

54673

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**HİPOKALORİK MİKST DİYET VE DEKSFENFLURAMİN TEDAVİSİNİN EŐ
ZAMANLI KULLANIMININ İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Atilla BEKTAŞ
Hv.Tbp.Yzb.

ANKARA-1996

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın Haziran 1993 tarihli emriyle verilmiştir.

Obez hastalarda kilo vermenin insülin direnci üzerine olan etkisini öğlisemik, hiperinsülinemik klemp tekniğinden de yararlanılarak araştırdığımız bu çalışmada aynı zamanda bel kalça oranıyla belirlenen obezite tipi üzerine kilo vermenin etkisi incelenmiştir.

Bu çalışma konusunu belirlemede, çalışmanın yürütülmesi esnasında karşılaşılan sorunları gidermede ve çalışmayı yönlendirmede bana ışık tutan tez hocam Prof.Dr. Mustafa KUTLU'ya şükranlarımı arz ederim.

Eğitim dönemim süresince çok kıymetli hocalarım Prof.Dr.M.Ali GÜNDOĞAN'a, Prof.Dr.Hikmet TANBOĞA'ya, Prof.Dr.Deniz DEMİRKAN'a, Prof.Dr.Atilla YALÇIN'a, Prof.Dr.Fikri KOCABALKAN'a, Prof.Dr. Nurettin ÖZCAN'a, Prof.Dr.İ.Hakkı KOÇAR'a, Prof.Dr.Ahmet ALPER'e, Prof.Dr.Çağlayan ÖZDEMİR, Prof.Dr.Selahattin ERİKÇİ'ye, Doç.Dr.Tahir ÜNAL'a, Yrd.Doç.Dr.Yavuz BAYKAL'a, Yrd.Doç.Dr.Kenan SAĞLAM'a, Yrd.Doç.Dr.Bayram KOÇ'a ve Yrd.Doç.Dr.Refik MAS'a teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmanın yürütülmesinde bizzat rol alan Uzm.Dr.Fatih BULUCU ve Yrd.Doç.Dr.Yavuz NARİN'e, vakaların bulunmasında yardımları dokunan ve birlikte çalışmaktan haz duyduğum tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ve GATA personeline teşekkür ediyorum.

Dr.Atilla BEKTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	2
A.Obezitenin Tanımı ve Saptanması.....	2
B.Obezite ile İlişkili Sağlık Problemleri.....	5
C.İnsülin Direnci Nedir? Hangi Durumda İzlenir?	
Nasıl Saptanır?	10
D.Obezitenin Tedavisi.....	16
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
IV. BULGULAR.....	23
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
VI. ÖZET.....	32
VII. İNGİLİZCE ÖZET	33
VIII. KAYNAKLAR.....	34

GİRİŞ

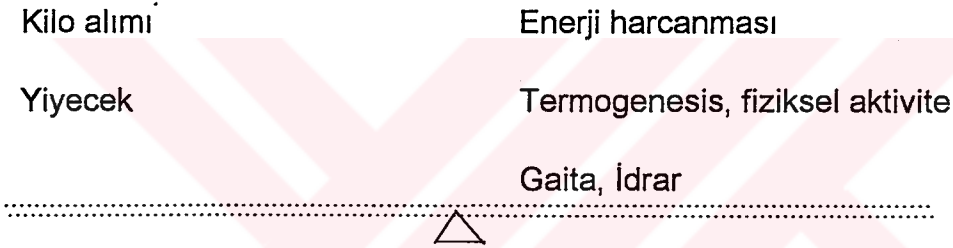
Obezitenin kapsamı ve var oluşunun değerlendirilmesi subjektiftir, kozmetik ve kültürel düşüncelerden etkilenmiştir. Ancak son zamanlarda obezitede artmış morbidite ve mortalite gözlenmesi ile önemi artmıştır (50). Klinik gözlemler obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu telkin etmektedir (42). Obezite insülin direnci, dislipidemi, kardiovasküler hastalıklar, NIDDM, safra kesesi hastalıkları, kolesistit, respiratuar bozukluklar ve kanserlilerin belli formları için riski artırır (11,35,70). İnsülin direnci, insüline oluşan cevapta yetersizliktir (45). Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir (13,49). Obezite insülin direnci ve NIDDM ile yakın ilişkiye sahiptir (73). Obezitede ortaya çıkan glukoz intoleransının etyolojisinde insülin direnci önemli bir komponenttir (5). Obezitede artmış insülin sekresyonunun insülin direncini kompanse edici bir mekanizma olduğu bilinmekte olup (13) insülin direnci ve hiperinsülinemi çoğu zaman eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (66). Modern dünyada fazla beslenme ve sedanter fizik aktivite obeziteye yol açarak insülin direncini artırmaktadır (93). Diyet faktörlerinin düzeltilmesi ve diğer kilo kaybı programları ile insülin sensitivitesi artırılıp,hiperinsülinemi düzeltilebilmektedir. Bu sayede normal obez ve obez NIDDM'li hastaların tedavisinde kilo kaybı önem taşımaktadır (16,27,65,77,85,86).

Bu çalışmada hipokalorik mikst diyet ve deksfenfluraminin eş zamanlı kullanımı ile kilo kaybı sağlanan obez şahıslarda tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre insülin sensitivitesindeki değişiklikler araştırıldı. Bu amaçla hastaların açlık glukoz seviyeleri, açlık insülin seviyeleri, oral glukoz tolerans testlerindeki 2. saat glukoz glisemi düzeyleri ve öglisemik, hiperinsülinemik klemp tekniği ile belirlenen glüköz kullanım hızlarındaki (M değeri) tedavi öncesi ve sonrası değişiklikler saptandı.

GENEL BİLGİLER

A.Obezitenin Tanımı ve Saptanması

Obezite yüksek oranda vücut yağına sahip olmak şeklinde tanımlanabilir (11,20). Obezite, eğer bir hastalığa eşlik eden tipte obezite değilse primer sorun olarak ele alınır. Cushing hastalığı, beyin tümörü, hipotiroidizm, hipogonadizm, insülioma gibi bir tabloya eşlik edebilir (68). Vücudun enerji dengesi Şekil-1'de gösterilmiştir. Vücudun enerji harcanması eşit düzeyde olduğunda dengede tutulabilir (40).



Şekil-1: Vucudun Enerji Dengesi.

Kilo alımı ya aşırı kalori alımından ya da enerji harcanmasındaki azalmadan kaynaklanabilmektedir (40). İdeal ya da arzu edilen ağırlık seçilmiş popülasyon için en düşük morbidite ve mortaliteye sahip vücut ağırlığının olması halidir (49). Aşırı kilo ile obezite birbirinden farklı kavramlardır. Aşırı kilo; vücut ağırlığında sağlıkla ilişkili olarak belirlenmiş, birazda ihtiyari standardın üzerinde artış olmasıdır (80). Aşırı kilo ile obezite birbirinden ancak vücut yağının ölçülmesi ile ayrılabilir. Kendi yaş, cinsiyet, ve boylarındaki insalara oranla standart ağırlığı aşan formdaki atletlerin yağ dokuları aşırı miktarda olmayabilir. Aksine normal kilodaki sedanter kişilerin yağ yüzdeleri fazla olabilir (49).

• Obeziteyi belirlemek için vücut yağının saptanmasında kullanılan yöntemler şunlardır;

1. Boy ve ağırlık
2. Deri kıvrım kalınlığı
3. Belli vücut kıvrımlarının ölçümü
4. Vücut yoğunluğunun tayini
5. Vücutta bulunan su miktarının tayini
6. Vücuttaki potasyum ölçülerek yağsız vücut kitlesinin tayini
7. Total vücut elektrik iletkenliği
8. Bioelektrik impedans analizi
9. Yağda çözülebilir gaz metodu
10. Bilgisayarlı tomografi
11. Ultrasonografi
12. Nötron aktivasyonu
13. Manyetik rezonans (11,35,80).

Bu metodlardan boy ve ağırlık tayini, deri kıvrım kalınlığı, vücudun belli bölümlerinin çevrelerinin ölçümü, antropometrik ölçümler başlığı altında toplanır. Antropometrik verilerin kullanımı insan vücudunun birleşimi laboratuvar dışında saptamayı kolaşlaştırır (59).

Bu gün vücut ağırlığının m cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) veya Quatelet indeksi olarak adlandırılan metod boy ve ağırlığa dayalı olarak en sık kullanılan birimdir. Bu indeksin erkeklerde vücut yağının saptanmasında boydan bağımsız iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir (78). VKİ'nin hesaplanmasında ağırlık kg/boy^P (m^P) formülünde "P" değerinin iki olmasının optimale

oldukça yakın olduğu ancak kadın ve çocuklarda başka "P" değerlerinin kullanılmasının savunan yazarlar olduğu ifade edilmektedir (34). Genellikle klinik amaç için p değerinin standart 2 olarak alınması çok pratik olduğu ve bu şekli ile VKİ'nin vücut yağı ile korelasyonunun yeterli olduğu kabul edilmektedir (31,34). VKİ'nin kabul edilebilir aralıkları yaş gruplarına göre değişmektedir (11). VKİ'ne göre ağırlık sınıflaması Tablo-I'de görülmektedir.

Tablo-I: İnsan vücut ağırlığının VİK'ne göre sınıflandırılması (40)

Düşük Ağırlık	VKİ < 20
İdeal ağırlık	VKİ 20-25
Aşırı kilo	VKİ 25-30
Obezite	VKİ 30-40
Morbid obez (Ciddi)	VKİ 40'ın üzeri

VKİ ile mortalite arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Buna göre her iki cinsten en düşük mortalite ile bağlantılı VKİ 22 kg/m²'dir (35).

Vücudun belli bölgelerinin bir şerit mezura ile yapılan ölçümleri taşınabilirlik, kolaylık ve hasta tarafından kabul edilebilirlik gibi bazı avantajlar getirmektedir (35). Çevre ölçümleri arasında en yaygın kullanılanı bel çevresinin kalça çevresine oranlanması sonucu ortaya çıkan Bel-Kalça Oranı (BKO) indeksidir. Bu indeks erkekler için 0,9; kadın için 0,8 değerinin üzerinde olması abdominal obeziteyi gösterir (35). Yapılan çalışmalar yüksek BKO'nın iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, bozuk glukoz toleransı ve yüksek serum lipidleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (41,53,55).

B.Obezite ile İlişkili Sağlık Problemleri

Obezitenin kapsamı ve varoluşunun değerlendirilmesi subjektiftir. Kozmetik ve kültürel düşüncelerden etkilenmiştir. Ancak son zamanlarda obezitede artmış morbidite ve mortalitenin gözlenmesi ile önemi artmıştır (50). Klinik gözlemler, obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu telkin etmektedir (42). Aşırı kilonun sağlık üzerine olan etkileri hem prospektif hem de retrospektif çalışmalarla değerlendirilmektedir (11). Çoğu araştırmada nisbi ağırlık, VKİ, BKO veya deri kıvrımlarının kalınlığı obezite göstergesi olarak kullanılmaktadır.

VKİ; obezitenin sağlık risklerinin araştırılmasında kullanılan en iyi boy ağırlık indeksidir (52). VKİ'nin yüksek değerlerinin kardiovasküler sistemle rahatsızlıkları, safra kesesi bozuklukları ve diabetes mellitus ile daha düşük değerlerinin ise gastrointestinal sistem ve akciğer hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,35). Buna ek olarak obstetrik komplikasyonları, anestezi ve endokrinolojiye bağlı komplikasyonların görülme riskinin obezitede arttığı bilinmektedir (50).

Almanya'da yapılan bir çalışmada obezlerin daha yüksek oranda hipertansif olduğu belirlenmiştir (79). Bir başka çalışmada morbid obezitenin % 41'inde hipertansiyon olgusu saptanmıştır (50).

Şişmanlık ve NIDDM'da hipertansiyon olgusunun % 50'ye yakın izlendiği çalışmalar vardır. Ancak hipertansiyonun patogenezinde obezite ve NIDDM'in nasıl rol oynadığı açık değildir. Son çalışmalar, kanda aşırı insülin bulunuşunun ve insülin direncinin hipertansiyon, şişmanlık ve NIDDM'i bir araya getiren önemli bir oluşum olduklarını belirtmiştir (16). Esansiyel hipertansiyonda iskelet kası insülin direncinin primer yeri görülmektedir. Böbrek ve karaciğer gibi organlar insüline normal cevap verebilir. Adipozidlerde insülin direncinden sorumlu gibi görülmektedir (27). İnsülin direncinin kan basıncını yükseltmesinin bir mekanizması da değişmiş transport mekanizması olabilir. Na^+ , K^+ - ATP'az ve Ca^{++} ATPaz pompaları insüline duyarlıdır. İnsülinin direnci olduğu zaman arter duvarındaki düz kas hücre pompalarının aktiviteleri azalabilir. Bu da intrasellüler Ca^{++} ve Na^+ birikimiyle damar duvarının pressör ajanlara olan duyarlılığını artırır (56,82,). Buna ek olarak sekonder hiperinsülineminin sempatik sinir sistemini stimüle ettiği gösterilmiştir. Sempatik sinir

sisteminin aktivasyonu renal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu artırır (27). Ayrıca insülin bir büyüme faktörüdür ve damar duvarında trofik değişikliklere neden olabilir (69).

Sparaque-Dowley'in deneysel modellerinde farelerde karbonhidrattan zengin diyetin alınması, hipertansiyon ve hiperinsülinemi gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır (16). Kalori kısıtlaması, kilo kaybı ve egzersizin, kan basıncına ilaveten (hem insülin salgılanmasını azaltarak hem de insülin duyarlılığını arttırarak) insülin düzeyini düşürdüğü ve santral sinir aktivitesini azalttığı ortaya konmuştur (16,84).

Obezite ile koroner arter hastalığı ve onun risk faktörleri arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok sayıda çalışma mevcuttur (15,20,21,28,44,46,54,55,60,64,83). Obezitede insülin direncinde hipertansiyon, çok küçük dansiteli lipoprotein (VLDL) - trigliseridlerinde artış, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)- kolesterolünde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)- kolesterolünde azalma izlenir (13) ki bu da koroner arter hastalığının risk faktörlerindendir ve koroner arter hastalığını hazırlar. Benzer şekile Noppa ve arkadaşları kilo alma ile angina pectoris arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Aynı ilişki arteriyel hipertansiyonda da vardır ve ağırlıktaki değişmelerle iskemik kalp hastalığı (İKH) için risk faktörleri olan açlık kan şekeri, serum kolesterolü, serum trigliseridleri ve serum ürik asid seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı ilişkiler olduğu ileri sürülmüştür (64). Orjinal Framingham içinde yer alan 5209 erkek ve kadın hastadan oluşan bir popülasyonda obezitenin derecesi ile kardiyovasküler hastalık indeksi arasındaki ilişkiyi yeniden tetkik etmiş ve obezitenin bilhassa kadınlarda koroner arter hastalığı ve koroner ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (41,60). Larson ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmanın sonuçları orta yaşlı erkeklerde iskemik kalp hastalığının ve buna bağlı ölümlerin obezitenin derecesinden ziyade abdominal tipte obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (55). Obezite riskleri 1985'de yapılan uzlaşma toplantısının bildirisinde de aşırı abdominal yağın koroner arter hastalığı için obezitenin derecesinden daha iyi bir haberci olduğu kaydedilmektedir (42). "Paris prospektif çalışmasında gövdede biriken yağın koroner arter hastalığı ve risk faktörleri ile çok sıkı ilişkide olduğu sonucuna varılmıştır (21). Donahueve arkadaşları santral tipteki obezitenin VKI'den bağımsız olarak koroner arter hastalığı

riskini arttırdığını bildirmektedir (20). Folson ve arkadaşları zencilerden oluşan 23 çalışma grubunda İKH'nıda içine alan kardiyovasküler hastalıklar açısından obeziteyi tetkik ettiklerinde obezitenin atherojenik plazma lipidleri, sistolik hipertansiyon, hiperglisemi, hiperinlüsileni ve diabetes mellitus prevalansı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı yazarlar 45-65 yaş grubundaki kardiyovasküler hastalık prevalansının siyah ırkın her iki cinsinde yaş ve sigaradan bağımsız olarak obezite ile ilişkili olduğunu ve abdominal yağlanmanın riski arttırdığını belirtmektedirler (28).

Obezite ve vücut yağ dağılım tipi, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkilemektedir (64). Krotkiewski obezitenin derecesinden ziyade abdominal tip obezitenin her iki cinsi de aşırı vücut yağının karbohidrat ve lipid metabolizması üzerine olan olumsuz etkilerine karşı daha hassas kıldığını saptamıştır (53). Abdominal obezite plazma trigliseridleriyle yakın ilişkide bulunurken kolesterol seviyeleri daha çok obezitenin dereceleri ile ilişkili görülmektedir (23). Kannel 24 yıllık bir takip çalışmasının sonuçlarını yorumlarken artış nisbi ağırlık ve abdominal obezitenin kolesterol ve kan glukoz seviyeleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerindeki artışla ilişkili olduğunu işaret etmiştir (46). Bilgisayarlı tomografi ile abdominal yağ dağılımı belirlenerek yapılan bir çalışmada abdominal visseral ve deri yağ alanları ile serum total kolesterol ve trigliserid arasında ilişki saptanmazken visseral /deri altı yağ alanları ile serum total kolesterolü arasında negatif ve istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (12).

Obezite ve Tip II diabet arasındaki ilişki çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Obezite insülin direncine sebebiyet vererek tip II diabete zemin hazırlar. Obezitedeki insülin direnci hem insülin reseptör hem de postreseptör kademesindeki değişikliklere bağlıdır (49). VKİ'nin % 25'in üzerinde olması diabet riskini 3 kat arttırmaktadır. 35 yaşın üzerindeki obezlerde diabet prevalansında artış ve glukoz tolerans bozukluğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada VKİ'nin açlık insülin ve glukoz seviyeleri ile postprandial 2. saat glukoz seviyeleri ile pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (66). NIDDM'in uzun zamandan beri hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi bir dizi hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (87). 4026 morbid obez hasta (VKİ 40'dan büyük) üzerinde yapılan bir çalışmada % 8. diabet, % 41 hipertansiyon, % 70 hiperlipidemi saptanmıştır. Başlangıçta grubun %

8'ini oluşturan diabetli hastalar oral antidiabetik ya da insülin kullanmakta idiler. Oral antidiabetik alan hastalar kilo kaybından sonra ilacı bıraktığı insülin kullanan hastaların % 87'si çok düşük kalorili diyet sonucu insülin enjeksiyonunu gerektirmeyecek düzeye geldiği ifade edilmiştir (50). 20-40 yaşları arasındaki obezitelere azalmış glukoz toleransı (latent diabet) % 8,7 oranındadır. 40 yaşının üzerindeki obezlerde ise bu oran % 24, 4'dür. Genel popülasyonda ülkemizdeki diabet oranı % 1 olduğunu göre obezitenin diabet riskini önemli ölçüde arttırdığı görülmektedir (68). Şu andaki bilgi birikimimiz göstermektedir ki insülin etkisine karşı oluşan direnç NIDDM patogeneğinde temel bir öğedir (93). İnsülin direncinin temel yerinin kas ve adipoz doku olduğu söylenmektedir. Normal glikoz toleransının aşıkâr diabete dönüşümünde en erken değışikliğin açlık plazma insülin seviyesindeki artış olduğu saptanmıştır. Bu olay açlık kan şekeri, İV glukoz tolerans testi değışikliğinden daha önce oluşur (93). İnsülin direncinin bir sonucu olarak obez hastalar artmış insülin sekresyonu sergilemektedir. Diabet olmayan obezlerdeki insülin artışı diabetli hastalardan daha fazladır. Bir çalışmada normal ağırlıktaki bir insanda 24 saatlik insülin üretimi 31 ünite olarak tahmin edilirken, diabet olmayan obezlerde 114 ünite ve Tip II diabetli obezlerde ise 46 ünite olarak tahmin edilmiştir (49). NIDDM genellikle obez hastalarda ortaya çıkar. Aslında NIDDM'li hastaların % 80'i obezdir. Hipokalorik diyetler, kilo verilmesi ve egzersiz çoğunlukla insülin sensivitesini ve kan şekerini eski hale getirilmesinde etkilidir (68). Öglisemik, hiperinsülinemik klemp tekniği ile gösterilmiştir ki insülin direnci saptanan hastalarda, insülinin SSS üzerindeki uyarıcı etkilerine karşı herhangi bir direnç yoktur (16). Abdominal obezite saptanan kadınlarda yapılan bir çalışmada normal popülasyonda 3-10 kez daha fazla diabet izlendiği dolayısıyla glukoz tolerans testi esnasıda glukoz ve insülin sekresyonuyla abdominal tip obezite arasında önemli ölçüde pozitif kolerasyonun olduğu saptanmıştır (16). İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda insülinin yüksek oranda salgılanması şişmanlık sendromunun değışmez bir özelliği olarak belirtmiştir (47,86). Glukoz ütilizasyonunun majör organı olan iskelet kası ve adipoz dokuda insülin direncinin oluşması önemlidir. Diğer taraftan karaciğer ve böbreklerin cevabı normaldir. Metabolik sendrom uzun süre devam ederse diabet, atheroskleroz, hipertansiyon gibi etkiler oluşur (79). Obezitedeki diyet rejimleri yoluyla

nonfarmakolojik olarak insülin direncinin düzeltilmesi vede insülin duyarlılığının artırılması mümkündür (79). 479 morbid obez hastaya uygulanan Greenville Gastrik by-pass operasyonu kiloyu kontrol altına almanın dışında hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncini çoğu hastada düzeltmiştir (48). Diabetik ve nondiabetik kişilerde kapiller dansite ve kas fiber kompozisyonunda farklılık olup olmadığını amaçlayan bir çalışmada: NIDDM'lı hastalar abdominal obezite ve insülin direnci olan kontrol grubundakiler gibi kas morfolojisi olarak aynı anomalileri gösterdiler. Bu değişiklikler her iki grupta da insülin konsantrasyonu ile yakın alakalıydı. Böylece insülin direncinin oluştuğu durumlarda kas değişikliklerinin hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünüldü. NIDDM'de insülin direncinin gelişmesi bir nirengi noktasıdır ve insülin direncinde temel yer kas dokusudur. Kaslardaki insülin sensitivitesi insülin reseptör dansiteli ile paraleldir. İnsülin direncinde kaslardaki insülin reseptör dansitesindeki azalma söz konusudur (61).

Diabet ile obezitenin ilişkisini inceleyen bir çok araştırma vardır (32,41,46,92). Gillum BKO'ı değerleriyle saptanan obeziteyi diabetes mellitus prevalansı ve oral glukoz yükleme testindeki serum glikoz konsantrasyon yüksekliği ile ilişkili bulmuştur (32). Wing beyaz kadınlara göre daha yüksek VKİ'ye sahip ve daha fazla abdominal obezite gösteren siyah kadınlarda glikoz toleransının beyaz kadınlarda daha fazla bozuk olduğunu tespit etmiştir (92). Noppa obezitenin glikoz toleransındaki bozulma ile ilişkili olduğunu kilo verme ile glikoz toleransının düzeldiğini bildirmiştir (64). Diğer bir çalışmada ise oral glukoz yükleme testi esnasında plazma glukoz ve insülin seviyelerinin abdominal tipte obezitesi olan kadınlarda jinekoid tip obezitedeki kadınlara nazaran yüksek olduğu bulunmuştur (51). Sağlıklı şişman kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise abdominal tipte şişmanlık ile kan basıncının pozitif ilişkisinin yanısıra OGTT esnasında saptanan kan glukoz ve insülin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (16). Bununla birlikte erkek ve kadınlardaki belli kanser tipleri ile obezite arasında ilişkiler bilinmektedir. Obezite ile safra kesesi, solunum sistemi hastalıkları, gut ve dejeneratif artritler arasında ilişki olduğu bilinmektedir (70).

C.İNSÜLİN DİRENCİ NEDİR ?

İnsülin direnci genellikle glukoz hemostazı üzerine insülin etkisinin bozukluğu olarak tanımlansa da insüline oluşan cevapta yetersizlik olarak da tanımlanabilir. İnsülinin lipid metabolizması, potasyum hemostazı, aminoasit transportu gibi metabolik olaylarda önemli rolü olması ile birlikte insülin direnci deyimi insülinin glukoz hemostazındaki etkisinin bozulmasını tanımlamak için kullanılır (45).

Teorik olarak insülin direncini oluşturan üç neden vardır.

- 1.İnsüline olan duyarlıkta azalma
- 2.İnsüline maksimum cevapta azalma
- 3.İnsüline duyarlılık ve cevabın birlikte azalması (45).

Verilen insülinin doku glukoz uptake'i üzerinde olan etkisindeki bozukluk insülinin reseptörle karşılaşmasından önceki dönemde, reseptör düzeyinde ve postreseptör düzeyinde olmak üzere 3 yerde ortaya çıkabilir.

Prereseptör düzeyde insülin direncinde, serbest insülin konsantrasyonu azlığı söz konusudur. Bu da insülinin parçalanmasının artışı veya reseptör yerine başka proteinlere bağlanması ile oluşur. Reseptör düzeyinde insülin direnci insülin reseptörünün (İR) afinitesinde veya sayısında azalma sonucunda ortaya çıkar. Postreseptör düzeyinde insülin direnci ise insülin-reseptör kompleksine karşı oluşan hücresel fonksiyonların bozukluğundan kaynaklanır.

Doku seviyesindeki glukoz uptake'i ile insülin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin detaylı olarak incelenmesi, insülin direncini oluşturan muhtemel mekanizmaları açıklamaya yardımcı olabilir. Klinik çalışmalarda insülin direncinin araştırılması ki açlık plazma insülin konsantrasyonunun veya birden fazla insülin enjeksiyonları ile insüline maksimum cevap oluşturularak bütün vücuttaki glukoz uptake'inin ölçümüne dayanır.

İnsüline cevap için gerekli substrat olan glukoz, vücutta endojen ve eksojen kaynaklardan elde edilir. Değişik organ sistemlerinin insülin duyarlılıkları ve insülin

cevapları farklı olduğundan her doku sahip olduğu glukozu kullanmak için diğer doku gruplarıyla bir tür yarışmaya girebilir.

Tablo-II: İnsülin direnci saptanan klinik durumlar (3)

*Obezite	*İnsülin reseptör
*Yaşlılık	antikoru (Tip B send)
*Tip II diabet (NIDDM)	*İnsülin reseptör
*Tip I diabet (IDDM)	yokluğu ve bozukluğu
(200 U/gün insülin ihtiyacı	(Tip A sendromu)
olanlarda)	*İlaçlara bağlı
*Gestasyonel diabet	(kortikosteroidler vs)
*Nondiabetik,nonobez	*Hormonal hastalıklar
hipertrigliseridemi	(Cushing sendromu,
*Akantozis nigrans	akromegali,feokromasitoma
*Familyal dislipidemik	vs)
hipertansiyon	*Atelektazi,telenjektazi
*Polikistik over sendromu	*Proinsülin dönüşüm
*Antiüsilün antikoru	bozukluğu
(prereseptör direnç)	

İNSÜLİN DİRENCİNİ ORTAYA ÇIKARTMAK AMACIYLA KULLANILAN YÖNTEMLER

Yapılan klinik ve hayvan çalışmalarında insülin direncinin tesbiti için 5 yöntem kullanılır. Bunlar;

1.Açlık plazma insülin konsantrasyonu

2.Oral veya İV glukoz yükleme sonucu plazma insülin ve glukoz cevabı (Oral glukoz tolerans testi OGTT ve İV glukoz tolerans testi İVGTT)

3.Değişik hızlarda insülin infüzyonu sırasında glisemiye sağlamak amacıyla gereken glukoz infüzyonu tesbiti (hiperinsülinemik ,öglisemik glukoz klamp yöntemi)

4.Kararlı durum plazma glukoz konsantrasyonu (KDPG)

5.Minimal model analizidir (5). OGTT, insülin sensitivitesinin araştırılmasında en basit yöntemdir. İnsülin direnci olan kişilerde açlıkta ve glukoz yüklenmesi sonrasında serum glukoz seviyeleri normal olsa dahi serum insülin seviyeleri yüksek bulunacaktır (25,43,81).

En az iki kere açlık serum glukoz seviyesinin ≥ 140 mg üzerinde saptanması diabetes tanısı koydurmaktadır. Postprandial glukoz düzeyleri standart bir yemekten sonra veya 75 g lık glukoz yüklemesinden 2 saat sonra ölçüldüğünde

1. ≥ 140 - 199 mg arası değerler bozulmuş glukoz toleransını, 200 mg veya daha yüksek değerler ise diabetesi gösterir.

2.Tokluk glukoz ölçümü, açlık glukoz ölçümünden daha hassastır. Çünkü yemekten 2 saat sonraki kan şekerinin normale dönme yeteneği, açlık şekerinin normalleşme yeteneğinden çok daha erken kaybolur.

3.Açlık veya tokluk glukoz düzeylerine bakılmışsa, diabetes tanısı için glukoz tolerans testi nadiren gerekir. Ancak kuşku olgularda glukoz tolerans testi tanı koydurucu standarttır.

a.En az 3 günlük 150 g karbonhidrat içeren normal bir diyetten sonra hastaya 75 gr glukoz yüklenir. Serum glukoz düzeyleri 0,30, 60,90,120. dakikalarda ölçülür.

b.Diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı için kriterler Tablo-III'de gösterilmiştir.

Tablo-III: OGTT'nin değerlendirilmesi

TANI	Açlık glukoz düzeyleri mg/dl	30,60,90. dk. en yüksek değerleri mg/dl	120.dk.daki düzey mg/dl
NORMAL	115 Altı	200 altı	140 altı
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	115-139 arası	200 altı	140-199
DIABETES MELLİTUS	140 üzeri	200 üzeri	200 üzeri

(62).

Postabsorbtif durumda hepatik glukoz üretimi ve glukoz harcanması arasındaki denge glukoz hemostazını oluşturur. Bu durumda hepatik glukoz üretimi insüline duyarlı olmasına rağmen tüm vücut glukoz harcanımının % 75-85'ini insülinin bağımsız olarak geliştir. Açlıkta öglisemik durumun devamı, hepatik glukoz üretimi tarafından sağlanır. Tip II diabetiklerde açlık glisemisi karaciğer tarafından sağlanan anormal yüksek bazal glukoz üretimi ile ilişki gösterir. Plazma insülin seviyesi insülinin peripheral glukoz uptake'inin stimülasyonundan daha çok hepatik glukoz üretimini baskılamasını yansıtır. Açlık glisemisi ile tanımlanan insülin direncinin en belli başlı sebebi insülinin hepatik glukoz üretimini baskılama yeteneğinin azalmasıdır (17).

Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile sabit insülin infüzyonu sırasında öglisemiye sağlayacak düzeyde sürekli glukoz infüzyonu yapılır. Öglisemiye sağlayacak glukoz infüzyon hızı insülinin periferal glukoz uptake'inin stimüle etme kapasitesi ile direkt olarak ilişkilidir (30,37). Öncelikle harcanan glukozun gr

cinsinden değeri hesaplanır. Bunun 4 ya da daha düşük olması,insülin direncinin bulunduğunu gösterir.

İNSÜLİN DİRENCİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Periferal insülin direncini etkileyen faktörler, etkilenen bölgelere göre şöyle sıralanır.

- 1.İnsülin salınımı
- 2.Kas fibrillerine insülin transportu
- 3.İnsülin etkisi (Tablo-IV)

TABLO-IV: Periferal insülin direncini etkileyen muhtemel faktörler (3).

<u>OLAY</u>	<u>ETKİ YERİ</u>	<u>ETKENLER</u>
* İnsülin salınımı	Kapillerler	-Vazokonstrüksiyon, -Atheroskleroz
* İnsülin Transportu	İntersitisyum	-İnsülinin transkapiller transportunda değişiklik
* İnsülin etkisi	Kas fibrilleri	-Tip II fibrillerde artma -İnsülin kinaz aktivitesinde bozukluk -Anti-insülin antikorları -Anti-insülin reseptör antikorları -Post-insülin reseptör defektleri -Poli-ansature yağ asitlerinde artma (Yağ asitlerinin kompozisyonunda değişme) -Glukoregulatuar hormonlar (KS, GH, katekolaminler, glikogon) ile insülin etkileşimi

Tüm vücutta insülinin stimüle ettiği glukoz uptake'i yaşlanma ile paralellik gösterecek şekilde azalır (17,18). Obezite önemli bir faktördür. Eksojen kalori alımı nedeniyle ideal kilosunun % 130-140 'ından daha fazla kilosu bulunan kişilerde insülin duyarlılığı % 30-40 düzeyinde azaldığı gösterilmiştir (6,7,24,72). Obez adolesanlarda bu durumun reversible olduğu 20 haftalık bir zayıflama programı ile serum insülin konsantrasyonlarında belirgin bir düşme olduğu gösterilmiştir.

Serbest yağ asitlerinin (SYA) portal dolaşıma geçen miktarının artması insülinin hepatik salınımını azaltır (9,25,33,57). İnsülinin hepatik salınımındaki azalmaya ilaveten (8) obez kişilerde pankreatik insülin üretiminde artma meydana gelir. Bu iki faktör obezlerde hiperinsülineminin oluşmasından sorumlu tutulabilir (37,67).

İnsülin direnci sıklıkla bazı dokularda mikrosirkülasyonun azalması ile beraber görülür. Vasküler ve sirkulatuar değişiklikler, kas kan akımında azalmaya ve buna bağlı metabolik bozukluklara neden olur (39). Sıçanlarda kapiller yoğunluğun ve kan akımının fazla olduğu kas bölgelerinde insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (76).

Dolaşan katekolamin ve diğer glukoregulator hormonların (büyüme hormonu, tiroid hormonu, glukokortikoid, glukogon) düzeylerinde artmanın insüline olan doku duyarlılığını azalttığı ve bunun da insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir (49).

İnsülinin etkilerini bozan muhtemel diğer bir sebepte kas fibril kompozisyonunun değişmesidir. Dubowitz ve Broke 1973 yılında biyokimyasal ve fizyolojik olarak farklı karakterde 3 majör kas fibrili tarif etmişlerdir (5). Bunlar Tip I, Tip IIA ve Tip IIB'dir. Nonoksidatif glukolitik Tip IIB kas fibrillerinin fazla olduğu bazı kapillerlerle insülin bağlanma kapasitesinin düşük olduğu, bunun da insülinin duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir (58). Ratlarda yapılan son çalışmalarda insülin direncinden daha çok kas fibril kompozisyonundaki değişiklikler sorumlu tutulmuştur (39).

İnsülinin etkinliğinde rol oynayan diğer faktörler (anti insülin antikorlarının sistemik dolaşımda insülin reseptör antikorlarının varlığı ve insülinin reseptör ve postreseptör yolağında bozukluğu) periferik insülin direncine neden olabilir.

Borgman ve arkadaşları 1993 yılında kasta bulunan yağ asit kompozisyonundaki değişikliklerin insülin direncine neden olabileceğini açıklamışlardır (9).

Frittitts ve arkadaşları 1993 yılında nonobez normoglisemik insülin direnci saptanan kişilerde monositlerde insülin reseptör kinaz aktivitelerinin azaldığını göstermişlerdir. Groop ve arkadaşları NIDDM ile beraber glukojen sentetaz geninde polimorfizm (A1,A2 veya A2,A2) genotipi bildirmişlerdir (29,38). Buda insülin direncinin predispozisyonel olarak genlerle yakın ilişkide olduğunu destekler.

Stressin insülin direncinde etkili olduğunu öne süren bir takım çalışmalar mevcuttur (4). Stress sırasında aşırı olarak salınan bazı hormonların (katekolaminler, kortikosteroidler, tiroid hormonu ve büyüme hormonu) bu olayda etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle akut stress durumunda (cerrahi sonrası, yanık, yaralanmalar) total parenteral beslenme yapıldığında verilen glukoz solüsyon miktarının birkaç gün içinde tedricen artırılarak verilmesinin sebebi de budur.

D.OBEZİTENİN TEDAVİSİ

En uygun kilo verme programı vücut yağ kitlesinin azaltılmasını, uzun süreli kilo kaybı ve ulaşılan normal kilonun muhafazasını sağlamak için yeme alışkanlığını değiştirmesini amaçlamaktadır. Bu programın temel öğeleri diyet sınırlaması, fiziksel egzersiz ve psikososyal yapı ile yemek yeme alışkanlığını değiştirmektir.

Hasta kilo verdikten sonra sürekli o ağırlığı muhafaza etmesi büyük çoğunlukla yemek yeme alışkanlığında daimi kontrol geliştirebilme yeteneğine bağlıdır. İyi geliştirilmiş tıbbi kilo verme programına yanıt verememiş morbid obez hastalar için cerrahi metodlar dikkate alınmalıdır (49).

Başlıca zayıflama metodları (40)

1. Davranış tedavisi

2. Zayıflamak için diyet rejimleri

a.Total açlık (sıfır diyet)

b.Hipokalorik mikst diyet (enerji içeriği; 800-1500 kcal/gün)

c.Çok düşük kalorili diyet (enerji içeriği 400-800 kcal/gün)

3. Anorektik ve diğer grup ilaçlar.
4. Fizik egzersiz
5. Gastroplasti ve diğer invazif metodlar

1.Davranış tedavisi; zayıflama metodlarının hepsinde bir komponent olmalıdır.

Kilo verme programına uyum gösterme ve bu konudaki uzun süreli başarı büyük çoğunlukla hastaların yemek yeme alışkanlıklarını değiştirme yeteneklerine bağlıdır. Yemek yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler ya onu yemek yemeye götüren nedenlerin çözümü ya da bu nedenlerle başa çıkabilmenin yeni yollarını öğrenmeyi gerektirecektir. Çevresel ivme faktörleri yemek yemeye katkıda bulundukları için obezlerin bu faktörleri en aza indirmek için çevreye manüple etmeyi öğrenmeleri yemek yemek tarzındaki değişiklikler için en önceliklidir. Bu değişiklikler yapılmazsa hastalar muhtemelen eski hallerine geri dönerler ve tekrar kilo alırlar.

Davranış düzenlemesi programı, psikoanaliz, grup psikoterapisi ile kendisi gibi obez bireylerin birbirine yardımı ile ortada derecede obezitenin tedavisinde başarı sağlanabilir.

Davranış düzenlenmesi için kullanılan teknikler sık tartılma, yemek yeme günlükleri, diğer aktiviteleri, tarif edilmiş diyetten sapmaya yol açan durum analizlerini, sosyal desteği ve kendine güveni içerir (49).

2.Diyet rejimleri;

a.Sıfır (Ankalarik) diyet; Her zaman büyük miktarda su ve protein kaybı demektir. Bu diyet kilo kaybının tıbbi olarak acil olduğu ya da esnek yaklaşımların başarısızlığa uğradığı durumlarda hızlı kilo kaybının gerçekleştirilmesi için uygulanır. Ancak uzun süre aç kalma sonucu gözlenen yan etkiler; ketoasidoz, ciddi hipoglisemi, elektrolit kaybı (Na,K Mg,Ca,PO4). Volüm kaybı ile birlikte postdural hipotansiyon, ani ölümle sonuçlanabilecek bozulmuş myokardial fiber değişikliklere bağlı aritmilerdir. Dolayısıyla bu diyet programıyla zayıflama günümüzde fazla kabul edilebilir değildir. Morbid obezlerde multidisipliner yaklaşımlı programlarda hastane ortamında denenebilir (40,49).

b.Hipokalorik mikst diyet; Birçok bilim adamı hipakalorik mikst diyete hastanın bu diyet tipini öğrenmeye en çok eğilimi olduğu için bir tedavi yöntemi olarak seçmişlerdir. hipokalorik mikst diyetler, uzun zaman diliminde zayıflamayı hedefleyen orta derecede obez hastalar (VKİ'i 25-30) için çok uygundur. Bu hastalara "abartılı fikirler" akıllarına getirebilecekleri için bu diyetle her zaman aralığı içinde muhtemelen ne kadar kilo verebilecekleri açıkça belirtilmelidir (Ortalama 0,5 kg /hafta) (40). Buna rağmen kilokaybının oluşma hızı hastadan hastaya değişir. Bunda hastanın istekliliği ve verilen diyete bağlı kalma iradesi önemli rol oynar (49). Tedavinin gerçekçi hedefi doktor ile hasta birlikte belirlemelidir (40). Bu diyet çok obez Tip II diabetiklerin büyük çoğunluğu için çalışılmamıştır. Bu hastalar 2 nedenden dolayı çok çabuk ve etkili olarak zayıflatılmalıdırlar.

1.Var olan insülin direncinin çabuk ilerlemesi aşırı obez ve dekompanse metabolizmada mevcuttur. 2.Şiddetli obezitede, daha fazla kilo vermelerini teşvik etmek için 4-6 haftada 10-15 kg lık şiddetli kilo kaybı tavsiye edilir (40).

c.Çok düşük kalorili diyet: Bu diyetin kullanılması 1930'larda başlamıştır. Çok düşük kalorili diyetler ankalorik diyetlerin aksine yüksek güvenilirlik ve yağsız vücut kitlesinin korunması gibi avantajları vardır. Birçok "çok düşük kalorili diyet" türü piyasada vardır ve bunların enerji ve besin içeriklerinde çok az farklılıklar vardır. Yaklaşık 300-400 gr/gün kilo kaybı oluştururlar. Çok düşük kalorili diyetle kilo kaybı, yağ ve su bakımından hemen hemen eşittir. Vücut proteini tüketimi yoktur yada eser miktardadır. Bu diyetler belirli miktarda vitamin ve mineral içermektedirler (40,49).

3.Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar içerisinde "anorektik" (iştah kesiciler) uzun zamandır gündemdedir. İştah kesicilerin çoğu 2-phenylethylamine'in deriveleridir. Bu ilaçlara bireysel tepkiler oldukça farklılık gösterir. İlaça devam edilmediğinde kilo alımı kaçınılmazdır. Bu nedenle bu tür ilaçlar uzun süreli diğer zayıflama metodları ile kombine edilip kısa bir süre denenebilir. Bazı deneklerde tekrar kilo alımı, uzun süreli ilaç tedavisi ile önlenabilir. Ancak bu tedavinin komplikasyonlarını günümüzde değerlendirmek zorundayız (49).

Bir diğer farmakolojik yaklaşımda gastrointestinal aktivite üzerine etki eden tedavilerdir. Örneğin "Cholestyramine" lipid absorpsiyonunu azaltarak, karbonhidrat

asimilasyonunu ise "methyl cellulose" gibi genişletici (hacim sağlayan) ajanlardan etkilenebilmektedir. Tiroid hormonunun kullanımı ötroid hastalarda tavsiye edilmez (49).

Anorektik ajanlardan dexfenfluramine (df) indirekt serotonerjik agonist olarak işlev yapan bir phenylethylamid'dir. Serotonin (5HT)'nin presinaptik salınıvermesini artırır ve reuptake'ini azaltır. Tokluğa ve perhize bağlı davranıştaki serotonin sisteminin rolü bilinmektedir. Otörler df'nin sadece merkezi mekanizmalar ile değil, aynı zamanda yağ asitlerinin salınımı ile kullanımını arttırarak ve motor aktivite süresince metabolik hızı arttırarak, yiyecek alınımasını azalttığını göstermişlerdir. Çok şişman hastaların df kullanmasından sonra serbest yağ asidi mobilizasyonu ve oksidasyonu üzerindeki değişiklikleri, df'nin kısa süreli kullanımı (4 hafta) ile zayıflamanın sebep olacağı etkiden bağımsız olarak değerlendirilmiş. Glisemi değerlerinde düşüş elde edilmiş, plazma trigliserid ve kolesterolündeki azalma buna eşlik etmiştir (36). df'nin vücut ağırlığının kontrolünde dual bir mekanizmaya sahip olduğu gösterilmiştir. Santral bir seviyede serotonin (5HT) salınımını artırır ve serotonin reuptake'ini presinaptik uçlar inhibe eder. Bu df'nin karbonhidrat alınımindaki spesifik mekanizmasını açıklar. Buna ek olarak df, karbonhidrattan zengin bir yemekten sonra diyetle ilgili termogenesisi önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Bundan başka ilacın seratonerjik reseptör aktivitesini sağlayarak adipoz dokuda trigliserit sentezini inhibe ettiği ve kas dokusunda glukoz kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (22).

Çift kör bir çalışmada 90 gün boyunca bir grup obez hastaya hipokalik mikst diyet ve 2 X 15 mg df uygulanırken, kontrol grubuna da aynı sürede hipokalik mikst diyet ile plasebo verilmiştir. Tedavi sonunda toplam kilo kaybı df grubunda 8,1 +/- 0,4 kg plasebo grubunda ise 3,5 +/- 0,4 olarak saptanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Df grubunda hastaların kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş belirlenirken hem df, hem plasebo grubunda tedavi sonunda açlık kan şekeri, bilirubin, ALP, kreatinin, beyaz küre, kırmızı küre, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Her iki grupta tedavi sonrası kolesterol seviyesi anlamlı düşüş gösterirken HDL kolesterol ve

trigliserit seviyelerinin etkilenmediği gözlenmiştir. Buna karşılık AST ve ALT değerlerinde her iki grupta anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir (22).

Bütün bu çalışmalarda yapılan gözlemler, df'nin "Adipostat" ı azalttığı hipotezini desteklemektedir. Yiyecek tüketimi, diyetle ilgili termogenesis ve periferik metabolik etkiler df'nin enerji depolanmasını azalttığı ve sekonder mekanizmaları olduğu yolundadır (22). df tedavisinde en sık izlenen yan etkiler, vertigo, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve mide ağrısıdır (22).

Londra'da Guy's Hospitalda yapılan bir çalışmada 8 haftalık çok düşük kalorili diyet programını bitiren BMI ≥ 35 olan obez 45 hasta üzerinde plasebo ve 15 mg df ile 26 haftalık çift kör bir çalışma yapılmıştır. Bunun sonucu, df grubunda 34 hafta sonunda 21,3 +/- 1,9 kg kilo kaybı sağlanırken plasebo grubunda 11,3 +/- 1,9 kg kilo kaybı elde edilmiştir. df'nin istenmeyen yan etkileri minördür ve bu etkiler hiçbir zaman hastanın çalışmayı bırakmasına neden olmadığı ifade edilmektedir. Bu çalışmada hiç bir davranışsal yaklaşım kullanılmamıştır. Sonuç olarak df'nin çok düşük kalori ile kilo kaybından sonra veya kilo kaybının sağlanması (devam ettirilmesinde) uygun bir farmakolojik ajan olduğu saptanmıştır (26).

Fiziksel egzersiz kalori harcanmasını artırıp yararlı metabolik sonuçlara sebep olabilmektedir. Anaerobik egzersizler yani uzun mesafeli koşu, yüzme, bisiklete binme ile sağlanan submaksimal egzersizler çok faydalıdır. Egzersiz ile korku azalır, hastanın kendine güveni ve kilo kaybı programına adaptasyonu artırılır. Böylelikle hızlı kilo kaybı sağlanır.

Obezitenin tedavisinin planlanmasında yeniden kilo almaya meyilli hastalar ile tıbbi tedavide başarısız olan hastalar için yemek yemelerini ya da yediklerini absorbe etmeye mani olacak cerrahi yöntemler geliştirilmiştir.

En az 10 yıldır ideal kilosunun % 100'ünü aşmış obezler hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, osteoartrit veya uyku apnesi gibi komplikasyonların birlikte izlenmesi ve de çok iyi tıbbi tedavi programına rağmen sonuç alınamayan obezler için cerrahi yöntemler denenmelidir (49).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada GATA İç hastalıkları, Endokrinoloji Polikliniğine ve check-up merkezine müracaat eden VKİ ≥ 30 kg/m² olan 13 obez hasta alındı. Bu hastaların 10'u kadın 3'ü erkek olup yaşları 25 ila 51 arasında değişmekteydi. Yaş ortalamaları 40,7[±]7,2 idi. Ağırlıkları ise 78-110 kg arasında ve ortalama ağırlıkları 91,15 $\pm$ 11,04 idi. Hastalar normotansif olup hiçbirinde diabet anemnezi yoktu.

Tüm hastaların anemnezleri, fizik muayeneleri, rutin hematolojik tetkikleri, idrar analizleri ile değerlendirildiklerinde obezite dışında buna eşlik eden herhangi bir hastalıkları ve devamlı kullandıkları bir ilaç yoktu.

Hastalarda obezite ile ilgili antropometrik ölçümler yapıldı. Boy ve ağırlıklarına göre VKİ'leri saptandı. Bel, kalça çevreleri arkus kosta altında ve umblikusun yukarısında kalan bölgede tespit edilen en küçük ölçüm değeri esas alınarak belirlendi. Kalça çevresi olarak ise kalçaların en çıkıntılı yerinden geçen hat kabul edildi (11). Bu ölçümler şerit mezura ile yapıldı. Sonuçlar santimetre (cm) cinsinden kaydedildi. Bel çevreleri kalça çevrelerine bölünerek bel kalça oranı (BKO) belirlendi.

Hastaların açlık kan glukoz ve insülin düzeyleri 10 saatlik bir gecelik sonrası sabah 8.00'de alınan venöz kan örneklerinden değerlendirildi. Serum açlık glisemi düzeyi (RA 1000, Technicon, USA) ile yapıldı, normal değerler (65-107 mg) arası normal kabul edildi.

Serum bazal insülin düzeyleri GATA Nükleer Tıp ABD'de radyoimmünoassay yöntemi kullanılarak (RADIM IRMA CT, İtalya) belirlendi.

Hastalara 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı (19). Hastaların 0-30-60-90-120 dakikalarda venöz kan örnekleri alınarak glisemi değerleri saptandı. Ard arda alınan örneklerde ya da ikinci saatteki glukoz değeri ≥ 200 mg/dl üzeri değerler diabetes

mellitus kabul edildi. 2. saat değeri 140-199 mg/dl saptanan hastalar glukoz tolerans bozukluğu olarak kabul edildi (89).

Hastalara insülin direncini ortaya koymak amacıyla öglisemik, hiperinsülinemik klemp tekniği uygulandı (6). Çalışmaya saat 9.00'da 12 saatlik açlığı takiben takriben 20°C oda sıcaklığında başlandı. Hastanın sol koluna kristalize insülin ve % 20'lik dekstroz infüzyonu için, ısıtılan sağ kola da venöz kan örneklerini almak için antekübital venlerini 20F polietilen kateter yerleştirildi. Venöz kanın arteriyolizasyonu için sağ kol, 60°C sabit ısının sağlandığı bir düzenek içinde 30 dakika herhangi bir infüzyon yapmaksızın ısıtıldı. Isıtılma işlemi testin bitimine kadar sürdürüldü (6).

İnsülin direnci hiperinsülinemik, öglisemik klemp tekniği ile tayin edildi (6). Hastaların glisemi düzeyleri B glukometer (B-Glucose, Hemocue AB, Sweden) ile ölçüldü. İnsülin ve % 20'lik dekstroz infüzyonu infüzyon pompaları (Abbott-Show, Life Care pump, Model-4) ile sağlandı. Kristalize insülin (Humulin R, Lilly inc, USA) 300 mU/ml yoğunluğunda izotonik NaCl içerisinde hazırlandı.

İlk 10 dakika içinde hastanın vücut alanına göre hazırlanan tabloya uygun hızda azaltılarak verildi. Daha sonraki 110 dakika boyunca 40 mU/m² hızında infüzyona devam edildi. Glukoz infüzyonu ise 4. dakikadan itibaren önce 2 mg/(kg.dk), 10 dakikadan itibaren ise 2,5 mg/(kg.dk) başlanıp 10 dakika aralarla alınan glisemi değerlerinin +/- % 10'unda tutacak glukoz infüzyonları hesaplandı. 120 dakika boyunca elde edilen glukoz infüzyon hızları, 10. ve 120. dakikalar hariç tutularak 2'şerli 5 grupta toplandı. Bu değerler mg/kg.dk 'ya çevrilerek her 20 dakikalık dönem için glukoz kullanımı bulundu. Bunların aritmetik ortalaması toplam glukoz kullanımı molan "M değerini" verdi. M değerinin 4 mg/kg.dk bulunması insülin direncinin varlığını gösterir (6).

Çalışmada gözlenen parametrelerin istatistiki değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Test bilgisayarda SPSS programından yararlanılarak gerçekleştirildi. Parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası dönemde farklılıkları p<0.005 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları ve cinsleri ile tedavi öncesi ve sonrası açlık glisemileri, açlık insülinemileri, BKO, ağırlıkları, insülin dirençlerine ait "M" değerleri ve 2. saat OGTT değerlerine ait veriler Tablo-V'de görülmektedir. Tablo-VI'da olguların vücut kütle indekslerinin BKO'nın, açlık glisemilerinin, açlık insülinemilerinin, 2. saat OGTT değerlerinin, insülin direncini belirleyen "M" değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası ortalamaları ve bu ortalamalar arası farkın anlamlılıkları görülmektedir.

Tedavi öncesi hastaların ağırlıklarının ortalaması 91,15 +/- 11,04 kg iken, tedavi sonrası bu değer 78,15 +/- 10,82 olmuştur. İki değer arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (P=0.0015).

Tedavi öncesi dönemde çalışmaya alınan hastaların hepsinin VKİ'leri 30 kg/m² üzerinde (obez) iken tedavi sonrası 6 hasta aşırı kilo grubuna, 3 hasta normal VKİ grubuna girdiği saptandı. Obez grupta kalan 4 hastanın VKİ oranlarında düşüş sağlandı. Hastaların VKİ'lerinin ortalaması tedavi öncesinde 33,18 +/- 1,04 kg/m² olarak saptanmıştır.

Tedavi sonrası ise grubun aynı parametre açısından ortalaması 28,66 +/- 4,04 kg/m²'dir. İstatistiksel açıdan iki ortalama arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,0015).

Tedavi öncesinde 3 erkek hastanın BKO erkekler için normal kabul edilen 0,9'un üzerinde idi. Tedavi sonrası düşüş sağlandı ancak bu oran 0,9'un altına düşmedi. Tedavi öncesi 10 kadın hastanın 7'sinin BKO kadınlar için normal kabul edilen 0,8'den daha fazla idi. Tedavi sonrası kadın hastaların BKO'nda hepsinde bir miktar düşüş oldu. BKO 0,8 'den büyük olan 7 kadının 3'ünün BKO 0,8'den daha aşağı indi. Grubun BKO ortalaması tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla 0,90 +/- 0,1 ve 0,85 +/- 0,01 olup her iki değer arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.0015).

Hastalar tedavi öncesi açlık glisemileri bakımından irdelendiğinde diabetes mellitus tanısı alan yoktu. Ancak 2 hastanın en az 2 kez tekrar edilen açlık glisemi

düzeyleri OGTT gerektiren düzeylerde (115-140 mg/dl) arası bulundu. Tedavi sonrası ise açlık glisemi düzeylerine göre diabetes tanısı alan yoktu ve tedavi öncesi açlık glisemi düzeyi 115-140 mg/dl olan 2 hastanın birinin açlık glisemi düzeyi 115 mg/dl altına inerken diğer hastada düşüş oldu ancak açlık glisemi düzeyi 115 mg/dl'nin altına inmedi. Grubun tedavi öncesi açlık glisemi düzeylerinin ortalaması 99.00 +/- 16,42 mg/dl iken, tedavi sonrası 90,23 +/- 12,36 mg/dl idi. Bu iki değer arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.0030$).

Tedavi öncesinde 4 kişinin açlık insülin düzeyleri normal değer olan 30 MIU/ml değerinin üzerinde iken tedavi sonrasında normalin üzerinde açlık insülinemisi olan hasta sayısı 3 idi. Hastaların açlık insülinemi değerlerinin tedavi öncesi ortalaması 29 +/- 8,37 MIU/ml idi. Tedavi sonrası ortalaması 24,66 +/- 6,30 MIU/ml olarak saptandı ve iki değer arasında farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.0015$).

Tedavi öncesinde 2. saat OGTT değerleri 200 mg/dl'nin üzerinde olan 2 hasta vardı ve 2. saat OGTT değeri 140-199 arasında olan hasta sayısı ise 2 idi. Tedavi sonrasında 2. saat OGTT değeri ≥ 200 mg/dl olan hasta yok idi. Ancak bozuk glukoz tolerans testi olan 2 hasta mevcuttu. Tedavi öncesinde 2. saat OGTT değeri ≥ 200 mg/dl olan 2 hastanın bu değerleri tedavi sonrasında 140 mg/dl ve 176 mg/dl oldu. 2. saat OGTT değerlerine göre tedavi öncesinde bozuk OGTT değerlerine sahip 2 hastanın 2. saat OGTT değerleri tedavi sonrasında < 140 mg/dl altına indi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerine ait 2. saat OGTT değerlerinin ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.1242$). 2. saat OGTT değerlerinin ortalaması 133,85 +/- 37,83 mg/dl iken, tedavi sonrasında 120,00 +/- 22,75 mg/dl bulundu.

Tedavi öncesi insülin direnciyle uyumlu "M" değerine (< 4 mg/kg.dk) sahipken tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi "M" değeri 4'den küçük olan 3 hastanın birinde "M" değeri yine 4'ün altında kaldı. Diğer 2'si normale (< 4 mg/kg.dk) döndü. İnsülin direnci açısından grubun tedavi öncesi döneme ait "M" değerinin ortalaması 3,45 +/- 0,85 mg/kg.dk olarak bulundu. Tedavi sonrası dönemde ise bu ortalamanın 5,76 +/- 1,07 mg/kg.dk olduğu bulundu. İki ortalama arasındaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p=0.0021$).

TABLO-V: Çalışmaya alınan olguların yaşları ve cinsleri ile tedavi öncesi ve sonrası açlık glisemileri, açlık insülinemileri, BKO, ağırlıkları, insülin dirençlerine ait "M" değerleri ve 2. Saat OGTT değerlerine ait veriler.

Olgu	Yaş	Cins	Açlık glukoz düzeyi mg/dl		Açlık insülinemi mu/ml		BKO		Ağırlık Kg.		VKI Kg/m2		M mg /kg.		2 Saat OGTT değeri mg/dl	
			önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
SE	51	K	103	85	28	17.3	0.02	0.85	97	79	39	32.1	3.56	6.01	145	110
İÖ	47	K	132	120	45	36	0.93	0.40	98	90	36.8	33.5	2.35	4.56	210	176
CU	42	E	128	105	41.9	32.3	1.04	0.45	105	86	33.3	26.8	2.88	6.76	200	146
FA	42	K	86	78	22	18.6	0.85	0.82	80	69	30.2	27.6	3.56	3.48	100	98
AŞ	40	K	106	16	28	24.2	0.85	0.79	80	60	30.3	24.6	4.88	6.76	110	112
SK	25	K	95	88	28.9	28	0.79	0.76	86	73	30.4	24.2	2.88	5.08	98	100
DB	25	K	93	88	32.3	28.2	0.48	0.90	95	80	40.2	36.4	2.53	5.28	117	116
SU	49	K	100	98	24.8	24	0.82	0.78	87	76	30.2	24.9	3.02	6.77	120	105
ZÇ	25	K	82	80	17	15	0.78	0.72	87	73	30	25.3	4.36	6.72	90	92
GK	36	K	101	82	27.3	22	0.79	0.77	78	72	30	27.7	3.21	5.78	155	90
Sl	50	K	85	78	24.3	22	0.88	0.79	78	68	30	26.5	3.66	5.66	130	135
BT	43	E	100	45	41.2	32	1.04	10.5	110	98	39	34	2.88	7.05	155	120
TY	46	E	76	80	23.9	21	1.00	0.98	100	92	32	29	4.88	4.96	110	120

TABLO-VI: Olguların ağırlıklarının VKI'nın, BKD'nin, Açlık glisemilerinin, Açlık insülinlerinin, 2. Saat OGTT değerlerinin ve M değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyi.

	ÖNCE	SONRA	ANLAMLILIK
Ağırlık / Kg.	91.15±11.04	78.15±10.82	p=0.0015A
VKI	33.18±1.04	28.66±4.04	p=0.0015A
BKO	0.90±0.1	0.85±0.1	p=0.0015A
Açlık	99.00±16.42	90.23±12.36	p=0.0030A
Açlık	29±8.37	24.66±6.30	p=0.0015A
2500+OGTT	133.85±37.83	120.00±22.75	p=0.1242AD
Mdeğeri	3.45±0.85	5.76±1.07	p=0.0021A

*p < 0.005 anlamlı

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi birbiri ile ilişkilidir ve eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (66). Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir (13). Obezitede ortaya çıkan glukoz intoleransının etiolojisinde insülin direnci önemli bir komponenttir (5,75). Obezitede artmış insülin sekresyonunun insülin direncini kompanse edici bir mekanizma olduğu genel kabul görmektedir (13). Çalışmamızda diet ve ilaç kombinasyonu ile kilo vermenin obezitede görülen insülin direnci üzerine etkisi araştırıldı.

Obez hastalarımıza uyguladığımız hipokalorik mikst diet ve 2 x 15 mg df'den oluşan 3 ay müddetle sürdürülen tedavi sonrası hastaların ağırlıklarının ve VKİ'lerinin ortalamasında % 13 civarında bir düşüş sağlandı.

Ashwell ve arkadaşlarına göre adipoz topografi genetik olarak önceden tayin edilmiştir bu yüzden vücut ağırlığından bağımsız olarak sabittir (2). Kalori alınımı ise fiziki aktivitedeki değişikliklerin BKO'da sadece küçük değişikliklerde kendini gösterebileceği, ağırlıkta 1 kg'lık azalmanın bu oranda 0.001-0.003'lük değişikliklerle ilgili olduğu bildirilmiştir (10). Wadden (91) ve Stallone'nin (83) çalışmalarına göre ise kilo verme ile BKO'da oluşan değişiklikler küçük olmakla beraber istatistiki olarak anlamlıdır. Obez adolesan kızlarda 6 haftalık hipokalorik diyet ve yoğun egzersiz oluşan bir (4321 kJ/gün) kilo kaybı programı ile 8,5 +/- 2,4 kg bir kilo kaybı sağlanmış, BKO'ları ise 0,86+/-0,05'ten 0,81+/- 0,05'e düşmüştür. Buda istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir (90). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası hastaların BKO'ları ortalaması arasındaki fark anlamlıdır (p=0.015). Buna göre sonuçlarımız Wadden (91) ve Stallone (86) ile adolesan obez kızlarda Wabitsch (90) ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur.

Framingham çalışmasından elde edilen bilgilere göre erkeklerin nispi ağırlıklarında % 10'luk bir düşüş serum glukoz seviyesinde 2,5 mg/dl bir düşüş getirmektedir (11). Stemler ve arkadaşlarının 1987 yılında bildirdiklerine göre ciddi

hipertansiyonu olmayan grup hastaya 4 yıl müddetle kilo vermeyi sağlayan, aşırı tuz ve alkolden kaçınılan bir program uygulandığında arteriel kan basıncında elde edilen olumlu gelişmelerin yanısıra bu süre zarfında açlık glukoz düzeylerinde de % 1'lik bir azalma sağlanmıştır (84). Bir başka çalışmada 3 ay müddetle hipokalik diyet ve df uygulanan ve ortalama 8 kg kilo kaybı sağlanan bir grubun açlık glukoz seviyelerinde bir değışiklik saptanmadığı bildirilmiştir (22). Çok düşük kalorili diyetle tabi tutulan erkek ve kadınlardan oluşan bir grup diyabetli hastada kilo verme sonucu glisemilerinin 100-150 mg/dl civarında olmak üzere daha iyi kontrol edildiği bildirilmiştir (50). 4 hafta müddetle kalori kısıtlaması yapılmadan sadece df tedavisi uygulanan 20 obez kadın ve erkek hastanın tedavi sonrası dönemde 3 kg kadar kilo verdikleri ve ortalama glisemi düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (36).

Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde 99 +/- 16 mg/dl olan açlık glukoz seviyeleri ortalamasının tedavi sonrası dönemde 90 +/- 12 mg/dl olduğu belirlenmiştir. Aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı olup ($p=0.0030$). Enzi ve arkadaşlarının çalışması (22) hariç kilo vermenin glukoz seviyelerinin azalmasını sağladığını belirten çalışmalarla uyumludur. Kilo vermenin glukoz seviyelerinde iyileşme sağladığı belirtilen çalışmalar göz önüne alındığında (11,36,50,84). Çalışmamızda sağlanan açlık glukoz seviyesinin düşmesine tedavide yararlanılan diet programı ve df tedavisinin ortak katkısı olması kuvvetle muhtemeldir.

İnsülin direncinin bir sonucu olarak obez hastalar artmış insülin sekresyonu sergilemektedirler. Diabet olmayan obezlerdeki artış, diabetik obezlere göre daha fazladır. Bir çalışmada ideal kilosundaki insanlarda insülin üretimi 31 U olarak tahmin edilirken, diabet olmayan obezlerde 114 U ve obez Tip II diabetlerde ise 46 U olarak tahmin edilmiştir (49). Kalori kısıtlaması, kilo kaybı ve egzersizin, kan basıncını düşürmeye ilaveten (hem insülin salgılanmasını azaltarak hem de insülin duyarlılığını artırarak) insülin düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir (16).

Egzijen kilo alınımlı sonucu, insülin duyarlılığı azalan obez adolesanlarda bu durumun reversibl olduğu ve 20 haftalık bir zayıflama programı ile serum insülin konsantrasyonlarında belirgin bir düşme olduğu gösterilmiştir (77). Odea NIDDM'lı olup 7 hafta müddetle geleneksel yaşam tarzlarına (avcılık) döndürülen Avustralya'lı

10 yerlinin bu süre zarfında anlamlı ölçüde kilo kaybetmeleri ile (8 kg) plazma insülin seviyelerinde anlamlı bir azalış olduğunu belirtmiştir (65). Flack kilo vermenin doku insülin sensitivitesinde iyileşme ve plazma insülin seviyeleriyle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (27).Starke'de (85) kilo kaybına yol açan diyetel kalori kısıtlamasının glukoz transportunu arttırmak yoluyla NIDDM'in karakteristiği olan insülin direncini azalttığını belirtmektedir.

Sonuçlarımız hastaların tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre açlık insülin seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı ($p=0.0015$) düşüş olduğunu göstermektedir. Bu sonuç obezitede görülen hiperinsülineminin kilo vermeyele azaldığını ifade eden yukarıda belirtilen yayınlarla paralellik göstermektedir.

Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğinde insülin sensitivitesini değerlendirmek için kullanılan parametre olan "M" değeri sabit bir insülin infüzyonunda öglisemiği idame ettirmek için gerekli glukoz infüzyon hızıdır (mg/kg.dk) (13). "M" değerinin 4 mg/kg.dk'dan düşük olması insülin direncinin olduğunu gösterir (6). "M" değeri ve vücut yağ yüzdesi arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (6,14,57). Bir çalışmada obezlerde kontrol grubunu oluşturan non-obez deneklerin "M" değerleri karşılaştırıldığında obezlerde bu değer kontrolle göre anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (7). Obez çocuklardan oluşan bir grupta "M" değerinin obezite süresi ile ilişkili olduğu, bu değer obezite süresi arttıkça azaldığı bildirilmiştir (86). NIDDM'li obezlerde kilo kaybının hiperglisemi mekanizmaları üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmada öglisemik, hiperinsülinemik klemp tekniği kilo vermenin insüline bağlı kilo vermenin insüline bağımlı glukoz kullanımını (M değerini) % 135 ila % 165 arasında arttırmak suretiyle insülin sensitivitesinde iyileşmeye yol açtığını ortaya koymuştur (85).

Andersen ve arkadaşları sekiz günlük plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanmışlar bu kısa sürede kiloda anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen df grubunda açlık plazma ve insülin seviyeleri istatistiki olarak anlamlı bir düşüş ile "M" değerinde % 18 bir artış bildirmişlerdir (1).

Çalışmamızda tedavi öncesi döneme göre ortalama olarak 13 kg'lık bir kilo kaybı sağlanan grubun "M" değeri ortalamasında tedavi sonrasında önceki döneme

göre istatistiki olarak anlamlı artış (3,45 mg/kg.dk'dan 5,76 'ya) gözlenmiştir. Tedavi öncesi 3 deneğin "M" değeri normal edğerin üzerinde iken tedavi sonrasında grupta sadece bir kişinin "M" değerinin normal sınırlar altında kaldığı saptandı. Çalışmamızın bu parametresi açısından sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Obezlerle, obez olmayan kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada 2. saat OGTT değerlerinin iki grupta hemen hemen birbirine eşit olduğu bildirilmiştir (7). Buna karşın obezitenin bozuk glukoz toleransı ile ilişkili olduğu ve kilo vermenin glukoz toleransında iyileşme sağlayacağı ifade edilmektedir (64,80). Ciddi obez hastalarda çok düşük kalorili diyetin etkilerini araştıran bir çalışmada bu tedaviyle vermekle birlikte glukoz toleransında iyileşme olduğu belirtilmiştir (88). Bozuk glukoz toleransı olan 181 hastanın diyet ve fizik egzersizle kilo verdiği (2-3 kg) ve bunu 5 yıl müddetle sürdürdükleri bir çalışmanın sonunda bozuk glukoz toleransı olan hastaların % 50'sinden fazlasında glukoz toleransının iyileştiği gözlenmiştir (85). Yine bozuk glukoz toleransı olan ciddi obez 109 hasta cerrahi metodla zayıflatıldığında bu hastaların diabet geliştirme oranlarının aynı durumda olup zayıflatılmayan hastalara göre 30 kat daha az olduğu Long ve arkadaşlarınınca belirtilmiştir (71). df'nin glukoz toleransı üzerine etkisini araştıran bir araştırmada söz konusu ilacın glukoz toleransını iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (74).

Çalışmamızda hastaların istatistiki olarak anlamlı ölçüde kilo kaybetmelerine rağmen tedavi öncesi ve sonrası 2. saat OGTT değerleri arasında istatistik anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.1242$). Ancak tedavi öncesi dönemde 2. saat OGTT değerlerine göre diabet kabul edilen (2. saat OGTT>200 mg/dl) iki hastanın tedavi sonrasında bozuk glukoz toleransı gösterdiği, yine tedavi öncesi dönemde 2. saat OGTT değerlerine göre glukoz tolerans bozukluğu olan (2. saat OGTT 140-199 mg/dl arası) iki hastanın tedavi sonrası 2. saat glisemi değerleri normal değer olan 140 mg/dl altına indiği gözlenmiştir. Bu olumlu gelişmelere ve tedavi öncesi dönemde ortalama 133 ± 37 mg/dl olan 2. saat OGTT değerinin tedavi sonrasında 120 ± 22 mg/dl olmasına rağmen farkın istatistiki açıdan anlamlı olmamasından çalışmamızın küçük bir grupta gerçekleştirilmiş olması sorumlu olabilir.

Df'nin plasebo ile karşılaştırmalı yapılan çift kör bir çalışmada her iki grubu hipokalik mikst diyet uygulanmış, Df ile tedavi edilenlerdeki yan etkilerin (sedasyon, ağız kuruluğu, baş ağrısı) kısa süreli olup tedavinin erken dönemde görüldüğü ve şiddetli tabiatla olmayıp tam olarak ilaca bağımlı olmadıkları düşünölmüştür. Bunun hastanın yeni kalori kısıtlama diyetine alışırken yaşadığı değışikliklerden kaynaklanabileceğı ifade edilerek df'nin yararlarının yan etkilerine ağır bastığı sonucuna varılmıştır (63). 90 gün süreyle bir grup hastaya plasebo ve hipokalik diyet, diğır gruba ise df ve hipokalik diet uygulanmış df ve plasebo yan etki (vertigo, baş ağrısı, ağız kuruluğu, ve gastrik ağrı) prevalansında farklılık izlenmemiştir (22). Bir başka çalışmada 8 haftalık çok düşük kalorili diyet programını tamamlayabilen hastalara plasebo ile karşılaştırmalı olarak 26 hafta boyunca df ve her iki gruba çok düşük kalorili diet uygulandığında df'ye bağılı yan etkilerin minör olduğı ve çalışmayı bıraktırmayı gerektirmediğı gözlenmiştir (26).

Çalışmamızda 3 hastada baş ağrısı ağız kuruluğu gibi şikayetler izlendi. Ancak ilk haftanın sonunda bu şikayetler azaldı veya kayboldu. Bu yan etkiler hafif ve geçici olduğı için tedavimizi etkilemedi, bu nedenle tedaviyi terk eden hastamız olmadı dolayısıyla df'nin yan etkileri konusundaki gözlemlerimiz literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Grubumuz yaş ve cins bakımından homojen bir grup olmaması sonuçlarımız etkileyen bir faktör olabileceğinden bu çalışmanın yaş ve cins açısından daha homojen olarak oluşturulmuş gruplarda tekrarlanması uygun olacaktır.

ÖZET

Bu çalışma obezlerde kilo kaybının insülin direncine olan etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla 25-51 yaşları arasındaki 13 obez hastada (10 kadın 3 erkek) hipokalik mikst diyet ve desfenfluramin eş zamanlı olarak 90 gün müddetle kullanımı ile ortalama % 13 kilo kaybı sağlandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dönemlerinde bel kalça oranları, açlık glukoz düzeyleri, açlık insülin düzeyleri, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğinden yararlanılarak saptanan glukoz kullanım hızları ("M") değeri, oral glukoz tolerans testinde 2. saat glisemi düzeyleri saptandı. Bu parametrelere ait tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

Kilo verme ile obezlerin bel kalça oranlarının azaldığı, açlık glukoz ve insülin seviyelerinde düşüş olduğu, "M" değerlerinin iyileştiği ve bu değişikliklerin istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat glisemi düzeylerinde de iyileşme olduğu ancak bunun istatistiki olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak obezlerde kilo kaybı glikoz metabolizması ve bel kalça oranı üzerine faydalı etkilere sahip gözükmetedir.

SUMMARY

This study was performed to investigate the effects of weight loss on insulin resistance in obese subjects. Thirteen obese patients (10 females, 3 males), aged between 25 and 51 years, were fed with hypocaloric diet and also dexfenfluramine was administered simultaneously during a 90-day period. At the end of this period, approximately 13 % reduction in their weights was obtained.

In pre and post treatment periods of the patients, their waist-to-hip ratios, fasting blood glucose and insulin levels, glucose uptake rates (M values, by using euglycemic, hyperinsulinemic clamp technique) and 2-hour blood glucose levels in oral glucose tolerance test were determined. Pre and post treatment values of these parameters were compared.

Reductions in the waist-to-hip ratio, fasting blood glucose level, fasting blood insulin level and an increase in M values were accompanied to weight loss, all of which were statistically significant. There was an improvement in 2-hour blood glucose levels but this was not a statistically significant reduction.

In conclusion, it seems that weight loss has beneficial effects on glucose metabolism and waist-to-hip ratio in obese patients.

KAYNAKLAR

1. Andersen PH, Richelsen B, Bak J, Schmitz O, Sorensen NS, Lavielle R, Pederson O: Influence of Short-term Dexfenfluramine Therapy on glucose and lipid metabolism in Obese Non-Diabetic Patients (Abstract), Acta-Endocrinol-Copenh, 1993; 128: 251-8.
2. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: Obesity: New Insight Into the Antropometric Classification of Fat Distribution by Computed Tomography. Bri. Med. J. 1985; 290: 1692-4.
3. Baba T, Neugebauer S: The Link between Insulin Resistance and Hypertension. Effects of Antihypertensive and Antihyperlipidaemic Drugs on Insulin Sensitivity. Drugs 1994; 47 (3): 383-404.
4. Bary A, Mizock MD, FACP: Alterations in Carbohydrate Metabolism During Stress: Am. J.Med. 1995; 98: 75-84.
5. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM: Equalance of the Insulin Sensitivity Index in Man Derived by the Minimal Model Method and the Euglysemic Glucose Clamp. J. Clin. Invest. 1987; 79: 790-800.
6. Bogardus C, Lillioja S, Matt D, Reaven GR, Kashiwagr A: Relationship between Obesity and Maximal Insulin-Stimulated Glucose Uptake In Vivo and In Vitro in Pima Indians. J. Clin. Invest. 1984; 73: 800-805.
7. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, DeFronzo RA: Obesity ano Insulin Resistance in Man: A Dose Response Study. Metabolism, 1990; 39: 452-459.
8. Bonora EI, Zavaroni I, Alpi O, Pazzerosa A, Bruschi F: Relationship between Blood Pressure and Plasma Insulin in Nonobese and Obese Nondiabetic Subjects. Diabetologia, 1987; 30: 719-723.

9. Borgman M, Stolien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ: The Relation between Insulin Sensitivity and Fatty Acid Composition of Skeletal Muscle Phospholipid. *New Eng. J.Med.* 1993; 328: 238-244.
10. Bouchard C, Bray GA, Hubbard VS: Basic and Clinical Aspects of Regional Fat Distribution. *Am. J.Clin.Nutr.* 1990; 52: 946-50.
11. Bray AG: Obesity: Basic Consideration and Clinical Approaches in Disease-a-Month, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, July, 1989.
12. Bulucu F: İskemik Kalp Hastalarında Vücut Yağ Miktarı, Yağ Dağılım Biçimi ile Serum Lipidleri Arasındaki İlişki Uzmanlık Tezi; GATA 1993.
13. Caro JF: Insulin Resistance in Obese and Nonobese Man. *J. Clin. Endocr. and Met.* 1991; 73 (4): 691-696.
14. Coon PJ, Rogus EM, Drinkwater D, Muller DC, Goldberg AP: Role of Body Fat Distribution in the Decline in Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance with Age. *J. Clin. Endocr. and Met.* 1992; 75 (4): 1125-1132.
15. Curb JD, Marcus HB: Body Fat, Coronary Heart Disease, and Stroke in Japanese Men. *Am. J.Clin.Nutr.* 1991; 53: 1612 S-5S.
16. Daly PA, Lewis L: Hypertension in Obesity and NIDDM; Role of Insulin and Sympathetic Nervous System. *Diabetes Care*, 1991; 14 (3): 240-248.
17. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose Clamp Technique: A Method for Quantifying Secretion and Resistance. *Am.J.Physiol.* 1979; 237 (3): E214-E223.
18. De Fronzo RA: Glucose Intolerance and Aging: Evidence for Tissue Insensitivity to Insulin. *Diabetes* 1979; 28: 1095-1101.
19. De Fronzo RA: The Effects of Insulin on Renal Sodium Metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
20. Donahue RP, Abbott RD, Blood E, Reed DM, Yano K: Central Obesity and Coronary Heart disease in Men. *Lancet* 1987; 8537: 821-24.

21. Duametiere P, Richard J, Cambien F: Pattern of Subcutaneous Fat Distribution in Middle-Aged Men and the Risk of Coronary Heart Disease: The Paris Prospective Study. *Int.J.Obesity* 1986; 10: 229-40.
22. Enzi G, Crepaldi G, Inelmen EM, Bruni R, Baggio B: Efficacy and Safety of Dexfenfluramine in Obese Patients: A Multicenter Study, *Clinical Neuropharmacology*, 1988; 11, Suppl 1 pp.5173-5178.
23. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH: Relationship of Body Fat Topography to Insulin Sensitivity and Metabolic Profiles in Premenopausal Women. *Metabolism*, 1984; 33: 68-75.
24. Faber OK, Chirestensen KK, Kehled H, Madsbad S, Binder C: Decreased Insulin Removal Contributes to Hyper Insulinemia in Obesity. *Faber O J.Clin. Endocrinology and Metabolism*, 1985; 53: 618-621.
25. Ferranini E, Barret EJ, Bevilacqua S, De Fronzo RA: Effect of Fatty Acids on Glucose Production and Utilization in Man. *J.Clin Invest.* 1983; 72: 1737-1747.
26. Finer N: Body Weight Evaluation During Dexfenfluramine Treatment after Initial Weight Control. *International Journal of Obesity*, 1992; 16: Suppl.3: 525-529.
27. Flack JM, Sowers JR: Epidemiologic and Clinical Aspects of Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *The American Journal of Medicine*, 1991; 91 (Suppl 1A): 11S-21S.
28. Folsom AR, Burke GL, Byers CL, Hutchinson RG, Heiss G, Flack JM, Jacobs DR, Coan B: Implications of Obesity for Cardiovascular Disease in Blacks: The CARDIA and ARIC Studies. *Am. J.Clin.Nutr.* 1991; 53: 1604 S- 11S.
29. Frittitts L, Grasso G, Mungiaara ME, Vigneri R, Trischitta V: Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity is Reduced in Monocytes from Non-Obese Normoglycaemic Insulin Resistant Subjects. *Diabetologia*, 1993; 36: 1163-1167.
30. Fukumoto S, Tsumagari T, Kinjo M: Coronary Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus at Autopsy. *Acta Pathol Jpn.* 1987; 37 (1): 1-9.

31. Garrow JS, Webster J: Quetelet's Index (W/H²) As a Measure of Fatness. *Int. J.Obes.* 1985, 9: 147-53.
32. Gillum RF: The Association of Body Fat Distribution with Hypertension, Hypertensive Heart Disease, Coronary Heart Disease, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors in Men and Women Aged 18-79 Years. *J.Cron.Dis.* 1987; 40 (5): 421-8.
33. Golay A, Fellber JP, Jegquier E, De Fronzo RA, Ferrannini E: Metabolic Basis of Obesity and Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism, Reviews*, 1988; 4: 727-747.
34. Grauer WO, Moss AA, Cann CE, Goldberg HI: Quantification of Body Fat Distribution in the Abdomen Using Computed Tomography. *Am. J.Clin.Nutr.* 1984; 39: 631-7.
35. Gray DS: Diagnosis and Prevalence of Obesity. *Med Clin. North Am.* 1989; 73 (1): 1-13.
36. Greco AV, Mingrone G, Tataranni PA, Ragusa C, De Gaetano A, Tacchino RM, Laviella R, Ghirlanda G: Turnover and Obese Dexfenfluramine. *Ann Nutr. Metab*, 1993; 37: 237-244.
37. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer T, Tobet T, Reaven G: Assessment of Insulin Resistance with the Insulin Suppression Test and the Euglycemic Clamp. *Diabetes.* 1981; 30: 387-392.
38. Groop LC, Kankuri M, Schalm-Janthe C, Ekstrand A, Nikula-Ijas P: Association between Polymorphism of the Glycogen Synthase Gene and Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus *New Eng. J.Med.* 1993; 328: 10-14.
39. Hallmang A, Brezezinska Z, Björntorp P: Hyperinsulinemia on Muscle Fiber Composition and Capillarization in Rats. *Diabetes* 1993; 42: 1073-1081.
40. Hanefeld M: A Practical Guide to the Therapy of Type II Diabetes. Walter de Gruyter Co. Berlin 98-110, 1995.

41. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: The Association of Girth Measurements with Disease in 32856 Women. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 119 (1): 71-80.
42. Health Implications of Obesity, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity: Bethesda, Maryland. *Ann. Int. Med.* 1985; 103 (6 pt2): 1073-7.
43. Hollenbeck CB, Chen N, Chen YD, Reaven GM: Relationship between the Plasma Insulin Response to Oral Glucose and Insulin Stimulated Glucose Utilization in Normal Subjects. *Diabetes* 1985; 33: 460-463.
44. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WP: Obesity and Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26 Year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
45. Kahn R: Insulin Resistance in Sensitivity and Insulin Unresponsiveness is a Necessary Distinction. *Metabolism* 1987; 27 (Supp.2): 1893-1902.
46. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes III J, Kreger B, Higgins M: Regional Obesity and Risk of Cardiovascular Disease; The Framingham Study. *J.Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 183-90.
47. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH: Excessive Insulin Response to Glucose in obese Subjects as Measured by Immunochemical Assay. *Diabetes.* 1963; 12 (3): 197-204.
48. Karam JH: Type II Diabetes and Syndrome X: Pathogenesis and Glycemic Management. *Diabetes Mellitus.* 1992; 21 (2): 329-350.
49. Kelley WN: Textbook of Internal Medicine. Lippincott Company. Philadelphia 1989.
50. Kirschner MA, Scheider G, Ertel NH, Gorman J: An Eight Year Experience with a Very-Low-Calorie Formula Diet for Control of Major obesity. *International Journal of Obesity*, 1988; 12: 69-80.

51. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN; Health Risk of Obesity: Med.Clin. North Am. 1989; 73 (1): 111-138.
52. Kissebah AH, Vydeligum N, Murray R, Evans OJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW: Relation of Body Fat Distribution to Metabolic Complications of Obesity. J.Clin Endocr. Metab. 1982; 54: 254-260.
53. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjörström L, Smith U: Impact of Obesity in Men and Women Importance of Regional Adipose Tissue Distribution. J.Clin.Invest. 1983; 72: 1150-1162.
54. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Stjärn L: Distribution of Adipose Tissue and Risk of Cardiovascular Disease and Death. A 12 Year Follow Up of Participants in the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. Br. Med. J. 1984; 289: 1257-1261.
55. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G: Abdominal Adipose Tissue Distribution, Obesity and Risk of Cardiovascular Disease, and Death; 13 Year Follow of Participants in the Study of Men Born in 1913. Br. Med. J. 1984; 288: 1401-1404.
56. Levy J, Sowers JR, Zemel MB: Abnormal Ca⁺⁺-ATPase Activity in Erythrocytes of Non-Insulin Dependent Diabetic Rats. Horm. Metabol. 1990; 22: 136-140.
57. Lillioja S, Bogadus C, Mott DM, Kenedey AL, Knowler WC: Relationship between Insulin-Mediated Glucose Disposal and Lipid Metabolism in Man.J.Clin. Invest; 1985-75: 1106-1115.
58. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbot WGH: Skeletal Muscle Capillary Density and Fiber Type are Most Determinants of In Vivo Insulin Resistance in Man. J.Clin. Invest. 1987; 80: 415-424.
59. Lukaski HC: Methods for the Assessment of Human Body Composition: Traditional and New Am.J.Clin.Nutr. 1987; 46: 537-556.

60. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Manson RR, Speizer FE, Hennekens CA: A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *New. Eng. J.Med.* 1990; 332: 888-889.
61. Marin P, Anderson B, Kratkiewski M, Bjorntorp P: Muscle Fiber Composition and Capillary Density in Women and Men with NIDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17 (5): 382-6.
62. Myers AR: İç Hastalıkları, Saray Medikal Yayıncılık, İstanbul, 425, 1995.
63. Noble RE: A Six-Month Study of the Effects of Dexfenfluramine on Partially Successful. *Dietes Current Therapeutic Research* 1990; 47 (4): 612-19.
64. Noppa H: Body Weight Change in Relation to Incidence of Ischemic Heart Disease and Change in Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *Am. J. Epidemiol.* 1980; 111: 693-704.
65. O'dea K, Patel M, Kubisch D, Hopper J, Traianedes K: Obesity, Diabetes and Hyperlipidemia in a Central Australian Aboriginal Community with a Long History of Acculturation. *Diabetes Care.* 1993; 16 (7): 1004-1010.
66. O'dea K: Marked Improvement in Carbohydrate and Lipid Metabolism in Diabetic Australian Aborigines after Temporary Reversion to Traditional Life Style. *Diabetes*, 1984; 33: 596-603.
67. Ohlson L-O, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H: The Influence of Body Fat Distribution on the Incidence of Diabetes Mellitus: 13,5 Years of Follow-Up of the Participants in the Study of Mean Born in 1913. *Diabetes.* 1985; 34: 1055-1058.
68. Öbek A: İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Bursa, 90-91, 1990.
69. Pfeifle B, Ditschuneit H: Effect of Insulin on Growth of Cultured Human Arterial Smooth Muscle Cells. *Diabetologia*, 1981; 20: 155-158.
70. Pi-Sunyer FX: Medical Hazards of Obesity. *Ann Intern Med.* 1993; 119 (7pt 2): 655-660.

71. Pollare T, Lithell H, Berne C: Insulin Resistance is a Characteristic Feature of Primary Hypertension Independent of Obesity. *Metabolism*, 1990; 39: 167-174.
72. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C: application of Prazosin is Associated with an Increase of Insulin Sensitivity in Obese Patients Hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-420.
73. Pories JW, Mac Donald KG, Morgan EJ, Sinha MK, Dohm GL, Swanson MS, Bakarat AH, Khanzanie PG, Frazier NL, Long ST, O'Brien KF, Caro FJ: Surgical Treatment of Obesity and It's Effect on 10-Y Fallow-UP. *Am.J. Clin.Nutr.* 1992; 55: 582S-585S.
74. Proietto J, Thorburn AW, Fabris S, Harrison LC: Effects of Dexfenfluramine on Glucose Turnover in Non-Insulin-Dependent. *Diabetes Mellitus* 1994; 23 (2): 127-134.
75. Reaven GM, Moore J, Greenfield M: Quantification of Insulin Secretion and In Vivo Insulin Action in Nonobese and Moderately Obese Individuals with Glucose Tolerance. *Diabetes* 1983; 32: 600-604.
76. Reaven GM: Insulin Resistance Hyperinsulinemia, Hypqertriglyceridemia and Hypertension. Parallels between Human Disease and Rodent Models. *Diabetes*, 1991; 14 (13): 195-202.
77. Rocchini AP, Katch V, Schorg A, Kelch RP: Insulin and Blood Pressure During Weight Loss in Obese Adolescents, *Hypertension* 1987; 10: 267-273.
78. Roche AF, Siervogel RM, Chumlea C, Webb P: Grading Body Fatness from Limited Antropometric Data. *Am. J.Clin. Nutr.* 1981; 34: 2831.
79. Rupp H: Insulin Resistance, Hyperinsulinemi and Cardiovascular Risease. The Need for Novel Diatery Prevention Strategies. *Basic Res Cardiol.* 1992; 87: 99-105.
80. Seidell JC, Deurenbere P, Hautvast JGAJ: Obesity and Fat Distribution in Relation to Health-Current Insights and Recommentations. *Wld Rev. Nutr. Diet.* 1987; 50: 57-91.

81. Shen DC, Shieh SM, Fuh MM, Wu DA, Chen YDI: Resistance to Insulin-Stimulated-Glucose Uptake in Patients with Hypertension. *J.Clin.Endocrin. Metabolism*. 1988; 66:580-583.
82. Sowers JR, Levy J, Zemel MB: Hypertension and Diabetes. *Medical Clinics of North America*, 1988; 72 (6): 1399-1413.
83. Stallone DA, Stunkard AJ, Wadden TA, Foster GD, Boorstein J, Arger P: Weight Loss and Body Fat Distribution: A Feasibility Study Using Computed Tomography. *Int. J.Obesity*, 1992; 15: 775-880.
84. Stamler R, Stamler J, Grimm R, Gosch FC, Elmer P, Dyer A, Berman R, Fishman J, Van Hell N, Civielli J, Mc Donald A: A Nutritional Therapy for High Blood Pressure: Final Report of a Four-Year Randomized Controlled Trial-the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987; 257 (11): 1484-1491.
85. Starke AAR: The Influence of Diet and Physical Activity on Insulin Sensitivity. *Wien Klin, Wochenschr*. 1994; 106 (24): 768-773.
86. Stunff Le C, Bougneres P: Early Changes in Postprandial Insulin Secretion, Not in Insulin Sensitivity, Characterize Juvenile Obesity. *Diabetes* 1994; 43: 696-702.
87. Tappy L, Felber JP, Leguer E: Energy and Substrate Metabolism in Obesity and Postobese State. *Diabetes Care*. 1991; 14 (2): 1180-1188.
88. Tremley A, Despres J, Maheux J, Pouliot C, Nadeau A: Normalization of the Metabolic Profile in Obese Women by Exercise and a Low Fat Diet. *Medicine and Science in Sport and Exercise* 1991; 23 (12): 1326-1331.
89. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Muche R, Bockman A, Parthoien W, Mayer H, Teller W: Body Fat Distribution and Changes in the Atherogenic Risk-Factor Profile in Obese Adolescent Girls During Weight Reduction. *Am.J.Clin.Nutr.* (Abstract) 1994; 60 (1): 54-60.

90. Wadden AT, Stunkan AJ, Johnston EF, Wang J, Pierson RN, Von Itallie TB, Costello E, Peria M: Body Fat Deposition in Adult Obese Women II Changes in Fat Distribution Accompanying Weight Reduction. Am.J.Clin.Nutr. 1988; 47: 229-234.
91. Wing RR, Kuller L, Bunker C, Matthews K, Caggigula A, Meihlah E, Kelsey S: Obesity, Obesity-Related Behaviors and Coronary Heart Disease Risk Factors in Black and White Women Int. J.Obesity 1989; 13: 511-519.
92. Yaçın A: Cecil Essentials of Medicine (Çevirisi) Hormon Hastalıkları, 1990, Bölüm 73: 733..
93. Zimmet PZ: Hyperinsulinemia-How Innocent a Bystander ? Diabetes Care 1993; 16 (3): 56-70.

