu egzersiz sonrasında da devam eder. Düzenli egzersiz yapan bireyler gelişen sportif beden ve ruh hali sayesinde günlük yaşamda da aktivitelerini artırarak kalori kaybederler. Artan yağsız vücut kitlesi sayesinde BMH artar. Besinlerin termik etkisi de akut egzersiz sırasında %40 kadar artabilmektedir. Ancak bu etki istirahat dönemlerinde kaybolur. Epidemiyolojik çalışmalarda artan fiziksel aktivite ile seçilen gıdalardaki yağ miktarının azaldığı görülmüştür. Düzenli spor yapan bireylerde yağ dokusu azalırken kas kitlesi korunur, fizyolojik faktörler düzelir, vücut imajındaki düzelme hastaya motivasyon kazandırır. Spor yapan birey kendini daha iyi hisseder, beden sağlığı kadar ruh sağlığı da düzelir, kendine güveni, motivasyonu, işinde ve tedavisindeki başarısı artar. Düzenli egzersiz obeziteye bağlı morbiditeyi belirgin olarak azalttığı gibi, kilo vermeden bağımsız olarak kardiyovasküler riski de azaltır (Paluska S. Clin Fam Pract 2002; 4(2):369) (Grilo ve ark. In: Stunkard, Wadden (eds). Obesity: Theory and Therapy; 1993:bölüm 15).

Obezite Atlası

Fiziksel Aktivite: Eşlik Eden Hastalıklara Etkisi

- ◆ Kardiyorespiratuvar canlılığı sağlar
- ◆ Lipid profilini düzeltir
- ◆ Kan basıncını düşürür
- ◆ İnsülin duyarlılığını artırır
- ◆ Kan glukoz kontrolünü düzeltir
- ◆ Koagülasyon faktörlerini olumlu etkiler

Artmış fiziksel aktivitenin ve özellikle egzersizin olumlu etkileri, farklı sistemler üzerine farklı yollarla olmaktadır. Egzersizin organizmada kalıcı fizyolojik etkilerinin oluşabilmesi için düzenli bir şekilde uzun süreler yapılması gerekir.

Abdominal obezitesi olan kimselerde egzersiz, başlıca abdominal bölgeden yağ kaybına yol açar. Bu tip yağ birikiminin kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski ile ilişkisi çok iyi bilinmekte olup bu yolla büyük oranda risk azalır. Düzenli egzersiz ile trigliserid düzeylerinde düşme ve HDL-kol düzeylerinde artış gözlenir. İzotonik egzersizin özellikle obezlerde kan basıncını belirgin olarak düşürücü etkisi vardır. Ancak izometrik egzersizin, özellikle de hatalı yapılmış kan basıncını artırabileceği unutulmamalıdır.

Öglisemik hiperinsülinemik klemp çalışmalarında egzersiz sonrasında insülin duyarlılığında artış olduğu gözlenmiştir. Bu artış 12-24 saat devam etmektedir (Burstein R ve ark. J Appl Physiol 1990; 69:299-304). Diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü kolaylaşır. Fibrinojen düzeylerinde azalma sonucu trombotik eğilimde azalma elde edilir (Pi-Sunyer. in: Frankle, Yang (eds). Obesity and Weight Control: The Health Professional's Guide to Understanding and Treatment; 1988).

Egzersizin getirebileceği olumsuzluklar da vardır. Başta ani kardiyak ölümler (0-2/100 000 ağır egzersiz saati), düşme ve travmalar olmak üzere egzersizin getirdiği riskler gözardı edilmemeli ve özellikle yürüme dışındaki, aktivite yoğunluğu yüksek egzersizlerde kardiyovasküler, metabolik, ortopedik veya nörolojik hastalıklardan şüphe edildiğinde, hasta mutlak bir değerlendirmeden geçirilmelidir.



Tek başına egzersiz uygulaması belirgin kilo kaybına yol açar. Haftada 1000 kkal enerji harcandığında yaklaşık 0.1 kg/hf, haftada 5000 kkal harcandığında ise 0.5 kg/hf kilo kaybı sağlanabileceği gösterilmiştir (Ross & Janssen. Med Sci Sport Exerc 2001; 33(6):S521-527). Orta derecede aktivite ile günde 150 haftada ise yaklaşık 1000 kkal enerji harcanır (Slayd). Bu aktiviteler günlük yaşamda kolayca uygulanabilecek aktiviteler olabileceği gibi amaca yönelik egzersiz programları da olabilir.

Düzenli bir egzersiz programı için seçilecek egzersiz türü birçok kas grubunu bir arada çalıştıran izotonik yani aerobik tip egzersizdir ve koşu, tempolu yürüyüş, yüzme, bisiklet ve aerobik çalışma bu grupta yer alır. Bu programlar tek başına dahi orta derecede kilo ve yağ kaybını sağlayabilir. En yaygın uygulanan aktivite yürüyüş iken özellikle obez bireylerde sık görülen dejeneratif artrit gibi komplikasyonlar nedeniyle eklemlere vücut ağırlığının daha az bindiği aktivite türleri (kondüsyon bisikleti, yüzme, su içi egzersiz) tercih edilebilir. Belli kas gruplarını çalıştıran izometrik egzersizin (rezistans tipi egzersiz) ise kilo üzerine etkisi belirgin değildir. Kasları geliştirerek yağsız vücut kitlesinin artmasına ve dolayısı ile istirahat metabolizma hızında artışa yol açar. Aerobik egzersize ek olarak uygulanacak ağırlık çalışmaları kolon kanseri, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı ile ilişkili risk faktörlerini azaltır, osteoporozdan korur, vücut kompozisyonunu iyileştirir ve psikolojik faydalar sağlar (American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc 2002; 34(2):364-380).

Obezite Atlası

Egzersiz Sıklığı ve Süresi

Egzersiz programı:
 Maksimum kalp hızının* %60-70'i hedeflenerek
 haftada 4-5 kez → 20-30 dk veya
 haftada 2-3 kez → 45-60 dk

Fiziksel aktivite:
 Her gün yarım saat orta derecede aktivite
 (en az haftada 2-3 kez → 20 dk)

* { Maksimum Kalp Hızı:
 Nomal kilolularda: $220 - \text{hasta yaşı}$
 Obezlerde: $220 - (0.5 \times \text{hasta yaşı})$ }



NIH "Consensus Conference" 1996

Bir fiziksel aktivite programı planlanırken, hedefe ulaşıldıkça organizmada yeni değişikliklerin oluşabilmesi için aktivite ile oluşturulan stres kademeli olarak artırılmalıdır. Bu artış egzersizin şiddeti, süresi ve sıklığında yapılacak düzenlemeler ile gerçekleştirilir. Bu ayarlamalarda şiddetin artırılması sona saklanmalıdır.

Submaksimal aerobik egzersizin başlangıcında başlıca enerji kaynağı kas glikojeni iken daha sonra kan yoluyla sağlanan glukoz ve SYA ön plana geçer. KC'de glikoneogenez ve glikojenoliz yolu ile glukoz üretimi, hem yağ dokusundan hem de kas içi yağ depolarından lipoliz yolu ile serbest yağ asitleri üretimi artar. Düzenli egzersizler ile egzersiz sırasındaki karbonhidrat oksidasyonu azalmakta, bunun yerini yağ oksidasyonu almaktadır. Yağ oksidasyonundaki bu olumlu etki ise en iyi, yoğunluk olarak maksimal oksijen tüketiminin ($VO_2 \text{ max}$) %60'ından fazla olan, 30 dakikadan uzun süren ve haftada en az 3 kez uygulanan egzersiz programı ile elde edilebilmektedir. Egzersiz yoğunluğu maksimal oksijen alımının ($VO_2 \text{ max}$) yüzdesi olarak belirlenir, ancak pratikte bunu değerlendirmek güç olduğundan kalp hızı bir kriter olarak kullanılır. Egzersizin tüm olumlu etkilerinden faydalanmak için maksimal kalp hızının %60-70'ine ulaşmayı sağlayan bir egzersizin haftada 4-5 kez 20-30 dk veya haftada 2-3 kez 45-60 dk uygulanması önerilir (Slayd). $VO_2 \text{ max}$ 'ın %40-60'ı yoğunluğunda (düşük-orta yoğunlukta) bir egzersizle de yararların birçoğunun elde edilebileceği, ancak insülin duyarlılığında artış gibi metabolik bazı faydaların elde edilebilmesi için daha yoğun egzersiz programları (>%60) gerektiği gösterilmiştir. 5-10 dakikalık ısınma ve soğuma bölümleri, mutlaka eklenmelidir (Paluska S. Clin Fam Pract 2002; 4(2);369).

Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Obezite Atlası

A) Yağ depolanmasını engelleyenler :

- 1- İştah üzerine etkili ajanlar
- 2- Yağ emilimini azaltanlar

B) Yağ kullanımını uyaranlar :

- 1- Termogenezi artırıcılar
- 2- Lipolizi artırıcılar

C) Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar



OBEZİTEDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Obezite sorunu olan hastalar genellikle kilolarının fazla olduğunu kabul ettikleri andan itibaren değişik dönemlerde çeşitli diyetlere ve egzersiz programlarına başvururlar. Ya kendi başlarına ya da bir uzman tarafından önerilen diyetlerle kalıcı başarıyı sağlayamamış olan hastalarda bir ümitsizlik ve motivasyon kaybı mevcuttur. Çoğu bu durumda olan obezite hastalarının, davranış tedavisi yanında gereğinde onlara kilo kaybı mutluluğunu tattırabilecek ve bu yolla motivasyonu artıracak ilaç tedavisi gibi ek bir seçeneğe ihtiyacı vardır. Böyle durumlarda gündeme gelebilecek medikal tedavinin başarılı olabilmesi için ilaçların artıları ve eksileri öneren hekim tarafından iyi bilinmelidir.

Vücutta aşırı yağ depolanması olduğundan obezite tedavisinde kullanılacak ilaçların etkisi ya yağın depolanmasını engellemek ya da yağın kullanımını artırarak depoları eritmek ile olabilmektedir.

Yağın vücutta birikimini azaltacak en önemli faktörlerden birisi kalori alımının, yani besin alımının sınırlandırılması olup, bu yöntemde iştahı kontrol altına almak hedeflidir. Bir diğer önemli yöntem, sistemik dolaşıma geçen yağ miktarını sınırlamaktır.

Yağ depolarını azaltmanın diğer bir yolu termogenez, bazal metabolizma gibi yöntemlerle enerji tüketimini artıran ajanlardır. Bunlar genellikle sempatik sistem aktivasyonu yolu ile etki gösterirler.

İştah Üzerine Etkili Ajanlar

Katekolaminerjik :

Phendimetrazine, Phentermine, Mazindol,
Dietylpropion, Phenylpropanolamine

Serotoninerjik :

Fenfluramine, Deksfenfluramine, Fluoksetin,
Sertralin ve diğer selektif serotonin geri alımını
engelleyenler

Serotoninerjik ve katekolaminerjik :

Sibutramine

Obezitede ilaç tedavisi 1950'li yıllarda Amfetamin ile başlamıştır. Geçmiş dönemlerde iştah üzerine, metabolik hız ve termogenez üzerine etkili olan ajanların büyük kısmı çeşitli olumsuz yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Bugün modern araştırma teknikleri ve kanıt dayalı tıp uygulamaları sayesinde istenen faydaları en az yan etki ile sağlayan ilaçlar geliştirilmektedir.

İştaha etkili (anorektik) ajanlar gıda alımını, iştahı azaltarak veya tokluk hissini artırarak azaltırlar. Bunlar etkileri dolayısı ile 2 gruba ayrılırlar:

1-Katekolaminerjik ajanlar termogenez ve bazal metabolizmayı hızlandırırken hipotalamik stimülasyon yolu ile gıda alımını azaltırlar. Norepinefrin salınımını uyarır veya geri alımını azaltırlar. Geri alımı azaltanlarda daha az olmak üzere benzer yan etki profiline sahiptirler: Santral sinir sistemi stimülasyonu, insomnia, sinirlilik, HT, öfori, ağız kuruluğu, taşikardi ve huzursuzluk. Bu ilaçlar yeterince etkili olmamaları ve yan etkileri nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

2-Serotoninerjik ajanlar ise serotonin salınımını artırır veya geri alımını azaltırlar. Bu yolla tokluk hissini artırarak gıda alımında azalmaya yol açarlar. Selektif serotonin reuptake inhibitörü olan antidepresif ilaçların da içinde bulunduğu bu grubun bilinen yan etkileri ağız kuruluğu, uyku bozukluğu, somnolans, diare, poliüri ve nörotoksisitedir (Weissman NJ. Eng J Med 1998. 339(11): 725-732).

Hem katekolaminerjik hem de serotoninerjik olup etkisini bu nörotransmitterlerin sinaps boşluğundan geri emilimini azaltarak yapan sibutramin kilo verdirici etkisi ve daha dar yan etki profili ile yukarıdaki her iki ilaç grubundan ayrılır. Bugün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Obezite Atlası

Yağ Emilimini Azaltanlar
Orlistat

Termogenezi Artıranlar
Efedrin-Kafein, BRL 26830A, Sibutramine

Yeni Geliştirilmekte Olan İlaçlar
Leptin, NP-Y antagonistleri, Beta-3 Adrenoreseptör Agonistler, GLP-1, DHEA, Enterostatin, Kolesistokinin

Yağ Emilimini azaltan ajanlar, sindirim enzimlerini bloke ederek gastrointestinal sistemden gıdaların Emilimini dolayısı ile kalori alımını azaltırlar. Orlistat gastrointestinal lipazı belli bir oranda inhibe ederek barsakta trigliserid hidrolizini azaltır. Sonuçta yağ Emilimi azalır ve bu kilo vermeye yol açar. Kilo vermek amacı ile dünyada yaygın olarak kullanılan ilacın yan etkileri barsaktan Emilimin azalmasına bağlı gelişebilen gastrointestinal yakınmalarla sınırlıdır.

Giderek yaygınlaşan, yağ yerine alınan katkı maddelerinin kullanımında hedef, yağdaki lezzet ve yenilebilirliği sağlayan kalorisi düşük maddeleri yiyeceklerde kullanarak, kalori alımını azaltmaktır. En popüler olan olestra yağ bazlı bir molekül olup kalori içermez, barsaklardan Emilimi yoktur (Carek & Dickerson. Clin Fam Pract 2002; 4(2):427) Pratikte pek kullanılmayan metil sellüloz, midede hacim artışı yaparak tokluk hissi yaratır. H₂ reseptör antagonisti simetidin ise açlıkta gastrik asit salgısını baskılar. Bu yolla gıda alımını azaltır.

Termogenez artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu veya oksidatif fosforilasyonun artışı sayesinde sağlanabilir. Böylece enerji kullanımı artırılabilir. Efedrin adrenerjik etkili termojenik bir ilaçtır, kafein ise bu etkisini potansiyelize eder. Yan etkileri tremor, baş dönmesi, insomnia ve sersemlik olarak özetlenebilir. Sibutraminin, noradrenalin geri Emilimini azaltarak, termogenezi artırdığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Liu YL ve ark. Eur J Pharmacol 2002; 452:49-56).

Anti-Obezite İlaçların Etki Mekanizması

İlaçlar	Salınımı Stimule Eden İlaçlar			Geri Alım İnhibitörleri			Selektif Lipaz İnhibitorü
	Ser	NA	DA	Ser	NA	DA	
Dexamphetamine		ü	ü				
Phentermine		ü	ü				
Fenfluramine	ü						
Dexfenfluramine	ü						
Fluoxetine				ü			
Sibutramine				ü	ü		
Orlistat							ü

Kilo verdimen amacı ile geliştirilmekte olan preparatlar vardır. Leptin, parenteral kullanılmaktadır ve hem çocuk hem de erişkin obezlerde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Schonfeld Warden N. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44(2):339-61). Beyin omurilik sıvısına kolayca geçebilecek analogları için çalışmalar devam etmektedir. Leptin gibi davranabilecek NPY antagonistleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Beta-3 adreno reseptör kahverengi yağ dokusunda bulunur. Lipoliz ve termogenezi uyarır. Bu reseptörleri uyarıcı ajanlardan obezite tedavisinde beklentiler büyüktür. Kolesistokinin, vagus siniri aracılığı ile gıda alımını azaltır, ancak etkisi çok kısa sürelidir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), insülin sekresyonunu artırıcı, gıda alımını azaltıcı etkisi ile ümit vaat etmektedir.

Bugün kullanılan ve yakın zamanda kullanılmış olan obezite ilaçları incelendiği zaman (Slayd) etki mekanizmaları ile yan etki profillerinin ilişkili olduğu görülür. Dexamphetamine ve phentermine, noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) salınımı stimule ederek noradrenerjik ve dopaminerjik yan etkilere sebep olmaktadır. Serotonin (Ser) salınımını uyarıcı fenfluramine ve dexfenfluramine serotonin reseptörleri ile direkt etkileşmekte olup serotoninerjik yan etkiler yanısıra pulmoner hipertansiyona ve kalp kapak hastalıklarına yol açmışlardır. Serotonin geri alımını engelleyen antidepresif ajan fluoxetine'nin kilo verdirici etkisi kısa süreli olmaktadır. Başlangıçta antidepresif olarak geliştirilen sibutramin ise serotonin ve NA salınımını etkilemeden geri alımını bloke etmekte, serotoninerjik ve adrenerjik yan etkiler daha az olmaktadır. Pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı vakası bildirilmemiştir. İntestinal lipaz inhibitörü olan orlistatin ise yan etkileri barsakta abzorpsiyonun azalmasına bağlı olanlarla sınırlı kalmaktadır (Serter R. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 2000; 13(3): 105-111).

İlaç Tedavisi Sırasında Dikkat Edilecek Hususlar

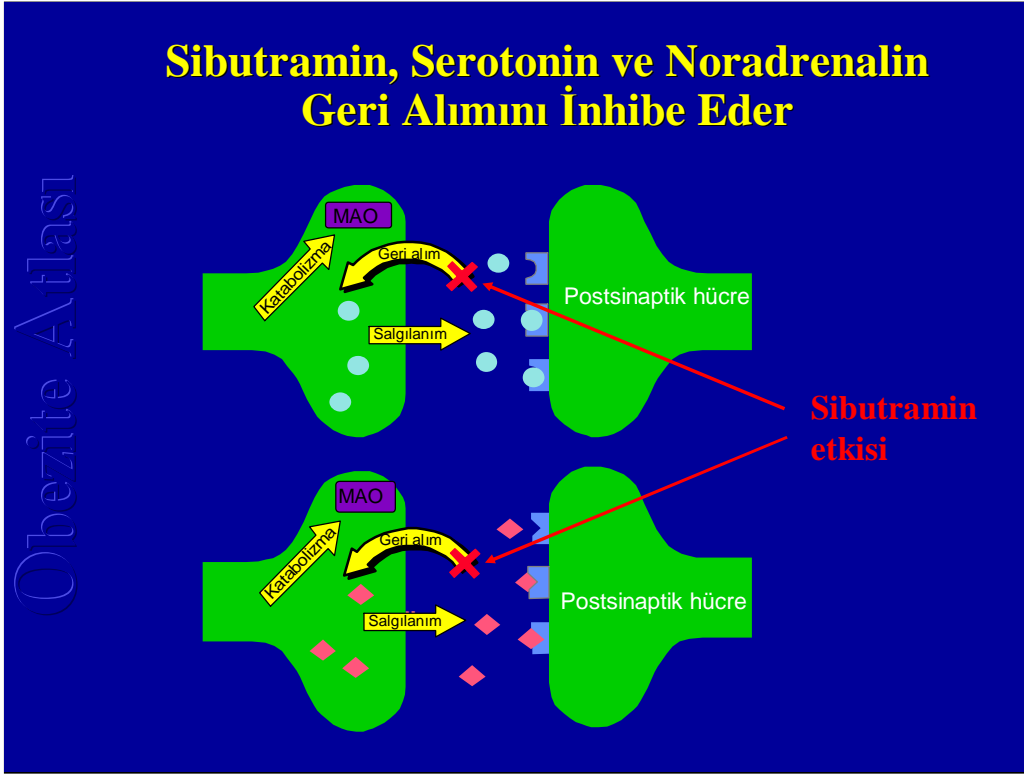
Obezite Atlası

- ◆ Hasta kilo vermeye kararlı mı ?
- ◆ Önceden davranış tedavisi tam anlamıyla uygulanmış mı ?
- ◆ Uygulanmamışsa tedavinin aciliyetini gerektiren risk faktörü var mı ?
- ◆ Hastada ilacın kullanılmasını engelleyebilecek ko-morbidite var mı ?
- ◆ Kullanılmaya başlanan ilaç etkili oluyor mu ?
- ◆ Hasta ilacın yanında diyet+egzersiz programını uyguluyor mu ?
- ◆ İlacın yan etkisi oluyor mu ?
- ◆ Hasta, tedavinin kalıcı olabilmesi için, ilacı kullanırken bir yandan yaşam tarzını değiştiriyor mu ?
- ◆ Hedefe ulaşıldıktan sonra ilaç kesildiği takdirde, kalıcı olacak şekilde yaşam tarzı değişikliği yeterince benimsenmiş mi ?

Obezite tedavisinde ilaç tedavisi, diyet+egzersizi içeren davranış tedavisi ile sonuç alınmadığı zaman eklenir. Daha evvel bu yöntemlerin denenmiş olması ve başarılı olmaması da bir gerektir. İlaça başlanmadan önce hastanın durumu uygun ise 6 ay davranış tedavisi denenmelidir. İlaç tedavisinde elde edilecek faydalar ile ilacın muhtemel yan etkileri karşılaştırılmalı, yan etkileri en az düzeyde tutacak şekilde tedaviye başlanmalıdır. Gerekli olduğunda ilaç tedavisine başlama endikasyonu BKİ'nin 30 kg/m² nin üzerinde olması, veya BKİ'nin 27-30 kg/m² olması ve obezite ilişkili KVH, diyabet, HT, dislipidemi, uyku apnesi gibi bir risk faktörünün eşlik etmesi olarak belirlenmiştir.

İlacın gereksiz kullanımını önlemek için hastanın tedaviye cevabı değerlendirilmeli, ilk 4 haftada 2 kg'dan az kilo verenlerde tedaviye yanıt olasılığının düşüklüğünden dolayı ilaç tedavisi devam ettirilmemelidir (The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000). Tedaviye devam eden hastada tedavinin kalıcılığı yönünden, yaşam tarzı değişikliğinin uygulanması ve benimsenmesi gerekir. Aksi takdirde kalıcı başarı sağlanamayacaktır.

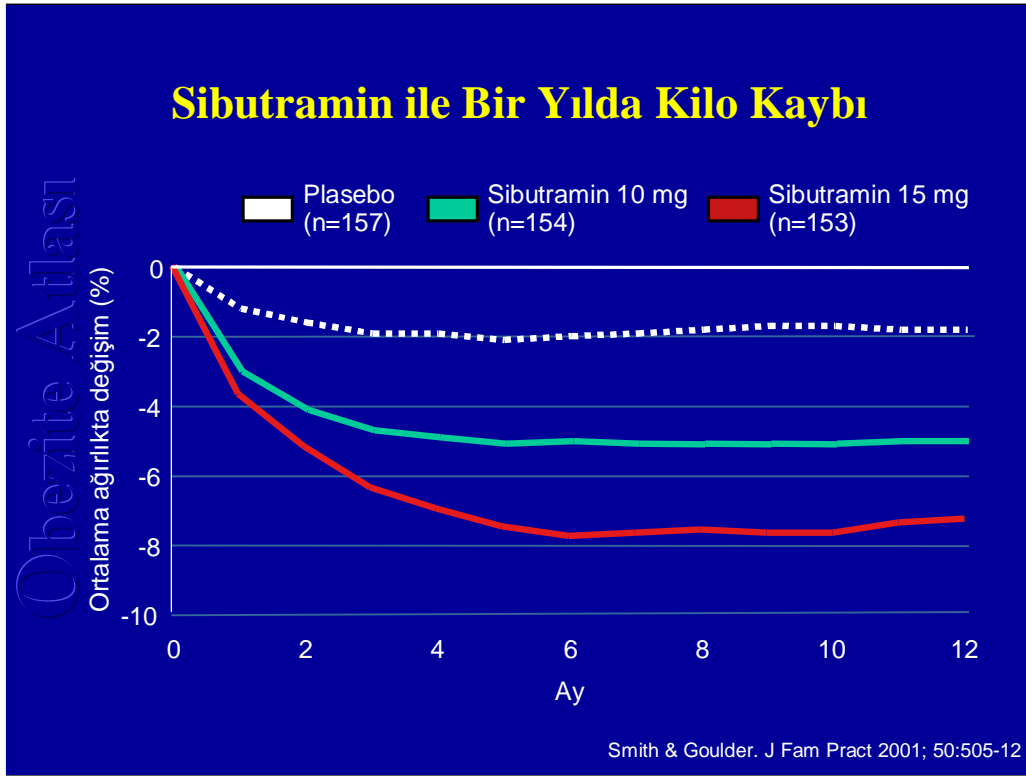
İlaç tedavisi süresince ilaç yan etkisi yönünden takip yapılmalıdır. Bu takipler kullanılan ilacın özelliğine bağlı olup bunlar ilgili bölümlerde tartışılmıştır.



OBEZİTE TEDAVİSİNDE SİBUTRAMİN

Sibutramin selektif serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörü olup sinaps boşluğunda bu iki nörotransmitter düzeylerinin artışına yol açar. Artan serotonin ile tokluk hissini uyarır, diğer yandan artan noradrenalin ile termogeneze artışa ve gıda alımında azalmaya yol açar (Liu YL ve ark. Eur J Pharmacol 2002; 452:49-56). Yapılan çalışmalarda termogenez üzerine olan etkisi ile kilo kaybına bağlı olarak ortaya çıkan 24 saatlik enerji harcanmasındaki azalmayı sınırlandırdığı gösterilmiştir (Hansen DL ve ark. Int J Obes 1999; 23:1016-24). Gastrointestinal sistemden iyi emilir (>85%). KC'den ilk geçişte Sitokrom P 450 3 A 4 enzimi ile büyük oranda metabolize olur ve farmakolojik etkisini gösteren iki metabolitine dönüşür. İdrarda inaktif glukronidler olarak atılır.

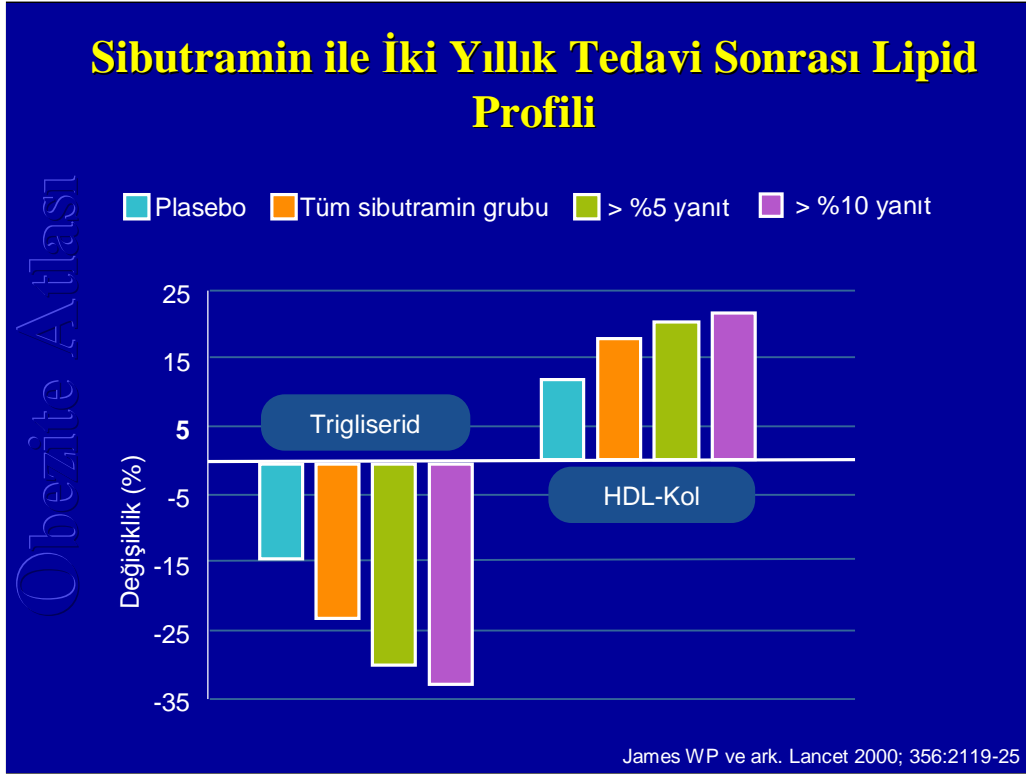
Serotonin stimülatörlerinden farklı olarak serotoninin salınımı üzerine etkisi yoktur ve serotonin reseptörleri ile direkt olarak etkileşmez (Buckett ve ark. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1988; 12:575-584; Curzon ve ark. Trends Pharmacol Sci 1997; 18:21-25). Sinaps boşluğundaki serotonin düzeyleri, serotonin stimülatörü ajanlarla tedavideki düzeylere göre belirgin olarak daha düşük kalmaktadır. Bu sebeple daha önce bazı serotonin salınım stimülatörlerinde rastlanan pulmoner hipertansiyon ve kalp kapakçığı hastalığına rastlanmamıştır (Reeve ve ark. FASEB J. 1998; 12:A989; Rubin LJ. N Engl J Med 1997; 336(2):111-117).



Sibutramin enerji alımında azalma ve enerji tüketiminde artış yoluyla anlamlı kilo kaybına yol açar ve etkisi doza bağlıdır. Günde bir kez sabah alınan 10 veya 15 mg'lık dozları, beraberinde uygulanacak düşük kalorili zayıflama diyeti ile efektif olur. Yapılan çeşitli çalışmalarda bir yıllık kilo kaybı ortalama %6-10 arasında değişmektedir (Slayd).

Sibutramin, tokluk hissini artırarak, gıda alımını azaltır. Böylece tedavideki bireylerin uyguladıkları düşük kalorili diyetle uyumu daha kolaylaşmaktadır. Diğer anorektik ajanlardan farklı olarak yemeğe başlamayı etkilemez, yani iştahı azaltmaz, doyumluk hissini öne alarak alınan gıda miktarını ve öğün sonrası atıştırmayı azaltır (Finer N. Int J Obes 2002; 26(Suppl 4):29-33). Sabah alınan tek doz tüm gün boyunca öğünlerde ve öğün aralarında alınan kalori miktarını plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla düşürmektedir (Chapelot D ve ark. Physiol Behav 2000; 68:299-308).

Sibutramin ile 24 haftada plaseboya göre anlamlı olarak kilo azalması olmaktadır. Başlangıca göre %5 kilo veren hasta oranı plasebo ile %19.5 iken 10 mg sibutramin ile %60, 15 mg sibutramin ile %67.3 olmuştur. Aynı çalışmada %10 oranında kilo veren hasta oranları ise aynı sıra ile %0, %17.2, %34.7 olarak bulunmuştur (Bray GA ve ark. Obes Res 1999; 7:189-98). Sibutramin inilen kiloda kalmayı da sağlamaktadır. STORM çalışmasında ilk 6 ayda kilo veren grup ikiye ayrılmıştır. Takibeden 18 ayda sibutramin olmaksızın diyet+egzersiz verilen grup belirgin geri kilo alırken, sibutramin+diyet+egzersiz verilen grupta bu oran düşük kalmıştır (James WP ve ark. Lancet 2000; 356:2119-25).



Yapılan çalışmalarda sibutramin ile kilo kaybı sonucu lipid profilinde düzelleme olduğu gözlenmiştir. STORM çalışmasında 2 yıl sibutramin kullanan obez hastalar plaseboya göre anlamlı olarak daha çok kilo vermişler, ilk 6 ayda bu kilo verme ile paralel olarak sibutramin grubunda TG, insülin, C-peptid ve ürik asit düzeyleri azalmış, HDL kolesterol düzeyleri 2. yılda artmıştır (Slayd). Bu çalışmada sıkı bir diyet ve egzersiz programı yanısıra ilacı alanların %94'ü 6. ayda %5'den fazla kilo kaybetmişlerdir. Dujovne ve ark. TG'i yüksek, HDL kolesterolü düşük obezlerde 6 ayda 20 mg sibutramin ile kilo veren hastalarda TG'de düşme, HDL düzeylerinde artış tespit etmişlerdir (Dujovne CA ve ark. Am Heart J 2001; 142(3):489-97).

Sibutramin ile yapılan uzun süreli çalışmalar, başlangıç dönemindeki kilo kaybının uzun dönemde tedavinin başarısı için bir gösterge oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Finer N. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 (Suppl 4):S12-S15). İlk 3 ayda 3 kilogramdan az kilo verebilenlerin 1 yıl sonunda kayda değer zayıflama sağlayamadıkları ortaya çıkmıştır. Diğer taraftan ilk 4 haftada 2 kg'dan fazla zayıflayabilen her 4 hastadan üçünün, bir yıl sonunda %5'den fazla zayıfladığı gösterildiğinden bu hastalarda tedaviye devam edilmesi önerilir.

Obezite Atlası	Sibutraminin Yan Etkileri			
	<u>Yan etkiler (%)</u>	<u>Plasebo</u>	<u>10 mg</u>	<u>15 mg</u>
	Ağız kuruluğu	5.5	16.7	25.5
	Anoreksi	12.2	18.7	21.4
	İştah artışı	8.3	16.7	14.3
	Konstipasyon	4.4	10.8	11.7
	Uykusuzluk	5.5	9.4	10.2
	Baş dönmesi	3.3	7.9	8.2
	Gerginlik	5.5	6.4	7.7
	Taşikardi	1.1	4.4	7.7
	Ciltte döküntü	2.2	4.9	7.1
	Bulantı	4.4	3.4	5.1
Hipertansiyon	2.2	4.9	5.1	

Bray G ve ark. Obes Res 1999; 7:189-98

Sibutramin, santral sinir sisteminde sinaps aralığında serotonin ve noradrenalin düzeylerinin artışı ile etki gösterir ve buna bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir. En çok karşılaşılan (>%3) yan etkiler tabloda gösterilmiştir (Slayd). Bunlardan ağız kuruluğu, konstipasyon ve uykusuzluk klinik kullanımda hekime en çok bildirilenlerdir ve yukarıdaki yan etkilerin çoğunluğu ilacı bırakmaya neden olmazlar. Parestezi, hemoroid agrevasyonu, terleme, anksiyete ve baş ağrısı yukarıdakilere ek olarak rastlanabilecek yan etkilerdir. Yukarıdaki çalışmada randomize 148 hasta plasebo, 150 hasta 10 mg ve 152 hasta ise 15 mg sibutramin kullanmışlar ve yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakan hasta sayısı bu gruplarda sırası ile 12 (%8), 13 (%9) ve 17 (%11) olmuştur. Lean ve arkadaşlarının çalışmasında ise yan etkiye bağlı ilacı kesme oranı plasebo grubunda %6.3 iken sibutramin ile %8.9 olmuştur (Lean ME ve ark. Int J Obes.1997; 21(suppl 1):S30-S35). İlacı kesmeye sebep yan etkiler HT (%1.1), uykusuzluk (%0.8), depresyon (%0.6) ve başdönmesi (%0.6) olarak bildirilmiştir. Yan etkiler doza bağımlıdır. Bu sebeple düşük dozla başlama, daha sonra doz artırma veya yan etki ortaya çıktığında 15 mg'dan 10 mg'a düşme gibi yaklaşımlar tolerabiliteyi daha da artırır.

Sinaps boşluklarında artan noradrenalin düzeylerinin kan basıncı ve kalp hızını arttırıcı etkisi olabileceğinden ilaç, kan basıncı yüksek hastalarda kullanılmaz. Kan basıncı anti-hipertansif ilaçlar ile tam kontrol altına alınmış hastalarda düzenli takip ile kullanılabilir. Sibutramin ile nörotoksositeye rastlanmamıştır. Kötüye kullanım potansiyeline dair bir kanıt yoktur (Heal DJ ve ark. Br J Pharmacol 1998; 125(2):301-8).

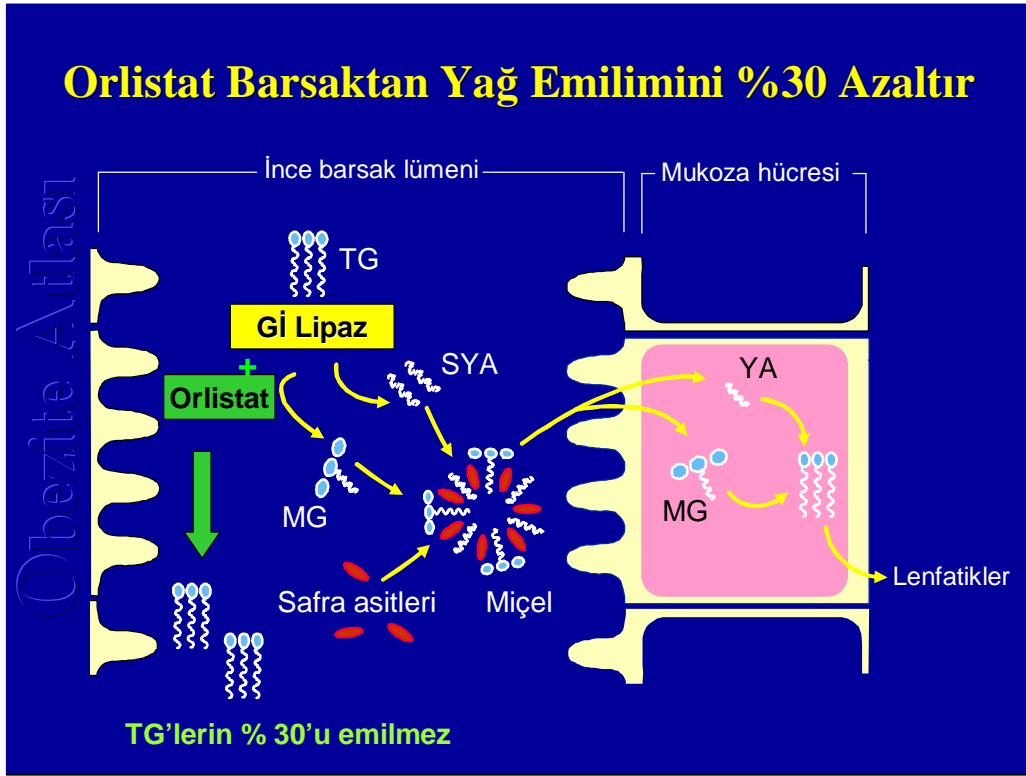
Sibutramin için Kontrendikasyonlar

- ◆ Koroner Kalp Hst.
- ◆ Konj. Kalp Yetmezliği
- ◆ Taşikardi
- ◆ Periferik Arteriyel Okluzif Hst.
- ◆ Aritmi
- ◆ Kontrol altına alınmamış HT
- ◆ Psikiyatrik hastalık; İlaç/alkol bağımlılığı
- ◆ MAO inh. veya santral etkili ajanlarla beraber
- ◆ Serebrovasküler Hst.
- ◆ Hipertiroidizm
- ◆ Feokromositoma
- ◆ Dar açılı glokom
- ◆ Ciddi KC veya böbrek yetmezliği
- ◆ Gebelik/Laktasyon
- ◆ Yaş < 18 (veri yok)

Sibutramine Summary of Product Characteristics (SmPC)

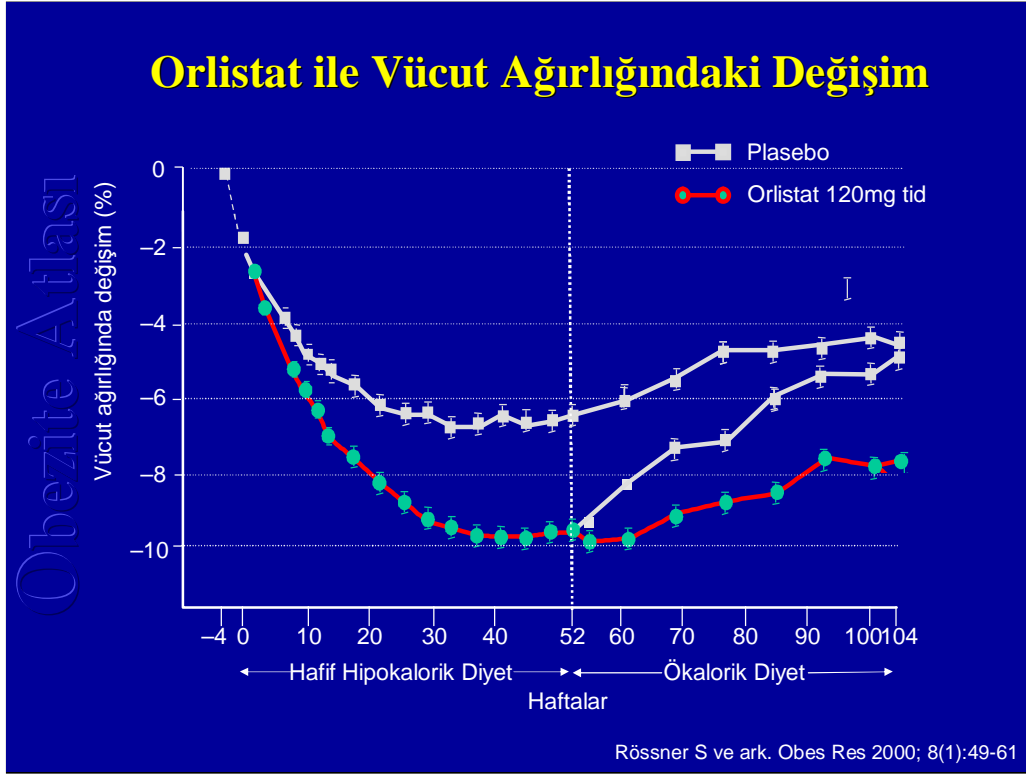
Sibutraminin MAO inhibitörleri ajanlarla ve diğer serotoninerjik ilaçlarla (SSRI, trisiklik antidepresanlar) beraber kullanımı farmakodinamik etkileşim nedeniyle kontrendikedir . Serotoninerjik ajanlar, eritromisin ve ketokonazol ile KC'de sitokrom P450 enzimi üzerinden farmakokinetik etkileşime girer. Hipertiroidizm ve feokromositoma gibi sempatik aktivitenin arttığı hastalıklarda kullanılmamalıdır. Gebelik ve laktasyonla ilgili elde veri olmadığından bu dönemlerde önerilmez. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Yaşlılarda güvenle kullanılabilceği rapor edilmiştir (Hind ve ark. Eur J Clin Pharmacol 1999; 54(11):847-9). Aktif iskemik kalp hastalığı veya aritmileri olan bireylerde tabloda bozulmaya neden olabileceği için uzak durulmalıdır. İlacı kullanırken kan basıncı ve nabız ilk 3 ay 2 haftada bir, 4-6. aylarda ayda bir, daha sonra 3 ayda bir düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Bu takiplerde iki kez nabızda 10 atım/dk veya kan basınçlarında 10 mmHg artış görülen bireylerde ilaç bırakılmalıdır. Daha önce tedavi ile regüle olanlarda kan basıncı 145/90 mmHg'ı geçiyorsa yine tedavi bırakılmalıdır.

Sibutramin, nutrisyonel obezitesi olan bireylerde non-medikal tedaviye cevap alamıyorsa yani diyet + egzersiz ile 3 ayda %5 kilo kaybedilememişse tedaviye 10 mg olarak eklenmelidir. 4 haftada 2 kg'dan az kilo verenlerde doz 15 mg'a çıkarılır. Bu doz ile 4 haftada 2 kg verilememişse tedaviye yanıt alınmadığı kabul edilir ve ilaç kesilir. Fayda gören hastalarda tedavi bir yıllık süreye kadar çıkılabilir. 3 ayda başlangıç ağırlığının %5'ini veremeyen bireylerde veya 3 kilo geri alan bireylerde tedavi başarısız olarak kabul edilmeli ve ilaç kesilmelidir.



OBEZİTE TEDAVİSİNDE ORLİSTAT

Orlistat, streptomyces toxytricini'nin doğal bir ürünü olan lipstatinin lipofilik hidrojenize derivativesidir. Gastrointestinal lipaz enzimi barsakta trigliseridleri (TG) monogliserid ve serbest yağ asitlerine indirgeyerek bunların safra asitleri ile miçeller oluşturmasını sağlar. SYA, bu miçellerle barsak mukoza hücresine girer, burada tekrar TG'ler haline sentezlenir ve şilomikronlar yolu ile lenfatiklere ve oradan da dolaşıma katılırlar. Orlistat barsak lümeninde gastrik ve pankreatik lipaza irreverzible bağlanır ve bu yolla lümendeki TG'lerin %30'unun SYA ve monogliseridlere (MG) ayrılmasını engeller, böylece ağızdan alınan yağın belli bir oranda barsaklardan emilimini bloke eder. Emilemeyen yağ, gaita ile vücuttan atılır. Kolesterolün çözünürlüğü safra tuzu solüsyonlarında düşük olup SYA ve monogliserid miktarı ile orantılı olarak artar. Orlistat ile barsaktaki SYA ve monogliserid miktarının azalması kolesterolün çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak emilimini azaltır. İlacın lipazı %30 oranında bloke edici etkisi doza bağımlı değildir ve dozun artırılması ile bu oran değişmez. Bu ise vücudun temel ihtiyaçlarından birisi olan esansiyel yağın belli bir miktarda alımına izin verir. İlaç günde 3 kez ana öğünlerde ilk lokma ile beraber 120 mg olarak alınır ve barsaklardaki etkisi genellikle 2 saat ile sınırlıdır. O öğün ile alınan yağın emilimini bloke eder ve diğer öğünleri etkilemez. Sistemik emiliminin olmadığı varsayılır ve bu sebeple sistemik lipazı etkilememektedir.

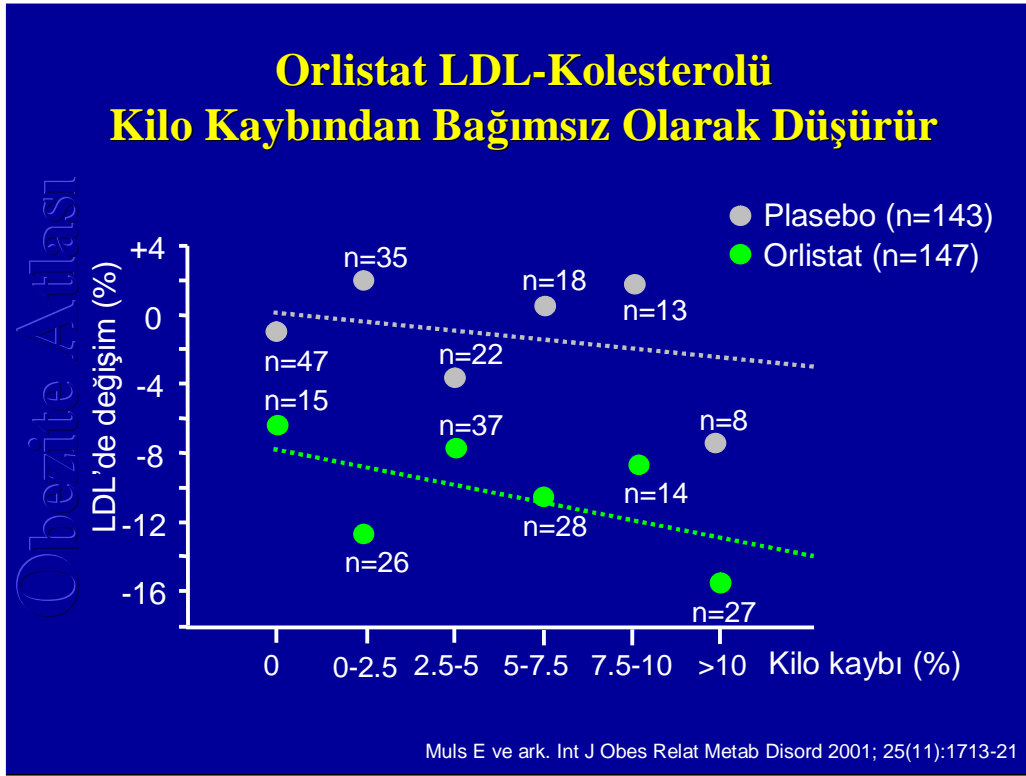


Orlistatin optimal etkisini gösterebilmesi için %30'un altında yağ içeren ılımlı hipokalorik diyet ile (günlük kalori ihtiyacından 600-1000 kkal çıkarılan bakınız) beraber uygulanması önerilir. Günlük yağ alımı üç ana öğüne dengeli dağıtılmalıdır. Yapılan çalışmalar bu diyetle beraber uygulanan ilacın plaseboda farklı olarak bir yılda ortalama %8-10 kilo kaybına yol açtığını göstermektedir. İlacın devamı kilo geri alımını da yüksek oranda engellemektedir (Slyd). Plasebo ile %50 olan kilo geri alım oranı orlistat ile %20'de kalmıştır. Bir yılın sonunda %5 kilo veren hasta oranı plasebo ile %49, orlistat ile %68.5, %10 kilo veren hasta oranları ise aynı sıra ile %17.6 ve %38.8 olmuştur (Sjöström L ve ark. Lancet 1998, 352:167-172).

"UK Multimorbidity Study"de obezite ve eşlik eden hastalığı olanlarda (%17 glukoz intoleransı, %43 HT, %72 hiperkol.) yapılan çalışmada bir yılın sonunda plasebo ile %2.3 zayıflama sağlanırken, orlistat ile bu kayıp %5.8 olmuştur. Kan şekeri, KB, kolesterol ve bel çevresi gibi KV risk faktörlerinde belirgin iyileşme bildirilmiştir (Broom I ve ark. Int J Clin Pract 2002; 56(7):494-9).

Orlistat tedavisi ile ilk 12 haftada %5'den fazla kilo verenlerin 1 yıl sonunda %14.5 oranında zayıfladıkları, buna karşın 12 haftada %5'den az kilo verenlerde bu oranın %6'da kaldığı görülmüştür (Rissanen A. Int J Obes 1999; 23 (Suppl 5): 577).

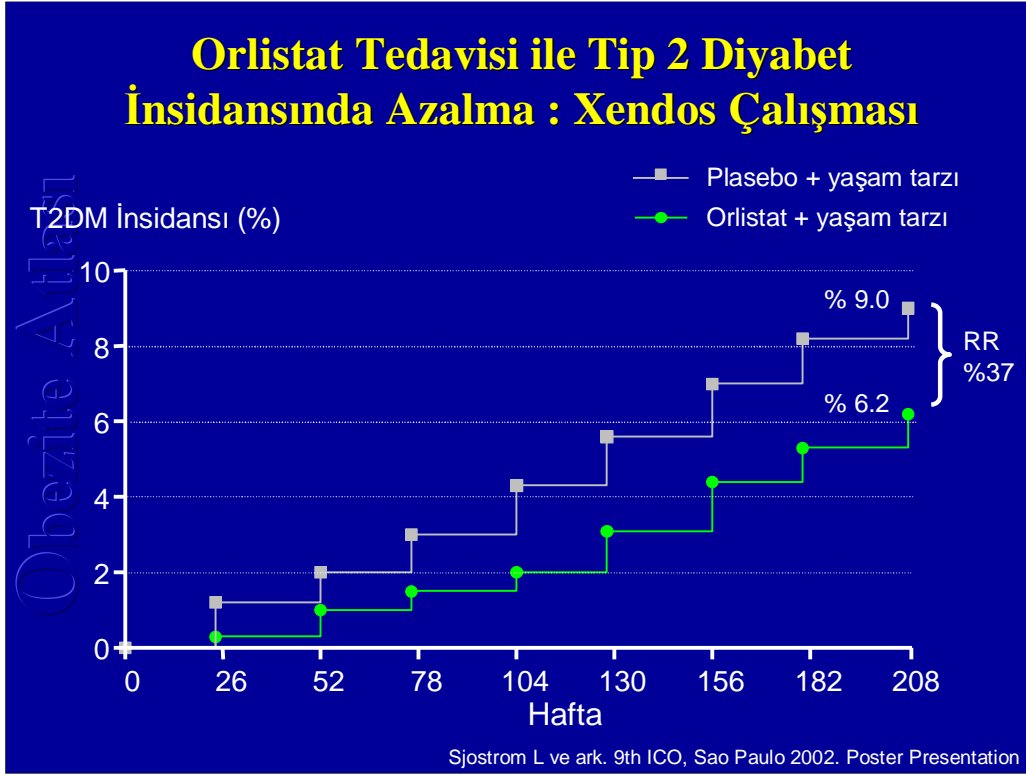
Çin'de yapılan bir çalışmada, 6 ay beraberinde hipokalorik diyet verilmeden orlistat kullanan diyabetik ve non-diyabetik obez hastalarda vücut ağırlığında, bel çevresinde, vücut yağ oranında, kan basıncında, kan şekerinde, lipid ve albuminüri düzeylerinde, ve insülin duyarlılığında anlamlı düzelmeye tespit edilmiştir (Tong PCY ve ark. Arch Intern Med 2002;162:2428-2435).



Barsaktan yağ alımını azaltarak etki etmesi nedeniyle orlistatın lipid tablosunu düzeltici etkisi de vardır. Çalışmalarda Total-kol, LDL-kol ve TG düzeylerini düşürdüğü ve bu yolla total-Kol/HDL-Kol risk oranını azalttığı, insülin rezistansının bir göstergesi olan açlık insülin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Sjöström L ve ark. Lancet 1998 352;167-172, Micic D ve ark. Med Pregl 1999; 52(9-10):323-33).

Muls ve arkadaşları yaptıkları çalışmada orlistatın lipid düşürücü etkisinin kilo vermeden bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Orlistat ve plasebo kullanan hasta gruplarında 24. hafta sonunda aynı oranda kilo veren hastalar karşılaştırıldığında kolesterol değerlerinin orlistat grubunda daha düşük olduğu görülmektedir (Slayd). Diğer komorbiditelerle (HT, tip 2 diyabet, hiperlipidemi) beraber olan obezitede ilacın lipid tablosunda, kan basıncında ve kan şekeri regülasyonunda düzeltici rol oynadığı gösterilmiştir (Davidson MH ve ark. JAMA 1999; 281:235-42; Lindgärde F, J Intern Med. 2000; 248:1-10). Yine yapılan çalışmalarda orlistat ile kilo kaybının, glukoz intoleransının gelişimini ve diyabete ilerleyişini azalttığı ortaya konmuştur (bak s125 ve Heymsfield S ve ark. Arch Intern Med 2000; 160:1321-6).

Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında; 1 yıl sonrasında orlistat ile zayıflayan bireylerde T. kolesterol, LDL kol, TG, Lp(a), AKŞ ve açlık insülin düzeylerinde belirgin düzelme tespit edilmiştir (Rössner S ve ark. Obes Res 2000; 8:49-61). Başka çalışmalarda orlistat ile kilo kaybı sonucunda hem sistolik hem de diastolik kan basıncında anlamlı düşme sağlanabildiği gösterilmiştir (Zavoral J. J Hypertension 1998; 16: 2013-7; Pataky Z. Int J Obes 1999; 23:175). Kardiyovasküler risk faktörlerindeki bu iyileşme, obezitede morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemlidir.



Bugün bilimsel çalışmaların odaklandığı hedefler arasında diyabet gelişiminin engellenmesi önemli yer tutar. Akarbozun (Chiasson J-L ve ark. Lancet 2002; 359:2072-77), "HOPE" çalışmasında ACE inhibitörü ramiprilin (Gerstein HC ve ark. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18(Suppl 3):S82-5); "LIFE" çalışmasında AT-1 reseptör blokörü losartanın (Lindholm LH ve ark. Lancet 2002; 359:1004-10), tek başına yaşam tarzı değişikliğinin ve metforminin tip 2 diyabet ortaya çıkış oranını azaltabildiği gösterilmiştir (bak s77). Bu verilere son olarak anti-obezite ilacı orlistat eklenmiştir.

Bugüne kadar anti-obezite ilaçlar ile yapılan en kapsamlı ve uzun çalışma olan XENDOS çalışmasında 3304 hastanın 4 yıl süre ile takibi sonucunda orlistat + yaşam tarzı değişikliğinin, plasebo + yaşam tarzı değişikliğine göre tip 2 diyabet ortaya çıkış insidansını belirgin olarak daha fazla azalttığı görülmüştür. Hastalar orlistat ile ortalama 1. yılın sonunda 11 kg (plasebo ile 7.5 kg), 4.yılın sonunda ise toplam 7 kg (plasebo ile 4 kg) zayıflayarak plaseboya göre %37 daha az diyabet geliştirmişlerdir (Slayd). 4. Yılda plasebo ile SKB 3.4, DKB 1.9 mmHg düşerken orlistat ile SKB 4.9, DKB ise 2.6 mmHg düşmüştür. LDL kolesterol düzeyleri plasebo ile %5 azalırken orlistat tedavisinde bu azalma %13 olmuştur. İlacın uzun süreli kullanımında önceden bilinen yan etkilere ek bir yan etki ortaya çıkmamıştır.

Orlistatın Yan Etkileri

	Plasebo (n=340)		Orlistat (n=343)	
	İnsidans (%)	Çalışmadan Çıkarılan (%)	İnsidans (%)	Çalışmadan Çıkarılan (%)
Yağlı dışkı	5.0	0.3	30.9	0.3
Defekasyon sıklığında artış	7.4	0	20.4	0.3
Yağlı lekelenme	1.2	0	17.5	1.2
Ani dışkılama gereksinimi	3.5	0	9.6	0.0
Gaz çıkarma	2.6	0	7.0	0.0
Dışkı kaçırma	0.0	0	7.0	1.5
Gazla birlikte sızıntı	0.0	0	7.0	0.0
Akışkan dışkılama	0.6	0	6.4	0.0
Sulu dışkı	11.8	0	14.9	0.3

Sjöström L ve ark. Lancet 1998; 352:167-172

Belli oranda yağın emilmeden gaita ile atılmasını sağlayan orlistatın kullanımı sırasında, buna bağlı olarak büyük kısmı geçici olan, bazı olumsuz etkiler ortaya çıkabilmektedir. Sistemik emilimin olmaması nedeniyle yan etkiler gastrointestinal sistemle sınırlıdır (Slayd) ve bu olumsuzluklar birçok hastada diyetteki yağın %30'un altına çekilmesi ile ortadan kalkabilmektedir. Yağlı dışkı ve bu dışkının kaçırılması gibi istenmeyen durumlarla karşılaşmamak için hastalar diyetleri konusunda uyarılmalı, ilk doz akşam veya hafta sonu gibi sosyal yönden problem yaratmayacak öğünlerle verilmelidir. Öğünle aldıkları yağın artması durumunda bu tür durumlarla karşılaşabilecekleri açıklanmalıdır. Bu uyarıların hastaların diyetlerine daha dikkat etmeleri gibi yararlı sonuçları da vardır.

Yapılan çalışmalar, yağla emilen vitaminlerin (A, D, E, β -karoten) serum düzeylerinin orlistat tedavisi ile düşebileceğini, ancak bu düşmenin genellikle referans sınırların altına inemediğini göstermiştir. Hollander ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıl sonunda vit D desteği orlistat grubunda %17, plaseboda %7, vit E her iki grupta %1, B-karoten ise orlistat grubunda %9 gerekli olmuştur (Hollander PA ve ark. Diabetes Care 1998; 21:1288-94). Düşük olan ihtimale karşın multi-vitamin desteği verilebilir. Vitaminler orlistatın alımını takibeden 2 saat içerisinde alınmamalı, tercihan gece yatarken alınmalıdır (The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000).

Orlistat siklosporin dışında herhangi bir ilaç ile etkileşmemektedir. İlacın etkisinin 2 saat kadar sürdüğü göz önüne alındığında oluşabilecek hızlı bir gastrointestinal pasajdan diğer ilaçları korumak için diğer ilaçların bu süre dışında uygulanması önerilir. Kronik malabsorbsiyon sendromu ve kolestaz durumlarında kullanılmamalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı ile ilgili veri olmadığından kullanılmalrı önerilmez.

Obezitede Cerrahi Tedavi

Obezite Atlası

1- Gastrointestinal sisteme yönelik
(Bariyatrik cerrahi)

2- Rekonstrüktif:

Liposuction

Lipectomy

OBEZİTEDE CERRAHİ TEDAVİ

Obezitede cerrahi yaklaşım, temelde ikiye ayrılır. Gıda yolu ile alınan kalorinin azaltılmasına yönelik bariyatrik cerrahide hedef, gıdaların gastrointestinal sistemde emilimlerini azaltmaktır. Bu obezitenin patogeneze yönelik bir tedavi şeklidir, ancak kür demek değildir. Hedef bireyi zayıflatmak ve yeniden kilo almasını engellemektir. Hastalar genelde fazla kilolarının %40-75'ini veya buna karşılık olan mevcut ağırlıklarının %30-40'ını verirler. Burada önemli olan bu zayıflamanın kalıcı olmasıdır. Cerrahi tedavide başarı 5 yıl sonunda fazla kiloların %50'sinin hala verilmiş olması ile tanımlanır (Choban PS ve ark. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002; 69(11):897-903). Ancak cerrahi tedavide kilo kaybı kadar önemli olan bir nokta da obezitenin yol açtığı sağlık problemlerindeki olumlu gelişmelerdir. Tip 2 diyabette regülasyonun düzelmesi, hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında belirgin düşme, lipid profilinde düzelme, kalp büyüklüğünde azalma, uyku apnesinde belirgin azalma, yaşam kalitesinde önemli düzelme, kısacası kilo verme ile elde edilebilecek faydaların verilen kilonun fazlalığı nedeniyle hemen hepsi dramatik olarak elde edilebilmektedir.

Rekonstrüktif cerrahide ise vücudun çeşitli bölgelerinde lokalize olmuş mevcut yağ dokuları uzaklaştırılır. Bu tedavi estetik ağırlıklıdır ve eğer hasta obezite tedavisinin gereklerini (kalori alımının kısıtlanması + egzersiz) yerine getirmiyorsa, yağ birikimi tekrarlayacaktır.

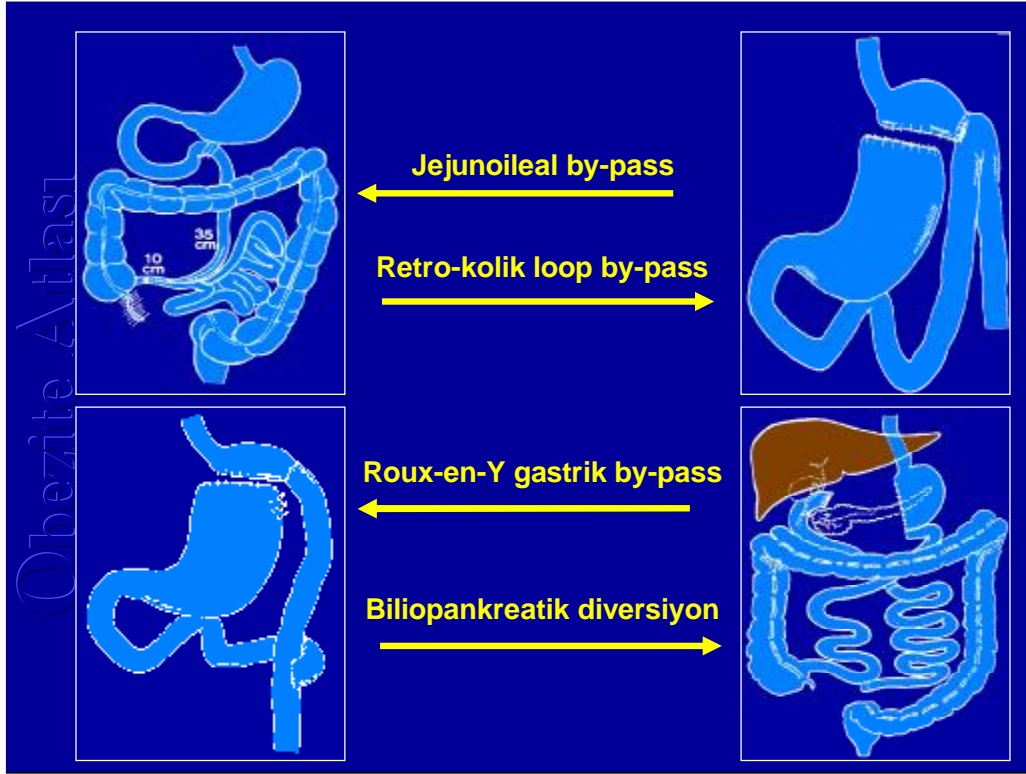
Obez hastalarda Cerrahiye Uygunluk Kriterleri

Obezite Atlası

- ◆ Hastanın uyumlu olması (Psikiyatrik olarak normal)
- ◆ BKİ > 40 kg/m² (Morbid obezite)
- ◆ BKİ > 35 kg/m² ve obezite komplikasyonları bulunması
- ◆ Uzun süreli tedaviye rağmen kilo verememiş olması
- ◆ Kabul edilebilir operatif risk

Komorbiditenin azaltılması, yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılması, hep birlikte anti-obezite cerrahisinin amacı olmalıdır.

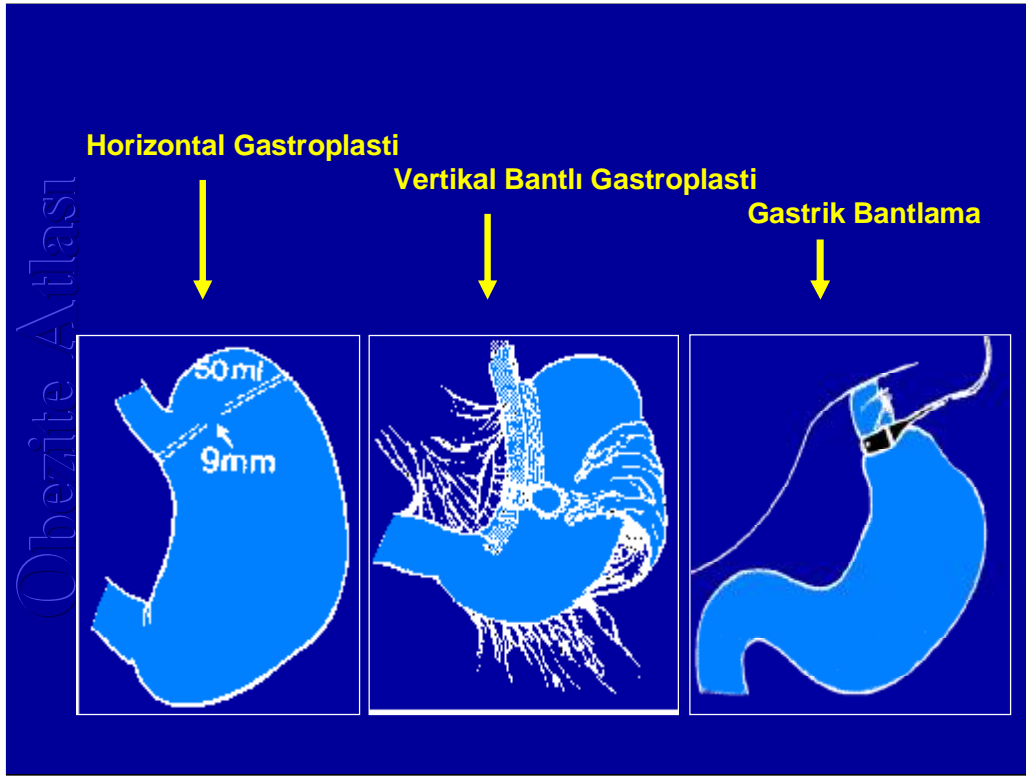
Obezite cerrahisinde hastaların operasyonu tolere etmeleri için hazırlanmaları çok önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanın çok iyi seçilmesi, psikiyatrik yönden sorunlarının olmaması ve psikolojik yönden daha az gıda ile hayatının kalan dönemini geçirmeye hazır olması gerekir. Her hasta operasyon öncesi mutlaka deneyimli bir uzman ile psikolojik bir hazırlık döneminden geçmelidir. Özellikle mide küçültücü operasyonlarda bulimia veya anorexia nervosa gibi yeme bozuklukları alevlenir. Bu sebeple bu hastalıklar bir kontrendikasyon teşkil etmektedir. Bariyatrik operasyonlar diğer konvansiyonel tedavilerden fayda görmemiş, komplikasyonları nedeniyle zayıflamanın özellikle önem arz ettiği morbid obez (BKİ >40 kg/m²) vakalar için uygundur. Operasyona girecek bireyin cerrahi müdahale için kabul edilebilecek makul sınırlardaki risk grubu içerisinde olması önemli bir başka noktadır. Bu tür yaklaşımlar bu konuyla sürekli ilgilenen merkezlerdeki deneyimli hekimler tarafından daha kolay ve doğru olarak gerçekleştirilir (Choban PS ve ark. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002; 69(11):897-903). Gebelikler, postoperatif kilonun stabilizeceği 18-24. aylara kadar önlenmelidir.



Mide ve barsağı içeren komplike by-pass operasyonları uzun zamandır başka türlü zayıflatılamamış morbid obezite vakalarında uygulanmaktadır. Uygulanan yöntemler kısıtlayıcı ve malabsorbsiyon yapıcı olmak üzere iki temel gruba ayrılabilir. Kısıtlayıcı yöntemde mide hacmi küçültülerek daha az gıda ile doyma gerçekleştirilir. Bu yöntemde alınan gıdanın hepsi emilir. Diğer yöntemde barsaklarda gerçekleştirilen besin absorpsiyon miktarı barsaklara uygulanan cerrahi çıkarma veya by-pass yöntemleri ile azaltılır. Roux-en-Y gastrik by-pass'da olduğu gibi her iki yöntemin birlikte uygulandığı prosedürler çoğunluktadır (Choban PS ve ark. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002. 69(11):897-903).

Yara yeri problemleri, gastrojejunostomi kaçaqları, venöz tromboembolizm ve ölüm en önemli komplikasyonlar olup, tecrübeli ekiplerle %1'in altındadır. Postoperatif hasta, cerrahiyi uygulayan ekip tarafından ömür boyu izlenmeli, bu takip hastanın primer doktoru ile yakın temas şeklinde sürdürülmelidir.

Protein-kalori malnutrisyonu, diyare, flatulans, vitamin emilim eksikliği ve bakteri kolonizasyonu malabsorptif tip operasyonlarda genellikle karşılaşılan problemlerdir. Demir, folat ve vitamin B12 içeren vitamin desteği mide restrüksiyonlarında mutlaka uygulanmalıdır. Zorlukları ve yol açabildikleri komplikasyonlar nedeniyle bu tip komplike operasyonlar giderek yerlerini daha az invazif, daha az komplikasyonları olan ve laparoskopik uygulanabilen mide küçültme ameliyatlarına bırakmaktadır.



Morbid obez hastaların hemodinamik ve pulmoner rezervlerinin normal kilolu akranlarına göre daha azalmış olduğu, bu sebeple travmaya daha az dayanıklı olup daha yüksek operatif riske sahip oldukları kabul edilir. Gastroplasti operasyonları daha az komplike, kolay uygulanabilir olmaları ve son yıllarda laparoskopik uygulanabilmeleri nedeniyle tercih edilmektedir. Özellikle silikon bantla yapılan gastrik bantlama yöntemi, laparoskopik uygulanabilmesi, ayarlanabilir (geçen gıda miktarı lümen genişliği değiştirilerek ayarlanabilir) ve reverzible (bantın tekrar çıkarılabilmesi) olması nedeniyle son yıllarda en çok uygulanan yöntem olmuştur. Daha kısa süren nekahat dönemleri ve postoperatif rehabilitasyon dönemleri nedeniyle, gastrik minimal invazif teknikler, cerrahi yöntemlerin daha sık uygulanmasını sağlamıştır (O'Brien PE ve ark. Br J Surg 1999; 85:113-118). Midede şişirilen balonlar da bariyer oluşturarak non-invazif bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

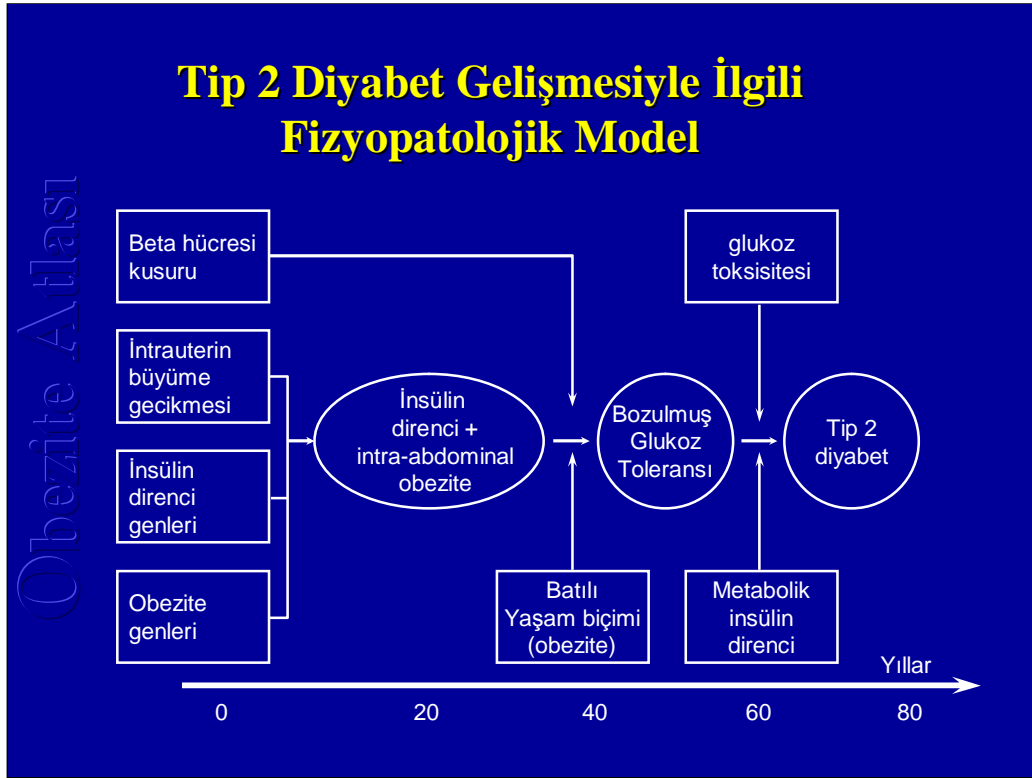
Tip 2 Diyabette Obezite Tedavisi ile Elde Edilecek Faydalar

- ◆ Azalmış hepatik glukoz sentezi
- ◆ Azalmış hiperglisemi
- ◆ Daha az insülin sekresyonu
- ◆ Artan insülin duyarlılığı
- ◆ Azalan lipid seviyeleri
- ◆ Azalan kan basıncı
- ◆ Azalan tromboz riski

Tip 2 Diyabette Obezite Tedavisi

Etkili kilo tedavisi, tip 2 diyabet tedavisinin ilk basamağıdır. Tip 2 diyabetli hastaların %80-90'ı obezdir ve obezite, tip 2 diyabet için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (Kumanyika S ve ark. Int J Obes 2002; 26:425-36). Bugün tip 2 diyabette mortalitenin en önemli sebebinin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilindiğinden diyabet tedavisi sadece kan şekeri regülasyonu ile sınırlı kalmamaktadır. Kan şekeri regülasyonu ile beraber non-glisemik kardiyovasküler risk faktörleri de tedavi edilmektedir. Kilo düzenlemesi diyabetten korunmada, diyabetli hastalarda kalan yaşamın uzamasında ve klinik tedavinin başarısında önemli rol oynamaktadır. Kilo verme ile diyabetin hem patogenezinde hem de komplikasyonlarında çok önemli faydalar elde edilmektedir (Slayd). Yeri geldiğinde bu faydaların elde edilmesinde anti-obezite ilaçlara da büyük iş düşmektedir.

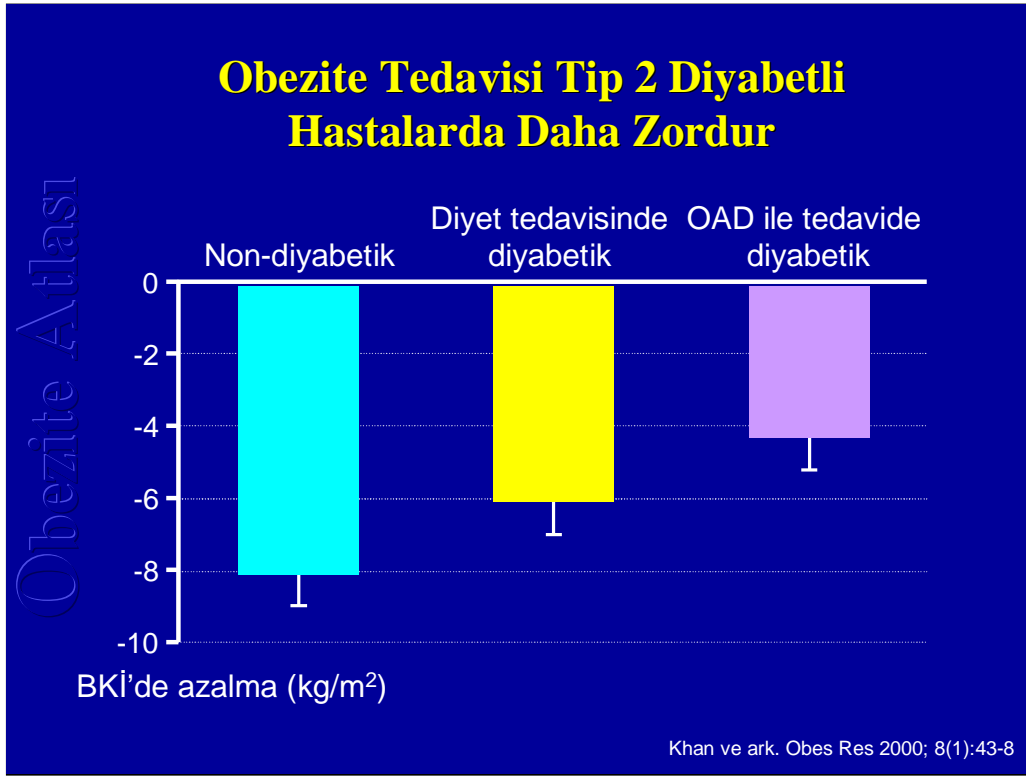
%5-10 Kadar kilo kaybı ile dahi glisemik kontrolde düzelme, OAD ve insülin dozlarında ihtiyaç azalması, dislipidemide ve kan basıncı regülasyonunda düzelme, diyabete bağlı mortalitede azalma görülmektedir. Kilo kaybı ile, plazma SYA'leri ve lipid oksidasyonu azalır, bu da glukoz depolanmasını ve alımını normale döndürür. Glukozun gerek kas ve gerekse yağ dokusuna alınması düzelir. İnsülinin reseptörlerine bağlanması ve glukozun kas dokusu içine taşınması kolaylaşır. Bu değişiklikler insülin rezistansındaki iyileşmenin bir ifadesidir.



Tip 2 diyabetin gelişiminde insülin direnci ve beta hücre kusuru temel faktör olarak beraber rol oynar. Genetik zeminden gelip çevresel faktörlerle belirginleşen insülin direnci eğer iyi pankreas beta hücre fonksiyonları ile kompanse edilebilirse diyabet gelişmez. Hiperinsülinemik normoglisemik bireyler olarak kalırlar. Beta hücresi insülin sekresyonunu artırarak insülin direncine bağlı hiperglisemiyi düzeltemez ise ortaya glukoz intoleransı ve takiben diyabet çıkar. Pankreasdaki bu yetersizlik, genetik altyapı ile ilişkilidir. Obezite hem genetik zeminde, hem de çevresel faktörler arasında yer alarak insülin direncinin gelişiminde rol oynar (Slayd).

Koruyucu hekimlikte bugün tip 2 diyabette, primer korunma ile diyabet gelişiminin engellenmesi, sekonder korunma ile diyabetik hastada komplikasyonların engellenmesi, tersiyer korunma ile komplikasyonlu hastada tedavi anlayışı kabul görmektedir.

Obezitenin tedavisi ile tip 2 diyabetin engellenebileceği, en azından geciktirilebileceği bilinmektedir. Son yıllarda diyabetin önlenmesi konusunda bazı ilaç grupları ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Çalışmalarda ACE inhibitörleri veya AT-1 reseptör blokerleri ile RAS blokajının tip 2 diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir. RAS blokajının adiposit differansiyasyonunu artırarak lipidlerin kas, KC, pankreas gibi ektopik birikimini engelliyebileceği ve bu yolla insülin direnci gelişimini düzeltebileceği öne sürülmüştür. AT-II'nin, adipojenik differansiyasyonu AT-1 reseptörleri yolu ile inhibe ettiği ve yağ dokusunda AT-II'nin formasyonu ile insülin duyarlılığı arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (Sharma AM ve ark. Hypertension 2002; 40(5):609-11) .

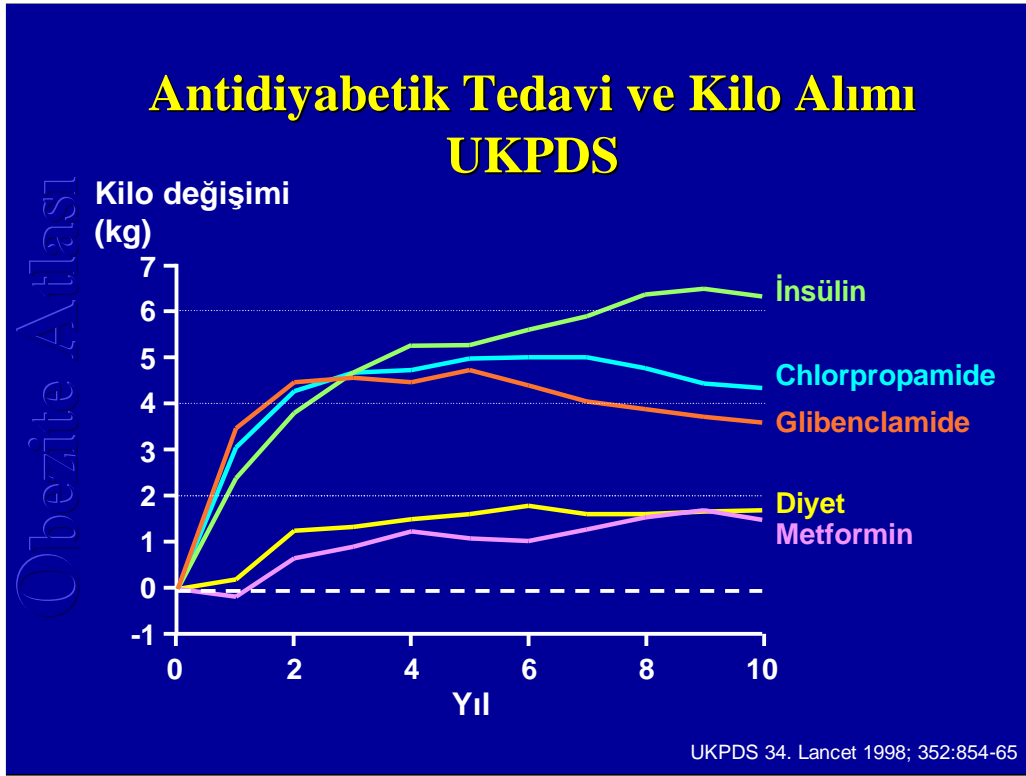


Tip 2 diyabette kilo verme tedavide önemli bir problem teşkil eder. Tip 2 diyabetin doğal seyirinde kilo alma vardır. Ayrıca insülin ve OAD'lerin büyük kısmı uzun vadede kilo alımına ve KVH risk faktörlerinde istenmeyen etkilere yol açabilmektedir.

Bütün bunların sonucunda diyabetli hastada tek başına diyet ve egzersizle kilo kaybında hedefe ulaşmak ve inilen kiloyu korumak çok daha güçtür. Tip 2 diyabetli obez hastalar diyabeti olmayanlara göre daha az kilo verirler (Slayd). Bunun temel sebepleri bu hastaların yaşlı olmaları ve eşlik eden ko-morbiditelerin kilo vermeye karşı direnci artırmasıdır. Bu tip hastalarda uygulanan çoklu ilaç tedavileri ve dikkatlerin kilo vermeden çok kan şekeri regülasyonuna çevrilmesi de önemli etkenlerdendir. İnsülin ve sulfonilüre grubu ilaçların yol açtıkları kilo alımı da obezite tedavisinde başarıyı sınırlamaktadır.

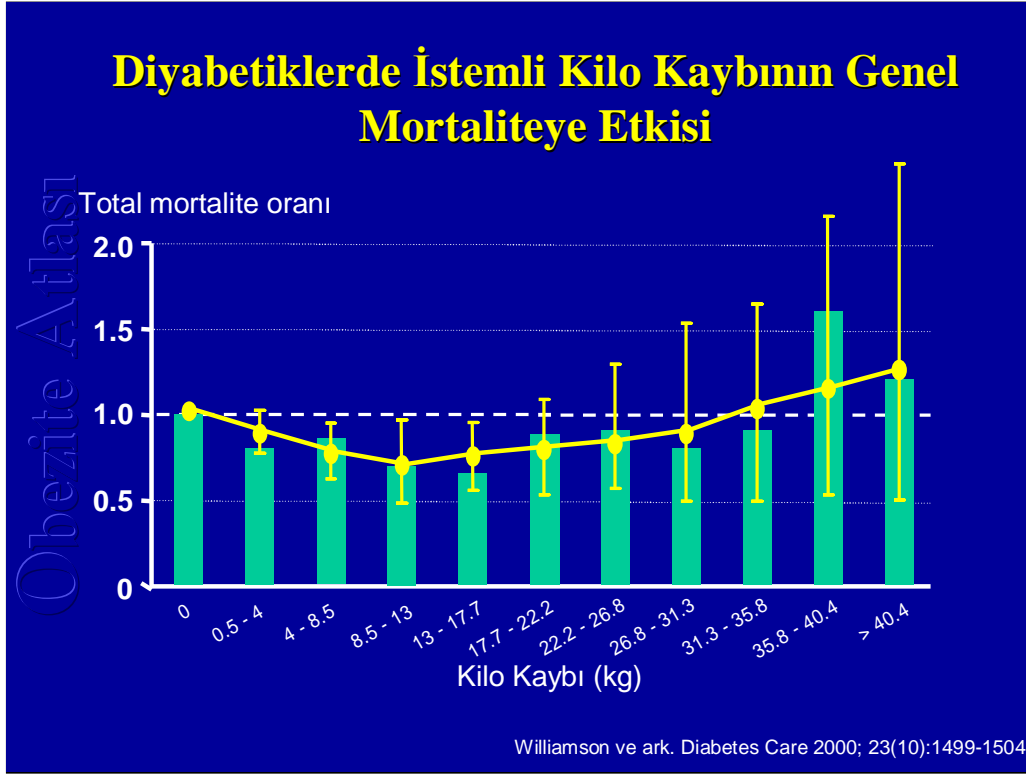
Diyabetik obezler ve bunların non-diyabetik obez eşleri ile yapılan bir çalışmada, aynı davranış ve diyet tedavisi ile verilen kilonun, non-diyabetik eşlerde çok daha belirgin olduğu görülmüştür (Wing RR ve ark. Diabetes Care 1987; 10:563-6).

Diyabetli hastalarda kilo verme tedavisindeki başarının daha az olduğu gerçeği, bu hastalarda fazla kiloların getirdiği ek risk artışı ile beraber değerlendirildiğinde, diyabette obezite tedavisinin ayrı bir önemi olduğu ortaya çıkmaktadır.



Tip 2 diyabet tedavisinin önemli bir kısmını oluşturan oral antidiyabetik ve insülin tedavisinin kilo alımına yol açtığı veya zayıflamayı güçleştirici olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bugün için kilo üzerine olumlu etkisi ortaya konmuş olan metformin bu sebeple obez diyabetiklerde tedavide ilk seçenek olmaktadır. Gerek endojen gerekse egzojen kaynaklı insülinin kilo aldırıcı etkisi bilindiğinden tedavide kan şekeri, plazma insülin düzeylerini en düşük seviyede tutarak regüle etmek hedef alınmalıdır. Bugüne kadar tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmaların en kapsamlısı olan UKPDS çalışmasında insülin ve sulfonilüre grubu ilaçların 10 yıllık sürede kilo üzerine olumsuz etkileri slaydda görülmektedir. UKPDS çalışmasında 15 yıllık takipte sıkı kan şekeri kontrolü uygulanan hastalarda komplikasyonların daha az olduğu gösterilmiş, ancak bununla beraber bu hastaların (6 kg artış) konvansiyonel yöntemlerle tedavi edilen hastalara göre (3.5 kg artış) daha fazla kilo aldıkları ortaya çıkmıştır (UKPDS 34. Lancet 1998; 352:837-53). Bu sonuç sıkı kontrollü grupta daha fazla sulfonilüre ve özellikle insülin kullanımına bağlanmıştır.

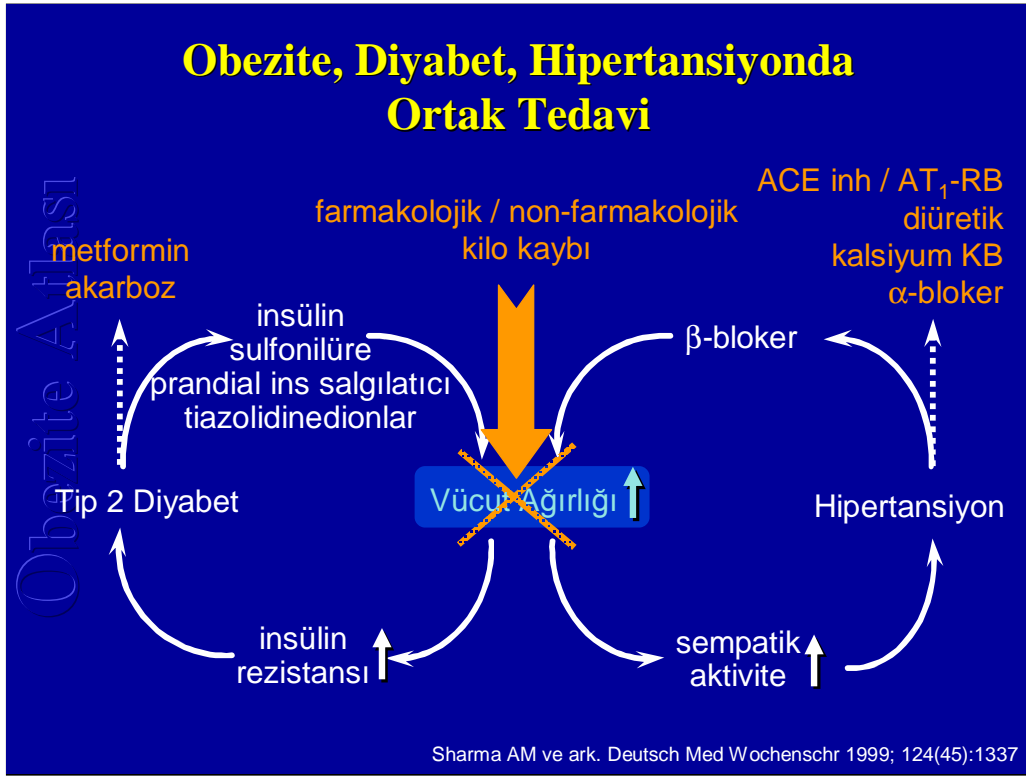
Tip 2 diyabette mortalitenin çok önemli bir kısmı KVH'dan olmaktadır. Kardiyovasküler mortalite riskini azaltmak için kan şekeri kontrolünün daha iyi yapılması gerekmektedir. Sıkı kan şekeri kontrolü amacıyla kullanılacak ilaçların dozu daha yüksek olacağından, yine kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak ve kan şekeri regülasyonunu sağlamak açısından önemli olan kilo verme güçleşecektir. Bu kısır döngüyü kırmak için diyabet tedavisinde uygulanacak protokol dikkatle seçilmeli, diyet ve egzersiz içeren davranış tedavisine ve gerekirse obezite ilaçlarına ağırlık verilmelidir.



Tip 2 diyabetli hastalarda kilo tedavisi, kan şekeri regülasyonu yönünden önem taşımakla beraber, mortalite üzerine olan etkisi de uzun vadede ön plana çıkmaktadır.

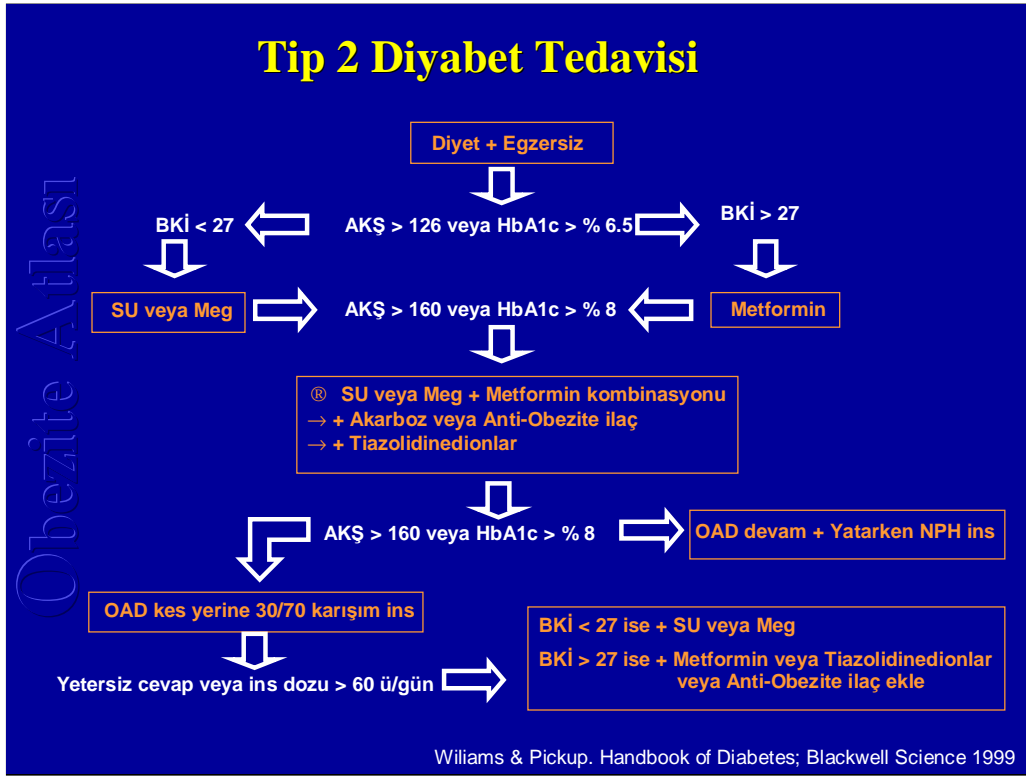
Williamson ile arkadaşları yaptıkları araştırmada 4970 obez tip 2 diyabetik hastada kilo verme ile mortalite arasındaki ilişkiyi 10 yıl süre ile incelemişlerdir. İsteyerek 8-30 kg arasında kilo verenlerde mortalitede belirgin azalma belirlenirken 30 kg'dan fazla zayıflayanlarda mortalitede artış gözlenmiştir (Slayd). Başlangıç vücut ağırlığının oranı olarak değerlendirildiğinde %10-15 kilo verenlerde mortalite yaklaşık %35 azalırken, %30'un üzerinde zayıflayanlarda mortalite %40 civarında artmış olarak tespit edilmiştir. Total mortalitede en çok (%33) azalmayı 9-13 kilo (%10) zayıflamanın sağladığı görülmüştür. Daha fazla zayıflayanlarda mortalitede azalma daha az olmuştur. İsteyerek 0.5-5 kg zayıflamanın bile mortalitede %20 azalma yapmış olması önemlidir. Aşırı zayıflamaya bağlı mortalite artışının diyabetin şiddeti ile ilişkili olabileceği, bu araştırmada diyabet şiddetinin dikkate alınmadığı belirtilmiştir. Başka bir olasılık ise aşırı kilo kaybı ile miyokard gibi yağdan fakir dokuların zarar görek mortaliteyi etkilemesidir.

Bu sonuçlar diyabette sağlık amacıyla optimal zayıflamanın %10-15 oranlarında hedeflenmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Aşırı zayıflamanın neden olabileceği komplikasyonlar yolu ile morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyebileceği, diyabet tedavisi sırasında göz önünde tutulmalıdır.

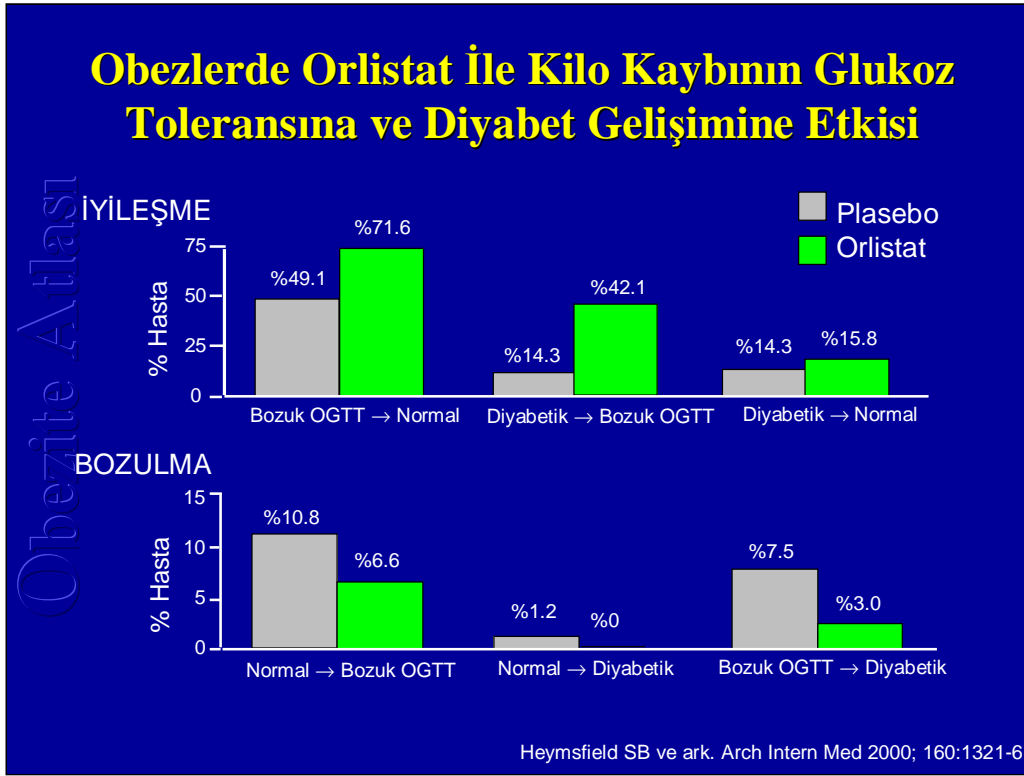


Bugün, tip 2 diyabette mortalitenin azaltılmasında hiperglisemi, HT, obezite tedavisinin sigarayı bırakma, antiagregan tedavi ile beraber modern tedaviyi oluşturduğu bir gerçektir. Aynı ailenin (metabolik sendrom) birer üyesi sayılan obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyonun tedavisinde uygulanacak tedavi protokollerinde obeziteye yönelik yaklaşım ilk sırayı almaktadır. Seçkin tedavi yaklaşımında kilo kaybı, hem diyabetin hem de hipertansiyonun prognozunda çok olumlu rol oynar. Obez bireylerde tedavide ilk seçenek olarak diyabet için metformin ve akarboz, hipertansiyon için ise ACE inhibitörleri, AT1 reseptör blokerleri, diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri ve α -blokerler tercih edilmelidir. Kilo vermeyi güçleştiren insülin, sulfonilüre, non-sulfonilüre prandial insülin salgılatıcılar (nateglinid ve repaglinid), tiazolidinedionlar ve β -bloker grubu ilaçlar kombinasyon ihtiyacında devreye sokulmalıdır. Kilo kaybı ile hem antidiyabetik hem de antihipertansif ilaç dozlarında sağlanacak azalma, tedavide kısır döngüyü kırmada kolaylık sağlayacaktır.

β -blokerlerin enerji kullanımını artıran B adrenerjik reseptörleri bloke ederek enerji dengesinin negatife kaymasını güçleştirdiği varsayıldığından obez bireylerde birinci seçenek olarak kullanılması önerilmemektedir.



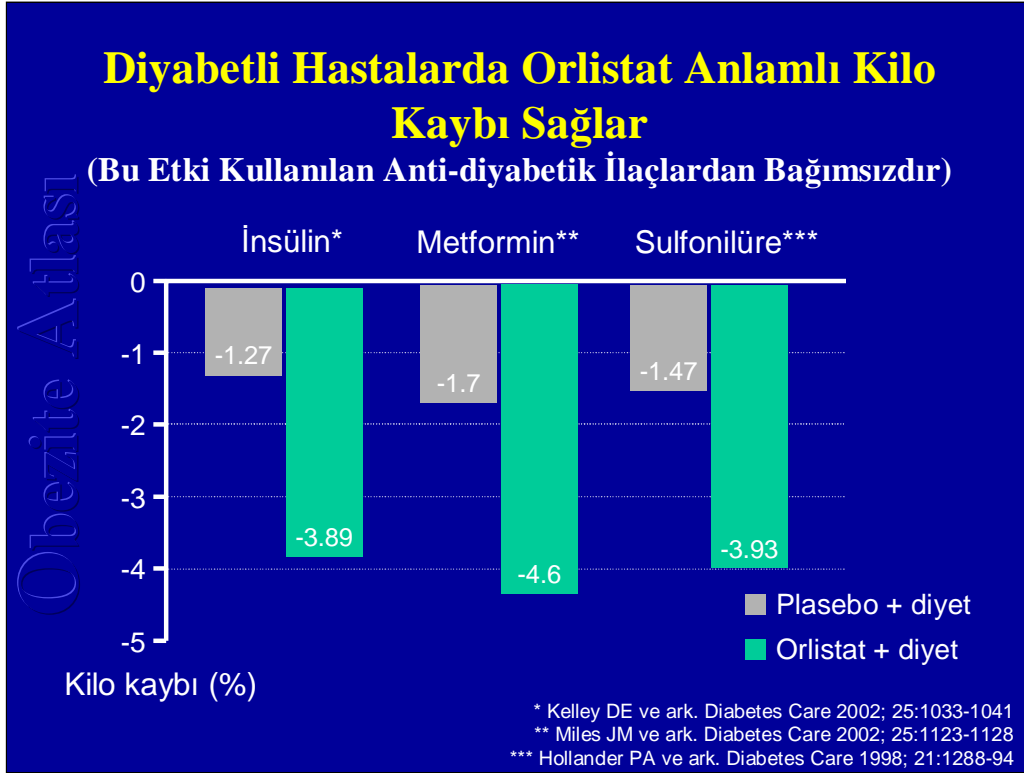
İlk basamakta kilo vermenin yer aldığı modern tip 2 diyabet tedavisinde anti-obeziye ilaçlar artık tedavi rehberlerinde yerini almıştır (Slayd). Tip 2 diyabetin tedavisinde hastanın obez olup olmaması önemli parametrelerden birisidir. Diyet ve egzersiz tedavisi ile kan şekeri regüle olmayan hastalara obez iseler metformin, değilse sulfonylüre (SU) veya prandial insülin salgılatıcı meglitinidler (Meg) başlanmalıdır. Eğer monoterapi ile kan şekeri regüle edilememiş ise kombinasyon tedavisine geçilmelidir. SU veya meglitinidler (bu iki grup ilaç ortak etki mekanizmaları nedeniyle beraber kullanılmaz) ile metforminin kombinasyonu yapılabilir ve/veya akarboz, anti-obeziye ilaç ya da tiazolidinedionlar tedaviye eklenebilir. Uygun kombinasyon tedavisi ile kan şekeri regüle olmamışsa ya oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar tamamen kesilerek karışım insüline (ins) geçilir ya da OAD ilaçlara yataarken düşük doz orta etkili insülin tedavisi eklenir. İnsülin tedavisinde dozların yüksek olması istenmez. Bu sebeple gerekirse hastanın uygunluğuna göre tek başına insülin tedavisine oral antidiyabetik bir ajan eklenebilir. Tiazolidinedionların insülin tedavisi ile beraber ödeme yol açabilme ihtimali olduğundan bu tip kombinasyon tedavisinde dikkatli olunması gerekir. Tip 2 diyabetli obez hastalarda gerekirse her basamakta anti-obeziye ilaç tedaviye eklenebilir (Serter R. İlaç ve Tedavi Dergisi 2001; 14(4):153-158). Bu şema genelde tavsiye edilen yaklaşım olup hastaların bağımsız irdelenmesi ile alternatif kombinasyonlar konunun uzmanı hekimlerce geliştirilebilir.



Modern diyabet tedavisi kan şekeri regülasyonu ve komplikasyonların tedavisinden ibaret olmayıp, hastalığın patogenezi etkileyen metabolik parametrelerin düzeltilerek hastalığın prognozunu iyileştirilmesini de hedeflemektedir. Kilo vermenin bu yöndeki olumlu etkileri son yıllardaki çalışmalar ile ortaya konmaktadır (bak s73).

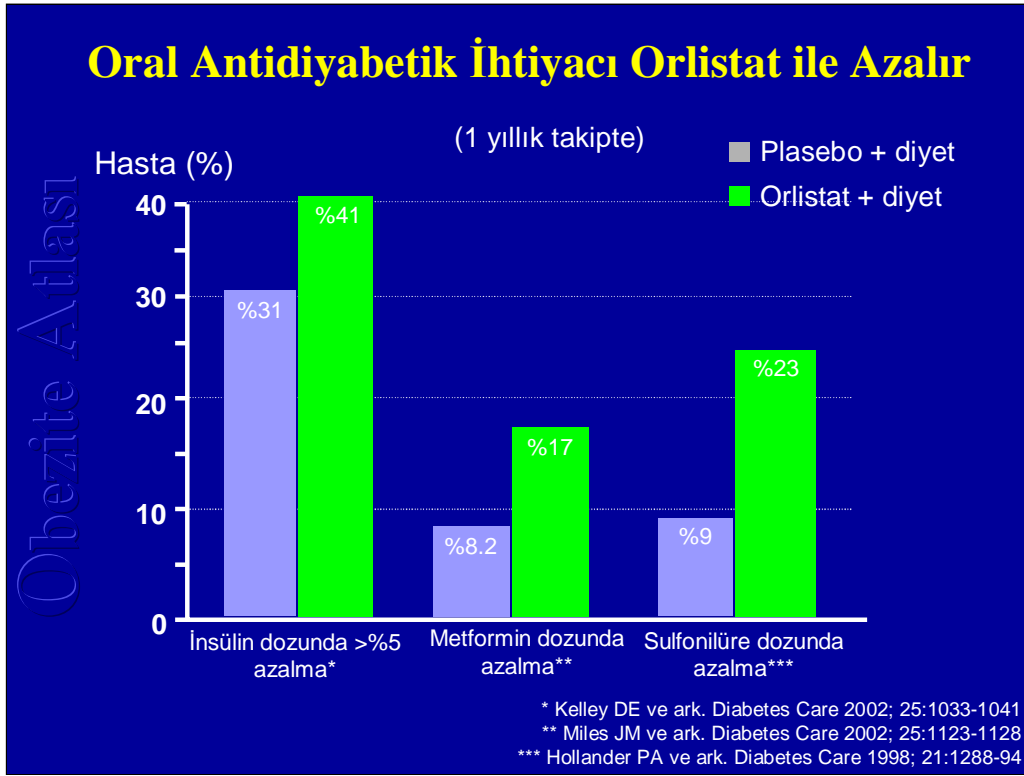
675 Obez hastanın dahil edildiği Heymsfield ve arkadaşlarının çalışmasında obezitede orlistat kullanımının glukoz metabolizmasındaki bozukluğa etkisi araştırılmıştır. 2 yıl içerisinde normal bireylerde glukoz intoleransına gidiş (plasebonun 2/3'ü), glukoz intoleransı olanlarda ise diyabete gidiş sıklığı (plasebonun 2/5'i) orlistat kullananlarda plaseboya göre düşük bulunmuştur. Çalışma diğer açıdan değerlendirildiğinde, düzelen diyabetik konumundan glukoz intoleransına geçen (plasebodakinin 3 katı), ya da glukoz intoleransı olupta düzelen (plasebonun 1.5 katı) birey sayısı plaseboya göre orlistat kullanan grupta daha fazla olmuştur (Slayd). Çalışmaya katılan bireylerin insülin direncini yansıtan açlık plazma insülin düzeyleri plasebo ile karşılaştırıldığında orlistat kullananlarda anlamlı olarak daha fazla düşmüştür. Bu sonuçlar orlistat ile kilo vermenin metabolik konumda belirgin bir düzelmeye yol açtığını ortaya koymaktadır.

Sonuçları yeni açıklanan 4 yıllık Xendos çalışmasının verileri de Heymsfield ve arkadaşlarınınkini desteklemiş, orlistat ile kilo vermenin diyabet gelişme riskini azalttığını ortaya koymuştur (bak s112).



Diyabetiklerde kilo vermenin güçlüğüne karşın obez diyabetik hastaların tedavisinde orlistat eklenmesi sulfonilüre, metformin veya insülin kullanan hastalarda bir yılda anlamlı kilo kaybı sağlamaktadır (Slayd). Orlistat tedavisi ile kilo kaybının yanı sıra kan şekeri, kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi KV risk parametrelerinde azalma olmaktadır.

Hollander ve ark. diyabetik hastaları orlistat ile tedavi etmişler ve plaseboya göre anlamlı olarak fazla kilo verme sağlamışlardır. Orlistat ile %5'den fazla kilo veren hasta oranı %49, %10'dan fazla verenler ise %18 iken plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla %22.6 ve %9 olmuştur. Aynı çalışmada 1 yılın sonunda kan şekeri, HbA1c (bazal seviyeleri >%8 olanlarda %0.5'lik azalma), T-kol ve LDL-kol düzeyleri, insülin rezistansının ölçüsü olan açlık insülin seviyeleri (plasebo ile %4.3 artışa karşın orlistat ile %5.2 düşme) daha düşük bulunmuştur. Bunlara ek olarak yapılan analizlerde sulfonilüre tedavisi ile regüle 391 tip 2 diyabetli obez hastanın 1 yıllık takibinde orlistat, her seviyede kilo veren hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterolü plasebodan farklı olarak anlamlı şekilde düşürmüştür. Bu veriler ilacın diyabetiklerde de non-diyabetiklerde olduğu gibi, kilo kaybından bağımsız olarak, dislipidemiye olumlu etkilediğini göstermektedir. Lipid profilinde ve glisemi tablosunda düzelmeye ek olarak, sulfonilüre ihtiyacında da %23 azalmaya yol açmış, diyabetik hastalarda ek bir yan etkiye rastlanmamıştır (Hollander PA ve ark. Diabetes Care 1998; 21:1288-4).

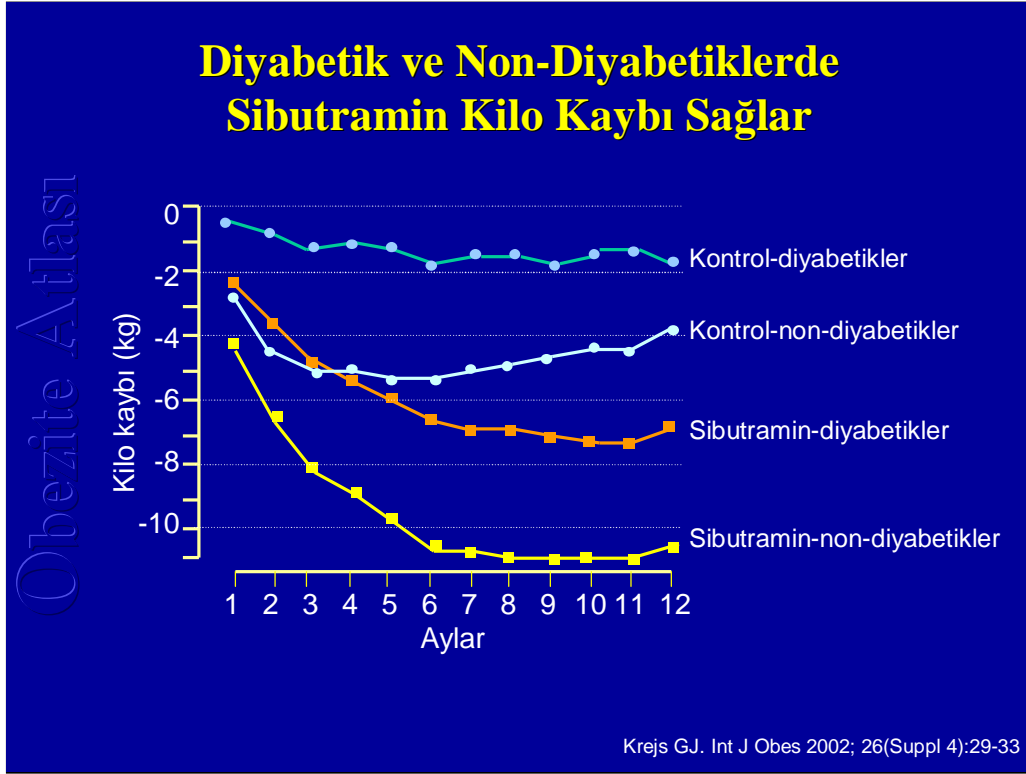


Diyabet ve komplikasyonlarının mevcut olduğu obez hastalarda Lindgärde ve ark. orlistat kullanımı ile T-kolesterol, LDL-kolesterol, kan şekeri ve HbA1c düzeylerinde iyileşme olduğunu göstermişlerdir (Lindgärde F, J Intern Med. 2000; 248:1-10).

Obezite tedavisi bütün bu iyileşmelere paralel olarak kullanılan ilaç dozlarında azalmaya, dolayısı ile tedavi maliyetlerinde düşmeye de yol açmaktadır.

Diyabetik hastalarda tedaviye orlistat eklenmesi, insülin kullanan diyabetlilerde insülin ihtiyacını, sulfonilüre veya metformin kullananlarda ise OAD dozunu azaltmıştır (Slayd). İnsülin ihtiyacı orlistat ile 8.1 ü/gün, plasebo ile 1.6 ü/gün azalmıştır. Metformin kullanan hastalarda gerçekleştirilen çalışmada tedaviye orlistat eklenmesi 1 yılda %4.6 ek kilo kaybı sağlamış ve metformin ihtiyacında belirgin azalmaya yol açmıştır.

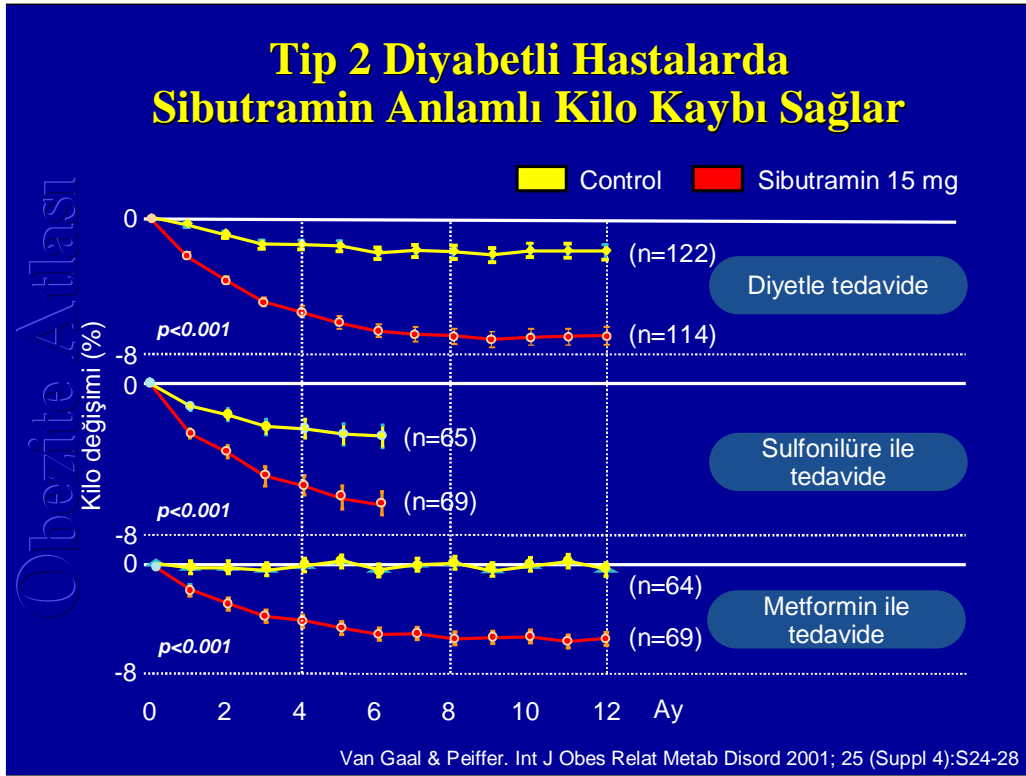
Sonuçta orlistat, anlamlı kilo kaybı sağlaması, kan şekeri regülasyonuna katkıda bulunması, OAD ve insülin ihtiyacını azaltması, metabolik parametreleri düzeltmesi, hiperkolesterolemik obez hastalarda kilo kaybından bağımsız olarak kolesterolde azalma sağlaması, kan basıncında düşme ile genel kardiyovasküler risk düzeyinde iyileşmeye yol açması nedeniyle obez tip 2 diyabetiklerde tedavinin önemli bir parçası olma yolundadır. Diğer taraftan glukoz intoleransının progresyonunu da anlamlı olarak engelleyebilmekte ve diyabet gelişme riskini azaltabilmektedir. Diyabetik hastalarda da non-diyabetiklerdeki kadar iyi tolere edilir.



Sibutramin kilo vermesi daha zor olan diyabetiklerde de anlamlı oranda zayıflamayı sağlamaktadır. Yapılan sibutramin ile ilişkili çalışmaların birçoğunu içeren meta-analizde hem non-diyabetik hem de diyabetik grupta ilacı kullanan hastalarda zayıflayanların oranı kontrol grubuna göre daha yüksek olmuştur. Beklendiği üzere diyabetiklerde verilen kilo miktarı non-diyabetiklere göre daha az olmuştur (Slayd). Diyabetik obezlerde kilo vermenin güçlüğü sebebi ile diyabetik hastaların çoğunluğunda 15 mg sibutramin dozu gerekli olmaktadır.

Diyabetik hastalarda %5'in üzerinde kilo verenlerin oranı kontrol grubunda %18, sibutramin kullananlarda ise %52 bulunmuş, %10'un üzerinde kilo verenlerin oranları ise sırası ile %4 ve %18 olmuştur. Meta-analizde obez tip 2 diyabetli hastalarda sibutramin 15 mg ile anlamlı kilo veren hasta sayısı kontrol grubuna göre 3 katı fazla olmuştur (Van Gaal & Peiffer. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 (Suppl 4):S24-28)

Diyabetik hastalarda kilo vermenin güçlüğü nedeniyle, non-diyabetiklerde belirlenen tedavi başlangıcındaki ilaca cevap kriterleri geçerli kabul edilmemelidir. İlk 4 haftada 1-2 kg arasında zayıflayan diyabetiklerde elde edilen ortalama zayıflama (5.6 kg) bu sürede 2-3 kg veren non-diyabetiklerle eşdeğer olmuştur (Krejs GJ. Int J Obes 2002; 26(Suppl 4):29-33). Bu sonuçların ışığında sibutramin 15 mg ile ilk 4 haftada 1 kg'dan fazla zayıflayan diyabetik obezlerde, anlamlı başarı beklentisine dayanarak, tedaviye devam edilmelidir.



Sibutramin ile kilo kaybı değişik oral antidiyabetik kullananlarda da fayda sağlamaktadır. Sibutramin ile yapılan çalışmaların meta-analizinde diyet ile, sulfonilüre ile ve metformin ile tedavide olan diyabetiklerde anlamlı kilo kaybı izlenmiştir (Slayd). Sibutramin kullanan hastalarda %5 ve %10 kilo verenlerin oranı kontrol grubunun 3 katı olmuştur.

Sibutramin ile tedavide metabolik parametrelerde kilo kaybı ile paralel iyileşme elde edilmektedir. Sulfonilüre kullanan hastalara sibutramin uygulandığında plaseboya göre 2 katı kilo kaybı gözlenmiş, %10'dan fazla kilo verenlerde metabolik parametrelerde iyileşme bulunmuştur (Serrano-Rios M ve ark. Diabet Med 2002; 19(2):119-124). Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda verilen kiloya paralel olarak visseral yağ dokusunda, TG düzeylerinde, HbA1c düzeylerinde ve ürik asit düzeylerinde azalma, HDL-kol düzeylerinde ise artışa yol açmıştır (Krejs GJ. Int J Obes 2002; 26(Suppl 4):29-33). Gökçel ve arkadaşlarının 6 aylık plasebo kontrollü çalışmasında OAD kullanan diyabetik hastalarda 2x10 mg sibutramin eklenmesi ile anlamlı kilo kaybı ve buna bağlı olarak glukoz parametreleri, İR, diastolik KB, kalp hızı, ürik asit düzeyleri ve HDL ile apolipoprotein A1 hariç lipid parametrelerinde düzelmeler belirlenmiştir. 30 hastadan biri kan basıncında yükselme nedeniyle çalışma dışı kalmıştır (Gokcel A ve ark. Diabetes Care 2001; 24(11):1957-60) Risk faktörlerindeki düzelmelerin yüksek risk grubunda olan bu hastalarda, uzun dönemde mortalite ve morbiditenin azaltılması yönünden, çok önemli olduğu açıktır.

Obezite

- ◆ Kronik, tedavi edilebilir bir hastalık olup ömür boyu sürer
- ◆ Yol açtığı komplikasyonlarla yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkiler
- ◆ Sıklığı giderek artmaktadır
- ◆ Mutlaka tedavi edilmelidir
- ◆ Tedavisi ömür boyu sürer ve ekip çalışmasını gerektirir

Obezite, ömür boyu süren ve tedavisi iyi bilinen, ancak tedavide başarı oranı düşük olan, kronik bir hastalıktır. Başarı oranının düşüklüğünde en önemli sebep yaşam tarzında, yani alışkanlıklarda yapılması gereken değişikliğin tedavinin temel taşı oluşturmasıdır. Obezitenin yol açtığı tip 2 diyabet, HT, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar çok önemli oranda morbidite ve mortalite sebebidirler. Bu hastalıkların ortaya çıkışının engellenmesi hem bireysel sağlık, hem de toplumsal sağlık ekonomisi açısından çok önemlidir. Dünyada belirgin olarak artan obezite sıklığı başta tip 2 diyabet olmak üzere morbidite artışına neden olmaktadır. Mevcut obezitenin tedavisi eşlik eden hastalıkların prognozu yönünden de çok önemlidir.

Bütün bu sebeplerden dolayı obezite mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavide hedef estetik kaygılarla belirlenmemeli, sağlık kazanma amacıyla yola çıkılmalıdır. Bu amaçla konu ile ilgili hekimlerin ekip çalışması yaparak, başarı oranını artırıcı yaklaşımı, hasta güvenini ve motivasyonunu sağlayarak gerçekleştirmeleri gerekir. En önemli başarı kriterinin inilen kiloda kalmak olduğu bilindiğinden hedef kiloya ulaşıldığında tedaviye devam edilmeli, kazanılan yaşam tarzı değişiklikleri ömür boyu sürdürülmelidir. Yapılan çalışmalar, %10 kadar kilo vermenin önemli derecede sağlıksal kazanımlar sağladığını ortaya koymuştur. Hedefin %10 olarak belirlenmesi hedefe ulaşma ve inilen kiloda kalma oranlarını artırmaktadır. Son yıllarda düşük kalorili diyet yerine kişiye özel ılımlı hipokalorik diyet uygulamasının da hastalar tarafından daha çok benimsendiği, bu sebeple başarı oranını artırdığı ortaya konmuştur. Bütün bu stratejilerin gerçekleştirilmesinde eğitim, en önemli rolü oynamaktadır.

1000 kkal Örnek Diyet Listesi

SABAH:	ÇAY (Şekersiz ve açık)	SERBEST
	SÖĞÜŞ (Domates, salatalık)	SERBEST
	BEYAZ PEYNİR (Az yağlı türlerinden)	1 kibrit kutusu büyüklüğünde
	ZEYTİN (Salamura olmayan türlerinden)	5 adet
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
KUŞLUK:	MEYVA	1 porsiyon
ÖĞLEN:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	30 gram (1 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	3 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavrulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	PIRİNÇ PILAVI	2 yemek kaşığı
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
	MEYVA	1 porsiyon
İKİNDİ:	MEYVA	1 porsiyon
AKŞAM:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	30 gram (1 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	3 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavrulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	ÇORBA (pirinç, şehriye, tarhana, bezelye, mercimek, un vb.)	1 kase
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
GECE:	MEYVA	1 porsiyon

30 gr et, 3 yemek kaşığı bakliyata veya 1 kibrit kutusu büyüklüğünde beyaz peynire veya 1 adet yumurtaya eşdeğer olup, izin verilen hastalarda değişimli olarak kullanılabilir. Haftada 2 kez peynir yerine haşlanmış yumurta tüketilebilir. Yüksek oranda kalori içeren şekerden uzak durulmalıdır. Gerekirse tatlandırıcılar kullanılabilir.

Diyet uygulaması ile ilgili bilgi için bakınız sayfa 92; bir dilim ekmek karşılığı değişim tablosu, bir porsiyon meyva miktarları ve yüksek kalori içeriği nedeniyle yasak gıdalar listesi için bakınız sayfa 139.

1250 kkal Örnek Diyet Listesi

SABAH:	ÇAY (Şekersiz ve açık)	SERBEST
	SÖĞÜŞ (Domates, salatalık)	SERBEST
	BEYAZ PEYNİR (Az yağlı türlerinden)	1 kibrit kutusu büyüklüğünde
	ZEYTİN (Salamura olmayan türlerinden)	5 adet
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	2 ince dilim
KUŞLUK:	MEYVA	1 porsiyon
ÖĞLEN:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	45 gram (1.5 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	4.5 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavrulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	PİRİNÇ PİLAVI	2 yemek kaşığı
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2 (yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
	MEYVA	1 porsiyon
İKİNDİ:	MEYVA	1 porsiyon
	SÜT	1/2 (yarım) su bardağı
AKŞAM:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	45 gram (1.5 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	4.5 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavrulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	ÇORBA (pirinç, şehriye, tarhana, bezelye, mercimek, un vb.)	1 kase
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
GECE:	MEYVA	1 porsiyon
	SÜT	1/2 (yarım) su bardağı

30 gr et, 3 yemek kaşığı bakliyata veya 1 kibrit kutusu büyüklüğünde beyaz peynire veya 1 adet yumurtaya eşdeğer olup, izin verilen hastalarda değişimli olarak kullanılabilir. Haftada 2 kez peynir yerine haşlanmış yumurta tüketilebilir. Yüksek oranda kalori içeren şekerden uzak durulmalıdır. Gerekirse tatlandırıcılar kullanılabilir.

Diyet uygulaması ile ilgili bilgi için bakınız sayfa 92; bir dilim ekmek karşılığı değişim tablosu, bir porsiyon meyva miktarları ve yüksek kalori içeriği nedeniyle yasak gıdalar listesi için bakınız sayfa 139.

1500 kkal Örnek Diyet Listesi

SABAH:	ÇAY (Şekersiz ve açık)	SERBEST
	SÖĞÜŞ (Domates, salatalık)	SERBEST
	BEYAZ PEYNİR (Az yağlı türlerinden)	1 kibrit kutusu büyüklüğünde
	ZEYTİN (Salamura olmayan türlerinden)	5 adet
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	3 ince dilim
KUŞLUK :	MEYVA	1 porsiyon
ÖĞLEN:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	60 gram (2 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	6 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavrulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	PIRİNÇ PİLAVI	2 yemek kaşığı
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
	MEYVA	1 porsiyon
İKİNDİ:	MEYVA	2 porsiyon
	SÜT	1/2 (yarım) su bardağı
AKŞAM:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	60 gram (2 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	6 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavrulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	ÇORBA (pirinç, şehriye, tarhana, bezelye, mercimek, un v.b.)	1 kase
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
	MEYVA	1 porsiyon
GECE:	MEYVA	1 porsiyon
	SÜT	1/2 (yarım) su bardağı

30 gr et, 3 yemek kaşığı bakliyata veya 1 kibrit kutusu büyüklüğünde beyaz peynire veya 1 adet yumurtaya eşdeğer olup, izin verilen hastalarda değişimli olarak kullanılabilir. Haftada 2 kez peynir yerine haşlanmış yumurta tüketilebilir. Yüksek oranda kalori içeren şekerden uzak durulmalıdır. Gerekirse tatlandırıcılar kullanılabilir.

Diyet uygulaması ile ilgili bilgi için bakınız sayfa 92; bir dilim ekmek karşılığı değişim tablosu, bir porsiyon meyva miktarları ve yüksek kalori içeriği nedeniyle yasak gıdalar listesi için bakınız sayfa 139.

1750 kkal Örnek Diyet Listesi

SABAH:	ÇAY (Şekersiz ve açık)	SERBEST
	SÜT veya YOĞURT (Kaymağı alınmış)	1/2 (yarım) su bardağı
	SÖĞÜŞ (Domates, salatalık)	SERBEST
	BEYAZ PEYNİR (Az yağlı türlerinden)	1 kibrit kutusu büyüklüğünde
	ZEYTİN (Salamura olmayan türlerinden)	5 adet
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	3 ince dilim
KUŞLUK	MEYVA	1 porsiyon
ÖĞLEN:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	60 gram (2 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	6 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	PİRİNÇ PİLAVI	2 yemek kaşığı
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	2 ince dilim
	MEYVA	1 porsiyon
İKİNDİ:	MEYVA	2 porsiyon
	SÜT	1/2 (yarım) su bardağı
AKŞAM:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	60 gram (2 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	6 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	ÇORBA (pirinç, şehriye, tarhana, bezelye, mercimek, un v.b.)	1 kase
	PİRİNÇ PİLAVI	2 yemek kaşığı
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2(yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	1 ince dilim
	MEYVA	1 porsiyon
GECE:	MEYVA	1 porsiyon
	SÜT	1 su bardağı

30 gr et, 3 yemek kaşığı bakliyata veya 1 kibrit kutusu büyüklüğünde beyaz peynire veya 1 adet yumurtaya eşdeğer olup, izin verilen hastalarda değişimli olarak kullanılabilir. Haftada 2 kez peynir yerine haşlanmış yumurta tüketilebilir. Yüksek oranda kalori içeren şekerden uzak durulmalıdır. Gerekirse tatlandırıcılar kullanılabilir.

Diyet uygulaması ile ilgili bilgi için bakınız sayfa 92; bir dilim ekmek karşılığı değişim tablosu, bir porsiyon meyva miktarları ve yüksek kalori içeriği nedeniyle yasak gıdalar listesi için bakınız sayfa 139.

2000 kkal Örnek Diyet Listesi

SABAH:	ÇAY (Şekersiz ve açık)	SERBEST
	SÜT veya YOĞURT (Kaymağı alınmış)	1/2 (yarım) su bardağı
	SÖĞÜŞ (Domates, salatalık)	SERBEST
	BEYAZ PEYNİR (Az yağlı türlerinden)	1 kibrit kutusu büyüklüğünde
	ZEYTİN (Salamura olmayan türlerinden)	5 adet
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	4 ince dilim
KUŞLUK :	MEYVA	2 porsiyon
ÖĞLEN:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	75 gram (2.5 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	7.5 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	PİRİNÇ PİLAVI	2 yemek kaşığı
	ÇORBA	1 kase
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2 (yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	2 ince dilim
İKİNDİ:	MEYVA	2 porsiyon
	SÜT	1/2 (yarım) su bardağı
AKŞAM:	ET (Dana, balık, tavuk v.b.)(Haşlama, Izgara, Fırın)	75 gram (2.5 orta boy köfte)
	KURU BAKLAGİLLER (Et yenilmediği takdirde yenilebilir!)	7.5 yemek kaşığı
	TAZE SEBZE YEMEĞİ (1 Tatlı kaşığı sıvı yağ ile kavulmadan pişirilmiş)	1 tabak
	ÇORBA (pirinç, şehriye, tarhana, bezelye, mercimek, un v.b.)	1 kase
	PİRİNÇ PİLAVI	2 yemek kaşığı
	YOĞURT (kaymağı alınmış)	1/2 (yarım) su bardağı
	SALATA (yağsız)	SERBEST
	EKMEK (1 ince dilim = 25 gram)	2 ince dilim
GECE:	MEYVA	1 porsiyon
	SÜT	1 su bardağı

30 gr et, 3 yemek kaşığı bakliyata veya 1 kibrit kutusu büyüklüğünde beyaz peynire veya 1 adet yumurtaya eşdeğer olup, izin verilen hastalarda değişimli olarak kullanılabilir. Haftada 2 kez peynir yerine haşlanmış yumurta tüketilebilir. Yüksek oranda kalori içeren şekerden uzak durulmalıdır. Gerekirse tatlandırıcılar kullanılabilir.

Diyet uygulaması ile ilgili bilgi için bakınız sayfa 92; bir dilim ekmek karşılığı değişim tablosu, bir porsiyon meyva miktarları ve yüksek kalori içeriği nedeniyle yasak gıdalar listesi için bakınız sayfa 139.

Değişim Tablosu ve Meyva Listesi

İNCE BİR DİLİM (= 25 gram) EKMEK EŞDEĞERİ OLAN YİYECEKLER ve MİKTARLARI:

* ÇORBALAR (pirinç, şehriye, tarhana, bezelye, mercimek, un v.b.)	1 Kase
* PİRİNÇ PİLAVI, BULGUR PİLAVI	2 yemek kaşığı
* MAKARNA, KUSKUS, ERİŞTE v.b.	3 yemek kaşığı
* TEPŞİ BÖREĞİ	2 kibrit kutusu büyüklüğünde
* PATATES	1 küçük boy
* LEBLEBİ (sarı – beyaz)	1 avuç

BİR PORSİYON MEYVA MİKTARLARI:

* Portakal, Greyfurt, Vişne, Nar ve Elma Suları	1 çay bardağı
* Üzüm Suyu (Günde bir porsiyondan fazla İÇİLEMEZ)	1/2(yarım) çay bardağı
* Elma veya Muz	1 küçük boy
* Portakal, Limon, Turunç, Şeftali veya Armut	1 orta boy
* Mandalina	1 büyük boy
* Greyfurt, Nar veya Ayva	1/2(yarım) orta boy
* Kavun veya Karpuz	1 ince dilim
* Kiraz, Çilek veya Yeşil Erik	12 adet
* Vişne	15 adet
* Taze veya Kuru Kayısı	4 adet
* Kırmızı veya Kuru Erik	5 adet
* Taze veya Kuru İncir (Günde bir porsiyondan fazla YENİLEMEZ)	1 adet
* Hurma (Günde bir porsiyondan fazla YENİLEMEZ)	5 adet
* Dut (Günde bir porsiyondan fazla YENİLEMEZ)	8 adet
* Üzüm (Günde bir porsiyondan fazla YENİLEMEZ)	15 adet

YASAK OLAN GIDALAR:

* Alkollü içkiler, her türlü meşrubat
* Fındık, fıstık, ceviz, badem, gibi fazla yağ ve kalori içeren kuruyemişler
* Bal, reçel, pekmez, marmelatü şeker ve şekerli tatlılar, pasta, börek, hamur işleri, çikolata vb.
* Her türlü kızartma, kavurma, mayonez, soslar ve yağlı yiyecekler
* İçeriği bilinmeyen, karışık hazır gıdalar ve diyetle verilmemiş yiyecekler

Diyet uygulaması ile ilgili bilgi için bakınız sayfa 92