



Prof. Dr. İlhan YETKİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

ilhanyetkinster@gmail.com



Uz. Dr. Ali Rıza ÇİMEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

alirizacimen@yahoo.com

1955 yılında Ankara da doğdu. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1980 yılında mezun oldu. 1987 yılında Ankara Numune Hastanesi'nde İç Hastalıkları Uzmanı, 1994 yılında 8 ay süre ile Gülhane Asker Hastanesi'nde Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlığı için çalıştı, 1997 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı oldu. 1998 yılında aynı üniversitede doçent ve 2004 yılında da profesör oldu. Araştırma alanları; diabetes mellitus, obezite ve tiroid hastalıkları üzerinedir. Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde Öğretim Üyesi olarak görev yapmaktadır.

1975 yılında K.Maraş/Elbistan ilçesinde doğdu. 2001 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2006 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D mezun oldu. Çalışma konuları, tiroid hastalıkları ve diyabettir. Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında yan dal eğitimine devam etmektedir.

Obezite ve Güncel Tedavi Yöntemleri

Fazla Kiloluluk, Obezitenin Tanımı ve Teşhisi

Obezite en iyi anormal miktarda yada kısmi oranda vücut yağının artışı olarak tanımlanır. Aşırı vücut yağının varlığı genellikle "ancak her zaman değil" artmış vücut ağırlığına sebep olmaktadır. Buna göre obezite çoğunlukla vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplandığı klinik çalışmalarla tanımlanmaktadır, vücut kilosunun (kilogram olarak) boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle, yada paund cinsinden kilonun inç cinsinden boyun karesine bölünmesi ve 703 ile çarpılmasıyla elde edilir. Çünkü çoğu sağlık sonuçları VKİ veri olarak kullanmakta, şu an fazla kilolu ve obez sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (**Tablo 1**). Bu tabloda gösterildiği gibi çocuklar için olan kriterler erişkinlerden biraz farklı. 'Morbid obezite' tanımı vücut ağırlığının 150 kg'nın üzerini aştığı zaman son derece faz-

la sağlık riskinin oluşabileceğini vurgulamak için kullanılmaktadır.

Tablo 1. Yetişkin ve Çocuklarda VKİ'ne Göre Obezitenin Sınıflandırılması

Erişkin için sınıflandırma	VKİ
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla kilolu	25.0-29.9
Obez	30.0-34.9
Derece 1	35.0-39.9
Derece 2	>40.0
Derece 3 (aşırı)	
2 yaş üzeri çocuklar için sınıflandırma	VKİ
Boya göre normal ağırlık	10 th -85 th persentil
Kilolu olma riski olanlar	85 th -95 th persentil
Kilolu	>95 th persentil

VKİ = Ağırlık (kg) / Boy (uzunluk) (m²)

Son birkaç on-yılda, prevalansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek ciddi bir şekilde artmaya devam etmektedir. Günümüzde obezitenin uluslararası epidemik bir durum olduğunu belirtmek abartılı olmaz. Amerika'da çocukların %25'inin fazla kilolu yada obez olmasından dolayı; obezite sadece yetişkinlerin değil; çocuklarda da prevalansı hızla artan sağlık sorunudur.

Vücut yağlarının dağılımı başlıca iki tiptir. Santral yada visceral-abdominal obezite "elma tipi", gluteal-femoral obezite "armut tipi" olarak sınıflandırılır. Birincisi ikinciye göre farklı metabolik profil içerir ve kardiyovasküler risk faktörleri ile çok daha ilişkilidir. Aşırı kilolu bayanlar erkeklerle göre daha farklı vücut yağ dağılımına yatkındır ve metabolik ve kardiyovasküler riskleri paralel olarak değişir.

Genel popülasyonda tip 2 diyabetin riski (T2 DM) artan vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantılı olarak artar. Normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında, 55 yaş altı VKİ: 40'tan (Derece 3 obezite) büyük olan kişilerde tip 2 diyabet riski erkeklerde 18.1 kat ve kadınlarda 12.9 kat artar. Fazla



kilolu (VKİ = 25-30) olarak sınıflandırılanlarda tip 2 diyabet prevalansı 55 yaş altı hem kadın ve hem de erkekte 3 kattan 4 kata çıkar. Yaşlı kişilerde aşırı vücut ağırlığı ile ilgili rölatif risk (Örneğin; fazla kilolular için 2 kat ve obezite Derece 3 için 3-6 kat) daha az olsa da mevcuttur.

Obezitenin demografisinde en dikkate değer ve üzücü değişim son dönemde çocuklarda ve ergenlerde hızla ilerleyen diyabetir (Erişkin tip). Birçok klinikte özellikle kentsel merkezlerde ve belirli etnik yada ırksal grupta, çocukluk çağı diyabetlilerin çoğunluğu şişmandır. Tip1 diyabetin immünolojik markerleri yoktur ve ketozise yatkın değildir. Son on yıla kadar çocukluk çağı tip 2 diyabet alıılmamış bir durumken bugün genellikle güçlü ailesel yatkınlık ve Mendel kalıtımıyla (mesela bazı akrabalarındaki glikokinaz eksikliği) ilişkilidir. Çocukluk çağı diyabetindeki fevkalade değişimin nedeni ve patogenezi belli değildir ancak sedanter yaşam tarzı yada özel diyetlerin artan obezite prevalansı ile olan ilişkisini ihmal etmek çok zordur. Eğer çocukluk çağı obezite ve diyabet sendromu kentsel sanayileşmiş dünyanın ortak sorunu haline gelirse bunun uzun dönem sağlık yükü çok büyük olacaktır. Örneğin prematür kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, renal yetmezlik, körlük, kansere yatkınlık ve erektil disfonksiyon gibi beklenen sağlık sorunları obezite ile

	Kadınlarda risk artışı	Erkeklerde risk artışı
Tip 2 diyabet	12.7	5.2
Hipertansiyon	4.2	2.6
Kalp krizi	3.2	1.5
Kolon kanseri	2.7	3.0
Göğüs ağrısı	1.8	1.8
Safra kesesi taşı	1.8	1.8
Yumurtalık kanseri	1.7	-
Osteoartrit	1.4	1.9
İnme	1.3	1.3

yakından ilişkilidir ve bunlar bizim çağdaş halk sağlığı önceliğimiz olmalıdır. En son çalışmalar yeni nesil Amerikan gençlerinin özellikle tip 2 diyabette obezite ve obezite ile ilgili durumların etkisinden dolayı ailelerinden daha kısa yaşam sürelerinin olacağını tahmin etmektedir.

Fazla Kiloluluk ve Obezitenin Sağlık Açısından Sonuçları

Obezite yine birtakım kanserler (başlıca meme kanseri, kolon kanseri, böbrek ve yemek borusu kanseri), tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı gibi sık görülen hastalıklarda bağımsız risk faktörüdür. Aynı zamanda osteoartrit, safra kesesi taşı, infertilite ve jinekolojik problem gibi hastalıkların prevalansını artırır. Obezite medikal etkilerinin yanı sıra aynı zamanda sosyal izolasyon ve depresyon hali yaratır. Yine solunum hastalıkları, karaciğer, cilt hastalıklarına neden olabilir. A.B.D. Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezinin tahminlerine göre yaklaşık olarak yılda 280000 kişi aşırı kilo bağlı sebeplerden ölmektedir. Hastalık riski ve sağlık sistemine maliyeti düşünüldüğünde obezite oldukça önemli bir halk sağlığı problemidir.

Obeziteye Bağlı Artmış Sağlık Problemleri

- Hipertansiyon
- Kolesterol yüksekliği
- Şeker hastalığı

- İnsülin rezistansı, bozulmuş karbonhidrat metabolizması
- Hiperinsülinemi
- Koroner hastalık
- Kalp yetersizliği
- İnme
- Safra kesesi taşı
- Safra kesesi ve safra yolu enfeksiyonları
- Gut
- Osteoartrit
- Uyku apne sendromu
- Kanser
- Gebelikte komplikasyon, adet düzensizliği, kısırlık
- İdrar torbası hastalıkları
- Ürik asit böbrek taşları
- Psikiyatrik hastalıklar

Obezite diyabet gelişimi için major risk faktörüdür.

Kilonun %10'nu Vermenin Faydaları

- Ölüm oranlarında toplamda %20'nin üstünde azalma, şeker hastalığı ile ilişkili ölümlerde %30'larda azalma, obezite ile ilişkili ölümlerde %40'a varan oranlarda azalma
- Sistolik kan basıncında %10 azalma
- Diastolik kan basıncında %20 azalma
- Açlık şekerinde %50 azalma
- Kolesterolde %10 azalma, trigliseridlerde %30 azalma
- HDL kolesterolünde %8 artma görülür.

Diyet ve Egzersiz Kalori Alımının Kısıtlanması

Diyete yönelik ve davranışsal tedavi, özellikle de hipokalorik diyet önerilmesi son 40 yılda obezite tedavisinin temelini oluşturmuştur. Ne yazık ki yalnızca kalori kısıtlanması yapılması genelde etkisiz olmaktadır. Pek çok diyet yaklaşımının ilk dönemde kilo kaybına yol açtığı, fakat uzun vadede kilo kaybının korunamadığı bilinmektedir.

VKİ 30'un üzerindeki kişilerde çok düşük kalorili diyetlerin (günlük 800 kalori) uygulanması haftada 2 kg kayıp sağlayarak 4 ayda 20 kg kaybedilmesini sağlayabilir. Ancak kaybedilen bu kiloların tamamı yağ dokusundan olmaz. Tahminen %16-20'si vücut için çok yararlı olan destek dokudan kaybedilir. Bu destek doku ise genellikle 50'li yaşlardan sonra arttırılmaz. Tıbbi denetim önemlidir, çünkü önemli derecede elektrolit kaybedilebilir. En az 1g/kg ideal vücut ağırlığı miktarında protein alınması da gerekmektedir. Bu diyetle başladıktan sonra kilo kaybının korunmasının özellikle hasta eğitimi yapılmamışsa zor olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni enerji yoksunluğuna bağlı olarak enerji harcamasının azalması olabilir. Yarı açlık durumunun davranışsal sonuçları da (yorgunluk, halsizlik, motivasyon kaybı) kilo kaybının kalıcı olmasını engellemektedir. Böyle bir kalori kısıtlamasına pek çok insan hayat stresleri içerisinde devam ettirmesi mümkün olmamaktadır.

Daha iyi yapılandırılmış ve diyet (günlük 1200-1800 kalori sınırlaması) ile egzersizi birleştiren ve davranışsal tedavi de uygulayan programlar daha başarılı olabilir fakat bu başarı dahi tartışılmaktadır. Bu tür programlar 5-6 aylık süreler içerisinde 9-14 kg kayıp sağlayabilir ve başarısızlık %20-24 kadar düşük olmaktadır. Ortalama kilo kaybı çoğunlukla %9-10 olmuştur ve 1 yıl sonra kilo düzeyinin korunma oranı %60-80'dir. Çoğu

katılımcı bu programları bıraktıktan sonra tekrar kilo alsada da 1-2 yıl sonunda alınan kilo sıklıkla ilk kilo kaybından daha az olmaktadır. En büyük sorun uzun dönemde hastanın izlenmesidir. 3 yıllık izlem verileri çok az olmakla birlikte mevcut veriler 3-5 yıl sonra %100 başarısızlık göstermektedir.

Amerikan Milli Kilo Kontrol Kayıtlarından yapılan yakın tarihli bir çalışma kilo kaybını başarılı bir şekilde koruyabilen çok sayıda kişi bildirmektedir. Bu kişiler arasında gözlenen en sık özellikler haftalık 3000 kalorilik egzersiz (örneğin günlük 400-450 kalorilik egzersiz) ve düşük yağ içerikli diyettir. Bu özelliklerin gelecekte tasarlanacak kilo kayıp programlarına yol göstereceği ümit edilmektedir. Unutulmamalıdır ki genel sağlık veya yaşam süresine bu diyet programlarının etkisi bilinmemektedir ve bu diyet programlarına katılanlar 3-5 yıl takip edildiğinde kaybettikleri kilonun çoğunu geri almaktadırlar.

Tip 2 DM tedavisinde ilk seçenek tedavi kilo kaybı sağlayacak (hipokalorik) diyet ve karbonhidrat değişimlerinin sayılmasıdır. İlginç olarak çoğu klinik ve deneysel veri bu hastalıkta enerjisi kısıtlanmış diyet uygulanmasının kan şekeri azaltıcı etkisini kilo kaybı veya vücut bileşiminde azalma yoluyla yapmadığını göstermektedir. Kısa dönemde ciddi kalori kısıtlaması yapılması (2-5 günlüğüne 600-800 kcal/gün verilmesi) tip 2 DM olan obez hastalarda hiperglisemi ve hiperlipidemiye etkili bir şekilde azaltmaktadır ve vücut bileşimini çok az etkilemektedir. Tip 2 DM'de kilo kaybı diyetlerine yanıtın çoğu ilk 2.3 kg'da meydana gelir. Kan şekeri kaybedilen 2.3-4.6 kg içerisinde olumlu etkilenmediyse daha fazla kilo kaybı ile etkilenmeyecektir (diyabetli hastaların tedavisinde önemli bir nokta). Ciddi kalori kısıtlamaya kısa dönem yanıt başta azalmış hepatik glukoz üretimi ile olmaktadır. Bu da azalmış glikojenolitik katkıya bağlı gibi görünmektedir. Böylece hipokalorik diyetlerin kan şekeri olan olumlu etkileri vücut

yağını azaltmaktan ziyade çoğunlukla açlık etkisine bağlı (yani, karaciğer glikojen eksikliği yaratılması) olduğu gözlenmektedir. Bu önemli fizyolojik gözlemlerin klinik değerleri henüz tam olarak araştırılmamıştır. Bazı klinisyenler farklı diyet stratejileri (örneğin haftada 1 gün aç kalmak) denemiştir fakat böyle yaklaşımların etkinliğini gösterecek fazla yayınlanmış çalışma yoktur. Benzer şekilde tip 2 DM hastalarında egzersiz programlarına yanıt olarak kan şekeri düzelmeye kilo kaybı olmadan da bildirilmiştir. Buradaki sonuç vücut ağırlığı ve yağının obez tip 2 DM hastalarında asıl hedef veya prognoz belirleyicisi olmadığıdır.

Diyetin Değişmiş Makrobesin Bileşimi

A. Düşük Yağ İçerikli Diyetler

Nispeten uzun süreli kilo kaybı sağlayabilmiş olan bir diyet önerisi toplam enerji miktarını değiştirmeden makrobesin bileşiminde değişiklik yapılmasıdır (daha az yağ içerecek şekilde). Prospektif çalışmalarda kilo kaybından farklı amaçlar ile (diyetteki kolesterolü ve doymuş yağları azaltmak veya kanser riskini azaltmak gibi) %25'ten az yağ içeren diyetlere geçen kişilerin ilk iki ayda ortalama 2-3 kg kilo kaybı yaşadıkları gösterilmiştir. Diyetle yağ kısıtlanmasının meme kanserine olan etkisinin araştırıldığı ve hemşirelerde yapılan geniş bir çalışmada kilo kaybı önerilmeden yalnızca düşük yağ tüketilmesi önerilen grupta ortalama 4kg'dan fazla kilo kaybı gözlenmiştir. Pek çok diğer yüksek karbonhidrat ve düşük yağlı diyet çalışmaları da bu gözlemleri desteklemektedir. Uzun dönem etki ise daha azdır ve korunabilen kilo kaybı 1-2 kg olmuştur. Bu yüksek karbonhidratlı diyetler ile kesinlikle kilo artışı olmamıştır. Kilo kaybı için potansiyel açıklamalar düşük yağlı yüksek lifli diyetlerin yarattığı tokluk hissinden dolayı daha az enerji alımı olabileceği gibi vücut glikojen depolarının dolmasının yarattığı tokluk hissi olabilir. Farklı ülkelerde diyetteki yağ içeriği ve adiposit

arasındaki epidemiyolojik korelasyon indirekt olarak diyetin makrobesin bileşiminin önemini göstermektedir.

B. Düşük Karbonhidratlı Diyetler

Karbonhidratı kısıtlayan diyetler popüler literatürde sunulan bazı teorilerden dolayı oldukça tutulmuştur. "Zon" diyeti, "karbonhidratçılar" bunlara örnektir ve Atkins diyeti (yüksek proteine ek olarak serbest yağ alımı önerir) de sıklıkla kullanılmaktadır. Bir yıla kadar süren kısa vadeli çalışmalar ile test edildiğinde bu diyetler düşük yağ içerikli düşük kalorili diyetlerden daha bile etkili bulunabilmektedir. Bu diyet yaklaşımlarının (veya herhangi bir diyet yaklaşımının) uzun vadeli etkinliği henüz kanıtlanmış değildir. Detaylı bir şekilde yukarıda tartışıldığı gibi karbonhidratın kısıtlandığı diyetlerin prensibi fizyoloji ve enerji dengesi ile ilgili bilinenlerin tersine gitmektedir. Yine de düşük karbonhidratlı diyetler nispeten kısa vadede daha az enerji alımını sağlayabilir. Bu etki muhtemelen yiyecek seçeneklerinin azlığından kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda marketlerde yaygınlaşan "düşük karbonhidratlı" yiyecek seçenekleri bu diyetlerin etkinliğini azaltabilir. Alternatif olarak iştah kontrolü açısından bakıldığında karbonhidratlar genel olarak daha çok tokluk sağlasa da daha çok tüketme isteği yaratırlar. Bu yüzden karbonhidrat porsiyonlarını kontrol etme kapasitesi kişiler arasında değişebilir. Karbonhidratın kısıtlanması bazı kişilerde postprandiyal letarjiyi azaltabilir ve kendini iyi hissetme ve uyukluluğu arttırabilir.

Özet olarak bu konudan alınması gereken mesaj hiç bir diyetin tek başına uzun süreli kilo kaybı sağlamadığıdır.

Egzersiz

Egzersiz kilo kaybı için en etkili çözüm olabilir. Meta analizler diyet ile sağlanan kilo kaybı



sırasında egzersizin serbest yağ kitlesi (SYK) korunmasına olan etkisini değerlendirmiştir. Programında yalnızca diyet yer alan kişilerde kilo kaybının %28'i SYK iken diyetle ek olarak egzersiz yapanlarda kilo kaybının yalnızca %13'ü SYK'ne ait idi. Azalmış enerji alımı ile kombine edildiğinde egzersiz yalnızca diyet ile kaybedilen kilodan daha fazla kilo kaybını sağlar ve kas kütlelerini de korur. En önemlisi egzersiz kilo kaybının daha uzun süre korunmasını sağlar (bakınız yukarı). Bu sebeplerle vücut ağırlığını azaltmaya yönelik programlara egzersiz dahil edilmelidir.

Enerji harcamasının ilginç fakat nispeten az anlaşılabilmiş bir alanı istemsiz hareket, yada 'kıpırdanma' ile ilgilidir. Toplum içerisinde istemsiz motor aktivite açısından belirgin farklılıklar vardır ve bunun enerji harcamasına katkısı olmaktadır. Total enerji harcamasını hesaplamaya çalışan bazı çalışmalar (Dinlenme halinde Enerji Tüketimi (DET), yiyeceklerin termik etkisi, ölçülebilir aktivite, egzersizin termik etkisi gibi değerlerin toplamı) 24 saatte harcanan enerji değerlerine ulaşamamışlardır. Bu fark zayıf ve obez gruplar arasında

da değişmektedir. Bu ölçülemeyen enerji farkı bazı yazarlarca 'kıpırdanma'ya bağlanmıştır. İstemsiz aktivitenin yarattığı enerji harcamasını hesaplamak zordur. Bunu etkileyen faktörler de (davranışsal, hormonal, nöromuskuler) belirsizdir. Yine de bu konu potansiyel olarak önemli ve genelde gözden kaçan bir alandır.

Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Morbid obezitenin cerrahi tedavisi 1950'lerde jejunoileal *by-pass* geliştirildiğinden beri bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Çok çeşitli cerrahi yöntemler olsa da hepsinin ciddi komplikasyon riskleri söz konusudur. İntraoperatif komplikasyonlar, anestezi riskleri ve postoperatif problemler (sepsis, kör barsağın bakteriyel kontaminasyonu, yağlı karaciğer gelişmesi ve siroz) sayılabilir. Buchwald ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir meta analiz intraoperatif (30 gün ve altı) mortalitenin yalnızca restriktif işlemlerde (gastrik kelepçe takılması) %0.1'den az, gastrik *by-pass*ta %0.5 ve biliyopankreatik bölümde %1.1

olduğunu göstermiştir. Fazla kilonun %61.2'sini kaybedilenlerde ko-morbiditeler (diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obstrüktif uyku apnesi) gibi durumlar hastaların %60-80'inde düzelir. Cerrahiye halk sağlığında sıkça kullanılacak bir yaklaşım olarak görmek imkansız olsa da morbid obezite için en etkili tedavi yöntemi olduğunu kabul etmek gerekir. Bu işlemler ile ilgili riskler morbid obezite durumunda diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslanmalı ve yıllarca bu durumda olan kişilerde sıklıkla hayatı tehdit edebilen ko-morbiditeler de göz önüne alınmalıdır.

Obezite ve Farmakolojik Tedaviler

İştah Baskılayıcı İlaçlar

Obezite tedavisinde en sık önerilen ilaçlar iştah baskılayıcı ajanlar olmuştur. Serotonin agonistleri, sempatomimetikler ve yakın zamanda leptin gibi çeşitli ilaç sınıfları kullanılmıştır. Bu ajanları kullanan çalışmalar ilaç bırakıldıktan sonra yüksek oranda başarısızlık belirtmektedirler.

Serotonin gerilim inhibitörü olan sibutramin günümüzde uzun vadede kullanımı onaylanmış tek ilaç idi. Yakın tarihli bir çalışmada çok düşük kalori diyetiyle 4 haftalık bir sürede en az 6 kg kaybeden kişiler sibutramin ve plasebo gruplarına ayrılmış ve 1 yıl süreyle tedavi edilmişlerdir. Diyet eğitimi devam eden her iki gruptan sibutramin kullanan kişiler anlamlı derecede daha fazla kilo kaybetmişlerdir (ilaç grubunda 4.9 kg plasebo grubunda 0.49 kg). 12. ay da sibutramin grubundaki kişilerin %75'i en azından düşük kalori diyetiyle sağlanan kilo kaybını korurken bu oran plasebo grubunda %42 olmuştur. Fakat bu ilaç 2010 yılının başından itibaren kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı toplatılmış ve kullanımdan kaldırılmıştır.

Çoğu klinisyen, kişilere ömür boyu ilaç kullanımdan sonra çekimser olduğu için ano-

reksik ilaçların kullanımı tıp camiasında yıllar önce gündemden düşmüştür. 1990'ların ortasında ise fenfluramin ve fentermin kombinasyonu olan 'Fen-Phen' isimli ilaç bu konunun tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır. Bu tedavinin birkaç yıl boyunca uygulandığı 81 kişide uzun süreli kilo koruyucu etki gözlenmiştir. Birkaç yıl sonra ise önemli oranda hasta çalışmayı terk etmiş, ayrıca diğer hastalarda da kilo almaya eğilim gözlenmiştir. Fenfluraminin kalp kapakçığında kalınlaşma gibi ciddi yan etkilerinin bildirilmesi bu ilacın ABD piyasasından çekilmesine yol açmıştır. Bu dönemden sonra anoreksik ilaçların kullanımı konusundaki çekimserlik tekrar başlamıştır.

Yiyecek alımının kontrolünü sağlayan nöral bir düzenleyici sistem olan endokannabinoid sistemi son zamanlarda oldukça ilgi çekmiştir. Endokannabinoidlerin iştaha olan etkilerine ek olarak hepatik yağ asidi sentezinin değişimi gibi çok sayıda farklı etkileri vardır. Marihuananın psikoaktif bileşeni olan tetrahidrokannabinolün spesifik olarak bağlandığı cannabinoid reseptörü CB1'in keşfedilmesiyle bu reseptörü bloke eden ajanlar geliştirilmiştir. Erken klinik deneyler yiyecek alımında azalma ve vücut ağırlığında %5-8 kayıp bildirmiştir. Bu alanda yapılacak olan araştırmalar ümit vericidir.

Obezite tedavisinde birkaç santral nörotransmitter yolağı halen araştırılmaktadır (klinik deneyler ile). Hiçbiri henüz onay almamışsa da bu yollar ile ilgili terapötik araştırmalar çok yoğun olarak yürütülmektedir ve yakın tarihte hastaların tedavisini değiştirebilecek niteliktedir.

Yağ Emilim İnhibitörleri

Orlistat yağ emilimini barsakta pankreatik lipazı bloke ederek engeller. Klinik bir deneyde %30 yağ içerikli diyet yapan hastalar 1 yıllık kullanımdan sonra vücut ağırlıklarının %10'unu kaybet-

mişlerdir. En önemli yan etkisi ise intestinal kayıp veya feçes ile yağ kaybıdır. Bunu önlemek için az yağlı diyet (günlük enerjinin %35'i) önerilmektedir. Bu grup ilaçların uzun dönem etkinlikleri ve güvenlikleri FDA tarafından halen araştırılmaktadır.

Termojenik Ajanlar

Termojenik ajanlar düşük DET'in obezite gelişiminin göstergesi olduğu ve kilo alımının Toplam Enerji Tüketimi (TET)'ni ve yağ oksidasyonunu artırıcı etkileri olduğu göz önüne alındığında teorik olarak ilgi çekici bir yaklaşım oluşturmaktadır. Termojenik ajanların çeşitli sınıfları denenmektedir.

A. Tiroid Hormonu

Tiroid hormonu katabolik etkili olsa da obezite tedavisinde faydalı değildir. Tiroid hormonlarının seviyelerinin ölçülemediği zamanlarda tiroid durumu DET takibiyle ölçülürdü. Kısa dönem enerji alımının kısıtlanması serum triiodotironin (T3) ve tiroid stimüle edici hormonda belirgin azalmalara yol açar. Bu duruma ötiroid hasta sendromu denir ve DET'e %15-20 azalma gözlenir. Tiroid hormonunun kilo kaybı amacıyla kaçak kullanımı ise nadir değildir. Hipokalorik diyet tedavisine ek olarak T3 veya T4 verilmesi yağ kaybını arttırmakta, hatta yağsız vücut ağırlığından daha fazla kayba ve daha negatif azot dengesine yol açmaktadır. Böylece hipotalamik-pitüiter-tiroid dokusu aksının enerji yoksunluğuna olan cevabının açılığa yanıt olarak azot koruyucu bir etkisi olduğu anlaşılmaktadır. Tiroid hormonuyla elde edilen fazladan kilo kaybı klinisyenleri de hastaları da etkilese de bu tür bir kilo kaybı obezite tedavisinin hedeflerine aykırıdır. Tiroid yerine koyma tedavisi enerjinin kısıtlı olduğu diyetlerde kontrendikedir.

B. Sempatomimetik Ajanlar (Sigara Dahil)

Sempatik sinir sistemi makrobesin ekonomisinin her basamağında etkindir (bakınız yukarı).

Bunlar yiyecek alımı (baskılar), enerji harcaması (arttırır), besin dağılımıdır (yağ depolarından ziyade LBM'yi tercih eder). Amfetaminler gibi adrenerjik agonistler kilo kaybı için halen kullanımda olsalar da sorumlu klinisyenler tarafından çok dikkatle ele alınmaktadır. Psikoaktif yan etkiler önemli derecededir ve periferik etkilerden ayrılamamaktadır. Bağımlılık yapıcı potansiyelleri ve kötüye kullanım ihtimali göz ardı edilemez, tedavi sonlandırıldığında tekrar kilo alınmaktadır ve hipertansiyon, diyabet ve koroner yetersizliğin kötüleşmesi gibi yan etkileri mevcuttur.

Yine de batı dünyasındaki en sık bağımlılık yapıcı ilaçların birkaç tanesinin sempatomimetik ajanlar olması ve bunların daha düşük vücut ağırlığı, daha düşük vücut yağ oranı ve artmış DET ile ilgili olması ilginçtir. Bunlar arasından toplumda en sık kullanılanı sigaranın aktif maddesi olan nikotindir. Sigara içenler benzer veya daha fazla yiyecek alımı ve daha yüksek DET'e rağmen 3-5 kg kadar daha zayıftırlar. Sigaranın bırakılması ortalama 3 kg kilo alımına yol açar ve sigarayı bırakanların %10-13'ü 13kg'dan fazla alırlar. Metabolik çalışmalar sigara içiminin termojenik etkisini kanıtlamışlardır (%10-15 artmış DET). Bu da enerji harcaması ve vücut arasındaki Tablo 21-3'te anlatılmış olan ilişki ile uyumludur. Farmakolojik çalışmalar bu termojenik etkinin nikotince yürütüldüğünü, nikotin verilerek kopyalanabildiğini ve kana adrenal katekolamin salınımına bağlı olduğunu göstermiştir. Nikotinin DET'i arttırdığına ve vücut ağırlığını etkili bir şekilde azalttığına dair kanıtlar ikna edicidir.

Makrobesin ekonomisinin bakış açısından oldukça ilginç olsa da nikotinin ve sigara içiminin toplum sağlığına olan etkileri çok yıkıcıdır. Pek çok içici bıraktıktan sonra kilo alacakları endişesiyle sigara içmeye devam ederler. Bu özellikle son günlerde sayısı en çok artan içici grubu olan genç kadınlar için geçerlidir. Son nesilde bildirildiği gibi kadınlarda akciğer kanseri insidansı belirgin olarak artmıştır. Sigara içiminin diğer etkileri (örne-



ğın koroner arter hastalığı) da hızla artmaktadır. Günümüzdeki zayıflık modasının sağlığa yaptığı en kötü etkinin ortaya çıkarttığı yüksek sigara içme oranlarıdır. Sempatomimetik etkileri ve ciddi kilo kaybı etkileri olan diğer bir bağımlılık yapıcı ilaç ise kokaindir. İn hale edilerek kronik şekilde kullanılan kokain daima kilo kaybına yol açmaktadır.

C. Leptin

Rekombinant leptin (ob gen ürünü) uygulanması ob/ob farelerde yiyecek alımını azaltmanın yanı sıra TET 'i artırır ve sempatik sinir sistemini aktive eder. Leptini olmayan hayvan modelinde leptin uygulanmasının net etkisi adiposit sayısının azalmasıdır. İnsanlarda rekombinant leptin ile yapılan klinik deneylerde de aynı sonuçlar elde edilmiştir. Leptinin diyetle enerji kısıtlamasıyla beraber subkütan yoldan yüksek dozlarda uygulanması 6 ayda 7.3 kg kayıp sağlamıştır. Bu miktar plasebo grubunda 1.4 kg olmuştur. Plasebo grubundan daha fazla kilo kaybı yalnızca en yüksek dozda leptin uygulanan (0.3 mg/kg/gün)

grupta olmuştur. Bu dozda normalde bazal değeri 15-20 ng/mL olan leptinin kan seviyeleri 500-600 ng/mL civarında tutulmuştur. 0.1 mg/kg/gün dozunda leptin ile tedavi edilenlerdeki kilo kaybı 200-250 ng/mL kan düzeyi olsa da plasebo grubundan anlamlı derecede farklı olmamıştır. Leptinin ciddi oranda suprafizyolojik dozlarda uzun süre uygulanmasının ve yarattığı sempatik sistem aktivasyonunun metabolik ve genel sağlık üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Diğer sempatik sistem aktivatörleriyle olan tecrübeler (yukarıda tartışılmıştır) dikkatli olmak için yeterli sebeptir.

Leptin tedavisinin en faydalı olduğu alan, nedeni belirsiz obeziteden ziyade yetersiz yağ depolarında veya leptin üretiminde genetik defektlere bağlı bariz leptin eksikliğidir. HIV/AIDS ile meydana gelen veya genetik olarak ortaya çıkan lipoatrofi durumlarında leptin uygulanmasıyla insülin duyarlılığı ve lipoprotein konsantrasyonları üzerine olumlu etkiler sağlanabilir. Konjenital leptin eksikliği olan çok nadir kişilerde (erken çocuklukta aşırı obezite ve hiperfaji ile kendini gösterir) rekombinant leptinden fayda görebilirler.

Besin Ayırıcı Ajanlar

Obezite için en az tutulan tedavi yaklaşımlarından biri negatif enerji veya yağ dengesi oluşturmadan vücut bileşimini değiştirmektir (yağsız dokuyu arttırmak). Çok akılcı görünmese de bu yaklaşımın sağlam mantıksal temelleri vardır ve etkili bir genel yaklaşım olabilir. Mantığı DET'in temel belirleyicisinin LBM olduğuna dayanmaktadır (bakınız yukarı). Yağsız dokuyu arttıran herhangi bir şey DET'i en az 50 kcal/kg/gün arttırmaktadır. Kas anabolik ajanlar dolaylı olarak tüm vücuda termojenik etkiler sağlarlar. Vücut geliştirme ile uğraşanlarda ağırlık kaldırma aktiviteleriyle harcanan enerjiden orantısız aşırı yüksek TET değerlerinin saptanmış olması (örneğin >4000 kcal/gün) bu modelle uyumludur. Çeşitli ajanların yağsız dokuya anabolik etkilerinin olduğu bilinmektedir.

A. Androjenler

Hipogonadal erişkin erkeklere, ergenlik öncesi erkeklere veya kadınlara androjen uygulanması azot retansiyonu ve kas dahil tüm yağsız dokular da artışa yol açmaktadır. Enerji harcaması yağsız doku artışıyla beraber artar. Vücut yağ depolarına olan etkiler değişkendir. Enerji alımına göre azalma veya artış (android veya abdominal dağılım gösteren) gözlenebilir.

B. Büyüme Hormonu

Erişkinlere farmakolojik dozda büyüme hormonu uygulanması LBM'yi artırır, lipolizi ve yağ oksidasyonunu uyarır ve vücut yağ depolarını

azaltır. Bu etkiler AIDS gibi zayıflatıcı hastalıklar ve yaşlılık gibi çeşitli klinik durumlarda rekombinant büyüme hormonu için de bildirilmiştir. DET, FFM'e orantılı olarak artar. Avrupa'da bazı araştırmacılar rekombinant büyüme hormonunun 6-12 ay verildiğinde abdominal obeziteyi azalttığını ve visseral obezitenin çeşitli metabolik göstergelerini iyi yönde etkilediğini göstermiştir. Yine de rekombinant büyüme hormonunun aşırı pahalı olması ve insülin rezistansı ve hipertrigliseridemiye direk olarak kötü yönde etkilemesi bugüne dek bu ajanın obezite tedavisinde yaygın şekilde kullanımının önüne geçmiştir.

C. Rezistans Egzersizleri

Terapötik kilo kaybı amacıyla genelde aerobik yani enerji harcatıcı egzersizler önerilir. Yukarıda tartışıldığı gibi kas (LBM) artışına yol açacak rezistans egzersiz programları da termogenezin dolaylı yoldan uyarılmasına yardımcı olabilir. AIDS hastalarına ilerleyici rezistans egzersizlerinin uygulanmasına ilerleyici rezistans egzersizlerinin uygulattırılması LBM'de önemli derecede artışlara, DET'te orantılı artışlara ve vücut yağında kayıplara (2 kg) yol açmıştır. Rezistans egzersizlerinin hafif derecede suprafizyolojik androjen tedavisiyle kombine edilmesi LBM ve DET artışlarını devam ettirir. Fakat HDL kolesterolü kötü etkiler ve başka yan etkileri de olabilir.

Kaynaklar

1. Terry Maquire and David Haslam. The Obesity Epidemic and Its Management, First Edition 2010
2. David G. Gardner, Dolores Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8. Edition 2009