

OBEZİTENİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Candeğer YILMAZ

"Most obese persons will not enter treatment for obesity. Of those who enter treatment, most will not lose much weight and of those who do lose weight, most will regain it. Many will pay an emotional price for trying."

Albert J.Stunkard, 1975

Stunkard'ın gözlemlerine hak vermemek olasılığı yoktur. Gözlemlerini doğrulayan sonuçlar nedeniyle, günümüzde, şişmanlığın tedavi edilmesi gereken zorunlu bir hastalık olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. Yaşam koşullarındaki değişiklikler sonucunda, batı ülkelerinde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelerde de obezite prevalansında artış olmaya başlamıştır. Amerikan Ulusal Sağlık İdaresinin istatistikleri incelendiğinde 1976-1980 arasında yetişkin nüfusun % 25.4'ü obez olarak tanımlanırken, 1988-1991 arasındaki prevalans değerlendirmesinde % 33.3 olarak bulunmuştur. Günümüzde bu oran % 15 kadar daha artmıştır. Erkeklerdeki obezite oranı da kadınlara göre 2 kat artmış olup cinsiyet dağılımı, oran olarak birbirine yaklaşmıştır

Kilo kaybının; semptomları azaltıcı ve/veya ortadan kaldıracı, yandaş hastalıklardan oluşan sorunları giderici ve bunlarla ilgili mortaliteyi azaltıcı etkileri tartışılmazdır. Ancak, obezitenin hangi yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüş birliği sağlanmasında güçlükler vardır. Bununla birlikte, obezite tedavisinde alınan ve tüketilen enerji arasında dengenin sağlanması ve korunması değişmemiştir. Hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin; o hastanın erişebileceği, koruyabileceği; hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, yaşam biçimi, sosyal ve ekonomik durumu, kişisel özellikleriyle uyumlu; eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçları, umut ve beklentileriyle, hastanın tedavi hedeflerini içeren tutarlı bir tedavi modeli olması gerekmektedir. Başka bir deyişle, obezite tedavisi kişinin istekli katılımını zorunlu kılan kişiye özel bir tedavidir.

Ağırlıktaki azalmanın sağlık sorunları açısından, sosyal ve ekonomik açılarından sağladığı olumlu katkılarına karşın, obez kişilerde tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, davranış tedavilerindeki destek ve kombinasyonlarla hem kilo kaybetme hem de sağlanan kilo kaybının korunmasında yeterince başarılı olunmadığı görülmektedir. Bu yüzden, yaşam biçimine yönelik olarak sağlanan bu desteklerin yanında farmakolojik desteğin katkısı da önemli ve yadsınamazdır. Obezite tedavisinde etkin hasta katılımını savunurken, ilaçlarla sağlanacak kolay kilo kaybının, böyle kolay bir yol seçmenin sakıncalı olduğunu savunanlar da vardır. Ancak, yaşam biçimi değişikliğinin özellikle morbid obezlerde kolay benimsenip uygulanamayacağı, zaten böyle bir kararlılık var olsa, o

hasta için obezitenin sorun olmayacağını hatırlanması gerekir. Sadece, ilaç tedavisi verilirken, süre hasta uyumunu sağlayacak kadar olmalı, kilo kaybının azaldığı dönemlerde kısa sürelerle eklenerek hastanın istekliliği artırılmalıdır. Farmakolojik destek, diğer destek tedavilerine yardımcı ve tamamlayıcı olmalı, bağımlılık, tolerans gibi özellikler içermemeli, uzun süreli kullanımda güvenli olmalıdır. İlaçlardan beklenen; tek başlarına tıbbi beslenme, egzersiz ve davranış terapisinden daha fazla yarar sağlayabilmeleridir.

Obezite tedavisi ile ilgili kılavuzlarda; ilaçla tedaviye başlama açısından beden kitle indeksi önemli bir gösterge oluşturmaktadır. VKİ:30 kg/m² ve üzeri olanlara, diyet ve egzersiz ile yeterince başarılı olunmadığında ilaçla tedavi önerilmektedir. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi yandaş hastalığı olanlarda ise, bu oran 27 kg/m² olarak benimsenmiştir

Obezite tedavisinde, ideal kiloya ulaşmak hedefi sıklıkla başarılamamaktadır. Ağırlıkta % 5-10'luk azalmanın sağlanması, hastalıkla ilgili parametrelerde ve birlikte yer alan diyabet, hipertansiyon, lipid bozuklukları gibi yandaş hastalıklarda ve bunlarla ilişkili mortalite ve morbiditenin azaltılmasında olumlu katkılar sağlar. Kilo kaybı ile tüm nedenlere bağlı ölümler % 20, kanserden ölümler % 37, diyabete bağlı ölümler % 44, koroner kalb hastalığına bağlı ölümler % 9 oranında azalmaktadır. Bu nedenle, yaşam kalitesini artırmak ve sağlıklı ilgili riskleri azaltmak için obezitenin tedavisinde amaç; başlangıca göre % 10'luk kilo kaybı sağlamaktır.

Tedavinin başladığı aylarda, kaybedilen ağırlık ile solunum gücü, yorgunluk, diyabet ve angina ile ilgili yakınmalar düzelir. Genitoüriner sistemin yakınmaları olan menoraji, metroraji, oligomenore, infertilite gibi bozukluklar ilk aylarda elde edilen 7-8 kg'lık azalmayla düzelir. Kilo kaybının bilinen ve gösterilen yararlarına karşın, ağırlığın hedeflenen düzeylere ulaşmasında zaman zaman sorun yaşanmaktadır. Obezitenin ilaçla tedavisinde ilk ay ağırlığın en az 2 kg azalması ve ilk 3 ay-6 ay arasında ise % 5'lik bir azalmanın sağlanması hedeflenmelidir. Tedavi sonucunda, başlangıç ağırlığına göre % 10-15'lik kayıp sağlanabilirse, ideale yakın sonuçlar elde edilmiş demektir. Obezite tedavisinde asıl hedef kilo kaybıdır. Ancak, aynı derecede önemli olan, ulaşılan

ağırlığın korunmasıdır. Bu nedenle, 2 yıllık izlem boyunca vücut ağırlığında geri alınan artış, 3 kg ve altında olmalıdır. Aynı zamanda; kan basıncındaki değişiklik, total kolesterol, HDL kolesterol, açlık kan şekeri ve HbA1c'deki azalma ile bel çevresindeki en az 4 cm'lik azalma korunmalıdır. Obezite tedavisi için ilaçların kullanımı sırasında, hastalığın oluşumunda katkısı olan yirmiyi aşkın gen yanında, kişisel farklılıklar ve hastanın beklentileriyle, hastanın tedaviye uyumu tedavi etkinliği ve başarısını belirleyen öğelerdir. Ayrıca tedavinin 3. ve 6. aylarında bir duraklama ve ağırlık kaybının sağlanamadığı bir dönemin olduğu unutulmamalı ve tedaviye ısrarla devam edilmelidir. Pratik olarak, tedavide başarısızlığın olduğu en kritik dönem bu dönemdir. Kilo kaybının durması, hastanın tedavi seçeneklerini terketmesi ve kilo artımı yinelenmelerinin başlamasına yol açmaktadır. Tedavinin başlangıcında bu dönemle ilgili bilgi verilmesi ve bu duraklamanın geçici olduğunun aktarılması ile hasta uyumu sürdürülebilmektedir. Bu duraklamanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu dönemde hastaya göre tedavi ajanının kısa süreli de olsa değiştirilmesi yarar sağlayabilir.

Obezite tedavisi; yaşam biçimi değişikliği korunmak koşuluyla, tedavi kombinasyonlarını ve değişimli tedavi modellerini içeren, hastanın yakından izlenmesini gerektiren bir tedavi modelidir. Kronik hastalıklarda tedaviye uyum ve sürekli başarı her zaman sıkıntılıdır. Obezite tedavisi, birçok hastalıktan biraz farklı olarak süreklilik ve hasta katılımının zorunlu olduğu bir tedavidir. Hastanın etkin, kararlı ve istekli olması tedavi başarısının değişmez kuralıdır.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Günümüzde, obezite tedavisinde kullanılan ilaçlardan sıklıkla kullanılanları, ya tokluk oluşturarak veya yağ emilimini azaltarak etkili olmaktadır. Tokluk duygusu oluşturan ilaçlar: sinaptik düzeyde norepinefrin (NE), serotonin veya her ikisini de artıran ilaçlardır. Serotonin reseptörlerinin alt tipleri 1B, 1D, 2C adrenerjik reseptörleri yiyecek alımını azaltır. Adrenerjik etkili ilaçlar NE ve dopamin reseptörlerini uyarır ve katekolamin salınımını artırır. Serotonerjik ilaçlar iştahı kontrol ederler. Antidepresan olarak kullanılan selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI), ağırlık kontrolü için kullanılmışlar ise de, etkinlikleri sınırlıdır. Bunlardan başka, leptin, NPY antagonistleri, diğer hormonal ve metabolik bileşikler obezite tedavisinde kullanılmıştır. Bu konuda çalışmalar sürmektedir.

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1- Santral etkili ilaçlar (sempatomimetik etkisi olan ilaçlar):

Bozulmuş yeme davranışı; bozulmuş disforik duygu durumu ve vücut ağırlığını kontrol etme güçlükleri olan klinik sendromlarla birlikte ve sıklıkla kilo artışıyla kendini gösterir. Yiyecek alımı daha çok bol şekerli ve yağ içeren besinlerden oluşmaktadır. Bozulmuş yeme davranışı olan hastalar; serebral serotonin eksikliklerini, bir anlamda, karbonhidrat alarak beyine triptofan artışı sağlayıp, serotoninini artırarak gi-

dermeye çalışmaktadır. Obezite tedavisinde kullanılan sempatomimetik ilaçlar gıda alımını azaltır, erken doyunluk sağlar. Santral etkili ilaçlar:

a-Sinaptik granüllerden noradrenalin salınımını sağlayanlar (benzphetamine, phendimetrazine, phentermine, diethylpropion)

b-Serotonin ve norepinefrin geri alımını engelleyenler (sibutramine)

c-Doğrudan adrenerjik reseptörler üzerine etkili olanlar (phenilpropanolamin'ler).

Bunlardan, doğrudan adrenerjik reseptörlere etkili olan phenilpropanolamin'ler yan etkileri nedeniyle bir çok ülkede yasaklanmıştır. Hipertansiyon, inme ve kardiyomyopati yapıcı özellikleri vardır.

Sibutramin (Reductil kaps 10, 15 mg Türkiye'deki ticari ismi ve Meridia yurt dışındaki ticari isimleridir); serotonin ve norepinefrinin geri emilimini engelleyerek iştah azalması yapıcı etkisi olan ilaç grubudur. Hayvanlarda ve insanlarda termojenik etkiyi artırdığı anlaşılmıştır. Kilo kaybını aktif iki metaboliti ve doza bağımlı olarak yapar. Plasebo kontrollü çalışmalarda, başlangıç kilosuna göre % 5 kayıp 10 mg/gün sibutramin ile >% 50 hastada gerçekleşmiştir. Dozun 2 kat arttığı grupta biraz daha fazla bulunmuştur. Sibutraminle ilgili çalışmalarda kan basıncını 1-3 mm Hg kadar artırdığı görülmüştür. Bu yüzden kontrolsüz hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmi, glom ve inme öyküsü olanlarda kullanılmaması önerilmektedir. Sibutraminin, monoaminoksidaz inhibitörleri ve serotonin geri alım inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda kullanımından kaçınmak gereklidir. Sibutraminle ilgili çalışmalarda ağırlık kaybının sağlanmasının yanında HDL kolesterol ve glisemi kontrol değerlerinde de düzelme sağlandığı görülmüştür. 15 mg/gün dozunda diyabetik hastalarda 12 haftalık kullanımı sonucunda HbA1c düzeylerinde % 0.4 düşüş elde edilmiştir. 10 ve 15 mg kapsülleri vardır. Gün içerisinde en fazla 20 mg kullanımı ve tek dozda alımı önerilmektedir. Ağız kuruluğu, çarpıntı, kan basıncında artış, kabızlık ve santral sinir sistemi yan etkileri tedavi sırasında gözlenmektedir

2- Gastrointestinal kanala etkili olan ilaçlar:

Alınan gıdaların, emilme ve metabolize olma özelliklerinde değişikliğe yol açarak yararlanma oranının ve sonuç olarak total kalorisinin azaltılması için kullanılan ilaçlardır. Bu grupta:

- yağ emilimini azaltanlar,
- lifler,
- enzim inhibitörleri,
- gastrik boşalmayı engelleyen ilaçlar vardır.

Yağ alımını azaltan ilaçlar

Bu grupta yer alan ilaçlarla, günlük beslenme sırasında alınan yağ içeriğinin emilmesi engellenerek total kalorisinin azaltılması hedeflenmektedir. Bunlara tipik örnek Orlistat

(Xenikal 120 mg kaps)'tır. Pankreatik lipaz enzimlerini baskılayarak yağ metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. Yağlar kendilerini oluşturan yağ asitleri ve gliserole ayrışmadan defekasyonla atılabilmektedir. Böylece, yağın % 30 kadarının defekasyonla atımını sağlamaktadır. Sistemik dolaşıma katılma etkileri yoktur.

Orlistatla ilgili yapılan çalışmalarda Orlistat kullananlarda 1 yıllık kilo kaybının % 8.5 - % 10.2 ve plasebo grubunda ise bu oranın % 5.5 - % 6.6 olarak gerçekleştiği görülmüştür. 2. yılın sonunda ise Orlistat grubunda bu plasebo grubuna göre % 10 kadar bir farka ulaşmaktadır. Orlistat kullanan diyabetik olgularda ilk yıl kilo kaybı, diyabetik olmayanlara göre % 6 daha fazla gözlenmektedir.

Çok merkezli çalışmalardan elde edilen sonuçlarda kilo kaybı ile birlikte serum LDL kolesterol oranının % 4-10 arasında düzelme sağlandığı görülmüştür. Bu tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte ilk 8 haftada gözlenmektedir. Glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolünün de sağlandığı gözlenmiştir.

Genelde iyi tolere edilmekle birlikte barsak aktivitesinde ve seslerinde artışla karın krampları, gaz, dışkı kaçırma, yağlı dışkılama tedavinin ilk dönemlerinde gözlenmektedir. Safra kesesi ve böbrek taşları ile ilgili bilgi saptanmamıştır. Kalp ve sinir sistemi ile ilgili yan etki yoktur. Özellikle yağda eriyen bazı vitaminlerin eksikliği kısa süreli kullanımda saptanmamakla birlikte uzun süreli kullanımda eklenmesi gerekebilir.

Gebelerde, kısa barsak sendromu, ciddi barsak operasyonu öyküsü olanlarda ve kronik ishal öyküleri olanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Lifler

Kalori içermeyen, gastrointestinal kanaldan emilmeyen, kitle etkisi yaparak doyumluk oluşturan, bir kısmı günlük beslenmede yer alan ajanlardır. Karbonhidrat ve yağları seyrelterek, çiğneme süresini uzatarak, yeme hızını azaltarak, mide gerginliğini artırarak, mide boşalmasını ve besinlerin emilimini azaltarak etkili olurlar. Su çekici özellikleri nedeniyle iştahı ve doymayı etkilemektedirler. Kısa ve uzun dönemde etkili olduklarıyla ilgili yayınlar var ise de, özellikle ileri obezite tedavisindeki yerleri tartışmalıdır. Özel bir sellüloz olan kanjak soğanı ilaç şeklinde kullanılmıştır (glukomannan). Obeziteye diyabet ve hiperlipeminin eşlik ettiği durumlarda kullanılmış ise de, çok yararlı olmamıştır.

Enzim engelleyiciler

Alfa-glukozidaz enziminin engellenmesi karbonhidrat emilimini bozarak etkiler. Obez diyabetiklerde glukoz ve HbA1c düzeylerindeki yararlı etkisini VKİ üzerinde gösterememiştir. İnsanların tolere edebildiği dozlarda bir obezite ilacı olarak yararı yoktur.

3- Peptidler

Gıda alımını azaltıcı etkilerinden dolayı obezite tedavisinde kullanılırlar.

a- Leptin: Yağ dokusunda yapılır. ob/ob farelerinde ve insanlarda leptin yokluğunun yoğun oranda yağ dokusunu ar-

tırdığı görülmüştür. İnsanlarda 0.3 mg/kg/gün gibi fizyolojik dozlarda leptin eklenmesinin gıda alımını azaltarak kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Doğumsal leptin gen sorunu olan bir hastada leptin tedavisi ile kilo kaybı elde edilmiştir. Günümüzde rutin ilaç olarak kullanımı için zaman gerekmektedir. Bazı obez insanlarda ise leptin yüksek oranda bulunmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (Leptin direnci?)

b- Neuropeptid Y: Gıda alımını uyaran faktörlerin başında gelmektedir. Buna yönelik antagonistlerin kilo kaybına neden olabileceği düşünülebilir. Bu konuda yoğun olarak çalışılmaktadır.

c- Cholecystokinin: Gıda alımını azaltıcı peptidlerden birisidir. Ancak çalışmalar henüz yeterli değildir

d- Glucagon ve glucagon-like peptid-1(GLP-1): Deneyisel çalışmalarda her ikisinin de gıda alımını azaltıcıları görülmüştür.

e- Melanokortin: Hipotalamik melanokortin, ağırlık takibinde önemli olabilir, yapılan bir çalışmada nazal melanokortin kullanan normal ağırlıklı olgularda 6 haftada yağ dokusunda 1.7 kg kadar bir azalma gözlenmiştir.

4- Enerji harcanmasını artıran ilaçlar

Obezite bir enerji dengesi sorunudur. Alınan ve tüketilen arasındaki denge bozulmuştur. Tüketimin artırılması obezite tedavisinde önemli başlıklardan birisidir. Fizik aktivitenin artırılması, yaşam biçimi değişikliği bu doğrultuda önerilmektedir. Ancak, hem hastalar hem de hekimler yönünden beklenti termogenezin ilaçla artırılması ve kolay sonuca ulaşılması şeklindedir. Bu grup içerisinde efedrin ve beta-3 adrenerjik reseptör agonistleri yer alırlar. Tüketimin artırılması sırasında oluşan yan etkiler henüz çözüme kavuşmamıştır ve şişmanlık tedavisinde ruhsatlandırılmamışlardır.

Efedrinin termogenezi artırıcı özellikleri vardır. Adrenerjik reseptörlerin periferik etkilerini artırır, santral etkilerini azaltır. Periferik etkili termogeneze olan katkısı ilk haftalarda söz konusudur ve yapılan çalışmalarda etkisinin 3. aydan sonra yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Efedrin-kafein kombinasyonu ile yapılan tedavilerde, kilo kaybının 6 aya kadar uzamasına karşın, tremor, uyku hali, yüksek tansiyon gibi yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanımında sorun vardır. Ayrıca, bazı hastalarda 8 haftalık tedaviden sonra kilo kaybının olmadığı görülmüştür.

Tiroid hormonlarının bazal metabolizmayı artırıcı özelliklerinden obezite tedavisinde yararlanılmak istenmiştir. Tiroid hormonu kullanımı, özellikle düşük ve çok düşük kalorili diyet uygulanmasına bağlı olarak tiroid hormon düzeyleri düşük bulunan az sayıdaki hastada, yararlı olabilir. Normal insanlarda metabolik hızı artırmak amacıyla tiroid hormonunun kullanılması uygun değildir. Tiroid hormonlarının aynı zamanda iştah artırıcı özelliklerinin de olduğu unutulmalıdır.

Beta-3 adrenerjik reseptör agonistleri ile ilgili deneysel çalışmalar ise halen devam etmektedir.

5- Diğer ilaçlar

Ödem, hipertansiyon ve kalb yetmezliği olan hastalarda, digital ve diüretiklerin kullanımı gerekli olur. Ödem çözül-
dükçe kilo kaybı ortaya çıkar. Ancak, bu ilaçları zayıflama
ilacı olarak kullanmak doğru değildir. Obezlerde hipertansi-
yon sık görülür ve etkin bir tedavi gerektirir.

Ayrıca hipofiz yetmezliği olan hastalarda büyüme hor-

monu replasmanı yapılırken, hastaların yağ dağılımında de-
ğişme, yağ dokusunda ve dolayısıyla da ağırlıkta bir azalma-
ya neden olduğu görülmüştür. Büyüme hormonu bir antiobe-
zite ilacı şeklinde kullanılabilir niteliklerde değildir. Eksikli-
ğin söz konusu olduğu hastalarda yerine koyma tedavisidir
ve yaşam kalitesini artırıcı özelliği önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bray GA, Bouchard C, James WP: *Handbook of Obesity*, Marcel Dekker Inc., New York (1995).
- 2- Fanghanel G, Cortinas L, Sanches-Reyes L, Berber A: A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of suffering essential obesity, *Int J Obes Rel Metab Disord* 24:144 (2000).
- 3- Hellerstein MK, Parks EJ: Obesity and overweight, "Greenspan FS, Gradner DD (eds): *Basic and Clinical Endocrinology*, 6. ed." kitabında s. 745, Lange Med Books/McGraw Hill, New York (2001).
- 4- Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults, *Arch Intern Med* 160:1321 (2000).
- 5- National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report, *Obes Res* 6 (Suppl 2):51S (1998).
- 6- Yılmaz C: Obezitenin ilaçla tedavisi, "Yılmaz C (ed): *Obezite ve Tedavi*" kitabında s. 119, Mart Matbaacılık San. Ltd., (1999).