

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OBEZİTE TEDAVİSİ OKSİDATİF STRESİ DÜZELTMEDE
NE KADAR ETKİLİ?
İLAÇLAR ARASINDA FARK VAR MI?
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Lezan KESKİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA- 2009

İÇİNDEKİLER	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar	II
GRAFİKLER.....	III
KISALTMALAR.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
OBEZİTE.....	2
Tanımı.....	2
Sıklık ve Dağılımı.....	2
Ölçümü ve Tanısı.....	2
Epidemiyolojisi.....	6
Etyolojisi.....	8
Komplikasyonları.....	12
Tedavisi.....	13
PARAOKSONAZ.....	18
MALONDİALDEHİT ASİT.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ VE ÖNERİLER	35
ÖZET.....	36
SUMMARY.....	37
KAYNAKLAR.....	38

TABLolar LİSTESİ	Sayfa
Tablo- 1: Obezitenin ölçüm teknikleri	3
Tablo- 2: Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri	4
Tablo- 3: Erişkinler ve çocuklar için VKİ göre obezite sınıflaması	5
Tablo- 4: Obezitenin etyolojik sınıflaması	8
Tablo- 5: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları	12
Tablo- 6: Uzun dönemli kullanılacak, dengeli düşük kalorili bir diyetin özelliği	14
Tablo- 7: Hastaların başlangıç dönemindeki yaş, boy, kilo, VKİ ortalamaları	24
Tablo- 8: Grup 1 ve 2'nin başlangıç ve kontrol antropometrik değişimleri	25
Tablo-9: Antiobezite tedavisinin 3. ay kontroldeki fark değerleri	25
Tablo-10: Tedavinin kan basıncına etkileri	26
Tablo- 11: Tedavinin 3. ay kontrol kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri	27
Tablo- 12: Tedavi sonrası HOMA-IR karşılaştırılması	27
Tablo- 13: Antiobezite tedavisinin 3. ay kontrollerinde lipid, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi	28
Tablo- 14: Tedavinin 3. ay kontrol MDA ve PON değerleri	30

GRAFİKLER	Sayfa
Grafik 1: Başlangıç ve 3. ay kontrol kilo ve VKİ değişimi	25
Grafik 2: Başlangıç ve 3. ay kontrol HOMA-IR değişimi	27
Grafik 3: Başlangıç ve 3. ay kontrol lipid değişimi	29
Grafik 4: Başlangıç ve 3. ay kontrol MDA –PON değişimi	29

KISALTMALAR LİSTESİ

AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BKO	Bel Kalça Oranı
CART	Kokain- amfetamin regulated transkript
CCK	Kolesistokinin
DEXA	Dual Energy X- Ray Absorbsiyometre
DM	Diabetes Mellitus
DPA	Dual Photon Absorbsiyometre
GLP-1	Glukagon Like Peptit-1(Glukagon benzeri peptit- 1)
HDL-	High- Density Lipoprotein(Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Low- Density Lipoprotein(Düşük Dansiteli Lipoprotein)
MDA	Malondialdehit Asit
PPAR-γ	Peroxisome-proliferator activating receptor-gama
PON	Paraoksonaz
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake inhibitörü
TEBC	Total Body Electrical Conductivity
TG	Trigliserit
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYO	Vücut Yağ Oranı
VLDL	Very Low- Density Lipoprotein(Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)
WHO	World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Obez hastalar birtakım tıbbi, psikolojik ve davranışsal sorunlar gelişme riski altındadır. Neden olduğu hastalıklar nedeniyle hem yaşam süresi kısaltmakta hemde kalitesi azalmaktadır. Bu hastalıklardan en önemlisi de kardiyovasküler sistem ile ilgilidir.

Obezite ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında uzun dönemde hem erkek, hemde kadınlarda kuvvetli bir korelasyon tespit edilmiştir. Katılanların 20 yıl süre ile izlendikleri Framingham Kalp Çalışmasında vücut ağırlığı ile koroner kalp hastalığı arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur ve obez bireylerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmektedir. Çünkü obezite, KVH'nin predispozan faktörlerinden biri olan dislipidemiye belirgin olarak zemin hazırlar.

Deneyssel ve klinik çalışmalar aterosklerozun önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu göstermektedir. Aterosklerozun ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoproteindir(LDL- kolesterol). Damar duvarına geçerek okside olan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve lipid peroksidasyonuna bağlı oksidan maddelerin salınımıyla beraber endotelial hasar oluşturup aterosklerozu hızlandırır. Yüksek dansiteli lipoprotein(HDL-kolesterol) düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında ters orantı vardır. HDL- kolesterolün 1 mg/dl' lik artışının koroner kalp hastalığı riskini %2- 3 azalttığı ortaya konulmuştur.

Antiobezite ilaç tedavisi ile hem kilo kaybı değişikliği sağlamakta hemde lipid profili üzerinde olumlu değişikliklere yol açmaktadır. Bunun sonucunda lipid peroksidasyon ve antioksidasyon değişimi kardiyovasküler risk açısından değişimleri etkileyebilmektedir. Bu nedenle kilo kaybı ile değişen lipid profili ve oksidasyon belirteci Malondialdehit asit ve aterosklerozda protektif rol üstlendiği bildirilen Paraoksonaz -1 düzeyini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTE

TANIMI

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (1). Beyaz ırkta yağ oranının genç erkeklerde % 25, genç kadınlarda %35' in üzerinde ve çocuklarda ise uzunluğa göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persantilin üzerinde bulunması obezite olarak kabul edilmektedir (2).

Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerinin etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (1).

SIKLIK VE DAĞILIMI

Gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır. 2002 yılı itibarıyla Hatemi ve arkadaşları toplumumuzda % 25.2 oranında obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ)> 30 kg/ m²) ve % 41.74 oranında fazla kilolu (VKİ: 25- 29.9 kg/ m² over weight) olduğunu tespit etmişlerdir (3) . Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülür ve en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Kadınlarda obezite daha sık görülmekte iken erkeklerde fazla kilolu oranı daha yüksektir. Evlilik sonrası dönemde her iki cinste de prevalansda artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10- 40 oranında artış olduğu görülmüş olup bu sonuçlar obezite epidemisinin varlığını göstermektedir (4).

ÖLÇÜMÜ VE TANISI

Doğrudan ölçüm ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Canlılarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler tablo 1 de verilmiştir (4). Vücut kitle indeksi (VKİ) yöntemi ucuz ve kolay kullanılır olması nedeniyle toplum taramaları da dahil olmak üzere en sık kullanılan yöntemdir. Ancak gebelerde, atletik yapılı kişilerde ve Uzakdoğu toplumlarında yanlış sonuçlar verebilmektedir.

Tablo 1. Obezitenin ölçüm teknikleri (4).

A- Doğrudan ölçüm

B- Dolaylı ölçümler

1- Antropometrik ölçümler

a) Boy ve ağırlık: 1) Aktüel kilo > % 20 ideal kilo*

2) VKİ** > 25 (Quetelet index) (Normal değer: 18- 25)

b) Çevre ve çap ölçümleri: Bel/ kalça oranı (N: 0.7- 0.85)

erkek > 1, kadında > 0.85

c) Deri kıvrım kalınlığı (mm):

	Triseps	Subskapuler	Toplam
Erkek	>19	>22	>45
Kadın	>30	>27	>60

2- İzotop ve kimyasal dilusyon yöntemi

a) Vücut suyu

b) Vücut potasyumu

3- Vücut yoğunluğu ve volümü

a) Sualtı tartısı

b) Plethysmometric yöntem

c) Dual-photon absorpsiyometre (DPA)

4- İletkenlik

a) Total body electrical conductivity (TEBC)

b) Bioelectric impedance

5- Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi (USG)

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

6- Tüm vücut nötron aktivasyon analizi

* İdeal kilo = boy - 100 - (boy - 150) / 4

$$** \text{VKİ} = (\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Body mass indeks}) \text{ kg/ m}^2$$

Vücut yağ oranı(VYO)

Obezite genel inanın aksine fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır(1,5). Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımadır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı(VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir(6).

$$\text{VYO} = 1.2(\text{Beden kitle indeksi}) + 0.23(\text{yaş}) - 10.8(\text{Kadın için } 0 / \text{Erkek için } 1) - 5.4$$

Bu oran ortalama kadınlarda % 20-30, erkeklerde % 12-20 olarak belirlenmiştir. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo2’de sunulmuştur(5). Pratik olarak obezite vücut yağ oranının(VYO) ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise %35’in üzerinde olmasıdır(1,5,6).

Tablo 2. Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri

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

Vücut kitle indeksi(VKİ)

Obezitenin yaygın bir halk sağlığı sorunu göz önünde tutulursa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. VKİ en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele olan bir parametredir. VKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde ve çocuklarda VKİ’ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 3’ de izlenmektedir(7).

Tablo 3. Erişkinler ve çocuklar için VKİ göre obezite sınıflaması

Erişkinler için sınıflama	Vücut kitle indeksi*
Zayıf	<18.5
Normal	18.5- 24.9
Kilolu	25-.0- 29.9
Sınıf I	30.0- 34.9
Sınıf II	35.0- 39.9
Sınıf III(aşırı)	> 40
Çocuklar için(2 yaş üzeri)	Vücut kitle indeksi
Boy için normal kilo	10- 85 persentil
Kilolu için risk	85-95 persentil
Kilolu	> 95 persentil

*VKİ= Vücut ağırlığı(kg)/ Boy(m²)=kg/ m²

Bel/ Kalça oranı

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirmesinde Bel/ Kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (8,9). Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (10).

Cilt kalınlığı

Deri kıvrım kalınlığının özel bir pergel ile ölçümüdür. Bu ölçüm triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir, ancak aynı ölçümü yapan kişilerin verileri arasında farklılıklar bulunabilmektedir(4). En çok kullanılan bölgeler olarak triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri değerler, subskapular bölgede erkeklerde 22 mm üstü, kadınlarda 27 mm üstü değerler obezite lehinedir (4).

Biyoelektrik İmpedans

Elektrolit içeren vücut sıvılarının akımı ileteceği temeline dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kitlesi ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun % 10' u, kas dokusunun ise % 73' ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı % 2' dir. Dört ekstremiteden sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar da mevcuttur. Vücut yağ kitlesini ölçmesine rağmen bölgesel yağ birikimi hakkında bilgi vermez (4).

Potasyum İzotopu

Vücut hücre kitlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun % 95' ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu ile alınan ölçümler vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Pahalı ve güç uygulanabilir bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi verir (4).

Hidrodansitometre

Vücut suyunun büyük çoğunluğu yağ dışı kitlede bulunmaktadır. Total vücut suyu bilirse yağ ve yağ dışı kitle hesaplanabilir. Bu amaçla Deuterium oksid, tritium oksid ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılır (4).

Dual Energy X-Ray Absorbsiometry(DEXA)

Bu yöntem vücut yağı ve yağsız vücut kitlesinin ölçümü için kullanılır(4). Farklı dokuların ışınları farklı absorbsiyon veya soğurma güçlerine dayanılarak yapılan ölçümler kemik, kas, yağ kitlesini hesaplamak için kullanılır. Pahalı olması, standardizasyonunun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır (4).

Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRI)

Maliyetleri oldukça yüksek olan bu yöntemler pratikte kullanılmamaktadır. Üç boyutlu ölçüm yaparak vücut yağ kitlesini belirledikleri gibi yağ dağılımı hakkında da bilgi verirler (4).

OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezitenin global prevalansı % 8.2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da % 5 olan prevalans, Samoa' da % 75' e ulaşmaktadır(11). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1988- 1994 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES

III) çalışması ile 1971- 1974 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976- 1980 yılları arasında yapılan NHANES II' nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış oldukça dikkat çekicidir. (12, 13). VKİ' ne göre yapılan değerlendirmelere göre obezite prevalansının %16,5' dan % 25' e, erkeklerde ise % 12' den % 20' ye çıktığı görülmüştür. 1994' den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının % 50 olması beklenmektedir (13).

Avrupa'da obezite prevalansı konusunda yapılan en kapsamlı araştırma 1989 yılında yayınlanan WHO MONICA(Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) çalışmasıdır. Buna göre Avrupa' da obezite prevalansı kadınlarda % 22, erkeklerde % 15 olarak bildirilmiştir (14). Yaş ilerledikçe bu oranlar kadınlarda % 44, erkeklerde ise % 18' e ulaşmaktadır.

Türkiye' de obezite prevalansı özellikle kadınlarda oldukça yüksektir. Ülkemizde 1999 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 oranında obezite prevalansı tespit edilmiştir (15). Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekatta arttığı, 45- 65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. Obezite prevalansı kırsal kesimde % 19.6 iken, kentsel yerleşimde %23.8 olarak tespit edilmiştir. Diğer bölgeler ile karşılaştırıldığında doğu illerinde obezite oranı daha düşük bulunmuştur. Bel çevresine göre değerlendirilen santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde ise %35 olarak saptanmıştır.

TEKHARF çalışmasında Onat ve arkadaşları 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. Bu çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, > 88 cm olan kadınların oranı ise % 56 olarak bildirilmiştir (16). Hatemi ve ark. gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında ise VKİ'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36, erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuştur (3).

Erişkin obezitesindeki artış kadar önemli bir artış da çocukluk ve adolesan döneminde gerçekleşmektedir. Bu dönemdeki obezite erişkin döneme zemin hazırladığı için koruyucu hekimliğin önemli bir hedefi çocukluk ve adolesan dönemdeki kilo almayı engellemek olmalıdır.

OBEZİTENİN ETİYOLOJİSİ

Obezitenin etiyolojik sınıflaması Tablo 4’de gösterilmiştir(4).

Tablo 4. Obezitenin etiyolojik sınıflaması

1-)Genetik obezite

Doğmalık macrosomia adipositas
Laurence- Moon Biedl Sendromu
Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite
Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite
Prader- Willi Sendromu
Ailevi hipoglisemi sendromu(alfa hücresi yokluğu)
Rothmund Sendromu

2-) Hipotalamik obezite

Adiposo –genital distrofi(Fröhlich sendromu)
Kleine – Levin Sendromu

3-)Endokrin nedenli obezite

İnsülinoma
Cushing Sendromu
Hipotroidi
Stein- Leventhal Sendromu
Erkek Hipogonadizmi
Hipotalamo- hipofizer cücelik
Menapozdan sonra görülen obezite

4-) Çevresel faktörlere bağlı obezite

Toplumsal- ailevi- gelenekler nedeniyle
Psşik faktörler
Hareket azlığı
Besin bolluğu ve eğitim eksikliği
Gebelik ve doğumlar

Tüm bu etiyolojik nedenlerdeki ortak olan nokta, alınan kaloringin gerek duyulan kalorigin fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme döneminde ve bazı hastalıkların seyri esnasında, enerji ihtiyacının artmasıdır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik azalmaktadır. Sigara içenlerde nikotin, fazladan bir oksidasyona neden olarak metabolizmayı hızlandırmakta bu da günlük yaklaşık olarak 200 kaloriye karşılık gelmektedir. Bu ve başka

nedenlerle de (iştah değişiklikleri gibi) sigara içenlerde obezite daha az görülmekte ve sigarayı bırakanlarda kilo artışı ortaya çıkmaktadır (4).

Genetik Faktörler

Obezlerin 2/ 3'ünün ebeveynlerinin biri veya her ikisi de obezdir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde konkordans yüksektir. Şişman ailelerin evlat edindiği çocuklarda kendi biyolojik çocukları kadar şişmanlığa rastlanmamıştır. Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları genleri etkileyerek obeziteye neden olabilir (17). Nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı obezite saptanmıştır. Bu genler; Leptin geni, leptin reseptör geni, Melanokortin – 4 reseptör geni, proopiomelanokortin geni, prohormon konvertaz- 1 geni, SIM-1 geni, PPAR- γ (Peroksizomome-proliferator aktive edici reseptör-gama)reseptör geni ve TNF- α (Tümör nekrozis faktör alfa) geni olarak sayılabilir (18, 19, 20).

Nöroendokrin nedenler

Endokrin nedenler obezite etyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için önem taşır. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir obeziteye neden olmaktadır. Cushing sendromunda santral tipte bir obezite söz konusudur. Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik metabolik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının artması obeziteye neden olmaktadır. Hipotroididi de katabolik aktivitenin azalması ve miksödem gelişmesi kilo artışına neden olur (18).

Çevresel faktörler ve obezite gelişiminde diğer risk faktörleri

Obezite etyolojisinde yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktiviteler önemli rol oynamaktadır. Etnik ve sosyal kimlik bazı özel yeme şekilleri ve gıdalarla ilişkili olarak obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle beraber sedanter yaşam, fastfood tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir (18).

Enerji dengesini kontrol eden mekanizmalar

Bugün kabul gören görüşe göre obezitedeki genetik ağırlıklı patogenetik faktörün, yeme davranışı, miktarını ve termogenezi belirleyen merkezi sinir sistemindeki mekanizmalar ve bunları yöneten yağ dokusundan beyne gelen sinyallerde bozukluk olduğu yönündedir. Zaten beyindeki enerji homeostazını etkileyen mekanizmaların pek çoğu yeme davranışı ve termogenezi ters yönde etkileyerek iki taraflı etki göstermektedir.

Yağ dokusu miktarı arttığında, beyin iştahı etkileyen mekanizmalar ile gıda miktarını azaltır ve termogenezi artırarak yağ dokusu miktarını normale getirmeye çalışır. Yağ dokusu miktarı azaldığında ise bunun tam tersini gerçekleştirir. Obezitenin altında yatan patogenetik mekanizma, büyük bir olasılıkla, yağ dokusu ile beyin arasındaki ulaklar, bunların beyindeki reseptörleri veya bunların beyinde etkilediği efektör mekanizmalardır. Yağ dokusu miktarını beyne bildiren uzun süreli sinyaller dışında yeme miktarını etkileyen yiyeceklerle ilgi kısa süreli sinyaller de vardır. Bu sinyaller beyindeki anabolik ve katabolik yolları harekete geçirerek, enerji homeostazını ve yağ dokusunu belirler.

Leptin: Adipositlerin yemeyi inhibe eden negatif feed- back faktörü salgıladıkları yaklaşık yarım yüzyıl önce ortaya atılmış ve bu teori leptinin bulunması ile doğrulanmıştır (21). Leptin insan ve kemiriciler dahil çeşitli canlılarda bulunan ve plazma düzeyleri yağ dokusu miktarına paralellik gösteren ve beyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak organizmada yağ dokusu miktarını beyne ileten bir ulaktır (21- 24). Leptinin organizmadaki enerji homeostazında önemli rol oynadığı ilk kez ob geni mutasyonuna uğramış ob/ ob farelerde aşırı şişmanlık ve hiperfaji olduğunun gösterilmesi ile başlamıştır. Bu farelere leptin verilmesiyle hiperfaji ve oezite düzelmiştir (25). Daha sonraki çalışmalarda leptinin insanda da bulunup enerji homeostazında önemli rol oynadığını göstermiştir (26).

Leptin reseptörü(OB-R olarak da adlandırılır) beynin çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır (27,28). Leptin reseptörünün 6 varyantı bulunmakla beraber sadece bir tanesi(uzun form) hipotalamusta bol olarak saptanmıştır. Bu uzun form sitokin reseptörleri ile ilişkili olup leptin mesajının intrasellüler iletilisini sağlar (29).

Leptin glikoz homeostazının sağlamasında da önemli rol oynamaktadır. Leptin eksikliği olan ob/ ob farelerde leptin uygulaması hiperglisemi, hiperinsülinemiye azaltmakta (26), karaciğerde glukoneogenezi inhibe etmekte (30) ve ayrıca beta hücrelerine direk etki ile insülin sekresyonunu inhibe etmektedir (31).

İnsanda serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla yüksektir (32). Bunun sebebi yüksek olasılıkla kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve testosteron düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ters bir korelasyon olmasıdır (33).

Glikoz utilizasyonu (Glukostatik teori): Bu teoriye göre beyinde yer alan glikoz reseptörlerinin uyarılması alınan gıda miktarını etkilemektedir. Bu reseptörler tarafından glikoz kullanımını artıran bir yemek doygunluk yaratmakta, açlık ise ters yönde etkilemektedir (34). Bu mekanizma, organizmayı ağır akut hipoglisemilerden korumaya yöneliktir ve glikoz kullanımındaki bir bozukluğun şişmanlık etyolojisinde rol oynadığı düşünülmemektedir.

Doygunluk faktörü olarak etki eden gastrointestinal peptitler: Yemek yemeye yanıt olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Glukagon like- peptid- 1 (GLP-1) barsak mukozasından salgılanan, vagus yoluyla hipotalamusa etki ederek açlık hissini ve enerji alımını azaltan bir proteindir. Kolesistokinin (CCK) mide boşalmasını yavaşlatır ve CCK- B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Mideden salgılanan Ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır (18, 19, 20).

Santral mekanizmalar: Beyindeki değişik nöronal yollarda üretilen ve salınan çeşitli nöropeptitler ve mono- aminler gıda alımını ve termogenezi etkileyerek enerji dengesini değiştirebilirler. Santral mekanizmalar anabolik yani vücut yağ dokusunu artırıcı veya bunun tersi kataboliktir.

Anabolik santral mekanizmada rol oynayan; Nöropeptit Y, Melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinlerdir.

Katabolik santral mekanizmada rol oynayan; Melanokortinler, Agouti ve agouti related protein, kortikotropin salgılatıcı hormon, kokain- amfetamin regulated transkript (CART), otonom sinir sistemidir.

Otonom sinir sistemi: Otonomik uyarılar lateral hipotalamus, ventromedial nükleus, paraventriküler çekirdek gibi beynin enerji dengesini sağlayan bölgelerinden çıkarak termogenezi regüle ederler. Ayrıca beyinde enerji dengesinde rol alan peptit ve monoaminlerin otonom uyarılar üzerinde de etkileri vardır (35, 36). Örneğin sempatik sinir sistemi aktivasyonu enerji harcanmasını artırıp kilo kaybı sağlar ve sempatik sistem CRH tarafından uyarılır, Nöropeptit Y tarafından inhibe edilir. Gıda alımına yanıt olarak sempatik

sinir sistemi aktivitesi artar (35, 37) ve günlük enerji harcamasının %5- 10' u olan, gıdaların termik etkisini oluşturur. Enerji içeriği yüksek olan yiyecekler, yine sempatik sinir sistemi tarafından termogenezi diğer gıdalara oranla daha fazla uyarır ve böylece kilo alımı kısıtlanmaya çalışılır (38).

Obezitenin tipleri

Obezitenin ortaya çıktığı yaşa göre;

- a- Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin çok olması ile karakterize Hiperplazik tip obezite,
- b- Erişkin yaşlarda başlayan yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp yalnızca hipertrofisi ile karakterize olan Hipertrofik tip obezitedir.

Şişmanlık ayrıca vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna görede değerlendirilmiştir. Buna göre; yağ karında ve göğüste birikmiş ise erkek tipi ya da android tip obezite adını alır. Bel/kalça oranı erkekte 0.9'un, kadında 0.8' in üzerindedir. Yağ kalça ve uylukta toplanmış ise gynoid tip obezite adını alır.

Android tip obezitede hipertansiyon, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, arteriosklerotik koroner arter hastalığı ve felce, gynoid tip şişmanlığa oranla sık olarak rastlanmaktadır (39).

OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Yapılan çok sayıda çalışmalar obezitede artan yağ dokusuna bağlı olarak önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek ciddi komplikasyonlar gelişebileceğini göstermiştir. Tablo 5'de obeziteye eşlik eden başlıca sistem ve hastalıklar özetlenmiştir(40).

Tablo 5: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı, Hipertansiyon, Derin ven trombozu
Solunum Sistemi	Primer alveolar hipoventilasyon, dispne, Obstrüktif uyku apnesi
Metabolik- Endokrin Sistem	Tip 2 Diabetes mellitus, Dislipidemi, Polikistik over sendromu
Gastrointestinal Sistem	Hiatus hernisi, Reflü, Non-alkolik yağlı karaciğer, Safra taşları, Kolorektal kanser, Hemoroid
Nörolojik Sistem	Sinir sıkışmaları, Siyatalji
Artropatiler	Osteoartrit, düztabanlık
Genitoüriner Sistem	Stres inkontinansı, Fertilite azalması, Cinsel ilişkide mekanik güçlük, gebelik komplikasyonları, Üriner taşlar

Meme ile ilgili	Meme kanseri, Jinekomasti
Psikososyal	Depresyon, Anksiyete, İş bulmada güçlük, Yüksek hayat sigortası primleri, Ameliyat riskinde artış
Diğer	Horlama, Kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

OBEZİTE TEDAVİSİ

Obezite tedavisinde kilo vermeyi amaçlayan çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Düşük kalorili diyetler, fiziksel egzersiz programları, farmakolojik tedaviler, cerrahi operasyonlar ve bilişsel davranışçı terapiler etkili tedavi seçeneklerindendir. Bunların bireye özgü ve birlikte kullanımları günümüzdeki obezite tedavisinin temelini oluşturmaktadır. En yüz güldürücü sonuçları uzun döneme yayılmış; beslenme, yemek yeme ve fiziksel egzersiz davranışlarını değiştiren tedavi yaklaşımlarının verildiği belirtilmektedir (41- 43).

Obezite ilişkili tıbbi durumlar insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, inme, uyku apnesi, safra kesesi hatalığı, hiperürisemi ve gut, osteoartrit ile erkeklerde kolon, rektum, prostat gibi ve kadınlarda endometrial, meme ve safra kesesi gibi bazı kanser tipleri içerir (44- 47). Kilo azaltılması obeziteye bağlı bu komorbid durumlarda düzelme veya bunların eliminasyonu ile sonuçlanır (48- 50). % 5 kadar bir kilo kaybının bile sağlık risklerini azalttığı gösterilmiştir ve daha yüksek kilo kaybı dereceleri daha iyi sağlık sonuçları verir (51). Bu olumlu sonuçlar kilo kaybı korunduğu sürece devam eder. Genel olarak haftada 0.45- 0.91 kg'lık kilo kaybı sağlayan kalorisi azaltılmış dengeli bir diyet ve egzersiz çok güvenli ve etkilidir (49, 52).

DİYET

Obezitenin diyet tedavisinin temel prensibi; enerji sarfıyatı enerji alımını geçtiği zaman kilo kaybı olur ve bu kilo kaybı yeni bir denge sağlanana kadar sürecektir. Diyet tedavisi aşırı kilo ve obezitenin tedavisinde; basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yoldur. Uzun dönemde uygulanacak diyetle en kolay yol; diyetin en yüksek yoğunluğuna sahip bileşeninin azaltılması(yağ) ve doymanın artırılması için diyetel lif içeriği zengin besin bileşenlerinin oranının artırılmasıdır. Çoğu kilo vermeye yönelik diyetlerde diyetin protein içeriği artırılabacaktır. Çünkü diyetin bu bölümü değişmez. Total enerji alımında bir azalma olmaksızın, protein günlük total enerji alımını büyük bir yüzdesini oluşturacaktır. Proteinin kendisi yağdan daha yüksek bir doyma etkisine sahip olduğundan bir öğün sırasında besin alımını kontrol edici yararlı bir etki sağlayacaktır (53).

Kılavuzlar düşük kalorili diyetlerin total vücut ağırlığını 3- 12 ayda % 8 azaltabileceği sonucuna varmıştır ve bunun için sağlam kanıtlar göstermiştir. Yine 3- 4.5 yıl süren uzun dönemli kilo kaybı ve idamesi girişimi içeren dört çalışmada uzun dönemde ortalama % 4 kilo kaybı bildirilmiştir (54- 57). Bu gibi diyetlerle sağlanan kilo kaybına ek olarak abdominal yağda da bir azalma olduğunu gösteren güçlü kanıtlar da vardır(58).

Uzun dönemli kullanılacak, dengeli düşük kalorili bir diyetin içeriği aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(59).

Tablo 6: Uzun dönemli kullanılacak, dengeli düşük kalorili bir diyetin özelliği

Besin	Önerilen alım
Kalori	Normal alımın 500- 1000 kcal/ gün daha az
Total Yağ	% 30
Doymuş yağ asitleri	Total kalorinin %8- 10'u
Monoansatüre yağ asitleri	Total kalorinin %15' ine kadar
Poliansatüre yağ asitleri	Total kalorinin % 15' ine kadar
Kolesterol	< 300mgr/ gün
Protein	Total kalorinin %15' i
Karbonhidrat	% 55
Lif	20- 30 gr/ gün
Vitaminler, mineraller, eser elementler	Önerilen ulusal günlük alıma uygun doğal kaynaklardan

Kabul edilebilir uzun dönemli diyetset kilo azaltıcı bir programın nitelikleri temel olarak aşağıdaki gibi özetlenebilir (60).

- Enerji alımı enerji sarfiyatından düşüktür.
- Diyet içeriği proteinler, vitaminler, mineraller ve esansiyel yağ asitleri gibi esansiyel bileşenler açısından yeterlidir.
- Diyet doyma etkisi sağlar.
- Diyet sosyal olarak kabul görebilen, güncel kullanıma uygun bir diyetir ve majör komplikasyonlara neden olmaksızın uzun dönemli bir yaşam tarzına dönüştürülebilir.
- Diyet kişilerin damak tadı ve alışkanlıklarını tatmin eder.

EGZERSİZ

Egzersiz obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde diğer tedavi yöntemlerine en önemli katkısı olan yöntemdir. Egzersiz aynı zamanda yağsız vücut kitlesini artırır ve uzun süreli kilo vermeyi sürdürmeye yardımcı olur. Ciddi obezite olgularında solunum problemleri, eklemlerle ilgili sorunlar ve denge güçlükleri söz konusudur. Bu nedenle seçilecek aktivite düzeyi bireyin kapasitesine uygun olmalı ve yavaş yavaş artırılmalıdır. Kilo kaybı başladıktan sonra egzersiz programlarının süresi ve güçlüğü kademeli olarak artırılmalıdır (61).

İLAÇ TEDAVİSİ

Şişmanlığı önleyici ilaçların tıpta kullanılmaya başlanması 19. yüzyılın sonlarında tiroit ekstrelerinin üretilmesi ile başlamış, bunu izleyen dönemde 1990' ların başına kadar pek çok ilaç kullanılmıştır. Bunlar arasında amfetamin, digital preparatları, diüretikler ve diğerleri bulunmaktadır. Bu ilaçların pek çoğu başarısız olmuş, pek çoğu da bağımlılık veya ölüme kadar götürebilen yan etkiler nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. 1990' lı yıllarda o güne kadar bu amaçla kullanılan en etkin ajan olan ve plaseboya oranla anlamlı derecede kilo kaybına yol açtığı kanıtlanmış ve milyonlarca insana uygulanan deksfenfluramin, anlamlı sayıda fazla insanda kalp kapakçıklarında dejeneratif değişiklikler yaptığı için, tüm dünyada piyasadan çekilmiştir.

Halen dünyada obezite tedavisinde kullanılan ve faz III çalışmaları tamamlanarak piyasaya sürülmüş az sayıda ilaç vardır. Ayrıca araştırma aşamasında olan ve potansiyel olarak ileriki yıllarda kullanılma olasılığı bulunan pek çok ajan mevcuttur. Bu konuda olumsuz bir gerçek de onaylanmamış ve bilimsel olamayan pek çok ilacın yaygın olarak kullanımda olması ve bunların onbinlerce insanın sağlığını tehdit etmesidir (62).

Sibutramin

Serotonerjik ve noradrenerjik sistem üzerinden etkili olan sibutramin, obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Sibutramin santral etkili ve doza bağlı olarak serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden bir ilaçtır (63). Beyinde bu hormonların artışına yol açar. Sibutramin; serotonin geri alımını inhibe etme etkisi ile doyma hissini artırır ve enerji alımını azaltır. Noradrenalinin geri alımını inhibe ederek sibutramin kahverengi yağ dokusunu da içererek sempatik aktiviteyi artırır ve termogenezin artmasına yol açarak bu yolla enerji harcanmasını artırır (64). Etki hem aktif ilaca hem de metabolitlerine bağlıdır. İlaç deksfluraminin tersine serotoninin salınımını artırmaz. Dopamin salgılanması üzerine de etkisi yoktur. Bu etkisi ile gıda alımını inhibe eder (63).

Sempatomimetik ajanların potansiyel olarak kan basıncını artırıcı özelliği bulunmaktadır. Hipertansif hastalarda veya kan basıncını yükseltebilecek diğer ilaçları kullanan kişilerde kan basıncı yükselmelerine sebep olabilir. Bu nedenle koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve inme öyküsü olan hastalarda sibutramine kullanılmamalıdır (21).

Sibutramin; antidepresan tedavi alan, özellikle monoaminooksidaz inhibitörü ve selektif serotonin geri alım inhibitörü(SSRI) kullanan hastalara verilmemelidir. Bu ilaçların kesilmesinden sonra sibutramine başlamak için en az 2 hafta beklenmelidir. Ayrıca sibutraminin metabolize olurken sitokrom P- 450 sistemini kullanan diğer ilaçlar olan eritromisin ve ketokonazol ile etkileşime girebileceği unutulmamalıdır (62).

Halen piyasada 10- 15 mgr' lık tabletleri bulunmaktadır. En önemli yan etkileri; ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı, ağızda madeni tat, konstipasyondur (65).

Orlistat

Bir antiobezite ilacı olan orlistat nonsistemik etkisi ile bağırsaktaki gastrointestinal lipaz aktivitesini inhibe etmekte ve diyetdeki yağların emilimini üçte bir oranında azaltmaktadır (66,67). Orlistat (tetrahidrolipstatin) Streptomyces toxytricini tarafından üretilen endojen lipstatinin kısmen hidrate edilmiş derivativesidir (68, 69).

Orlistat kilo kaybına ve bunun sonucunda total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır (70- 75). Yine diyabetik hastalarda orlistat kullanımı ile anlamlı derecede kilo kaybına, kan şekerlerinde ve antidiyabetik ilaç dozlarında azalmaya yol açmaktadır (76).

Orlistatın yan etkileri gastrointestinal lipazların inhibisyonuna bağlı olarak gelişmektedir (77,78). Yan etkileride sadece gastrointestinaldir. Bunlar abdominal kramplar, gaz ve şişkinliktir. Seyrek olgularda fekal inkontinans, yağlı dışkı görülebilir. Sistemik etkisi azdır. Çoğu yan etkiler hafiftir ve tedavinin ilk haftalarında görülür. Safra ve üriner sistem taşları, kardiyovasküler olaylar bildirilmemiştir.

Orlistatın 120 mgr'lık tabletleri vardır ve önerilen dozu; öğün ile birlikte günde 3 kez 120 mgr' dır.

Geliştirilmekte olan medikal tedavi yöntemleri

Topiramate: Antikonvulsif bir ilaçtır. Kullanım endikasyonları arasında obezite bulunmamaktadır. İştah azaltıcı etkisinden dolayı obezitenin tedavisinde deneme aşamasındadır (79).

Recombinant Leptin (rh-leptin): Leptin yokluğu ob/ ob farelerde ve insanlarda obeziteye neden olmaktadır. Bu preparatın mutlak kullanım endikasyonu leptin yokluğudur. Parenteral kullanılması gereken bir preparattır. Obezitede uzun süre kullanımda etkinliği ve yan etkileri iyi belirlenmiş değildir (18).

Rimonabant: Beyinde bulunan endocannabinoid sistem üzerine etkilidir. Cannabinoid CB1 reseptör antagonistidir. Özellikle yağdan zengin yiyeceklerin tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Rimonabantın metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek ilaç olabileceği iddia edilmektedir. Bu ilaçla ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (18).

PPAR-gama agonistleri: PPAR- gama gen transkripsiyonunun artırıldığı farelerde yüksek kalorili diyetle rağmen kilo artışının üçte bir oranında olduğu gözlenmiş ve yine metabolik parametrelerde meydana gelen olumlu değişikliklerde göz önünde tutularak bu reseptörleri direk uyaran ilaç çalışmalarına ağırlık verilmiştir (79, 18).

Nöropeptit Y antagonistleri: Nöropeptit Y gıda alımını uyaran en güçlü peptitlerdendir. NY5 reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. İştahı azaltıcı etkisinden yararlanılmak üzere NY antagonisti ilaçlar geliştirilmektedir (79, 18).

Glukagon Like Peptid-1: Pankreatik glukagon gıda alımında azalmaya neden olmaktadır. GLP-1' in de gıda alımını azalttığı gösterilmekle birlikte obezitede henüz klinik kullanımı yoktur (79, 18).

OBEZİTEDE CERRAHİ TEDAVİ

Alınan kalorinin ağızdan alınmasının sınırlandırılması veya vücudun alınan besinden yararlanımının sınırlandırılması cerrahi tedavinin dayandırıldığı ilkelere dayanır. Bu ilkelere dayalı olarak üç temel bariatrik cerrahi yöntem geliştirilmiştir.

- 1- Gastrik restriksiyon yöntemleri
- 2- Malabsorptif yöntemler
- 3- Kombine yöntemler

Bunlardan gastrik restriksiyon yöntemleri gıda biriktirici (rezervuar) olarak kabul edilen midenin küçültülmesi ve boşalma zamanının uzatılması hedeflenmektedir. Malabsorptif yöntemde ise, gıda kısıtlaması yapılmakta, alınan gıdanın ince barsaklarda sindirime hazırlanması ve emilmesi bozularak içerdiği kalori değeriyle birlikte anüs yoluyla vücut dışına atılması sağlanmaya çalışılmaktadır. Bunların dışında dental veya maksillo- mandibular fiksasyon, intragastrik balon yerleştirilmesi gibi yöntemlere de başvurulabilmektedir (80, 81, 82).

Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları (62)

- 1- 16- 65 yaş arası olanlar
- 2- $VKİ > 40 \text{ kg/ m}^2$ olanlar
- 3- $VKİ > 35 \text{ kg/ m}^2$ olan ve obeziteye bağlı komplikasyonların (diyabet, uyku apne sendromu, kalp yetersizliği gibi) geliştiği hastalar
- 4- Kabul edilebilir operasyon riski
- 5- Hastanın alkol kullanımı yada ilaç bağımlılığı öyküsünün olmaması
- 6- Hastanın uygulanacak cerrahi girişimi kabul etmesi ve uyumlu olması

PARAOKSONAZ

Yapısı ve fonksiyonları

Paraoksonaz (PON) enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapılı bir enzimdir (83-85). Karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum (Ca) bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (83, 86-88). Paraoksonaz kodlayan gen; 7. kromozomun q 21- 22 bölgesine yerleşmiştir (83- 85). Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidrolize edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır (83- 85). Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (83, 89, 90). Paraoksonazın yapısında bulunana N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (91, 92).

Paraoksonaz enzimi karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (83, 93). Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerde etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (94-96). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder (97, 98). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (99).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekinin yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (83).

High Density lipoprotein-Kolesterol(HDL-K) yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL(MM- LDL)' dek aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir (100, 101).

Paraoksonaz, okside LDL' deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder (102). Paraoksonazın, HDL' yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1' in HDL' ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin % 95' e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidlerde lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (103). LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerde okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON enzimindeki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açar (104).

MALONDİALDEHİT(MDA)

Yapısı ve fonksiyonları

Non enzimatik oksidatif lipid peroksitlerin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerinden biridir. İkidenden fazla çift bağ içeren yağ asitlerini oksidasyonunda ve eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağıdır (105). MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (106, 107).

Lipid peroksidasyon ürünlerinin, özellikle aldehitlerin toksik ve biyolojik etkileri bulunmaktadır. Bunların uzun yaşam süreli olmaları ve zarları geçebilme özelliğinde olması, lipid peroksidasyonunun hedef organlarındaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Bu son ürünler yüksek konsantrasyonda hücre ölümüne neden olmakta, mitokondrial, solunum, monooksijenaz sistem fonksiyonları protein sentezi gibi önemli fonksiyonları inhibe etmektedir (108).

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksitler stabil yapılıdır. Fakat organizmadaki demir ve bakır gibi metal iyonlarının kataliziyle yeniden bozularak lipid peroksidasyonunu başlatabilirler (109).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2005 yılı Ağustos ayı ile 2008 Şubat ayı arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine şişmanlık nedeniyle başvuran, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal ve vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olan ve eksojen obezite tanısı konan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların obezite ve eşlik eden diğer problemler ile ilgili öyküleri öğrenildi. Obeziteye ailesel yatkınlık ve obeziteye hazırlayıcı nedenler sorgulandı. Birlikte varolan hastalıkları ile ilgili aldıkları tedavilere yönelik bilgiler öğrenildi.

Nedeni açıklanamayan taşikardisi (100 atım/ dak üzerinde) ve aritmisi olanlar, hipotroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu veya kongenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, ileri derecede kalp yetmezliği tanısı almış olanlar, malign tümör hastalığı olanlar, üst sınırın iki katı yükseklikteki karaciğer enzim düzeyi bulunanlar, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, hormon replasman tedavisi ve steroid tedavisi almakta olanlar ve zayıflama amaçlı gastropласти ve intestinal by-pass operasyonu olanlar, gebe kalmayı düşünenler, emziren anneler, yakın bir zaman içinde zayıflama amaçlı tedavi alanlar ve izlem süresince kontrollere düzenli olarak gelmesine ve diyet yapmasına engel bir durumu bulunanlar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma protokolü, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin yeniden gözden geçirilmiş ilkelerine uygun şekilde yürütüldü. Hastalara çalışmanın nasıl yürütüleceği, tedavi ve kullanılacak ilaçlar ile ilgili bilgiler verildi ve onayları alındı. Çalışma açık, kontrol grubu olmayan paralel bir çalışma olarak planlandı.

Hastaların detaylı tıbbi öyküleri ve sistem sorguları kaydedildi. Boy, kilo, nabız hızı, tansiyon arteriyel, bel ve kalça çevresi ölçülerek ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri yapıldı.. Bu değerlendirmeler her kontrol döneminde tekrar edildi.

Bel çevresi ölçümü; kişi ayakta dururken her iki spina iliaka posterior superiordan ve göbekten geçen en dar yerden ölçülerek yapıldı (erkeklerde 102 cm'nin, kadınlarda 88 cm'in üstü kardiyovasküler riski gösterir). Kalça çevresi ölçümü ise her iki kalçanın en geniş yerinden ve simfisis pubis noktasından yapıldı. Bel/ kalça oranları (BKO) hesaplandı (bel/ kalça oranının erkeklerde 0.9' un, kadınlarda 0.8'in üzerinde olması kardiyovasküler riski gösterir). Obezite tanısı için Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 30 kg/ m² olması kriter alındı. Bunun için Endokrinoloji Polikliniğindeki sabit bioelektrik impedans cihazından (TANITA-Body Composition Analyzer Type TBF-300 M Tokyo_JAPAN) yararlanıldı.

Hastalara eksojen obezite tanısı konulduktan sonra beslenme uzmanı ile görüşülerek ideal kilolarına uygun, yağ oranı düşük, kompleks karbonhidrat oranı yüksek düşük kalorili diyet verildi (25 kcal/ kg/ gün). Günlük 1 saat olmak üzere düzenli yürüyüş yapmaları önerildi. Diyete başlamalarından 3 ay sonra hastalar 2 gruba ayrılarak bir gruba günde 3 defa her öğünden hemen önce 120 mgr orlistat , diğer gruba ise günde 1 kez sabah öğününde aç karına alınmak üzere 15 mgr sibutramin başlandı. İlaç tedavisinin 3. ayında hastaların fiziksel ve laboratuvar değişimleri tekrar değerlendirildi.

Laboratuvar tetkikleri çalışmanın başında ve kontrol döneminde (tedavinin 3. ayı);gece 12 saat açlığı takiben sabah saat 08.30 ile 09.00 arasında ante-kubital bölgeden alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüpünde 10 dakika süreyle 3750 devirde santrifüje edilerek değerlendirildi.

Açlık kan şekeri (mg/dl) ve yemekten 2 saat sonra alınan tokluk kan şekeri (mg/dl) heksokinaz metodu (Enzimatik UV testi) tabanlı Olympus AU 2700 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany) cihazıyla, insülin düzeyleri kemilüminesan tabanlı Immulite 2000 system (DPC, CA, USA) cihazıyla ölçüldü.

Total kolesterol (mg/ dl), HDL- kolesterol (mg/ dl), LDL- kolesterol (mg/ dl), trigliserit (mg/ dl), ürik asit (mg/ dl), ALT (Alanin aminotransferaz, IU), AST (Aspartat aminotransferaz, IU), BUN (kan üre azotu, mg/ dl), kreatinin (mg/ dl), insülin (uIU/ mL), C peptit (ng/ mL), high sensitif C- reaktif protein (hs- CRP) (mg/L), Fibrinogen (mg/ dl), Lipoprotein a (g/ L) fotometrik yöntem ile ölçüldü (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany).

Hastaların insülin direnci ölçümü için HOMA- IR(Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance Index) formülünden yararlanıldı. Bunun için;

$$\text{Açlık Serum İnsülin} \times \text{Açlık plazma glikozu (mgr/ dlt) / 405}$$

formülünden yararlanıldı.

Paraoksonaz ve Malondialdehit Aktivitesi Tayini

Biyokimyasal Ölçümler

Jelli normal biyokimya tüpüne alınan venöz kanlar 10 dakika süresince 3750 devirde santrifüje edilerek serum örnekleri ayrıldı ve çalışılacağı güne kadar -70 °C de saklandı.

Kimyasal Malzemeler:

1,1,3,3- tetraethoxypropane, triklorasetik asit ve p- nitrofenol gibi maddeler Sigma'dan (St Louis, MO, ABD), diğer bütün kimyasallar saf olarak farklı firmalardan elde edildi.

Ayırıcılar:

PON Ayıracı:

15,98 g Tris-base (0,132 mmol/L), 0,146 g CaCl₂ (1.32 mmol/L) ve 153,7 g NaCl (2,63 mmol/ L) tartıldı. pH'ı 7,8 olacak şekilde ayarlanarak hacim 1 L'ye tamamlandı.

MDA Ayıracı:

0,65 g tiyobarbitürk asit 100 ml distile suda ısıtılarak çözüldü.

Yöntemler

PON Aktivitesi Tayini:

PON enzim aktivitesi p-nitrofenol'ün hidrolizi ile saptandı. Buna göre 1000 µl PON Ayıracı üzerine 200 µl p-nitrofenol (5,5 mmol/ L) eklenerek deney tüpleri hazırlandı. Hasta örneklerinden 10 µl serum örneği ortama eklenerek hızla karıştırıldı spektrofotometreye yerleştirildi. 25°C'de 405 nm'de 3 dakika süre ile absorbans takip edildi. Sonuçların ΔA'sı alınarak molar ekstinksiyon katsayısı ile çarpıldı ($\epsilon = 18,05 \times 10^{-3}$) ve U/L cinsinden ifade edildi. Hasta örneklerin tamamı iki kez çalışıldı. (110, 111)

Malondialdehit tayini:

Malondialdehit ölçümü Yagi ve arkadaşlarının yöntemiyle saptandı. Buna göre 500 µl serum örneği tiyobarbitürk asit ayıracı ile karıştırıldı. Ardından 100°C'lik su banyosunda 30 dakika süre ile birlikte kaynatıldı. Soğuk su altında soğutulan tüplere 4 mL n-butanol eklenerek 10 dakika süre ile vortekslendi. Ekstraksiyon işlemi sonunda sıvının üst fazında

oluşan pembe rengin absorbansı 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçüldü. Sonuçlar 1,1,3,3-tetraethoxypropane standardı kullanılıp tespit edilerek, nmol /mL serum olarak ifade edildi (112, 113).

İstatistik değerlendirmesi

İstatistik analizler SPSS for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov- Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann- Whitney U testi ve Unpaired t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki- kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 25- 60 arası olan 103 hasta alındı. Hastaların 14'ü erkek (% 13.6), 89'u kadın (% 86.4) idi.

Hastaların polikliniğimize başvuru anında anamnezleri değerlendirildiğinde;18 hastada (%17,5) Diabetes Mellitus, 12 hastada(%98.1) alkol kullanımı, 26 hastada(%25.2) ise hipertansiyon mevcut idi.

Orlistat ve sibutramin tedavisi başlanacak hastalar sırasıyla; grup 1 ve grup 2 olarak ayrıldı. Her iki grubun başlangıç dönemindeki yaş, boy, kilo, VKİ ortalamaları arasında fark yoktu ve değerleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7 : Hastaların başlangıç dönemindeki yaş, boy, kilo,VKİ ortalamaları

	Orlistat(n= 52)	Sibutramin(n=51)	Toplam(n=103)
Yaş(yıl)	47.32± 10.64	41.29± 8.22	44.3± 9.94
Boy(metre)	1.58± 0.08	1.59± 0.06	1.59± 0.07
Kilo(kilogram)	96.18± 15.73	95.38±13.24	95.78± 14.48
VKİ(kg/m ²)	38.20± 5.94	37.30± 5.11	37.76± 5.54

Sibutramin tedavisi alan hastaların 35' i (%68, 6) obez ve 16' sı (%31, 4) morbid obez idi.

Orlistat tedavisi alan hastaların ise 35'i (%67, 3) obez ve 17' si (32, 7) morbid obez idi.

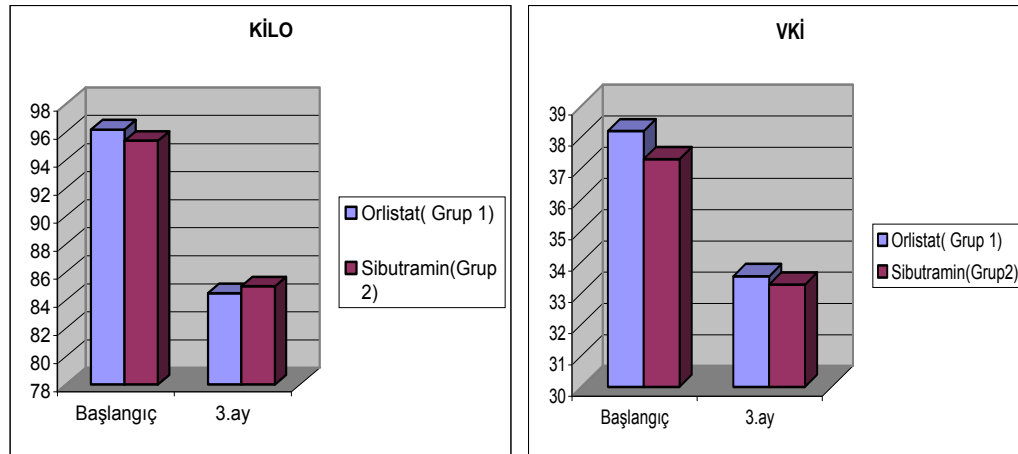
Orlistat (Grup 1) ve sibutramin (Grup2) ilaç tedavisi alan hastaların başlangıç ve 3. ay kontrollerindeki antropometrik değişiklikler tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8 : Grup 1 ve 2'nin başlangıç ve kontrol antropometrik değişimleri

	Orlistat (Grup1,n=52)			Sibutramin (Grup 2, n=51)		
	Başlangıç	3. ay	P değeri	Başlangıç	3. ay	P değeri
Kilo(kg)	96.18±15.73	84.52±14.95	<0.01	95.38±13.24	85.00±15.41	<0.01
VKİ(kg/m ²)	38.20±5.94	33.55±5.60	<0.01	37.30±5.11	33.28±6.09	<0.01
Bel(cm)	24.40±20.19	95.42±11.27	<0.01	117.21±16.57	93.78±10.27	<0.01
Kalça(cm)	137.90±13.35	113.46±11.91	<0.01	129.27±12.52	105.86±10.88	<0.01
BKO(cm)	0.90±0.10	0.83±0.14	<0.05	0.90±0.08	0.88±0.09	AD

*Anlamlı Değil(p>0.05)

Antiobezite tedavisinin 3. ayında her iki grubun başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı kilo, VKİ(Grafik 3), bel, kalça değişiklikleri mevcuttu. Üçüncü aydaki BKO' ndaki azalma orlistat grubunda anlamlı iken, sibutramin grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Grafik 1: Başlangıç ve 3. ay kontrol kilo ve VKİ değişimi

Tedavinin 3. ay kontrolünde her iki grubun kilo, VKİ, bel, kalça, BKO değerleri arasında anlamlı fark yok idi ve sonuçlar tablo 9' da gösterilmiştir(p>0.05).

Tablo 9: Antiobezite tedavisinin 3. ay kontroldeki fark değerleri

	Orlistat (n=52)	Sibutramin(n=51)	p değeri
Kilo fark	11.65±5.83	10.38±9.12	AD
VKİ fark	4.65±2.31	4.02±3.39	AD
Bel fark	28.98±13.87	23.43±10.70	AD
Kalça fark	24.44±8.45	23.41±7.49	AD
BKO fark	0.07±0.17	0.01±0.09	AD

Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları değerlendirildiğinde; başvuru dönemine göre 3. ay kontrolünde belirgin azalma mevcuttu (sırasıyla 129.69 ± 22.36, 120.70 ± 16.55mmHg). Her iki ilacın kan basıncı üzerine etkisi kıyaslandığında azalma orlistat grubunda sibutramin grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı görüldü(Tablo 10).

Tablo 10: Tedavinin kan basıncına etkileri

	Orlistat(n= 52)			Sibutramin(n=51)		
	Başlangıç	3.ay	P değeri	Başlangıç	3. ay	P değeri
Sistolik basıncı(mmHg)	142.57±25.03	130.92±17.19	<0.01	116.56±5.70	110.29±6.19	<0.01
Diastolik basıncı(mmHg)	70.57±10.79	62.53±4.97	<0.01	64.70±4.05	59.60±2.97	<0.01

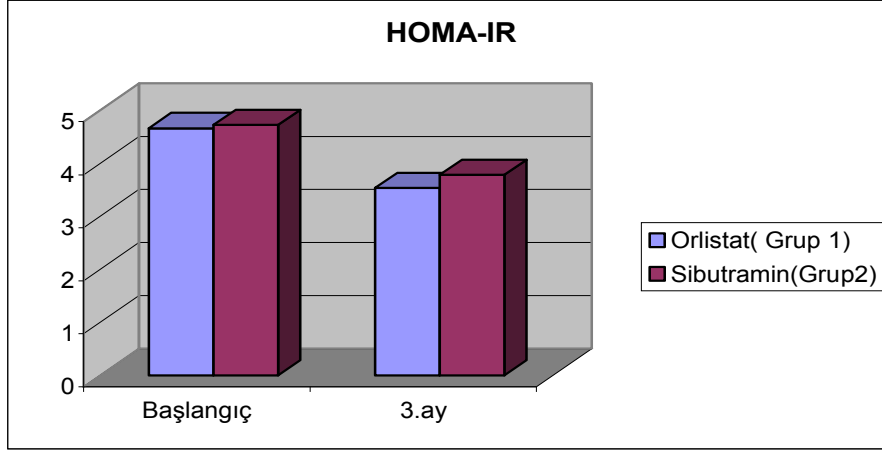
Açlık insülin düzeyleri için; hastaların tamamında başlangıç değerleri ile 3. ay kontrol değerleri arasında her iki grupta da anlamlı azalma görüldü(p<0.001)(Tablo 11). Bu azalma orlistat (grup 1) grubunda daha fazla olmakla beraber iki ilacın karşılaştırılmasında etkinlik açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların insülin direnci ölçümü için HOMA-IR formülü kullanıldı. Elde edilen değerlerin >2.7 olması ise insülin direnci olarak değerlendirildi.

89 hastada (% 86. 4) başlangıçta insülin direnci mevcuttu. Üçüncü ay kontrollerinde ise 53 hastada (%51.5) insülin direnci tespit edildi.

Her iki ilacın kullanımı ile sağlanan insülin direnci tedavi başlangıcına göre belirgin anlamlı bulundu(p<0.001). Başvuru değerine göre orlistat grubunda(Grup 1) daha belirgin

azalma olmasına rağmen(Grafik 2) her iki ilacın insülin direncine olumlu katkısı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 12).



Grafik 2: Başlangıç ve 3. ay kontrol HOMA-IR değişimi

Tablo 11: Tedavinin 3. ay kontrol kan şekeri, insülinve HOMA-IR değerleri

	Orlistat(Grup1, n= 52)			Sibutramin(Grup2,n=51)		
	Başlangıç	3.ay	p değeri	Başlangıç	3.ay	p değeri
HbA1c(%)	6.73±2.05	5.92±1.15	<0.01	6.01±1.01	5.44±0.66	<0.01
AKŞ(mg/dl)	28.34±62.94	102.71±27.47	<0.01	108.64±29.82	96.11±14.77	<0.01
TKŞ(mg/dl)	150.98±76.91	122.38±43.60	<0.01	135.82±51.78	111.21±27.30	<0.01
İnsülin(uIU/mL)	17.07±9.12	12.44±4.12	<0.01	17.02±7.90	12.78±5.08	<0.01
HOMA-IR	5.47±4.02	3.16±1.35	<0.01	4.65±2.86	3.06±1.39	<0.01

Tablo 12: Tedavi sonrası HOMA-IR karşılaştırılması

N=103	Başlangıç	3. ay	p değeri
HOMA-IR	6.61 ± 4.60	3.11 ± 1.36	>0.01

Hastaların total kolesterol düzeyleri başvuru ve 3. ay kontrollerinde grup 1 ve 2 de anlamlı azalma gözlemlendi.

Tablo 13: Antiobezite tedavisinin 3. ay kontrollerinde lipid, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi

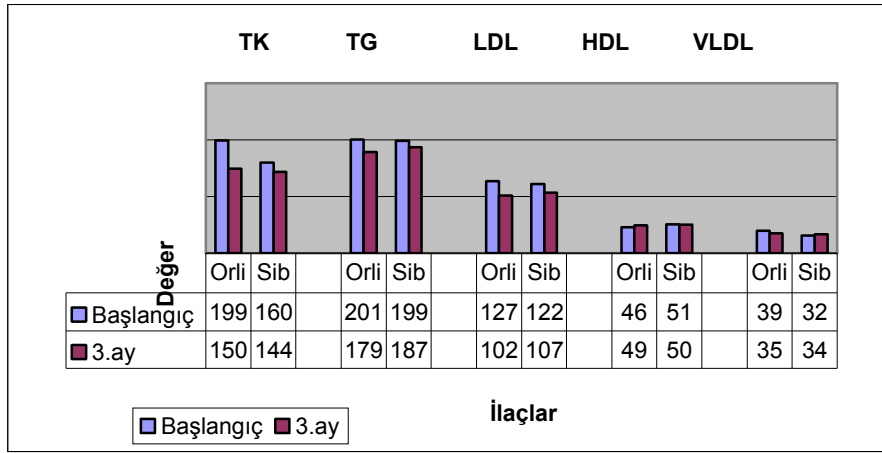
Orlistat (n= 52)			Sibutramin(n=51)			
	Başlangıç	3.ay	P değeri	Başlangıç	3.ay	P değeri
TG(mg/ dl)	199.07±111.44	149.55±81.76	<0.01	160.13±95.62	143.58±73.79	AD
T- kol(mg/dl)	200.71±39.24	178.80±39.50	<0.01	198.52±45.91	187.23±36.50	<0.05
LDL(mg/ dl)	127.17±32.49	101.67±29.86	<0.01	122.23±40.97	106.72±25.24	<0.05
HDL(mg/dl)	45.62±8.81	48.7±8.78	<0.01	51.28±12.00	50.35±8.73	AD
VLDL(mg/dl)	39.33±22.50	34.99±24.48	AD	31.61±15.98	33.56±19.48	AD
Fibrinojen (mg/dl)	330.63±102.17	295.23±105.20	<0.01	328.13±103.01	325.88±126.57	AD
hs-CRP(mg/L)	6.44±4.45	4.18±3.11	<0.01	6.77±5.36	4.44±3.11	<0.01
Lipo(a)(g/L)	0.38±0.52	0.17±0.28	<0.01	0.33±0.42	0.20±0.24	<0.01

HDL –kolesterol başvuruındaki değerleri grup 1 de anlamlı artış izlenirken($p<0.01$) grup 2’ nin HDL değerlerinde azalma mevcuttu. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değil idi(Tablo 13).

LDL- kolesterol düzeyleri başvuru değerleri ile 3. ay kontrol değerleri karşılaştırıldığında her iki ilaçta da istatistiksel anlamlı olarak azalma tespit edildi(Grafik 3). Ancak bu azalma Orlistat kullanan grup 1’ de sibutramin kullanan grup 2’ ye göre istatistiksel olarak daha anlamlı idi (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$)

Orlistat kullanan hastalarda en belirgin azalan lipit düzeyi trigliserit idi. Trigliserit düzeylerinde her iki grupta da başvuru değerleri ile 3. ay kontrolleri arasında azalma mevcuttu, ancak sibutramin grubunda anlamlı değildi.

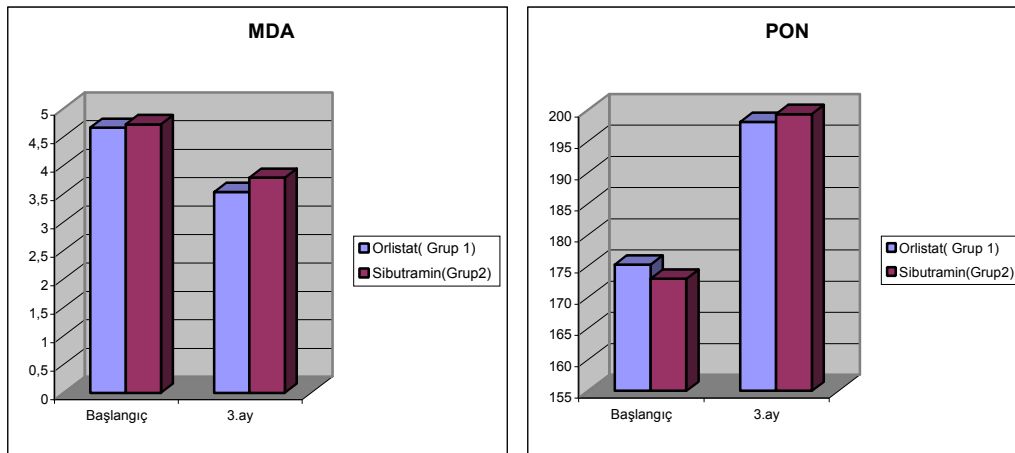
Yine VLDL-kolesterol değerleri karşılaştırıldığında Orlistat grubunda 3. ay kontrollerindeki azalma istatistiksel anlamlı bulunmadı. Sibutramin grubunda ise hafif bir artış olmakla beraber bu da istatistiki anlam taşıyordu.



Grafik 3: Başlangıç ve 3. ay kontrol lipid değişimi

Hastaların fibrinojen, hs-CRP, Lipo (a) düzeyleri kıyaslandığında başvuruda itibaren 3. ay kontrollerinde orlistat (grup 1) için istatistiksel olarak azalma görülmekle beraber($p<0.01$), sibutramin grubunda fibrinojen deki azalma anlamlı değildi.

Hastaların MDA seviyeleri karşılaştırıldığında her iki ilacın başlangıç ve 3. ay kontrol değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma tespit edilirken serum PON seviyelerinde ise istatistiksel anlamlı artış tespit edildi(Tablo 13) (Grafik 4).



Grafik 4:Başlangıç ve 3. ay kontrol MDA –PON değişimi

Tablo 14: Tedavinin 3. ay kontrol MDA ve PON değerleri

Orlistat (n= 52)				Sibutramin(n=51)		
	Başlangıç	3.ay	P değeri	Başlangıç	3.ay	P değeri
MDA(nmol/mL)	4.66±1.37	3.53±1.11	<0.01	4.72±1.76	3.78±1.49	<0.01
PON(U/ l)	175.27±67.79	198.15±62.20	<0.01	172.98±63.75	199.39±58.03	<0.01

MDA'daki azalma ve PON düzeylerindeki artış her iki ilaçta da benzer olup istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 15).

Tablo 15: 3. ay kontrolde MDA ve PON fark değerleri

	Orlistat (n=52)	Sibutramin (n=51)	p değeri
MDA fark	1.12±1.29	0.94±1.13	AD
PON fark	22.87±41.69	26.41±32.44	AD

Çalışma boyunca orlistat tedavisi alan grupta ishal ve yağlı dışkılama en sık görülen yan etki oldu (n=30, %57.69). Ancak bu yan etkileri uygun diyet(yağdan fakir) ile tolere edilebilir noktaya geldi ve hiç bir hasta bu yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

Sibutramin tedavisi alan grupta ise en sık görülen yan etki ağız kuruluğu (n=20, %39.21) idi. Ayrıca bu hasta grubunda konstipasyon (n=30, %58.82), sinirlilik (n=10, %19.60), uykusuzluk (n=6, %11.76) görüldü. Hastaların sorgulanmasında ilacı tolere edebilecek düzeyde şikayetleri olduğu tespit edildi. Hiçbir hasta bu yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

TARTIŞMA

Vücut yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanan obezite (114); ilişkili olduğu kalp- damar sistemi hastalıkları, diyabet, metabolik sendrom, kas- iskelet sistemi hastalıkları ve psikiyatrik sorunlar nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (115).

Yapılan çok sayıdaki çalışmalar göstermiştir ki obezite,(bağımsız bir risk faktörü olarak) kardiyovasküler risk faktörlerinin en önemli belirleyicilerinden biridir (116). Framingham çalışmasında elde edilen veriler obezitenin koroner arter hastalığı(KAH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (117- 119). Obezite KAH oluşumunda multifaktöryel bir mekanizmayla rol oynamakta, KAH için bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında yüksek kan basıncı, hiperkolesterolemi, düşük HDL-K, yüksek trigliserid ve DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermektedir (120- 123).

Mortaliteyi etkileyen faktörler içinde vücut yağ dağılımı büyük önem taşır. Abdominal bölgede biriken yağ miktarı ile ilişkili en önemli komplikasyonlardan biri kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı ani ölümlerdir. Bunun bir nedeni; abdominal yerleşimli adipositler çok sayıda adrenerjik reseptör içermesidir. Abdominal yağ dokusunda insüline bağlı antilipoliz azalmış, katekolaminlere bağlı lipoliz artmıştır. Bu durum dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bu insülin direnci ile birliktedir ve hepatik glikoz üretimi de artmıştır(18).

Yaş aralığı 45- 54 olan, yaklaşık 100.000 kadın ve 25.000 erkeğin katıldığı bir çalışmada VKİ> 29 kg/m² olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin kontrol grubuna göre 2 kat, VKİ> 32 olanlarda ise 4 kat arttığı bildirilmiştir (124). Bir başka araştırmada VKİ> 30 olduğunda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış olduğu rapor edilmiştir (125). Vücut ağırlığının % 10 kaybı ile risk artışında % 50 azalma meydana gelmektedir (126).

Obezitenin; morbidite ve mortalitede potansiyel bir risk taşıması tedavinin ciddi olarak düzenlenmesini mutlak kılmaktadır. Bunun için başlangıçta egzersiz ve düşük kalorili diyetlerden, yetersiz kaldığı durumlarda ise ilave olarak ilaçlardan faydalanılmaktadır (127). İdeal bir obezite ilacı yağsız dokuyu koruyarak özellikle visseral yağ dokuda azalmayı sağlamalıdır. Bu ideal ilaç iyi tolere edilebilmeli ve gerçek bir ağırlık kaybıyla sonuçlanmalıdır. Obezitenin uzun dönem tedavisinde kullanılan başlıca iki önemli ilaç sibutramin ve orlistatdır. Sibutramin; merkezi sempatik aktiviteyi artırır ve iştah azaltıcı etkisi ile gıda alımını azaltır. Orlistat ise, gastrointestinal sistemde önemli bir sistemik absorpsiyona yol açmaksızın pankreatik lipaz salınımını inhibe eder(128). Orlistat ile yapılan kısa ve uzun süreli çalışmalarda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda kan lipid düzeylerini olumlu olarak etkilediği bildirilmektedir(71,72, 76).

Yaptığımız literatür araştırmalarında günümüzde kullanımda olan orlistatın oksidatif stres markeri MDA ve protektif özelliği olan PON değerlerini içeren çalışmaları mevcut iken, sibutramin ile yapılmış MDA- PON içerikli çalışmasına rastlamadık. Ayrıca her iki ilacın karşılaştırıldığı MDA ve PON düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma yoktu. Bu nedenle her iki ilacın kilo kaybına ve bunun oksidatif stres ve antioksidan seviyelerine etkisini karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Araştırmalarda daha çok tek ilacın değişik oksidan ve antioksidan parametrelerle karşılaştırması mevcuttu. Özkan ve arkadaşlarının 30 obez hastada yaptığı bir çalışmada 3 aylık orlistat tedavisi sonrasında başlangıca göre anlamlı bir kilo kaybı sağlanmış($p<0.05$) ve beraberinde serum total kolesterolü, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı azalma ve HDL- kolesterolde ise artış gözlenmiştir. Hastaların MDA düzeyleri ise tedavi öncesine göre anlamlı artış gözlenmiştir (129). Bizim çalışmamızda orlistat tedavisi alan hasta grubunda kilo kaybında anlamlı değişiklikler ve lipid profiline anlamlı katkısı ile benzerdir. Ancak farklı olarak MDA düzeyleri bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma gösterdi.

Varol ve arkadaşları non sistemik etkisi ile kilo kaybına ve lipid profili üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülen orlistatın 13 obez hastada kısa dönem(1 ay) tedavisi ile plazma lipid düzeylerine etkisinin araştırmışlardır. Tedavide başlangıç VKİ 33.4 ± 1.6 iken 1 aylık tedavi sonucunda 33.3 ± 1.5 olarak bulunmuş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.2$). Kilo kaybı ile tedavi sonrasında değerlendirilen total kolesterol , trigliserit , LDL- kolesterol ve açlık kan şekerlerinde istatistiki anlamlı azalma($p<0.05$) tespit edilirken HDL- kolesterol düzeyinde ki artış da anlamlı kabul edilmemiştir($p=0.09$)(130).

Obezitenin hücre düzeyinde enflamasyon oluşturarak serbest radikal oluşumuna neden olduğu iyi bilinen bir gerçektir. Yağ dokusunun; inflamasyon ve oksidatif stres ürünleri için önemli ve tehlikeli bir kaynak olduğu bilinmektedir. MDA' da hücrede lipid peroksidasyonu ile oluşan önemli bir oksidatif stres ürünüdür ve obez hastalarda belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir(131). Kilo kaybının oksidatif stres üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlarda Yeşilbursa ve arkadaşlarının 36 obez hastanın 11 sağlıklı kontrol hastası ile karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada orlistat tedavi öncesi ve 6. ay kontrollerinde kilo, VKİ, kan lipid, MDA değerleri karşılaştırılmıştır(132). MDA seviyeleri başlangıçta obez hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. 6 ay sonra kontrollerde is kilo kaybı ortalama 6.8 kg olup, VKİ'ndeki azalma ise 3.2 kg/ m² dir. MDA seviyesi ise 2 ± 0.77 değerinden 0.89 ± 0.41 değerine gerilemiş ve bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur($p<0.001$). 6. ay kontrollerindeki MDA düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir($r=0.6$, $p<0.0001$). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar orlistat ve sibutramin tedavisi ile elde edilmiş ve VKİ , kilo kaybındaki azalma ile MDA düzeyinde anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Paraoksonaz ise HDL- kolesterol ile beraberlik gösteren ve vücutta okside lipitleri hidrolize etme yeteneğine sahip önemli antioksidan bir enzimdir(131). Daha önce yapılan çalışmalar da göstermiştir ki HDL ile beraberlik gösteren ve yakın ilişkili olan PON vücutta LDL oksidasyonunu engelleyerek ateroskleroz gelişimin engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Audikovsky ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, randomize çalışmada 139 obez hasta 2 gruba ayrılmış. 1. grup hastaya (78 obez) 6 ay süre ile uygun diyet 3x120 mg orlistat tedaviye eklenmiştir. 2. gruba ise sadece uygun diyetle 6 ay takibi uygun görülmüştür. Altıncı ayın sonunda orlistat kullanan 1. grupta kilo, BKİ, bel çevresinde diyet grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı azalma tespit edilmiştir. Orlistat kullanan hasta grubunda açlık kan şekeri, kan basıncı, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde de azalma gözlenmiştir. İlave olarak serum PON1 aktivitesinde diyet kullanan gruba göre anlamlı artış bulunmuştur. Altı ay tedavi sonrasında elde edilen lipid profilindeki düzelme ile antioksidan kapasitedeki artışı orlistat tedavisinin antiaterojenik etkiye anlamlı katkısı olduğunu desteklemektedir (133) Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak orlistat kullanan hastaların 3. ay kontrollerinde anlamlı lipid profilinde düzelme, oksidan kapasitede azalma ile beraber antioksidan kapasitede artışı desteklemektedir.

Yine obez yağ dokusunun inflamasyonla karakterize olduğu ve obezite ilerledikçe makrofajlar tarafından progressif infiltrasyon geliştiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda adipokinler olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile obezitenin metabolik

komplasyonları arasında önemli bir ilişki vardır(C- reaktif protein, fibrinojen, lipoprotein a gibi). Lipid peroksidasyon ürünleride bu aterojenezisi hızlandırmaktadır.

Sarkar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genç hastalarda(yaş<45) PON değerlerinin prematür koroner hastalık bağımsız bir etkisinin gösterilmesi planlanmıştır. Bunun için koroner arter hastalığına eşlik eden DM, sigara içme alışkanlığı, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyonu olan 120 hasta ile sağlıklı 50 hasta karşılaştırılmıştır. Prematür koroner hastalığı olan hastalarda anlamlı olarak total kolesterol , LDL, TG düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. Ve bu hastalarda kontrol grubuna göre HDL ve PON aktivitesi düşük tespit edilmiştir. Bunun sonucu olarak PON prematür koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir($p<0.001$, OR %14.9 -95).

Hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz toleransı lipid seviyelerinden bağımsız olarak hücresel LDL oksidasyonuna neden olmaktadır. Bu artmış okside LDL seviyeleri önemli hücre nekrozu nedeniyle kardiyovasküler risk taşımakta ve myocardial iskemi riskini artırmaktadır(135).

Bu bulgular ışığında bizim çalışmamızda obez hastalarda 3 aylık orlistat ve sibutramin tedavisi ile kilo kaybında anlamlı değişiklikler sağlanmaktadır. Kilo kaybı ile beraber lipid profilinde anlamlı düzelme, oksidan düzeylerinin azalması ile beraber antioksidan kapasitenin artışına katkıda bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak obezitede önemli morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler risklerin azalmasında önemli yer tutmaktadır. Kilo kaybındaki bu değişim; aterosklerozun önlenmesinde etkin ve önemli bir yere sahiptir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Hastalar uygun diyet tedavisi ile beraber orlistat ve sibutramin tedavisi ile 3 aylık dönemde uygun kilo verdiler.
- 2- Kilo kaybı açısından her iki ilaç arasında anlamlı fark yok idi.
- 3- Bu kilo kaybı BKİ, bel, kalça değerlerinde de anlamlı azalmaya neden oldu.
- 4- Hastaların Bel/ kalça oranı izlendiğinde orlistat grubunda bu orandaki değişim anlamlı iken, sibutramin grubunda anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.
- 5- Her iki ilaç sistolik ve diastolik basınç üzerinde anlamlı azalmaya neden olmuştur. Anlamlı azalmanın orlistat grubunda daha belirgin olmasının nedeni sibutramin tedavisini hipertansiyonu olmayan, genelde normotansif hastalarda tercih etmemize bağlı olabilir.
- 6- Hastalarda çalışma boyunca ayrıca kolesterol değerlerinde, insülin direncinde ve kan şekerleri (AKŞ, TKŞ) düzeyinde de azalma görüldü.
- 7- Hastaların total kolesterol ve LDL düzeyinde azalma her iki grupta olmakla beraber trigliseritte azalma ve HDL de artış Orlistat grubunda tespit edilmiştir.
- 8- VLDL –kolesterol değerlerinde ise anlamlı bir değişim izlenmemiştir.
- 9- hs-CRP ve Lipo(a) her iki ilaç kullanımı ile belirgin azalma tespit edilirken, fibrinojendeki anlamlı değişim sadece orlistat grubunda değerlendirilmiştir.
- 10- Kilo kaybı için kullanılan her iki ilaçta MDA(oksidan) düzeyinde azalma ve PON (antioksidan) düzeyinde artış sağlayarak oksidan- antioksidan dengeye olumlu katkıda bulunmuştur.

ÖZET

OBEZİTE TEDAVİSİ OKSİDATİF STRESİ DÜZELTMEDE NE KADAR ETKİLİ?

İLAÇLAR ARASINDA FARK VAR MI?

Giriş ve Amaç: Obezite; neden olduğu pek çok komplikasyon nedeniyle hem yaşam süresini kısaltır hem de kalitesini azaltır. Mortaliteyi artıran en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler sistem ile ilgili olanlardır. Son zamanlarda lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres kardiyo-vasküler bir risk olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda kilo kaybı ile lipid profili, insülin direnci, peroksidasyon ürünü malondialdehit(MDA-oksidan) ve aterosklerozda koruyucu rol üstlendiği bildirilen Paraoksonaz-1(PON1-antioksidan) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve böylece oksidatif stresdeki değişimi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: 2005 yılı Ağustos ayı ile 2008 Şubat ayı arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine obezite nedeniyle başvuran hastalar çalışma için ön değerlendirmeye alındı. Çalışmaya toplam 103 hasta (14'ü erkek, 89'u kadın) alındı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri anormal olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar uygun diyetle beraber 2 gruba ayrıldı. Orlistat 3x120 mgr ve sibutramin 1x15 mgr verildi. 3. ay kontrolleri değerlendirildi.

Bulgular: Orlistat ve sibutramin ilaç tedavisi alan hastaların başlangıç ve 3. ay kontrollerindeki kilo, BKİ, bel, kalça değerlerinde anlamlı değişiklikler tespit edildi. İlave olarak sistolik- diastolik basınç, lipid düzeyleri, insülin direnci üzerindeki anlamlı düzelmeler tespit edildi. Oksidan (MDA) düzeyinde azalma ve Antioksidan(PON) düzeylerinde artış her iki ilaç ta da benzer ve anlamlı idi.

Sonuç: Antiobezite tedavisi ile sağlanan kilo kaybı; kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak peroksidasyon ürünü MDA(oksidan) azaltıp ve paraoksonaz-1(antioksidan) düzeylerini artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır.

SUMMARY

HOW EFFECTIVE IS THE OBESITY TREATMENT ON IMPROVING OXIDATIVE STRESS? IS THERE ANY DIFFERENCE BETWEEN DRUGS?

Introduction and Aim: Obesity shortens the life period and decreases its quality with causing several complications. Most important complication that cause mortality is related to cardiovascular system. Recently, oxidative stress which is produced by lipid peroxidation considered as cardiovascular risk factor.

In this study, we aimed to investigate the relationship of weight loss with lipid profile, insulin resistance, peroxidation products malondialdehyd-1 (oxidant) and paraoxonase-1(PON-1, antioxidant) levels which is protective in atherosclerosis, and to evaluate alteration on oxidative stress.

Material and Methods: The patients who were diagnosed as obese at Endocrinology and Metabolism Diseases Outpatients Clinics of Inonu University Medical Faculty between August 2005 and February 2008 were screened. A total of 103 patients (14 male and 89 female) were included in the study. Patients with abnormal liver and renal functions test were excluded. Study population was divided into two treatment groups. In the first group 120 mg orlistat three times per day and in the second group sibutramine 15 mg per day were administered adjunct to the diet therapy. The patients were evaluated at the end of three-months treatment period.

Result: Dramatic changes on body weight, BMI, waist and hip circumference were observed at the third-month evaluation of the patients who were administered orlistat or sibutramine. Additionally, significant improvements were measured on systolic and diastolic blood pressure, lipid levels and insulin resistance. The decrease in the oxidant (MDA) level and the increase in the antioxidant (PON) level were similar and significant in both patient groups.

Conclusion: Obesity treatment which aims to reduce the body weight is effective on decreasing oxidative stress by increasing paraoxonase-1 activity (antioxidant) and decreasing the amount of peroxidation product MDA (oxidant), and this is independent from the type of administered drugs.

KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1- 253.
- 2- Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985; 103:983-988.
- 3- Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları(TOHTA). Endokrinolojide yönelişler, 2002; 11:1-16.
- 4- Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000. .S18-49.
- 5- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- in evidence report. Obes Res 1998; 6(Suppl 2): S51- S209.
- 6- Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex- specific prediction formulas. British J Nutr 1991; 65: 105- 114.
- 7- World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
- 8- Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. British Med J 1995; 311: 1401- 1405.
- 9- Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight measurement. British Med J. 1995; 311: 158- 161.

- 10-** Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1647- 1651.
- 11-** Seidell J, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmacoeconomics* 1994; 5 (Suppl 1) : 38- 44.
- 12-** National Institute of Health. Clinical guide lines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *National Institute of health Obes Res* 1998; 6: 464.
- 13-** Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys. 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 275: 11- 11.
- 14-** Molarius A, Seidel JC, Sans S, Toumlehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1213- 1224.
- 15-** Satman İ, Şengül AM, Uygur S; et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551- 1556.
- 16-** Onat A, Yıldırım B, Çatinkaya A, et al. Erişkinlerimizde Obezite ve kontrol obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990- 1998'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi* 1999; 27: 209- 217.
- 17-** Yılmaz C. Obezite ve tedavisi . 1. baskı, İzmir Mart matbaacılık, 1999.
- 18-** Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shoback D; eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8 th ed. New York; Mc Graw Hill; 2007. P 796- 816

- 19-** Beales P, Kopelman P, Vijayaraghavan S, Hitman GA. The molecular genetics of obesity. In: Bray G, Ryan DH(eds). Molecular Genetic Aspects of Obesity. Pennington Center Nutrition Series. Baton Rouge. LA: Louisiana State Pres; 1996. p. 534- 545.
- 20-** Wadden AT, Stunkard AJ, editörler. Obezite el kitabı. Vücut ağırlığının regülasyonu: Nöral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar. 1. Baskı. İstanbul: AND yayıncılık; 2003. 19- 41.
- 21-** Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive- leptin concentrations in normal weight and obese humans. N Eng J Med 1996; 334: 292- 295.
- 22-** Maffei M, Halas J, Ravussin E. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. Nat Med 1995; 1: 1155- 1166.
- 23-** Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollman B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet- induced resistance to leptin action. Nat Med 1995; 1: 1311- 1314.
- 24-** Sinha MK, Olanow JP, Heiman ML. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. J Clin Invest 1996; 97: 1344- 1347.
- 25-** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. 1994; 372: 425- 432.
- 26-** Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ ob mice. Science 1995; 269: 540- 543.
- 27-** Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 1996; 98: 1101- 1106.
- 28-** Halas J, Boozer C, Blair- West J, Fidanhusein N, Denton D, Friedman JM. Physiological response to long term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. Proc Nat Acad Sci USA 1997; 94: 8878- 8883.

- 29-** White D, Kuropatwinski K, Devos R, Baumann H, Tartaglia L. Leptin receptor(OB-R) signaling. J Biol Chem 1997; 272: 4065- 4071.
- 30-** Rosetti L, Massilon D, Barzilai N. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. J Bio Chem 1997; 272: 2758- 2763.
- 31-** Kieffer TJ; Heler RS; Leech CA, Holz GF, Habener JF. Leptin supression of insulin secretion by the activation of ATP- sensitive K⁺ channels in pancreatic B- cells. Diabetes 1997; 46: 1087- 1093.
- 32-** Havel PV, Karakaş S, Dubuc GR. Gender differences in plasma leptin concentrations. Nat Med 1996; 2: 949- 950.
- 33-** Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E. Testosterone substitution normalizes elevated seum leptin levels in hypogonadal men. J Clin Endocrin Metab 1997; 82: 2510- 2513.
- 34-** Stellar E. The physiology of motivtion. Psychol Rev 1954; 61: 5- 22.
- 35-** Bray GA, Fister J, York DA. Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. Front Neuroendocrinol 1990; 11: 128- 181.
- 36-** Bray G. Peptides affect the intake of specific nutrients and the symphatethic nervous system. Am J Clin Nutr 1992; 55(suppl): 265- 271.
- 37-** Scheurink AJ, Steffens AB. Central and peripheral control of sympathoadrenal activity and energy metabolism in rats. Physiol Behav 1990; 48: 909- 920.
- 38-** Rothwell NJ, Stock MJ. Effects of feding a palatable cafeteria diet on energy balance in young and adult lean Zucker rats. Br J Nutr 1982; 47: 461- 471.
- 39-** Yılmaz C. Obezite ve tedavisi . 1. baskı, İzmir Mart matbaacılık, 1999.

- 40- Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turk Medical Journal 2007;1:107- 116.
- 41- Brownell KD, Wadden TA. Obesity. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, In: Kaplan HI, Sadock BJ(editors). Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 1787- 1797.
- 42- Peri MG, Nezu AM, McKelvey WF, Shermer RL, Renjilian DA, Viegner BJ. Relapse prevention training and problem- solving therapy in the long term management of obesity. J Consult Clin Psychol 2001; 69: 722- 726.
- 43- Cooper Z; Fairburn GC. A new cognitive behavioural approach to the treatment of obesity. Behav Res Ther 2001; 39: 499- 511.
- 44- Pi- Sunyer FX. Medical hazards of obesity. Ann Intern Med 1993; 116: 655- 660.
- 45- Bray GA, Health hazards associated with overweight. In: Bray GA(ed.) Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Newtown, PA: Handbooks in Health Care, 1998: 68- 103.
- 46- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life using new US federal guidelines for the identification of obesity. Arch Intern Med 1999; 159: 837- 843.
- 47- Sjostrom LV. Morbidity of severely obese patients. Am J Clin Nutr 1992; 55: 508- 515.
- 48- Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. Food and Nutrition Board. The nature and problem of obesity. In Thomas PR(ed.) Weighting the Options: Criteria for Evaluating Weight- Management Programs. Washington DC: National Academy Pres, 1995: 37- 63.
- 49- Pi- Sunyer FX. Short term medical benefits and adverse effects of weight loss. Ann Intern Med 1993; 119: 722- 726.
- 50- Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. Obes Res 1995; 3: 211- 216.

- 51-** Kanders BS, Peterson FJ, Lavin PT, Norton DE, Istfan NW, Blackburn GL. Long term health effects associated with significant weight loss : a study of the dose- response effect. In: Blackburn GL, Kanders BS(ed.) Obesity: Pathophysiology, Psychology and Treatment. New York: Chapman & Hall, 1994: 167- 181.
- 52-** Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight- reduction dieting. Arch Intern Med 1989; 149: 1750- 1743.
- 53-** Barkeling B, Rissner S, Bjorvell H. Effects of a high- protein meal(meat) and a high – carbohydrate meal(vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake motivation to eat and food preferences. Int J Obes 1990; 14: 743- 751.
- 54-** Davis BR, Blafox MD, Oberman A, et al. Reduction in long – term antihypertension medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension . Arch Intern Med. 1992; 153: 1773- 1782.
- 55-** Stamler R, Stamler J, Grimm R, et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a 4- year randomized controlled trial- The Hypertension Control Program. JAMA 1992; 267: 1773- 1782.
- 56-** Hypertension Prevention Trial Research Group. The Hypertension Prevention Trial: three year effects of dietary changes on blood pressure. Arch Intern Med 1990; 150: 153- 160.
- 57-** The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high- normal blood pressure. The Trials of hypertension Prevention Phase II. Arch Intern Med 1997; 157: 657- 667.
- 58-** Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of the NCEP Step 2 diet and exercise on lipoprotein in postmenopausal women and men with low HDL- Cholesterol and high LDL- Cholesterol . N Engl J Med 1998; 339: 12- 20.

- 59-** National Institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence reports. *Obes Res* 1998; 6: Suppl 2.
- 60-** Garrow JS. *Obesity and Related Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998
- 61-** Gürdağ M. Şişmanlığın tedavisinde kullanılan bilimsel diyetler. *Sendrom* 1993; 5: 86- 93.
- 62-** Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, Özer ME. *Klinik Obezite* .1. baskı. Argos iletişim. 2000.S 61-71.
- 63-** Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting woman with obesity. *Obesity research* 1998; 6: 1-11.
- 64-** Lean ME. Sibutramine: a review of clinical efficacy. *Int J Obez Relat Metabolic Disord* 1997; 21(Suppl I): 30- 36.
- 65-** Low AK, Bauldin MJ, Sumrall CD, Loustalot FV, Land KK. A Clinician's approach to medical management of obesity. *Am J Med Sci* 2006; 331: 175- 182.
- 66-** Zhi J, Melia AT, Guercioli R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, Patel IH. Retrospective population- based analysis of the dose response(fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 82- 85.
- 67-** Guercioli R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disorder* 1997; 21(suppl.3): S12-S23.
- 68-** Borgstrom B, Mode of action of tetrahidrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. *Biochim Biophys Acta* 1988; 962: 308- 316.
- 69-** Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E. Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by *Streptomyces toxytricini*. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. *J Antibiot Tokyo* 1987; 40: 1081- 1085.

- 70-** Sjostrom L, Rissanen A, Anderson T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP et al. Randomized placebo- controlled trial of orlistat of weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167- 172.
- 71-** Davidson MH, Hauptman J, Di Girolamo m; Foreyt JP, Halsted CH; Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat.A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281- 235- 242.
- 72-** Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance and impaired cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000; 8: 49- 61.
- 73-** Kelley DE, Bray GA, Pi- Sunyer. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin treated- type 2 diabetes: a 1- year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033- 1041.
- 74-** Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R, Randomized double- blind, placebo- controlled comparison of action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile, in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Therapeutics* 2003; 25- 1107- 1122.
- 75-** Muls E, Kolanowski J, Scheen E, Van Gaal L. The effects of orlistat on weight and serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double blind, placebo controlled, Multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1713- 1721.
- 76-** Hollander P, Elbein SC, Hirsch IB. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288- 1294.
- 77-** Zhi J, Melia AT, Eggers H. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1103- 1108.
- 78-** Canovatchel W. Long term tolerability profile of orlistat, an intestinal lipase inhibitor. *Diabetologia* 1997; 40: A 196.

- 79-** Orhan Y. Şişmanlık. Sencer E(editör) Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. S 716- 733.
- 80-** Bray GA: Jejunoileal by- pass, jawfiring and vagotomy for massive obesity (Obesity), Ed: AJ Stunkard, WB Saunder, Toronto; 1980: 369- 387.
- 81-** Greenway FL. Surgery for Obesity, Endoc Met Clin North Amer 1996; 25(4): 1005 .
- 82-** Scheen AJ, Desai C, Lefebvre PJ. Therapy for obesity- today and tomorrow. Clin Endoc Met(Obesity)1999, 8(3): 705.
- 83-** Mackness B, Durrington PN, Macknee MI. Human serum Paraoxonase. Gen Pharm 1998; 3: 329- 336.
- 84-** Heinecke JW. Eosinophil- dependent bromination in the pathogenesis of asthma. J Clin Invest, 2000; 105: 1331- 1332.
- 85-** Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM. Lipoxigenase- mediated transformation of human low density lipoprotein to oxidized and cytotoxic complex. J Lipid Res 1991; 32: 63- 70.
- 86-** Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase(PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. Free Rad Biol&Med 1999; 26: 892- 904.
- 87-** Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. FEBS Letters, 1997; 416: 377- 380.
- 88-** Griffith MK, Virella GT, Stevenson HC, Lopes- Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. J Exp Med 1988; 168: 1041- 1059.
- 89-** Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. Proc Nat Acad Sci, 2001; 98: 842- 6847.

- 90-** Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3(PON3) is a high density lipoprotein- associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275: 4442- 4445.
- 91-** Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La dU BN. Human serum paraoxonase/ arylesterase's retained hyrophobic N- terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214- 2225.
- 92-** Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidem,ile. *Türkiye Klinikleri*, 2000; 13: 1- 8.
- 93-** Alı AB, Zhang Q, Lım YK, Fang D, Retnam L, Lım SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON- 1 is gender and regulated during inflammation. *Free Rad Bio& Med* 2003; 34:824- 829.
- 94-** Herjmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis.* 2000; 149: 91- 97.
- 95-** Cao H, Girard- Globa A, Barthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is indepedent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q→ R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 1999; 40: 133- 139.
- 96-** James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly- Kiesi M, Taskinen MR, Asman G, Franceschini G. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis*, 1998; 139: 77- 82.
- 97-** Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurst's The Heart 10th edn. McGraw- Hill Companies. USA 2001; 1131- 1160.
- 98-** Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J.* 2003; 49: 295- 299.

- 99-** Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 59- 66.
- 100-** Nelson DL, Cox MM. Lipid Biosynthesis ch 21. In: *Lehninger principles of Biochemistry* 3rd edn. Worth Publishers. New York 2000; 770- 817.
- 101-** Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963- 20966.
- 102-** Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases(PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510- 2517.
- 103-** Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraonase inhibits high density lipoprotein(HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581- 1590.
- 104-** Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high- density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227- 238.
- 105-** Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem and Phy of Lipids* 1987; 45: 337- 351.
- 106-** Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYu Vet. Fak. Derg.* 2004; 15(1-2): 91- 96.
- 107-** Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine* . Oxford University Pres, Oxford, 1999.
- 108-** Dündar Y, Aslan R. Oksidan- Antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi* 1999; 9(1-2): 32-39.
- 109-** Hall E. Lipid peroxidation . *Advances in Neurology* 1996; 71: 247- 257.

- 110-** Mackness, MI, Harty D., Bhatnagar D., Winocour PH, Arrol S., Ishola M., Durrington P.D.: Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
- 111-** *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc Biol* 1995; 15: 1812-1818.
- 112-** Haklar G., Erşahin C., Moini H., Sungun M., Doğan N., Bilsel S., Emerk K., Yalçın A.S.: Involvement of free radicals in the cardioprotective effect of defibrotide. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 381-384.
- 113-** K Yagi. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol.* 1984;105:328-331.
- 114-** Dursun AN. Küresel bir sorun olarak obezite. In: Björntorp P, editör. *International Textbook of Obesity.* İstanbul; And Yayıncılık; 2002. 1-22.
- 115-** Blackburn GL, Kanders BS. Medical evaluation and treatment of the obese patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 55- 58.
- 116-** Krauss MR, Winston M, Fletcher BJ, Grundy MS. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98: 1472- 1476.
- 117-** Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a year 26- follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968- 977.
- 118-** Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty- year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 1006-1009.
- 119-** Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995; 333: 677- 685.
- 120-** Berchtold P, Jorgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. *Int J Obes* 1981; 5(Suppl 1): 1- 7.

- 121-** Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under- recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. Arch Intern Med 1993; 153: 1093- 1103.
- 122-** Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, McNamara PM. Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study. Metabolism 1980; 29: 1053- 1060.
- 123-** Hartz AJ, Rupley DC Jr, Kalkhoff RD, Rimm AQA. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. Prev Med. 1983; 12: 351- 357.
- 124-** Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williams DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body- mass index and mortality. N Engl J Med 1998; 338: 1- 7.
- 125-** Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults N Engl J Med. 1999; 341: 1097- 1105.
- 126-** Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied Evidence- Based Review. J Am Board Fam Pract 2004; 17: 359- 369.
- 127-** Orhan Y, Özbey N. Obezite ve diyet tedavileri, In: Bozbora A , editör. Obezite ve Tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002. S 141- 176.
- 128-** Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM etal. Sibutramine Produces Dose related weight loss. Obes Res, 1999; 7: 189- 198.
- 129-** Özkan Y, Güney H, Koca SS, Karata F, Dönder E. Orlistat tedavisinin Serum A, E, C vitamini düzeylerine ve oksidatif stres üzerine etkileri. T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23: 464- 470.
- 130-** Varol E; Şahin M, Aslan SM, Özaydın M, Altınbaş A. Obez hastalarda kısa dönem (laylık) orlistat tedavisinin plazma lipid düzeylerine etkisi.S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006; 13(3): 1-3

- 131-** Barath A, Nemeth I, Karg E, Endreffy E, Bereczki C, Gelen B, Haszon I, Turi S. Roles of paraoxonase and oxidative stress in adolescents with uraemic, essential or obesity-induced hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2006; 29(3): 144- 151. Epub 2006 Aug 10.
- 132-** Yesilbursa D, Serdar Z, Serdar A, Sarac M, Coskun S, Jale C. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels. *Int J Obes (Lond).* 2005 ; 29:142-145.
- 133-** Audikovsky M, Pados G, Seres I, Harangi M, Fülöp P, Katona E, Illyes L, Winkler G, Katona EM, Paragh G. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 May; 17(4) : 268- 273. Epub 2006 Jul 10.
- 134-** Sarkar PD, TMS, Madhusudhan B. Association between paraoxonase activity and lipid levels in patients with premature coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2006 Nov ; 373(1-2): 77- 81. Epub 2006 May 11.
- 135-** Holvoet P. Relations between metabolic syndrome , oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneekd Belg.* 2008; 70(3) : 193- 219.