



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA
BARIATRİK CERRAHİ VE EKSENATİD TEDAVİSİNİN
LABORATUAR VE KLİNİK PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur ELBASAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA
BARIATRİK CERRAHİ VE EKSENATİD TEDAVİSİNİN
LABORATUAR VE KLİNİK PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur ELBASAN

Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2016

İÇİNDEKİLER

İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	33
Bulgular	36
Tartışma ve Sonuç	60
Kaynaklar	80
Teşekkür	93
Özgeçmiş	94

ÖZET

Obezite ve diyabet, tüm dünyada gittikçe artan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Obezite tip 2 diyabetik hastalar için majör risk faktörü olup, tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde kilo kaybı önemli yer tutar. Literatürde obez tip 2 diyabetik hastalarda medikal ve cerrahi tedavinin etkinliğinin kıyaslandığı birçok çalışma bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda obez diyabetik hastalarda ülkemizde kullanımı yaygınlaşan GLP (glucagon-like peptide)-1 agonistlerinden olan eksenatid ve seçilmiş vakalarda uygulanan cerrahi yöntemlerden biri olan laparoskopik sleeve gastrektominin (LSG) laboratuvar ve klinik parametreleri üzerindeki etkisini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Bu amaçla 1 Ocak 2011-1 Aralık 2015 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran diyabetik morbid obez olgu dosyaları retrospektif olarak taranarak bariyatrik cerrahi uygulanmış 25 hasta ve eksenatid tedavisi başlanmış 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, antidiyabetik ilaç kullanımı, yandaş hastalıkları, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c), üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein: LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein: HDL) kolesterol, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), tiroid stimulan hormon (TSH), spot idrarda glukoz ve protein parametreleri incelendi.

Eksenatid ve LSG gruplarında tedavinin 6. ayında kilo ve BKİ'de anlamlı azalma tespit edilmekle birlikte, LSG grubundaki azalma anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Altı aylık takip sonunda, cerrahi grubunda kilo kaybı yaklaşık 35,4 kg iken eksenatid grubunda 11,5 kg olarak bulundu. Her iki grupta TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma saptanırken, LSG grubundaki azalma eksenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Eksenatid grubunda AKŞ'de anlamlı değişiklik izlenmezken, LSG grubunda AKŞ'de

anlamli azalma goruldu. Her iki grupta SKB ve DKB'de tedavinin 6. ayinda anlamli azalma gorulurken, gruplar arasinda anlamli farklılık saptanmadı. Eksenatid tedavisi ile başlangıca göre 6. ayda insülin kullanan hasta sayısı ve yüzdesinde anlamli değişim olmazken, hastaların kullandığı total insülin dozunda anlamli olarak azalma saptandı. LSG grubunda ise insülin kullanan hasta sayısında anlamli azalma gorulurken, toplam insülin dozunda anlamli değişiklik saptanmadı. LSG'nin 6. ayında TG'de anlamli azalma gorulurken, LDL ve TK'de ise anlamli değişim saptanmadı. HDL'de ise anlamli artış mevcuttu. Eksenatid grubunda lipid profilinde anlamli değişim olmadı. Bariyatrik cerrahi sonrası 6. ayda başlangıca kıyasla spot idrarda protein saptanan hasta sayısında anlamli azalma olduğu tespit edilirken, eksenatid grubunda anlamli değişiklik olmadı.

Cinsiyetler arası farklılık incelendiğinde eksenatid kullanan erkeklerde SKB'deki azalmanın daha fazla olması haricinde parametrelerin değişim yüzdeleri açısından cinsiyetler arası fark olmadığı goruldu. LSG yapılan hastalarda da klinik ve laboratuvar parametrelerin değişimi açısından cinsiyetler arası anlamli farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, diyabetik obezlerde LSG endikasyon dahilinde uygulanması gereken, eksenatid kullanımına göre daha radikal bir yöntem olup obezite ilişkili diyabetik ve metabolik parametreleri daha etkin düzelten bir uygulama olarak görünmektedir. Ancak eksenatidin de obezite ilişkili diyabet ve metabolik parametreler üzerine olumlu etkileri olduğu çalışmamızın sonuçlarında ortaya konulmuştur. Her iki tedavi şekli de her hasta için avantaj ve dezavantajları yönünden değerlendirilmeli, her hasta için uygun tedavi seçeneğine hasta özelliklerine göre karar verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Obezite, tip 2 diyabet, bariyatrik cerrahi, eksenatid.

ABSTRACT

COMPARATIVE EVALUATION THE EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY AND EXENATIDE TREATMENT ON THE CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN OBESE TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Obesity and diabetes are major causes of morbidity and mortality that are increasing all over the world. As obesity is a major risk factor for type 2 diabetic patients, weight loss has an important place in the treatment of type 2 diabetic patients. There are many studies in the literature comparing the effectiveness of medical and surgical treatments in obese type 2 diabetic patients. In our study, we aimed to evaluate and compare the effects of exenatide which is a glucagon-like peptide-1 (GLP1) agonist having an increasing usage in obese diabetic patients and laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) being a procedure performed in selected obese diabetic patients on the clinical and laboratory parameters.

For this purpose, by retrospectively evaluating the clinic files of morbidly obese outpatients who were followed up in Uludag University Medical School, Endocrinology and Metabolism division between 1stJanuary 2011- 1stDecember 2015, 25 patients who had undergone bariatric surgery and 25 patients who started exenatide treatment were included in the study. The age, gender, antidiabetic medication use, comorbidities, height, weight, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), postprandial glucose (PPG), HbA1c, urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), low density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), thyroid stimulating hormone (TSH), glucose and protein in spot urine parameters were examined.

Although there was a significant reduction in weight and BMI at the 6thmonth of treatment in the exenatide and LSG groups, the reduction was significantly higher in the LSG group. At the end of the six month follow-up,

weight loss was approximately 35.4 kg in the surgery group and 11.5 kg in the exenatide group. Although PPG and HbA1c were significantly decreased in both groups, the decrease was significantly higher in LSG group compared to the exenatide group. Although there was no significant change in FBG in the exenatide group, there was a significant decrease in FBG in LSG group. In both groups there was significant reduction in SBP and DBP at 6 months of treatment, with no significant difference between groups. While there was no significant change in the number and percentage of patients using insulin at 6 months of treatment with exenatide, a significant decrease in total insulin doses used by patients was recorded. In the LSG group there was a significant reduction in the number of patients using insulin but there was no significant change total insulin dose used by patients. At 6th month of treatment with LSG, a significant reduction in TG was seen but there was no significant change in LDL and TC. Besides there was a significant increase in HDL. There was no significant change in the lipid profile in the exenatide group. While a significant reduction was seen in the number of patients who had protein in spot urine compared to baseline at 6 months after bariatric surgery, there was no significant change in the exenatide group.

When gender differences were examined, there was no difference between the sexes in terms of percent changes of the parameters, except for a greater reduction in SBP in men using exenatide. There was no significant difference between genders in terms of changes in clinical and laboratory parameters in patients with undergoing LSG.

In conclusion, LSG is a method that should be performed upon indication and much more radical compared to exenatide administration but appears to be a more efficient application that corrects diabetes and obesity related metabolic parameters compared to exenatide treatment in diabetic obese patients. However, in the results of our study it was revealed that exenatide had also positive effects on obesity related diabetic and metabolic parameters. Both treatment options must be evaluated for each patient regarding the advantages and disadvantages and appropriate treatment

option for each patient should be decided according to patient's characteristics.

Keywords: Obesity, type 2 diabetes, bariatric surgery, exenatide.



GİRİŞ

Obezite ve tip 2 diyabet iki önemli halk sağlığı sorunu olup, günümüzde özellikle endüstrileşmiş toplumlarda obezite prevalansında ciddi bir artış söz konusudur (1). Obezitenin neden olduğu önemli problemlerden biri de tip 2 diyabettir. Bu nedenle son yıllarda beslenme ve yiyecek alımının fizyolojisi ve fizyopatolojisinin aydınlatılması ve obezitenin sağaltımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır (2).

Obezite

Tanım

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Erkeklerde yağ miktarı %25'i, kadınlarda %30'u aşarsa obeziteden söz edilmektedir. Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarında diyabet, tiroid hastalıkları ve kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (3).

Ölçüm ve Tanı Yöntemleri

Obezitenin yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu göz önünde tutulursa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. Günümüzde vücut bileşiminin saptanmasında ve obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan doğrudan ve dolaylı yöntemler vardır.

1) Doğrudan Teknikler

Bu grupta klinik olarak uygulanabilen yöntemlerle pratikte kullanımı zor veya imkansız olan araştırma amacıyla uygulanan yöntemler vardır. Dansitometri, toplam vücut suyu hesabı, toplam vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon analizi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), biyoelektriksel impedans analiz (BIA), total vücut geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity: TOBEC), dual foton absorpsiyometre (DPA), çift enerji X ray absorpsiyometre (Dual energy X-ray absorptiometry: DEXA) bu gruptadır (4,5).

2) Prediktif Yöntemler

Ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler seplikometri bilimini oluşturmaktadır (6,7). Antropometrik ölçümler; beden kitle indeksi (BKİ), vücut çevresi ölçümleri ve deri altı yağ dokusu ölçümleri gibi vücut yağ oranını dolaylı olarak ölçen; hızlı, uygulaması, kolay, pratik ve ucuz yöntemlerdir. Bu yöntemler içinde; vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı (BKO) ve BKİ ölçümü bulunmaktadır.

Deri Kıvrımı Ölçümleri:

İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triseps, subskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm gereklidir. Denklemler ve normogramlar, derikıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bazı obezlerde yağdağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (8,9).

Vücut Ağırlığı:

Beslenme durumunu yansıtmada birçok sınırlayıcı özelliğe sahip olmasına karşın kolay uygulanması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümdür (10).

Beden Kitle İndeksi (BKİ):

Obezitenin tanımlanması, derecelendirilmesi ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde çoğunlukla BKİ kullanılır. BKİ; vücut ağırlığının, boyun metre cinsindenkaresine bölünmesi ile $[BKİ (kg/m^2) = Ağırlık (kg) / Boy (m^2)]$ hesaplanmaktadır. BKİ uzmanlar tarafından vücut ağırlığının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Çünkü epidemiyolojik geçerlilik, doğruluk, yeterlilik, güvenilirlikve fiyat açısından kabul ve elde edilebilirlik kriterlerine sahiptir.

Günümüzde DSÖ ve National Institute of Health (NIH), BKİ ölçümüne dayalı kabul gören bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir. DSÖ ve NIH'in önerilerine göre; BKİ < 18,5 kg/m² zayıf, BKİ 18,5-24,9 kg/m² arası normal, BKİ 25-29 kg/m² arası fazla kilolu (pre-obez), 30,0-34,9 kg/m² arası hafif obez, 35-39,9 kg/m² arası orta dereceli obez, ≥ 40 kg/m² ise morbid obezite olarak sınıflanmaktadır (11). BKİ ölçümünün, dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla iyi korelasyonu bulunmakta olup hazır BKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işini kolaylaştırmaktadır.

BKİ 24,9 kg/m²'nin altında iken belirgin kardiyovasküler riskoluşturmazken, özellikle 29,9 kg/m²'nin üzerine çıktığında cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (11). BKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağdağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda BKİ kullanılmamalıdır (12).

c) Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması Tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın ilişkili olaninsülin direncine yol açmaktadır. Abdominal yağ dokusundan kana sürekli serbest yağ asitleri verilmesi ile insülin direnci gelişmekte, sonuç olarak dislipidemi ve hiperglisemiye neden olabilmektedir. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk dahadüşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin

değerlendirmesinde BKO önemlidir. Net bir fikir birliği olmamakla birlikte erkeklerde 0,9 – 1,0, kadınlarda 0,8 – 0,9 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. BKO özellikle genel obezitesi olan kişilerde oran normal olacağından günümüzde çok kullanılmamaktadır. Bunun yerine bel çevresinin tek başına ölçümü yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (13-15). Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm ve üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005'de bu rakamları 94 ve 80 cm'ye çekmiştir (13,16).

Tablo-1: Obezitenin BKİ(beden kitle indeksi) ,bel çevresi ve hastalık riskine göre sınıflandırılması (17)

	BKİ (kg/m ²) (beden kitle indeksi)	Obezite Sınıfı	Bel çevresine göre hastalık riski	
			Erkek ≥94 cm	Erkek ≥102 cm
			Kadın ≥80 cm	Kadın ≥88 cm
Düşük kilolu	<18,5		-	-
Normal	18,5-24,9		-	-
Fazla kilolu	25,0-29,9		Artmış	Yüksek
Obezite	30,0-34,9	I	Yüksek	Çok yüksek
	35,0-39,9	II	Çok yüksek	Çok yüksek
Morbid obezite	≥40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

Obezitenin Tipleri

Çocukluk çağında başlayan ve yağ hücrelerinin sayısının artması ile karakterize olan hiperplastik tip ile erişkin çağda başlayan ve yağ hücrelerinde hipertrofinin belirgin olduğu hipertrofik tip olmak üzere iki obezite tipi vardır. Hiperplastik tipte tedaviye cevap daha düşük görülmekte, hipertrofik tipte ise riskler daha fazla olmaktadır ancak tedaviye cevabı daha iyi olmaktadır (18).

Obezite ayrıca vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre de değerlendirilmiştir. Buna göre; yağ karında ve göğüste birikmiş ise erkek tipiye da android tip obezite adını alır. Yağ, kalça ve uylukta toplanmış ise jinekoid tip obezite adını alır (18).

Obezite Epidemiyolojisi

Obezite, hemen hemen bütün toplumlarda çok yaygın görülen birsağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır (19,20). Dünya genelinde obezite prevalansı artmakta ve daha çok kadınları etkilemektedir. Obezite ile ilgili çalışmaların çoğunda obezite ile eğitim durumu veya sosyoekonomik durum arasında tersine korelasyonun varlığı gösterilmiştir (21).

Obezitenin global prevalansı %8,2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da %5 olan prevalans, Samoa'da %75'e ulaşmaktadır (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi (National Health and Nutrition Examination: NHANES) incelemesinde yaşa göre düzeltilmiş obezite prevalansının, 1988-94 yılları arasında %22,9 iken, 1999-2000 yıllarında %30,5'e yükseldiği saptanmıştır (23,24). 1995'te dünyada 200 milyon obez erişkin varken, 2000 yılında bu sayı 300 milyona ulaşmıştır (25). Yapılan bir çalışmada 2025 yılında obezite prevalansının yaklaşık olarak %50 olacağı tahmin edilmektedir (23).

Ortalama BKİ global olarak artmaktadır. 2013 verilerine göre dünyada erkeklerin %36,9'u ve kadınların %38'inde BKİ 25 kg/m^2 'nin üzerinde saptanmıştır. Yine 2013'te dünyada obezite sıklığı incelendiğinde, obezite oranları (BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) Belçika'da erkeklerde %20 kadınlarda %21,7, İngiltere'de erkek ve kadınlarda %25, Meksika'da erkeklerde %21 ve

kadınlarda %33, Güney Afrikada'da erkeklerde %13,5 kadınlarda %42, Pakistan'da erkek ve kadınlarda %14 olarak saptanmıştır (26,27).

Avrupa'da obezite prevalansı konusunda yapılan en kapsamlı araştırmalardan biri 1989 yılında yayınlanan World Health Organization (WHO) Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases (MONICA) çalışmasıdır. Buna göre Avrupa'da obezite prevalansı kadınlarda %22, erkeklerde %15 olarak bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe bu oranlar daha da artmaktadır (28). Türkiye'de obezite prevalansı özellikle kadınlarda oldukça yüksektir. Ülkemizde 1998 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığı'nın gerçekleştirdiği 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında kadınlarda %29,9, erkeklerde %12,9, genelde ise %22,3 oranında obezite prevalansı saptanmıştır (29). TURDEP'den 12 yıl sonra 2010 yılında tekrarlanan ve 26.499 kişinin tarandığı TURDEP II çalışmasında obezite prevalansı genelde %32 olarak saptanmıştır (30). TURDEP, TURDEP II ile karşılaştırıldığında Türkiye'de 12 yılda obezite artışı kadınlarda %34, erkeklerde %107 olarak saptanmıştır (30).

TEKHARF çalışmasında Onat ve arkadaşları 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21,1 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada bel çevresi >102cm olan erkeklerin oranı %17, >88 cm olan kadınların oranı ise %56 olarak bildirilmiştir (31).

Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncüde katta arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. Obezite prevalansı kırsal kesimde %19,6 iken, kentsel yerleşimde %23,8 olarak saptanmıştır. Diğer bölgeler ile karşılaştırıldığında doğu illerinde obezite oranı daha düşük bulunmuştur (31).

Ülkemizde yapılan ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması'nda (TOHTA) ise BKİ'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36,1, erkeklerde %21,6 ve genelde %25,2 olarak bulunmuştur (32).

WHO 2005 raporunda, tüm bölgeler içinde ortalama BKİ değerleri açısından en yüksek ortalama yaklaşık 26,5 kg/m² ile Avrupa bölgesine aittir. Bölgenin farklı ülkelerinden gelen son verilere göre, yetişkin erkeklerde obezite prevalansı %20'ye, yetişkin kadınlarda ise %30'a kadar çıkmıştır. Ne yazık ki, obez yetişkin kadınlarda uluslararası düzeyde en yüksek prevalans Türkiye'den (yaklaşık %30) bildirilmiştir. Ayrıca, obez yetişkin erkeklerde prevalans Türkiye'de yaklaşık %13 ile birçok ülkeden fazladır.

Obezitede Risk Faktörleri

Obezite nedenleri genel anlamda fazla yeme, fiziksel hareket azlığı, psikolojik bozukluklar ve genetik-metabolik ve hormonal bozukluklar olarak bilinmektedir. Daha az hareketli yaşam, sanayileşmiş toplumda yaşama, evlilik, kadınlarda doğum sayısı, alkol tüketimindeki artış ve genetik etmenler obezite nedenleri olarak sayılabilir. Yaş ilerledikçe metabolizma hızı azalacağından kilo vermek zorlaşmaktadır. Toplum olarak beslenme tarzının özellikleri de obezite için belirleyici olmaktadır (33).

Ayaküstü (fast-food), hızlı yenen sağlıksız besinlerle karbonhidrattan ve rafine şekerden zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme şekli obeziteye yol açan önemli faktörlerden birisidir. Ayrıca ileri teknolojik araçların (cep telefonu, televizyon, bilgisayar, ev sineması vb.) kullanımının yaygınlaşması obezitenin artmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (17). Yaşam tarzı dışındaki obezite nedenleri Tablo-2'de gösterilmiştir (34).

Tablo-2: Obezite Etyolojisi

Primer Nedenler	Sekonder Nedenler
<p>Genetik hastalıklar</p> <p><u>Monogenik bozukluklar</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Melanokortin-4 reseptör mutasyonu○ Leptin eksikliği○ Proopiomelanokortin eksikliği <p><u>Sendromlar</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Prader-Willi○ Bardet-Biedl○ Cohen○ Alström○ Froehlich	<p><u>Nörolojik</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Kafa travması○ Kafa tümörü○ Kranial radyasyon○ Hipotalamik obezite <p><u>Endokrinolojik</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Hipotiroidizm○ Cushing sendromu○ Growth hormon eksikliği○ Pseudohipoparatiroidizm <p><u>Psikiyatrik</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Depresyon○ Yeme bozuklukları <p><u>İlaç ilişkili</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Trisiklik antidepresanlar○ Oral kontraseptifler○ Antipsikotikler○ Antikonvülsanlar○ Glukokortikoidler○ Sülfonilüreler○ Glitazonlar○ Beta-blokerler

Obezite ile İlişkili Durumlar ve Komplikasyonlar

Obezitenin istatistiksel olarak yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir. Obezite Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ölüm nedenleri arasında sigara kullanımına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Obez olgularda ölümün en önemli iki nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve kanserdir. Obeziteye eşlikeden diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca kardiyovasküler hastalık aracılığı ile erken ölüme neden olabilmektedir (35). Obezite ile ilişkili komorbiditeler ve komplikasyonlar Tablo-3'te gösterilmiştir (36).



Tablo-3: Obezite ile ilişkili komorbiditeler ve komplikasyonlar

Metabolik	Gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none">• Tip 2 diyabet• İnsülin direnci• Dislipidemi• Metabolik Sendrom• Hiperürisemi ve gut• Düşük dereceli inflamasyon	<ul style="list-style-type: none">• Kolelitiazis• Nonalkolik yağlı karaciğer• Nonalkolik steatohepatit• Gastroözefajial reflü• Herni
Kardiyovasküler	Genitoüriner ve Reprodüktif
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Koroner arter hastalığı• Miyokard infarktüsü• Konjestif kalp yetersizliği• Serebrovasküler olay• Venöz tromboembolizm	<ul style="list-style-type: none">• Üriner inkontinans• Menstruel düzensizlik• İnfertilite• Hirsutizm• Polikistik over sendromu• Düşük• Gestasyonel diyabet• Hipertansiyon• Preeklampsi• Makrozomi• Fetal distress• Konjenital malformasyon• Distoni
Respiratuvar	Psikolojik
<ul style="list-style-type: none">• Astım• Hipoksemi• Uyku apne sendromu• Obezite hipoventilasyonsendromu	<ul style="list-style-type: none">• Özgüven eksikliği• Anksiyete ve depresyon• Damgalanma• Toplumsal kabullenme ve iş veriminde azalma
Malignite	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Özefagus, ince bağırsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, renal maligniteler• Multiple myelom, lenfoma• Kadınlarda: endometrium, serviks, over, meme(menapoz sonrası)• Erkeklerde: prostat	<ul style="list-style-type: none">• İdiopatik intrakranial hipertansiyon• Proteinüri• Nefrotik sendrom• Cilt enfeksiyonları• Lenfödem• Anestezi komplikasyonları• Periodontal hastalık
Osteoartritis	
<ul style="list-style-type: none">• Diz ve diğer vücut ağırlığını taşıyan eklemlerde	

Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde amaç, obeziteye ilişkin morbidite ve mortaliterisklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının 6 aylık dönemde %10 azalması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır. Oluştuktansonra tam olarak iyileşme enderdir, verilen kilonun hızla geri alınması sıklıkla görülmektedir. Kilo veren kişilerin ancak %5'i ulaştıkları kiloyu koruyabilmekte, büyük bir çoğunluğu ise tekrar kilo almaktadır (17).

1) Yaşam Tarzı Değişiklikleri

a) Beslenme Tedavisi Yaklaşımları

Tıbbi beslenme tedavisi obezite tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Dengeli beslenme bir ömür boyu sürmeli veyahastanın sosyoekonomik koşulları ve yaşam biçimine uygun, sürekli uygulanabilir nitelikte, harcanandan daha az kalorige, çok öğüne bölünmüş, lif içeriği yüksek, yeterli protein ve vitamin içeren, değişimeuygun dengeli ve ucuz olmalıdır. Günlük gereksinim erkeklerde 30-35 kcal/kg/gün, kadınlarda 25-30 kcal/kg/gün olarak hesaplanmalıdır. Günlük kalori tüketiminin 500-1000 kalori eksiği olarak verilir (37). Buradaki hedef Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün (National Heart, Lung and Blood Institute) tavsiyelerine göre 6 ayda kilonun %10 kadar verilmesidir. Total kaloriginin %10'undan azı poliansatüre, %20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kaloriginin %50-60'ını, proteinlerise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır (38).

b) Egzersiz

Diyetle birlikte yapılan egzersiz, vücut kas kitlesinin korunması, yağ dokusunda kayıpları artırması ve bazal metabolikhızın azalmasını engellemesi nedeniyle önemlidir. Yağ dokusunda kayıp sağlamak için egzersiz programının en az 2 ay süreyle kesintisiz uygulanması gereklidir. Egzersizin günde en az 20 dakikasüreyle, haftada 3-5 defa yapılması önerilmektedir. Ağırlık kaybının kalıcılığını sağlamak için egzersiz yaşam

boyu sürdürülmelidir (39). Kilo alımının engellenmesi için de düzenli olarak her gün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir (38).

c) Davranış Değişikliği ve Psikolojik Destek

Davranış değişikliği programı kendini izleme, uyarıların kontrolü, kendini ödüllendirme tekniği olmak üzere üç bileşeni içermektedir. Yeme isteğini ortadan kaldırma davranışı, yemeği geciktirme ve yenenlerin miktarını azaltma davranışı, yediklerini azaltma ve öğün geçiştirmede uzlaşma ve yaşam biçimine ilişkin davranış değişikliği kazandırma olmak üzere alt başlıkları içermektedir. Davranış tedavisi onar kişilik gruplar halinde haftada 1-2 saat ve 12-20 hafta süreli uygulanması önerilmektedir. Davranış tedavisinde hedef gıda alımının azaltılması ve fizik aktivitenin artırılmasıdır (39).

2) Farmakolojik Tedavi

Vücut ağırlığının azaltılmasına yönelik pek çok girişim bulunmasına rağmen kilo kaybı sağlamanın ve kaybedilen kiloyu korumanın zorluğu; hem hekimlerin hem de hastaların farmakoterapiye büyük ilgi duymasına yol açmış ve obezitenin ilaçla tedavisi önemli bir sağlık konusu haline gelmiştir. BKİ ≥ 30 kg/m² olup diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular, BKİ 27-29,9 kg/m² düzeyinde olup komorbiditeleri (Tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi) olan hastalar, BKİ 25 - 29,9 kg/m² arasında olup bel çevresi; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm veya üzerinde olan kişilerde farmakolojik tedavi endikasyonu mevcuttur (17).

Obezite tedavisinde kullanılan ana ilaç grupları besin alımını azaltan santral etkili ilaçlar, periferik olarak gıda emilimi bozan ilaçlar ve enerji harcanmasını arttıran ilaçlar olarak gruplandırılabilirler (17).

Avrupa'da obezite farmakoterapisinde kullanılan FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) onayı alan ve 2015 itibarıyla kullanımda olan ilaçlar etki mekanizmaları, dozları, kullanım önerileri, yan etkileri ve kontrendikasyonları ile Tablo-4'te gösterilmiştir (36).

Türkiye'de orlistat, fentermin, dietilpropiyon, fentermine/topiramate ve lorcaserin kullanımda olan ilaçlardır (17).

Liraglutid günde bir kez s.c uygulanan uzun etkililik glukagon benzeri peptid (Glucagon like peptide: GLP)-1 analogudur. Avrupa ve Amerika'da 2010 yılından beri kullanılmaktadır. Türkiye'de ise henüz geri ödeme kapsamında olmamakla birlikte, kullanım onayı vardır. Liraglutid'in nondiyabetiklerde de obezite tedavisi için kullanımına ilişkin kanıta dayalı çalışmalarına dayanarak, 3 mg'lık formu geliştirilmiş ve obezite tedavisinde kullanım onayı almıştır (17).



Tablo-4: Obezitede kullanılan farmakoterapi ajanları

İlaç	Onay	Mekanizma	Doz	Yanıt Değerlendirme	Uyarılar	Kontraendikasyonlar	Yan etkiler
Orlistat	FDA&EMA	Pankreatik ve gastrik lipaz inhibitörü	Günde 3 kez 120 mg 60 mg	Yılda %2,9-3,4	Hepatit, karaciğer yetmezliği(nadir) Beraberinde multivitamin takviyesi önerilir	Gebelik, emzirme,kronik malabsorpsiyon, kolestaz	Yağda çözünen vitaminlerde eksiklik, steatore, fekal inkontinans
Lorcaserin	FDA	5-HT2c reseptör agonisti	Günde 2 kez 10 mg	Yılda %3,6 12 hafta kullanımda kilo kaybı <%5 ise ilacı kes	Serotonin sendromu,kognitif bozukluk,depresyon, valvulopati,hipoglisemi,priapizm	Gebelik, emzirme SSRI, SNRI ve MAO inhibitörleri ile kullanımda dikkat!	Baş ağrısı,bulantı,ağız kuruluğu,baş dönmesi,yorgunluk, konstipasyon
Phentermine/ topiramet	FDA	Noradrenalin salınımı(P) GABA modülasyonu	Başlangıç:3,75/23 mg her gün Önerilen:7,5/46 mg günlük Yüksek:15/92 mg günlük	Yıllık %6,6 (önerilen dozda) Yıllık %8,6 (yüksek doz) 12 haftada kilo kaybı <%5 ise ilacı kes	Fetal toksisite, akut myopi, kognitif bozukluk,metabolik asidoz, hipoglisemi	Gebelik,emzirme,glokom, hipertiroidizm,MAO inhibitörleri ile dikkatli kullanılmalı	İnsomnia,ağız kuruluğu, konstipasyon,parestezi, baş dönmesi, tat almada bozukluk
Bupropion/ naltrekson	FDA&EMA	Dopamin/Noradrenalin reuptake inhibitörü(B) Opioid antagonisti(N)	8/90 mg tb Günde 2 tb	Yılda %4,8 12 hafta kullanımda kilo kaybı <%5 ise ilacı kes	Fetal toksisite, nöbet riskinde artış, glokom, hepatotoksisite	Kontrolsüz hipertansiyon,nöbet, a. nervosa/bulimia, ilaç ya da alkol bağımlılığı, MAO inhibitörleri ile dikkatli kullanılması	Bulantı,konstipasyon, baş ağrısı,kusma,baş dönmesi
Liraglutid	FDA&EMA	GLP-1 agonisti	Günlük 3 mg sc	Yılda 5,8 kg 14 hafta kullanımda kilo kaybı <%4 ise ilacı kes	Akut pankreatit, akut kolesistit	Meduller tiroid kanser öyküsü, MEN tip2 sendromu öyküsü	Bulantı,kusma, pankreatit

FDA: Food and Drug Administration EMA: European Medicines Agency GABA:Gamma-aminobütirik asit GLP: Glucagon like peptide 5HT2c:5-Hidroksitriptamin 2c

3) Cerrahi Tedavi

Cerrahi dışı yöntemlerle kilo kaybı sağlansa da 24 ay gibi kısa sürede hastaların %66'sı tekrar şişmanlar. Sürdürülebilir kilo kaybı yalnızca bariyatrik cerrahi ile sağlanır. Bariyatrik cerrahi fazla kilolarda %50'den fazla azalma sağlar (40). Bariyatrik cerrahi için gerekli şartları ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) 1991 yılındaki konsensus kararlarında belirlenmiştir ve halen geçerliliğini korumaktadır (41). Ek hastalıklar nedeniyle erken ölümlere neden olması ve epidemik hale gelmesiyle morbid obezite tedavisinde cerrahi seçenek öne çıkmıştır (42).

Bariyatrik cerrahi endikasyonları

- BKİ>40 kg/m²veya BKİ>35 kg/m²birlikte ek hastalık (tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi) olması
- Cerrahi dışı tedavilerin başarısız olması
- Ameliyat riskinin kabul edilir olması
- Psikiyatrik olarak stabil, alkol ve ilaç bağımlılığının olmaması
- Hastanın iyi motivasyonlu, ameliyatı ve sekellerini biliyor olması
- Cerrahinin getireceği yaşamı engelleyecek medikal problemlerin olmaması
- Kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması
- Aile ve sosyal çevre desteğinin tam olması

Mevcut endikasyonlar göz önüne alındığında cerrahi prosedürler, cerrahi konusunda deneyimli cerrah, anestezi uzmanı, psikiyatrist, psikolog, diyetisyen ve yardımcı sağlık ekibinin olduğu merkezlerde yapılmalıdır (43).

CERRAHİ PROSEDÜRLER

Morbid obezite ameliyatları teknik olarak sadece gıda alımını kısıtlayan ameliyatlar (restriktif), malabsorpsiyon yapan ameliyatlar, hem malabsorpsiyon hem de gıda alımını kısıtlayan (restriktif) ameliyatlar olarak 3 grupta toplanabilir (44).

1. Restriktif yöntemler

a) Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB)

ABD'de LAGB'nin FDA onayı 2001 yılından beri mevcuttur (45). Bu yöntem, tamamen kısıtlayıcı etkisiyle gıda alımını azaltarak zayıflamayı gerçekleştirir. Özefagogastrik bileşkenin 3 cm altından mide etrafına şişirilebilir silikon band sarılarak proksimalde 25-30 cm'lik rezervuar oluşturulur. Bandın diğer ucunda cilt altına yerleştirilen bir port vardır (Şekil 1). Silikon band floroskopi eşliğinde serum ile doldurularak boşaltılarak mide açıklığının kalibresi değiştirilebilir. Band başlangıçta tamamen söndürülmüş halde konulur. Bu yöntemde haftada 0,5 kg kayıp idealdir (46). Hastalar ameliyattan sonraki 7-8 yılda fazla kilolarının %58-60'ını kaybeder. Emilim bozucu tekniklere göre komplikasyon ve ölüm oranı daha azdır (47). Reoperasyon oranının yüksek olması en önemli dezavantajı olsa da bu teknik ABD'de hala popülerdir (48).

b) Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG)

Sleeve gastrektomi (SG) ilk olarak duodenal switch (DS) ameliyatının restriktif bileşeni olarak uygulanmaya başlanmıştır. Süperobez ve DS'in riskli olduğu hastalarda yalnızca SG ile erken dönemde yeterli oranda kilo verilir (49).

Bu yöntem yüksek riskli ve uzun süreli prosedürleri tolere edemeyecek hastalarda risk azaltıcı bir yöntem olarak pratik uygulamaya girmiştir (50). LSG cerrahlar ve hastalar için popüleritesi yüksek, uygulama sıklığı artan güvenli ve etkin primer bir bariyatrik cerrahi yöntem haline gelmiştir (40). Bariyatrik cerrahi işlemlerinin %5'ini LSG oluşturmakta ve hasta sayısı hızla artmaktadır (51). Bu yöntemle dar tübüler bir mide oluşturulur (Şekil-2). Büyük kurvatura pilorun 2-3 cm proksimalinden His açısına kadar serbestleştirildikten sonra mide rezeksiyonu gerçekleştirilir.

Antrumda 4,5 mm (kalın), diğer mide kısımlarında ise 3,8 mm (orta) doku stapleri kullanılır. Geniş fundus poşu bırakmamak için his açısı görünecek şekilde posterior diseksiyon çok iyi yapılmalıdır. Midenin lateral traksiyonu iyi olmaz ise spiral şekilli rezeksiyon hattı oluşabilir. Kaçak riskini azaltmak için son stapleri ateşlemeden önce stapler kartuşunun sol kenarında 1 cm'lik mide serozası görülmelidir. Muhtemel bir kaçak durumunda potansiyel bir bariyer oluşturma amacıyla sütür hattına omentum dikilir. Omentum veya gastrokolik yağın dikilmesiyle sleeve tüpü sabitlenerek insisura angularisten midenin bükülmesi de önlenmiş olur. LSG'nin; kısıtlayıcı olması, ghrelin azalması ve gıdanın distale hızlı geçmesi ile PYY ve GLP-1 hormonlarının artması ile zayıflatma etkisi oluşturduğu düşünülmektedir (52,53). LSG; süperobezler ve BKİ<50 kg/m² olup bu yöntemi isteyen hastalarda tercih edilir. Bu yöntemin uygulandığı 2500 hastanın (ortalama BKİ:51.2 kg/m²) sistemik incelemesinde ortalama fazla kilo kaybı %55, komplikasyon oranı %8 ve mortalite %0,19 bildirilmiştir (54). LSG'de diyabet remisyonu %66,2 olarak bildirilirken, hastaların %15'ine daha sonra yeni bir bariyatrik girişim gerekebilir (50,55). LSG, morbid obezite tedavisinde tek başına veya diğer yöntemlerle birlikte çok sık tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (47).

c) Vertikal band gastroplasti (VBG)

Pür restriktif bir ameliyattır. Midenin üst kısmına vertikal stapler uygulanır. Alt uç, meç veya band ile sarılır (Şekil 3). Bu sayede, küçük kurvatur tarafında gıdanın depolanacağı ufak poş yaratılmış olur. Kilo kaybı miktarını, poşun boyutu ve stomanın çapı belirler. Bu yöntem günümüzde nadiren uygulanmaktadır (17).

2. Malabsorptif yöntemler

a) Duedonal switch (DS)

Bu ameliyat, pilor koruyuculu vertikal subtotal gastrektomi, biliopankreatik bypass ve duodenal switch işlemini kapsar. Pilonun 4 cm distalinden kesilen duodenum ile distal ileum arasında anastomoz yapılır (duodenal switch). Ortak kanal 100 cm, enterik bacak 150 cm olacak şekilde biliopankreatik bacak ile distal ileum arasında intestinal devamlılık sağlanır.

Enterik bacağıın uzun, ortak kanalın kısa ve ileumda olması malabsorbsiyona yol açar (17).

b) Jejunioleal bypass (JİB)

İlk kez 1969 yılında yapılmış tarihi önemi olan ameliyattır. Treitz ligamanı yakınından jejunum kesilir ve ileoçekal valv yakınlarına ileum ile anastomoz yapılır (Şekil-4). İnce barsağın büyük kısmı devre dışı bırakıldığı için komplikasyon oranı çok yüksektir. Revizyon ameliyatlarına ihtiyaç olmaktadır. Günümüzde uygulanmamaktadır (17).

3. Restriktif ve malabsorptif kombine yöntemler

a) Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB)

En sık uygulanan hacim kısıtlayıcı (restriktif) yöntemdir. Uzun süreli kalıcı kilo kaybı sağlaması, morbidite ve mortalitesinin kabul edilebilir olması nedeniyle laparoskopik RYGB morbid obezitenin cerrahi tedavisinde altın standart olarak gösterilmektedir. Bu yöntemde mide hacminin %90'ı küçültülürken, duodenum bypass edilerek malabsorbsiyon sağlanır (56).

Bu teknikte ana işlem proksimalde mideden tamamen ayrı küçük hacimde (<20 mL) bir mide poşu oluşturmaktır (Şekil 5). Gastrojejunostomi için Roux bacağı kolon ve mide önünden, kolon önü ve mide arkasından ya da kolon ve mide arkasından yukarıya çekilebilir. Biliopankreatik bacak uzunluğu Treitz ligamanından distale doğru 50 cm ve Roux bacağıının uzunluğu da 100-150 cm olarak hazırlanır. Mide lineer stapler ile özofagogastrik bileşkenin 3-5 cm distalinden küçük kurvaturaya dik olarak kesildikten sonra his açısına doğru kesme işlemi tamamlanarak poş oluşturulur (47).

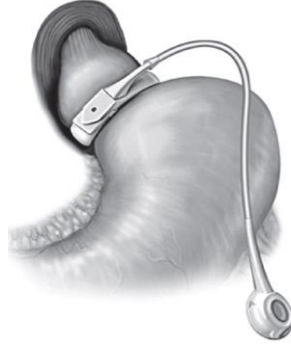
b) Biliopankreatik diversiyon (BPD)

Ameliyatın temel amacı; alınan besinlerle safra ve pankreas salgıların temasını en aza indirerek absorbe edilmeden atılmalarını sağlamaktır. Buna ek olarak, distal mide rezeksiyonu ile alınan gıda miktarı da azaltılır. Operasyonda parsiyel gastrektomi, uzun enterik bacaklı gastroileostomi ve kısa ortak kanal oluşturulur (Şekil-6). Diğer ameliyat yöntemlerinden daha zordur. Yağ, karbonhidrat ve protein malabsorbsiyonu,

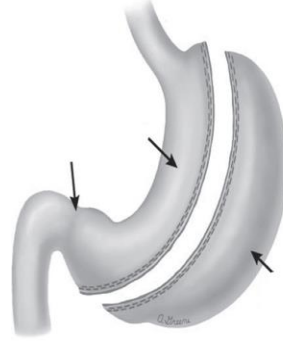
anemi, ishal, stomal ülserler sık karşılaşılan komplikasyonlardır. ABD'de bariyatrik operasyonların revizyonunda tercih edilir (17).

c) Biliopankreatik diversiyon/duedonal switch (BPD/DS)

Biliopankreatik diversiyonun bir varyantı ve primer malabsorbsiyon yöntemidir. Pilor koruyuculu parsiyel sleeve gastrektomi ve kısa ortak kanallı enterik bacak oluşturulan ameliyat tipidir (Şekil-7). Biliopankreatik diversiyondan farkı rezeke edilen mide miktarı ve pilorun korunmasıdır. Bu sayede ishalin ve stomal ülserin daha az oluşması sağlanmaktadır. Kilo kaybı, komorbiditede düzelme ve mortalite daha yüksektir. Yakın beslenme takibi ve desteği mutlak gerekir. ABD'de birkaç merkez dışında yapılmamaktadır (17).



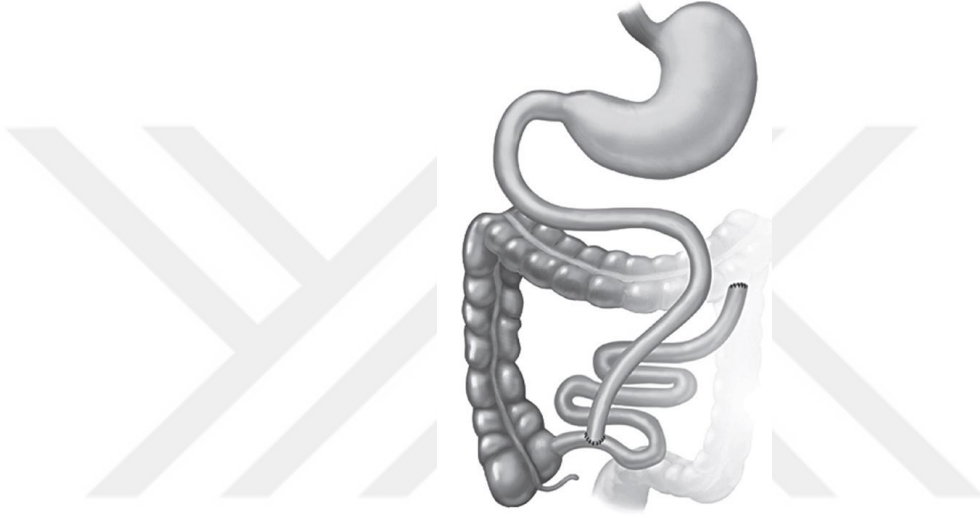
Şekil-1: Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band



Şekil-2: Laparoskopik sleeve gastrektomi



Şekil-3: Vertikal band gastroplasti



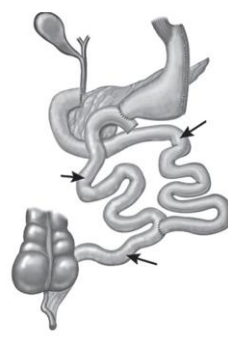
Şekil-4: Jejunioleal bypass



Şekil-5: Roux-en-Y gastrik bypass



Şekil-6: Biliopankreatik diversiyon



Şekil-7: Biliopankreatik diversiyon/duedonal switch

Sonuç olarak, morbid obez hastalarında uzun süreli kilo vermede bariyatrik cerrahinin en etkili yöntem olduğu kabul edilmektedir. Bariyatrik cerrahi; tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar ve hipertansiyonda düzelmeye sağlar. Bu olumlu etkiler kilo kaybının yanında endokrin değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Sonuç olarak da hastalarda ölüm oranı azalır. Tüm bu olumlu etkiler dikkatli hasta seçimiyle daha da artırılabilir. Günümüzde dört ana bariyatrik prosedür (LRYGB, LSG, LAGB ve BPD/DS) uygun maliyette minimal invaziv olarak güvenli ve etkili bir şekilde uygulanmaktadır (57).

Tablo-5: Obezite sınıflamasına göre hastaya sunulacak tedavi seçenekleri

BKİ (kg/m ²) (beden kitle indeksi)	Bel çevresi (cm)		Komorbiditeler
	Erkek<94	Erkek≥94	
	Kadın<80	Kadın≥80	
25 - 29,9	Y	Y	Y ± F
30 - 34,9	Y	Y ± F	Y ± F ± C**
35 - 39,9	Y ± F	Y ± F	Y ± F ± C
≥40	Y ± F ± C	Y ± F ± C	Y ± F ± C

Y:yaşam tarzı değişikliği, F:farmaolojik tedavi, C:cerrahi tedavi

** Tip 2 diyabetin eşlik ettiği hastalar

Obezite ve Diabetes Mellitus

En yaygın morbiditeye ve en büyük sağlık harcanmasına neden olan obezite ilişkili hastalık tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabetiklerin %80'inin obez olması, obezitenin diyabet için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Tip 2 diyabette ayrıca obeziteden bağımsız insülin direnci de mevcuttur. Ancak obezitenin eklenmesi ile insülin direncinin şiddeti artmaktadır (58). Obezitenin insülin direnci ve tip 2 diyabet ile olan ilişkisi kompleks bir mekanizma içerisindedir. Özellikle abdomende artmış yağ dokusundaki lipoliz ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin portal venede çoğalması karaciğerde glukoneogenez ve

glukoz üretimini artırır, glukojenolizi ve karaciğerde insülin kullanımını ise azaltır. Karaciğerden kana çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) salınımı artar. Artmış serbest yağ asitlerinin iskelet kasında glukoz alımını, glukoz oksidasyonunu ve glikojen sentezini azalttığı, diğer taraftan pankreas β hücresinde glukoz insülin yanıtını körelterek insülin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Serbest yağ asidi oksidasyonu ile oluşan asetil CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe eder ve glukoz kullanımını azaltır. Diğer taraftan adipoz dokudan sekrete edilen bir sitokin olan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) sekresyonunda artış, insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eder ve glukoz taşıyıcı protein GLUT-4'ün ekspresyonunu azaltır. Bu değişikliklerin toplam sonucu gelişen insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperglisemidir (58-61). Obezite, DM için en önemli risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kilo verilmesi ile diyabetin önlenebileceği veya geciktirilebileceği ortaya konmuştur (62). Bu çalışmaların sonucunda ADA ve National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) diyabet gelişiminin önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybının sağlanmasını önermektedirler (63). Araştırmalar göstermektedir ki; obezitenin diyabete yol açmasında obezitenin şiddeti kadar yağın dağılımı, obezitenin süresi, sonradan alınan kilolar da önem taşımaktadır. Alınan her 1 kg tip 2 diyabet riskini %4,5 oranında artırır (64). Relatif diyabet riski, 30–55 yaş arası kadınlarda BKİ=30 kg/m² iken %20 civarında olup BKİ \geq 35 olan kadınlarda bu risk %80'lere çıkmaktadır (65).

Diabetes Mellitus

Tanım

DM insülin eksikliğinden, insülin etkisine yanıtın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (66).

Diyabetik hastaların çoğu etyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Tip 1 diyabet otoimmün (%80-90) veya bilinmeyen (%10-20) bir nedenle pankreas beta hücrelerindeki yıkım sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. Tip 2

diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (66). Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir.

Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir. Hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 civarında iken, Avustralya'daki Aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerinde %20-45 arasında bulunabilmektedir (67). Değişik toplumlardaki bu farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

ABD'de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) %5,1'inin diyabetik olduğu bulunmuştur (68). Yeni saptanan diyabetiklerle birlikte total prevalans %7,8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir (69).

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP-I) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6,7 olarak bildirilmiştir (29). Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilde 540 merkezde TURDEP-II çalışması yapılmıştır. Çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilen 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile bitirilmiştir. TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı saptanmıştır. TURDEP-I'in aksine kentsel diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre

kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark bulunmamıştır (30).

Tanı Kriterleri

- Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında, rastgele plazma glukozunun 200 mg/dL ve üstünde olması,
- Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dL ve üzerinde olması,
- Standart 75 gram glukoz ile yapılan OGTT sonrası, 2. saat değerinin 200mg/dL ve üzerinde olması,
- HbA1c'nin %6,5 ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi biri ile konulabilir (70).

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veyainsülin salgılanmasında bozulmaya neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır. İnsüline bağımlı DM ve insülinde bağımsız DM olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen sınıflama, hastalığın hem patogenezinin göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize edilmiştir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılması zaman içinde kavram karmaşasına yol açmıştır. Bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezinin ait bilgilerin artması ile Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association: ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması Tablo-6'da özetlenmiştir.

Etyopatogenez

Tip 2 diyabet patogenezinde β hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (71,72). Tip 2 diyabette β hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin

direnci olmasında yaş, etnik farklılık ve obezitenin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir.

Tablo-6: American Diabetes Association Etiyoloji Ağırlıklı Sınıflama (70).

-
- I. Tip 1 diyabet [beta (β) hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği]**
- İmmünolojik
 - İdiopatik
- II. Tip 2 diyabet (rölatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salınımdefekti ile birlikte insülin direnci)**
- III. Diğer spesifik diyabet tipleri**
- β hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize (monogenik diyabet formları)
 - İnsülin etkisinde genetik defekt
 - Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - Endokrinopatiler
 - İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler
 - Enfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus vb.)
 - İmmunolojik diyabetin az izlenen formları(antiinsülin antikorları, Stiffman sendromu)
 - Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar(Down sendromu, Turner sendromu vb)
- IV. Gestasyonel diabetesmellitus**
-

Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 diyabetin çoğu formları genetik ile ilişkilidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (73). Açlık glukoz düzeyi 80 mg/L'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5

kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise β hücresi daha fazla insülin salgılayamaz.

Sonuçta, açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur (71).

Diyabet Komplikasyonları

Diyabetik hastaların doku ve organlarında biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişiklikler komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (74). Diyabetin komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Diyabetin akut döneminde oluşan metabolik komplikasyonları, yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilirken, kronik komplikasyonları etkilenen sisteme göre değişmektedir (75).

Diyabetin akut (metabolik) komplikasyonları arasında diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, laktik asidoz ve hipoglisemi yer almaktadır (74). Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar da kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı makrovasküler komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatiyi kapsamaktadır (76,77).

Son çalışmalar, diyabetik hastalarda etkin glukoz kontrolü ile mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir. Diyabetin tüm komplikasyonlarını önlemek için erken ve etkin tedavi yaklaşımlarıyla glisemik kontrol sağlanmalıdır (78).

Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisinde hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerine göre antihiperglisemik ajanlar ve insülin kullanılmaktadır. Antihiperglisemik ajanlar başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), alfa glukozidaz inhibitörleri ve insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar olmak üzere dört ana grup altında sınıflanmaktadır.

1) İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar: Bu grupta pankreas β hücrelerinden insülin salınımını arttıran sülfonilüreler (SU) ile etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinidler yer alır.

a) Sülfonilüreler: β hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını arttırarak etki gösterirler. Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, hemoglobin HbA1c'de ise %1-2 düşme sağlarlar. En belirgin yan etkileri hipoglisemidir. Diğer sık görülen yan etki ise ortalama 2-5 kg civarında kilo alımıdır.

b) Glinidler:Pankreas β hücrelerinde SU'ler ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun 1. fazını arttırarak etkilerini gösterirler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır. HbA1c'de ortalama % 1-1,5 arasında düşüş sağlarlar. En önemli yan etkileri hipoglisemidir, fakat bu etki SU'lerde olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise SU'lerden biraz daha az olmakla birlikte benzer bulunmuştur (79).

2) İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar:Bu grupta biguanid ve tiazolidinedionlar olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, tiazolidinedionlar ise daha fazla yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler (80).

a) Tiazolidinedionlar (Glitazonlar): Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ (PPAR- γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, HbA1c'yi %0,5-1,4 düzeyinde düşürürler. Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir (81).

b) Biguanidler: Bunlardan metformin dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanılan tek biguaniddir. Metforminin esas olarak tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki

gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama HbA1c düzeyini ise %1,5-2 oranında düşürmektedir (82). Diyabetli hastalarda metformin kullanımı, sulfonilüre ve insülin kullanımının aksine kilo kaybına yol açmaktadır. Obezite ve metabolik sendromu olan hastalarda metforminin plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Metformin bir antiobezite ilacı olarak kabul edilmemekle birlikte obez yada fazla kilolu prediyabetik olgularda ve polikistik over sendromu (PKOS) bulunan kadınlarda metformin kullanımının diyabet gelişiminin önlenmesi açısından yararlı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (83,84).

3) Alfa Glukozidaz İnhibitörleri: İnce barsakta α -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye’de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında alınırlar. Özellikle tokluk hiperglisemisinin kontrolünde etkilidirler ve HbA1c’de %0,5-0,7 azalma sağlarlar. Gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Hipoglisemi yapmazlar ve kilo üzerine etkileri nötrdür (85).

4) İncretin Bazlı İlaçlar: İncretinmimetik ilaçlar, incretin hormonları taklit ederek ya da incretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri yer almaktadır (86). Endojen GLP-1’in yarılanma ömrü DPP-4 enziminin neden olduğu yıkım nedeniyle oldukça kısadır (1-2 dk). Ülkemizde bulunan eksenatid ve liraglutid, DPP-4 etkisine dirençli, uzun etkili GLP-1 analoglarıdır. GLP-1 analogları enjeksiyon yoluyla uygulanan ajanlardır. GLP-1 analoglarının başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Kullanan hastalarda kilo kaybı gözlenmekle birlikte kilo kaybına nasıl yol açtıkları tam olarak açıklanamamıştır. DPP-4 inhibitörleri ise oral olarak kullanılan ajanlardır. Bu grup ajanlardan sitagliptin 100 mg/gün dozunda günde tek sefer, vildagliptin 50-100 mg günde 1-2 kez, saksagliptin

2,5-5 mg günde tek sefer olarak kullanılmaktadır. Genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır. Hipoglisemi etkileri bulunmamaktadır. Kilo üzerine nötr etkilidirler (87).

İnkretinler

İnkretinler, yemek sonrası dakikalar içerisinde enteroendokrin hücrelerden kana salgılanan bağırsak hormonlarıdır. Birçok fizyolojik rolleri olmasına karşın en önemlisi yemek sonrası pankreastan insülin salgılatmalarıdır. Bu insülin salgılatıcı etki 'inkretin etki' olarak bilinir. Oral glukoz alımı sonrası pankreastan insülin salınımının %50'si bu insülinotropik etkinin katkısıyla olur (88). La Barre, 1932 yılında üst gastrointestinal mukoza ekstresinin kan şekerini düşürdüğünü göstermiş ve bu manada inkretin kelimesini ilk defa kullanmıştır (89). 1964 ve 1967 yılları arasında insülin için radyoimmunoassaylerin geliştirilmesinin katkısıyla oral olarak verilen glukozun intravenöz olarak verilen glukozu göre daha fazla insülin salınımına neden olduğu gösterilmiş ve inkretin kavramı geliştirilmiştir (90-92). 1971 yılında John C.Brown gastrointestinal mukozadan izole ettiği peptidin aminoasid yapısını ortaya koymuş ve bu peptidin eksojen olarak verilmesiyle köpeklerde gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiğini göstermiş ve bu peptidin adını gastrik inhibitör peptid olarak koymuştur. Ancak daha sonra bu peptidin insülinotropik etkileri gösterilmiş ve peptidin adı glukoz-bağımlı insülinotropik peptit (GİP) olarak değiştirilmiştir (93). 1985'te Schmidtve arkadaşları tarafından bağırsakta üretilen ve insülinotropik olduğu gösterilen diğer bir peptid, GLP-1 (7-36) bulunmuştur (94). GLP-1 proglukagon geni tarafından kodlanır. Bu gen, glukagon ile %50 yapısal benzerliğe sahip iki tane peptid kodlar. Bunlar GLP-1 ve GLP-2 dir (95).

GLP-2'nin insülinotropik ve glukoz düşürücü etkisi yoktur; bu nedenle inkretin değildir (94). Bu iki peptid daha çok distal yerleşimli ancak tüm ince bağırsağa dağılmış halde bulunan L enteroendokrin hücrelerinden salgılanır. Proglukagon geninin transkripsiyon gösterdiği diğer dokular ise Langerhans adacığının alfa hücreleri, dildeki bazı tat hücreleri, beyin sapındaki bazı nöronlar ve hipotalamustur (96,97). Bununla birlikte periferik kandaki GLP-1'in büyük oranda kaynağı ince ve kalın bağırsaktaki L hücreleridir (97).

İnsülinotropik etkisinin yanında mide boşalmasını geciktirir (98), besin alımını azaltır (99), glukagon salınımını inhibe eder (100) ve endojen glukoz üretimini yavaşlatır. Tüm bu etkiler tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri düşmesine katkı sağlar. Ayrıca β hücrelerini apoptozdan koruduğu ve β -hücre transkripsiyon faktörü pankreatik duodenal homeobox-1protein (PDX-1) regülasyonu yaparak β hücre profilerasyonu sağladığı gösterilmiştir (101,102). GLP-1 tedavisi tip 2 diyabetik hastalarda kan şekerini normale getirir, β hücre fonksiyonlarını iyileştirir ve birinci faz insülin sekresyonunu düzeltir (103,104). Plazma GLP-1 seviyeleri oral glukoz alımından birkaç dakika sonra yükselir. Yemek sonrası GLP-1 sekresyonu, 5-15. dakikalar arasında erken faz ve 30-60. dakikalar arası geç faz olarak bilinen bifazik patern gösterir (105). Erken faz GLP-1 salınımının besinlerin üst gastrointestinal kanalda doğrudan L ve K/L hücreleriyle temasına, geç faz GLP-1 salınımının ise karbonhidratlar daha üst gastrointestinal kanalda emildiği için özellikle yağların distal L hücreleriyle temasına ve nöral faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Son verilere göre erken faz GLP-1 sekresyonunu şekerlerin, L ve K/L hücrelerindeki tat reseptörlerini uyararak yaptığı düşünülmektedir (106). L ve K hücreleri, luminal yüzeyindeki mikrovilluslar sayesinde besinlerle doğrudan temasa geçebilirler. Ayrıca enterik sinir sistemi ve vagus aracılığıyla santral sinir sistemi ile iletişim halinde ve basolateral membranında mikrovasküler yapı ile yakın ilişki içinde olan açık tip epitelyal bağırsak endokrin hücreleridir (97). Bu yapılanma, L hücrelerinden GLP-1, aynı zamanda K hücrelerinden GİP salınımının birçok besin çeşidi tarafından nöral ve endokrin sinyallerle uyarılmasını sağlar. GİP afferent vagusu uyarır; hemen arkasından efferent vagus GLP-1, enterik nöronlardan asetilkolin ve gastrin-releasingpeptid salınımına neden olur (107-109). GLP-1 salınımı ayrıca GABA ve kalsitonin ilişkili peptid gibi nörotransmitter ve peptidlerden de etkilenir. Yine leptin ve insülin, GLP-1 salınımını uyarır (110,111).

İnsanda GLP-1 birçok formda bulunabilir. Dolaşımdaki biyolojik olarak aktif major form (%80) COOH- amid formu ile sonlanan GLP-1 (7-36) amid formudur. Daha az oranda glisin ile sonlanan GLP-1 (7-37) tespit

edilebilir (112).Tipik olarak açlık durumunda periferik venden ölçülen GLP-1 5-10 pM civarındadır ve bu rakam yemekle beraber öğünün büyüklüğüne ve içeriğine göre de değişerek 2-3 kat artar (113). Her iki inkretin de DPP-4 diye adlandırılan enzim tarafından hızlıca yıkılır (114). GLP-1 in N-terminal iki aminoasidi histidin ve alanin DPP-4 tarafından hızlıca koparılır ve GLP-1 (9-36) peptidi oluşur. Bu peptid insülinotropik değildir. GLP-1 ayrıca membrana bağlı bir çinko metallopeptidaz olan nötral endopeptidaz 24.11 (NEP-24.11) tarafından da yıkılır. Bu enzim böbreklerde yüksek miktarda bulunur böylece GLP-1 metabolitleri böbrek aracılığıyla hızla temizlenir (115).

GLP-1 insülin sekresyonu dışında insülin biyosentezini, β hücre proliferasyonunu ve devamlılığını artırır, glukagon salgısını baskılar, periferik glukoz dağılımını ve insülin sensitivitesini artırır. Bu özellikleri nedeniyle DPP-4 enzimine dirençli GLP-1 analogları (eksenatid, liraglutid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanıma girmişlerdir (95).

Eksenatid

GLP-1, DPP-4 tarafından kısa sürede proteolize edilir ve dolayısıyla klinik etki için sürekli infüzyon ile uygulanması ya da yıkıma dirençli hale getirilmesi gerekir. Eksenatid, DPP-4 yıkım etkisine daha dirençli olan Glia Monster salyasından izole edilen bir GLP-1 reseptör agonistidir. Bu bileşik, günde iki defa deri altına enjeksiyon ile tip 2 diyabet hastalarına verildiğinde kan glukozu ve HbA1c seviyelerini düşürür. Eksenatid'in, glukagon süpresyonu ve gastrik boşalım üzerinde GLP-1 ile benzer etkileri olduğu görülmektedir. Klinik araştırmalarda, metformin ve/veya bir sülfonilüre almakta olan tip 2 diyabet hastalarının tedavilerine eksenatid eklenmesi HbA1c değerlerini %0,4-0,6 oranında düşürmüştür. Bu hastalar aynı zamanda 1,4-2,7 kg kadar kilo kaybetmiştir. 80 haftaya kadar süren bir çalışmada, HbA1c düşüşü devam etmiş ve ilave kilo kaybı olmuştur (yaklaşık 4,5 kg). Kilo üzerine olan olumlu etkileri nedeni ile özellikle obez ($BKİ \geq 30$ kg/m^2) olan hastalarda tercih edilmektedir. Obez hastalarda eksenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir. ABD'de 2005, Avrupa

Birliği lkelerinde 2006, ülkemizde ise 2009 yılından beri tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Başlıca yan etki, hastaların %40'ından fazla görülen mide bulantısıdır. Mide bulantısı doza bağlıdır ve zamanla azalır. Eksenatid, emniyet açısından 18 yaş altındaki obez tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır (116). Eksenatid klinik kullanıma girdikten sonra akut pankreatit riskinde artış bildirilmiştir. Bununla beraber diyabetin kendisinin de pankreatit riskini arttırması nedeniyle bu konu kesinlik kazanmamıştır. Ancak FDA'nın isteği ile 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda bir uyarı konulmuş ve eksenatid kullanan hastalarda akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacın derhal kesilmesi önerilmiştir. Eksenatid, iki sabit-doz kalemi ile uygulanır (5-10 mcg). Hastalara ilk ay 5 mcg'lık dozlu kalemle başlanılır ve ardından tolere ediliyorsa doz günde iki defa 10 mcg'a çıkarılır (87).

Biz alışmamızda, Uludağ Üniverstesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran, obezite cerrahisi uygulanmış ve cerrahi uygulanmamış ancak eksenatid tedavisi başlanmış obez diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında kilo, BKİ gibi antropometrik ölçümler, tansiyon arteriyel, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c, insülin kullanımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili, TSH, spot idrarda proteinüri ve glukozüri gibi klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişimleri araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurul'unun 29.12.2015 tarih ve 2015-22/5 numaralı onayı alındıktan sonra, 1 Ocak 2011-1 Aralık 2015 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran diyabetik morbid obez olgu dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uyan olgu dosyaları kabul edildi.

1. 18-75 yaş aralığında,
2. $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan tip 2 diyabetik hastalar,
3. Bariatrik cerrahi uygulanmasına endokrinoloji, genel cerrahi, psikiyatri, göğüs hastalıkları ve tıbbi beslenme uzmanlarının katıldığı konsey tarafından karar ve onay verilen, cerrahi uygulanmış ve postoperatif en az 6 ay tarafımızca takip edilmiş hastalar,
4. Oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayıp eksenatid tedavisi başlanmış ve en az 6 ay süre ile tedaviye devam edilmiş hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. <18 ve >75 yaş grubunda olanlar,
2. $BKİ < 40 \text{ kg/m}^2$ olan tip 2 diyabetik hastalar,
3. Eksenatid tedavisi başlanıp sonrasında çeşitli sebeplerle tedaviye devam edilmeyen ya da takipsiz olgular,
4. Bariatrik cerrahi sonrasında takibi bırakan hastalar.

Mevcut kriterlere sahip bariatrik cerrahi uygulanmış 25 hasta ve eksenatid tedavisi başlanmış 25 hastanın dosya verileri çalışmayadahil edildi. Bariatrik cerrahi grubunun tamamı laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) uygulanmış vakalardı.

Çalışmaya alınmaya uygun bulunan olgular için yaş, cinsiyet, antidiyabetik ilaç kullanımı, yandaş hastalıklar, boy, kilo, BKİ, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, üre, kreatin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein: LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein: HDL) kolesterol, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), tiroid stimulan hormon (TSH), spot idrarda glukoz ve protein parametreleri dosya kayıtlarından retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Çalışmamızda kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerin normal değer aralık ve birimleri Tablo-7'de gösterilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip verilerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayanların iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki bağımlı grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip veriler ortalama±standart sapma ile, normal dağılıma sahip olmayan veriler ise median (minimum-maksimum) ile verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, Fisher'in kesin Ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alındı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile verildi.

Tablo-7: Kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerinin birimleri ve normal değer aralıkları

PARAMETRELER	NORMAL ARALIK
BKİ (kg/m ²)	18,5-24,9
SKB (mmHg)	≤130
DKB (mmHg)	≤80
AKŞ (mg/dL)	70-100
TKŞ (mg/dL)	<140
HbA1c (%)	4-6
Üre (mg/dL)	20,9-43
Kreatinin (mg/dL)	0,56-0,85
AST (IU/L)	11-25
ALT (IU/L)	7-28
LDL (mg/dL)	60-100
HDL (mg/dL)	>50
TG (mg/dL)	40-150
TK (mg/dL)	130-200
TSH (µIU/L)	0,35-4,94

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

BULGULAR

Çalışmaya 25'i ekstenatid grubu, 25'i LSG grubu olmak üzere toplam 50 tip 2 diyabetik obez hasta dahil edildi. Ekstenatid grubunun 18'i (%72) kadın, 7'si erkek; LSG grubunun 17'si (%68) kadın, 8'i erkek idi. Ekstenatid grubunun yaş ortanca değeri 52 yıl (30-64), LSG grubunun ise 49 yıl (18-59) olarak saptandı. İki grup arasında yaş ($p=0,057$) ve cinsiyet ($p=1,000$) dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Kilo ve BKİ değerleri ekstenatid grubunda sırasıyla 118 kg (88-191) ve $41,8 \text{ kg/m}^2$ (40,1-78,6), LSG grubunda ise 133 kg (103-190) ve $47,6 \text{ kg/m}^2$ (40,4-78,1) olup, LSG grubunda ekstenatid grubunda göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,001$). Ekstenatid grubunda 6 (%24) kişi, LSG grubunda ise 10 (%40) kişi insülin kullanmakta olup, iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Kullanılan insülin dozu ekstenatid grubunda 134 (120-230) ünite/gün, LSG grubunda 76,5 (10-150) ünite/gün olup, ekstenatid grubunda anlamlı olarak ($p=0,003$) daha yüksek idi. Ekstenatid grubunda AKŞ ortanca değeri 167 mg/dL (102-374), LSG grubunda 133 mg/dL (92-288) bulundu ve anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. TKŞ ve HbA1c değerlerine bakıldığında ekstenatid grubunda sırasıyla 250 mg/dL (103-465) ve %8,3 (6,1-12), LSG grubunda 178 mg/dL (111-347) ve %7 (5,7-10,4) olup ekstenatid grubunda anlamlı olarak ($p=0,038$, $p=0,044$) yüksek saptandı. Her iki grupta da 10 hastada (%40) spot idrarda protein saptandı. Ekstenatid grubunda 8 (%32) hastada, LSG grubunda ise 4 (%16) hastada spot idrarda glukoz mevcuttu. Proteinüri ve glukozüri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin), karaciğer fonksiyonları (AST, ALT), lipid profili (LDL, HDL, TG, TK) ve TSH değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tüm demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo-8: Çalışmaya katılan hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar özellikleri

	Eksenatid (n=25)	LSG (n=25)	p
Yaş (yıl)	52(30-64)	49(18-59)	0,057
Kadın cinsiyet (%)	18(%72)	17(%68)	1,000
Kilo (kg)	118(88-191)	133(103-190)	0,013
BKİ (kg/m ²)	41,8(40,1-78,6)	47,6(40,4-78,1)	0,001
İnsülin kullanımı(%)	6 (%24)	10 (%40)	0,363
İnsülin dozu (ünite/gün)	134 (120-230)	76,5 (10-150)	0,003
SKB (mmHg)	140 (120-200)	135 (120-170)	0,332
DKB (mmHg)	90 (70-190)	80 (70-100)	0,284
AKŞ (mg/dL)	167 (102-374)	133 (92-288)	0,114
TKŞ (mg/dL)	250 (103-465)	178 (111-347)	0,038
HbA1c (%)	8,3 (6,1-12)	7 (5,7-10,4)	0,044
Üre (mg/dL)	23 (10-66)	28 (14-58)	0,125
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,61-1,28)	0,79 (0,57-1,1)	0,815
AST (IU/L)	19 (9-57)	22 (12-61)	0,142
ALT (IU/L)	26 (11-99)	33 (12-90)	0,393
LDL (mg/dL)	124,32 ± 40,552	131,60 ± 49,476	0,572
HDL (mg/dL)	40 (23-93)	40 (27-60)	0,938
TG (mg/dL)	177 (77-450)	193 (79-401)	0,415
TK (mg/dL)	204,40 ± 46,323	214,12 ± 52,878	0,493
TSH (µIU/L)	1,6 (0,31-3,8)	1,79 (0,37-4,94)	0,252
Spot idrarda protein(+)(%)	10 (%40)	10 (%40)	1,000
Spot idrarda glukoz(+)(%)	8 (%32)	4 (%16)	0,321

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

Vücut ağırlığının ortanca değeri tedavi sonrası 6. ayda eksenatid grubunda 106 kg (76-173), LSG grubunda 96 kg (79-156) olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. BKİ değeri eksenatid grubunda 39,9 kg/m² (30,9-71,2), LSG grubunda ise 36 kg/m² (28,7-63,2) ölçülüp, eksenatid grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,048). Altıncı ayda eksenatid grubunda 7 (%28) kişi, LSG grubunda 2 (%8) kişi insülin kullanmakta idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kullanılan insülin dozu 6. ayda eksenatid grubunda 112 (46-176) ünite/gün, LSG grubunda 54 (48-60) ünite/gün olup iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların SKB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, DKB eksenatid grubunda anlamlı olarak (p=0,027) yüksek saptandı. Tedavinin 6. ayında eksenatid grubunda AKŞ ortanca değeri 165 mg/dL (88-291), LSG grubunda 95 mg/dL (73-184) olup eksenatid grubunda anlamlı yükseklik olduğu gözlemlendi (p<0,001). TKŞ ve HbA1c değerlerine bakıldığında eksenatid grubunda sırasıyla 199 mg/dL (102-309) ve %7,54 ± 1,465, LSG grubunda 124 mg/dL (98-188) ve %5,66 ± 0,544 bulunarak, eksenatid grubunda her iki değer anlamlı olarak (p<0,001, p=0,001) yüksek olduğu görüldü. AST değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, ALT değeri LSG grubunda anlamlı olarak düşük (p=0,025) saptandı. Lipid profiline bakıldığında LDL, HDL ve TK değerleri açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, TG değeri eksenatid grubunda anlamlı olarak (p=0,002) yüksek bulundu. Eksenatid grubunda 6 (%24), LSG grubunda 2 (%8) hastada spot idrarda protein saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Eksenatid grubunda 6 (%24) hastada spot idrarda glukoz saptanırken, LSG grubunda spot idrarda glukoz saptanmadı ve iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin) ve TSH değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tedavinin 6. ayındaki tüm demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo-9: Çalışmaya katılan hastaların tedavi sonrası 6.aydaki demografik velaboratuvar özellikleri

	Eksenatid (n=25)	LSG (n=25)	p
Kilo (kg)	106 (76-173)	96 (79-156)	0,057
BKİ (kg/m ²)	39,9 (30,9-71,2)	36 (28,7-63,2)	0,048
İnsülin kullanımı(%)	7 (%28)	2 (%8)	0,138
İnsülin dozu (ünite/gün)	112 (46-176)	54 (48-60)	0,333
SKB (mmHg)	130 (110-170)	130 (110-160)	0,445
DKB (mmHg)	80 (70-120)	80 (60-90)	0,027
AKŞ (mg/dL)	165 (88-291)	95 (73-184)	<0,001
TKŞ (mg/dL)	199 (102-309)	124 (98-188)	<0,001
HbA1c (%)	7,54 ± 1,465	5,66 ± 0,544	<0,001
Üre (mg/dL)	24 (9-56)	28 (14-84)	0,062
Kreatinin (mg/dL)	0,77 ± 0,09	0,78 ± 0,14	0,786
AST (IU/L)	17 (9-50)	19 (9-58)	0,496
ALT (IU/L)	22 (9-72)	14 (6-82)	0,025
LDL (mg/dL)	123,72 ± 38,194	137,64 ± 47,660	0,277
HDL (mg/dL)	37 (24-82)	44 (30-81)	0,068
TG (mg/dL)	172 (83-555)	117 (84-237)	0,002
TK (mg/dL)	202 (137-326)	204 (95-354)	0,705
TSH (µIU/L)	1,54 (0,37-3,00)	1,39 (0,51-7,15)	0,535
Spot idrarda protein(+) (%)	6 (%24)	2 (%8)	0,247
Spot idrarda glukoz (+)(%)	6 (%24)	0 (%0)	0,022

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

Eksenatid grubundaki hastaların başlangıç ve tedavinin 6. ayındaki ortanca değerlerine bakıldığında kilo ve BKİ'de anlamlı azalma olduğu görüldü (sırasıyla p<0,001, p<0,001). SKB ve DKB'de de anlamlı azalma söz konusu idi (p=0,007, p=0,006). Eksenatid tedavisi ile başlangıca göre 6. ayda

insülin kullanan hasta sayısı ve yüzdesinde anlamlı değişim olmazken, hastaların kullandığı insülin dozunda anlamlı olarak azalma saptandı ($p=0,028$). Başlangıca göre ekstenatid tedavisinin 6. ayında AKŞ'de anlamlı değişim görülmezken, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma ($p=0,007$, $p=0,001$) bulundu. Üre ve kreatin değerleri tedavinin 6. ayında başlangıca göre anlamlı değişim göstermedi. AST değerinde anlamlı azalma olmamakla birlikte ALT değerinde anlamlı azalma saptandı ($p=0,048$). Tedavinin 6. ayında başlangıçla kıyaslandığında LDL, HDL, TG, TK, TSH, spot idrarda protein ve glukoz değerlerinde anlamlı değişim saptanmadı. Ekstenatid grubundaki hastaların başlangıç ve tedavinin 6. ayındaki tüm değerleri ve karşılaştırmaları Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Eksenatid grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6.ayındaki laboratuvar ve klinik parametrelerinin değışimleri

	Başlangıç	6. ay	p
Kilo (kg)	118(88-191)	106(76-173)	<0,001
BKİ (kg/m ²)	41,8(40,1-78,6)	39,9(30,9-71,2)	<0,001
İnsülin kullanımı (%)	6 (%24)	7 (%28)	1,000
İnsülin dozu (ünite)	134 (120-230)	112 (46-176)	0,028
SKB (mmHg)	140(120-200)	130(110-170)	0,007
DKB (mmHg)	90(70-190)	80(70-120)	0,006
AKŞ (mg/dL)	167(102-374)	165(88-291)	0,132
TKŞ (mg/dL)	250(103-465)	199(102-309)	0,007
HbA1c (%)	8,3(6,1-12)	7,54±1,465	0,001
Üre (mg/dL)	23(10-66)	24(9-56)	0,840
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,61-1,28)	0,77±0,09	0,158
AST (IU/L)	19(9-57)	17(9-50)	0,091
ALT (IU/L)	26(11-99)	22(9-72)	0,048
LDL (mg/dL)	124,32±40,552	123,72±38,194	0,510
HDL (mg/dL)	40(23-93)	37(24-82)	0,144
TG (mg/dL)	177(77-450)	172(83-555)	0,819
TK (mg/dL)	204,40±46,323	202(137-326)	0,732
TSH (µIU/L)	1,6(0,31-3,8)	1,54(0,37-3,00)	0,258
Spot idrarda protein (+)(%)	10 (%40)	6 (%24)	0,289
Spot idrarda Glukoz(+)(%)	8 (%32)	6 (%24)	0,688

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

LSG uygulanan hastalarda 6. ayda kilo kaybı ve BKİ'deki düşüş başlangıca kıyasla anlamlı bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). SKB ve DKB'de de anlamlı azalma mevcuttu ($p<0,001$, $p<0,001$). Başlangıca göre LSG'nin 6. ayında AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma saptandı (sırasıylap $<0,001$,

$p < 0,001$, $p < 0,001$). LSG sonrası insülin kullanan hasta sayısında anlamlı azalma görülürken ($p = 0,008$), toplam insülin dozunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı. Cerrahi sonrası 6. ayda başlangıca kıyasla spot idrarda protein saptanan hasta sayısında anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p = 0,008$). Yine cerrahinin 6. ayında AST ve ALT değerleri başlangıca göre anlamlı azalma göstermekte idi ($p = 0,023$, $p = 0,001$). Lipid profiline bakıldığında LSG'nin 6. ayında başlangıca kıyasla HDL'de anlamlı artış ($p = 0,048$) ve TG'de anlamlı azalma ($p = 0,001$) olduğu görüldü. LDL ve TK'de ise anlamlı değişim saptanmadı. TSH'da da anlamlı değişiklik yoktu. LSG grubundaki hastaların başlangıç ve tedavinin 6. ayındaki tüm değerleri ve karşılaştırmaları Tablo-11'de gösterilmiştir.

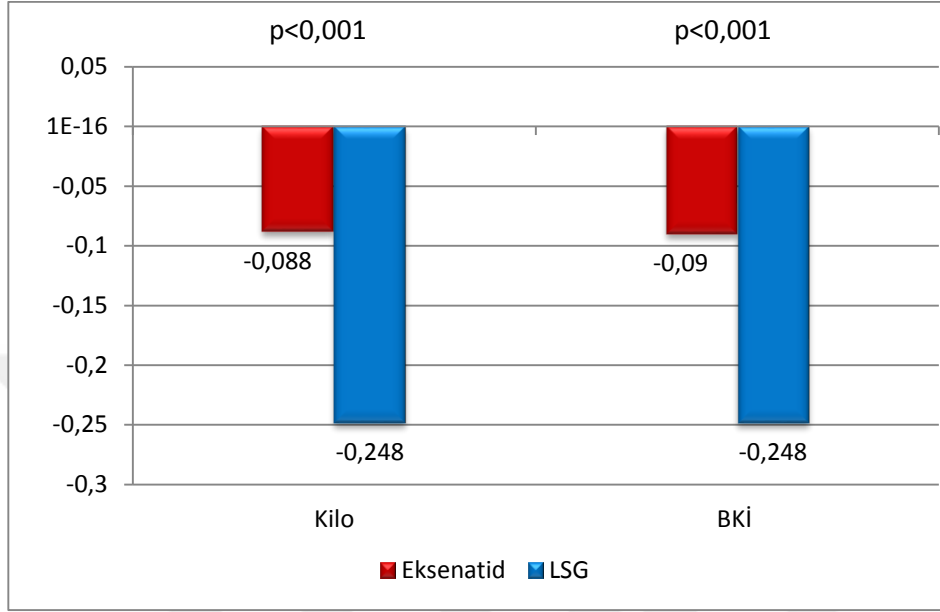
Tablo-11: Cerrahi grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6.ayındaki laboratuvar ve klinik parametrelerinin değışimleri

	Başlangıç	6.ay	p
Kilo (kg)	133(103-190)	96(79-156)	<0,001
BKİ (kg/m ²)	47,6(40,4-78,1)	36(28,7-63,2)	<0,001
İnsülin kullanımı (%)	10 (%40)	2 (%8)	0,008
İnsülin dozu (ünite)	76,5 (10-150)	54 (48-60)	0,180
SKB (mmHg)	135(120-170)	130(110-160)	<0,001
DKB (mmHg)	80(70-100)	80(60-90)	<0,001
AKŞ (mg/dL)	133(92-288)	95(73-184)	<0,001
TKŞ (mg/dL)	178(111-347)	124(98-188)	<0,001
HbA1c (%)	7(5,7-10,4)	5,66±0,544	<0,001
Üre (mg/dL)	28(14-58)	28(14-84)	0,241
Kreatinin (mg/dL)	0,79(0,57-1,1)	0,78±0,14	0,107
AST (IU/L)	22(12-61)	19(9-58)	0,023
ALT (IU/L)	33(12-90)	14(6-82)	0,001
LDL (mg/dL)	131,60±49,476	137,64±47,660	0,193
HDL (mg/dL)	40(27-60)	44(30-81)	0,048
TG (mg/dL)	193(79-401)	117(84-237)	0,001
TK (mg/dL)	214,12±52,878	204(95-354)	0,367
TSH (µIU/L)	1,79(0,37-4,94)	1,39(0,51-7,15)	0,231
Spot idrarda protein (+)(%)	10 (%40)	2 (%8)	0,008
Spot idrarda glukoz (+)(%)	4 (%16)	0 (%)	0,125

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

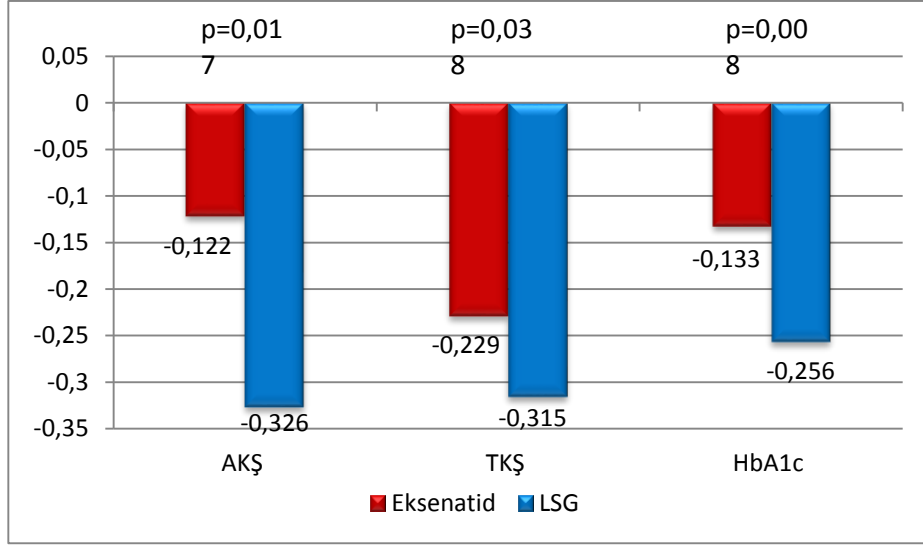
Başlangıca göre tedavinin 6. ayında laboratuvar ve klinik parametrelerdeki değışim yüzdeleri eksenatid ve LSG grubunda karşılaştırmalı olarak değeriendirildiğinde, cerrahi grubunda kilo ve BKİ'de

azalma ekstenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Ekstenatide grubunda 6. ayın sonunda ortalama 11,5 kg kilo kaybı görülürken, cerrahi grubunda bu kayıp 35,4 kg idi (Şekil 1).



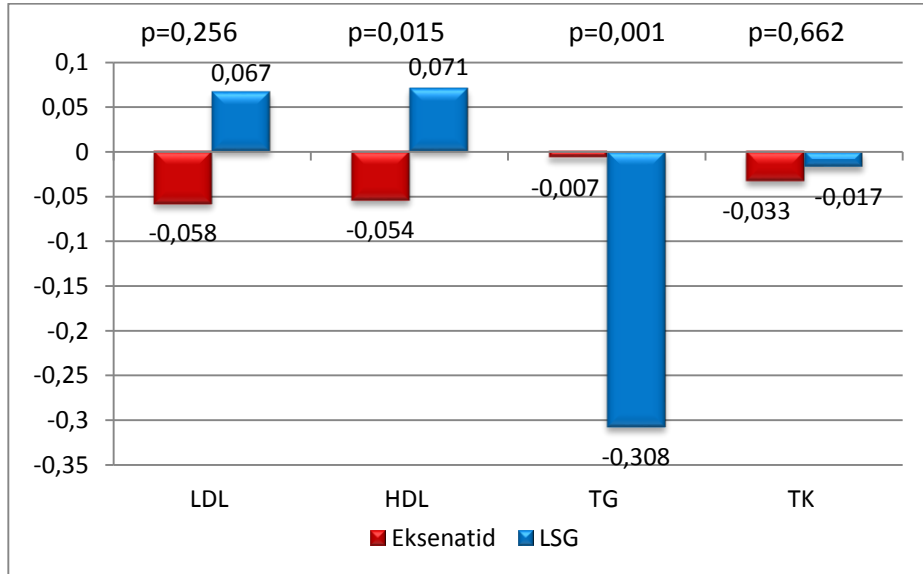
Şekil-1: Ekstenatid ve LSG gruplarında 6. ayda bazale göre kilo ve BKİ yüzdedeğişimi

SKB ve DKB değişim yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. İki grup arasında kullanılan insülin dozu değişimi açısından da anlamlı farklılık yoktu. AKŞ, TKŞ ve HbA1c'deki azalma LSG grubunda ekstenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,038$, $p=0,008$), (Şekil-2).



Şekil-2: Eksenatidve LSG gruplarında 6. ayda bazale göre AKŞ, TKŞ ve HbA1c yüzdedeğişimi

Üre ve kreatinindeki değişim açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. AST değişim yüzdesi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, ALT'deki azalma LSG grubunda, eksenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,011$). LDL ve TK değişim yüzdeleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, LSG grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamlı HDL artışı izlendi. Yine LSG grubu TG değerlerinde eksenatid grubuna göre anlamlı azalma gözlemlendi.



Şekil-3: Eksenatid ve LSG gruplarında 6. ayda bazale göre LDL, HDL, TG ve TK yüzdedeğişimi

TSH değişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. LSG ve eksenatid grubundaki tüm parametrelerin değişim yüzdeleri ve karşılaştırılması Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12: Eksenatid ve cerrahi gruplarında klinik ve laboratuvar parametrelerinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin yüzde değişimleri (Δ) ve karşılaştırması

	Δ Eksenatid	Δ LSG	p
Kilo (kg)	-0,088 (-0,25/0)	-0,248(-0,45/-0,17)	<0,001
BKİ (kg/m ²)	-0,09 (-0,26/0)	-0,248(-0,45/-0,17)	<0,001
İnsülin dozu (ünite)	-0,164(-0,63/-0,07)	-0,53 (-0,6/-0,46)	0,286
SKB (mmHg)	-0,071 (-0,19/0,11)	-0,071 (-0,21/0,08)	0,710
DKB (mmHg)	0 (-0,58/0,13)	-0,111 (-0,25/0)	0,129
AKŞ (mg/dL)	-0,122 (-0,43/1,0)	-0,326 (-0,61/0,16)	0,017
TKŞ (mg/dL)	-0,229 (-0,53/0,57)	-0,315(-0,64/-0,01)	0,038
HbA1c (%)	-0,133 (-0,23/0,45)	-0,256(-0,53/-0,01)	0,008
Üre (mg/dL)	-0,045 (-0,62/1,47)	0,05 (-0,48/1,15)	0,383
Kreatinin (mg/dL)	-0,029 (-0,38/0,14)	-0,041 (-0,28/0,27)	0,691
AST (IU/L)	-0,071 (-0,61/1,33)	-0,263 (-0,65/0,44)	0,491
ALT (IU/L)	-0,158 (-0,65/2,0)	-0,4 (-0,82/1,48)	0,011
LDL (mg/dL)	-0,058 (-0,56/1,67)	0,067 (-0,32/0,54)	0,256
HDL (mg/dL)	-0,054 (-0,27/0,41)	0,071 (-0,36/1,06)	0,015
TG (mg/dL)	-0,007 (-0,48/1,31)	-0,308 (-0,75/0,88)	0,001
TK (mg/dL)	-0,033 (-0,46/0,54)	-0,017 (-0,26/0,31)	0,662
TSH (μ IU/L)	-0,061 (-0,46/1,97)	-0,092 (-0,56/6,22)	0,720

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimülan hormon

Alt Grup Analizleri

Çalışmamızda LSG ve eksenatid grubu arasında klinik ve laboratuvar parametreleri açısından cinsiyet, insülin kullanımı ve kullanılan oral antidiyabetik (OAD) türüne göre fark olup olmadığı araştırıldı. OAD gruplamasında insülin sekretogogları dışında diğer OAD ve/veya metformin kullanan grup OAD1, insülin sekretogogları ve/veya metformin kullanan grup ise OAD2 olarak adlandırılarak karşılaştırıldı.

1. Cinsiyete göre karşılaştırma

Eksenatid kullanan kadınlarda tedavinin 6. ayında başlangıca göre kilo ve BKİ'de anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$). SKB'de anlamlı azalma olurken ($p=0,018$), DKB'de anlamlı değişim gözlenmedi. TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma görülürken ($p=0,004$, $p=0,001$), AKŞ'de anlamlı değişim saptanmadı. Kreatinin değerlerinde anlamlı azalma görülürken ($p=0,03$), üre değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Tedavinin 6. ayında başlangıca göre ALT değerinde anlamlı azalma saptandı, ancak AST değerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Kadınlarda lipid profili ve TSH değerlerinde tedavi ile anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Eksenatid kullanan erkeklerde tedavinin 6. ayında başlangıca kıyasla kilo, BKİ, SKB ve DKB değerlerinde anlamlı azalma olduğu görüldü ($p=0,018$, $p=0,018$, $p=0,016$, $p=0,024$). TSH değerlerinde de anlamlı azalma saptandı ($p=0,028$). Erkeklerde eksenatid tedavisi ile 6. ayda böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin), karaciğer fonksiyonları (AST, ALT) ve lipid profilinde (LDL, HDL, TG, TK) anlamlı değişim olmadığı görüldü.

LSG uygulanan kadınlarda tedavinin 6. ayında başlangıca göre kilo, BKİ, SKB, DKB, AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinde anlamlı azalma olduğu görüldü (bkz.Tablo.13). Üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı değişim gözlenmedi. AST değerinde anlamlı değişim olmazken, ALT değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü ($p=0,003$). LSG tedavisi ile kadınlarda 6. ayda başlangıca göre TG değerinde anlamlı azalma görülürken ($p=0,014$), LDL, HDL ve TK'de anlamlı değişim saptanmadı. TSH değerinde de anlamlı değişiklik olmadı. LSG uygulanan erkeklerde tedavinin 6. ayında başlangıca göre kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinde anlamlı azalma olduğu

görüldü (bkz.Tablo.13). SKB değerinde anlamlı değişiklik görülmezken, DKB'de anlamlı azalma saptandı. Üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı değişim gözlenmedi. ALT değerinde anlamlı değişim olmazken, AST değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü ($p=0,029$). LSG tedavisi ile erkeklerde 6. ayda başlangıca göre TG değerinde anlamlı azalma görülürken ($p=0,017$), LDL, HDL ve TK'de anlamlı değişim saptanmadı. TSH değerinde de anlamlı değişiklik olmadı.

Klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında ekstenatid kullanan erkeklerde kadınlara kıyasla, SKB düşüşünün anlamlı derecede ($p=0,041$) daha yüksek olduğu saptandı. Diğer parametrelerin değişim yüzdeleri kıyaslandığında cinsiyetler arası fark olmadığı görüldü. LSG yapılan hastalarda da klinik ve laboratuvar parametrelerin değişimi açısından cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Kadınlarda ekstenatid ve LSG tedavisinin klinik ve laboratuvar parametreleri üzerindeki değişimi değerlendirildiğinde kilo, BKİ, HbA1c azalışındaki değişim yüzdesi LSG grubunda anlamlı olarak daha ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,025$) yüksek bulundu. Yine LSG uygulanan kadınlarda ekstenatid tedavisi alan kadınlara kıyasla HDL ve TG değişimi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,029$, $p=0,049$). Diğer parametreler arasında tedaviler arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Erkeklerde de LSG grubunda ekstenatid grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek kilo ve BKİ azalışı mevcuttu ($p=0,002$, $p=0,002$). TG değişimi de LSG grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,004$). Diğer parametreler açısından tedaviler arası anlamlı farklılık izlenmedi. Cinsiyete göre kıyaslamada hastalara ait tüm parametreler, değişim yüzdeleri ve p değerleri Tablo-13 ve Tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-13: Eksenatid ve LSG grubunda cinsiyetlere göre başlangıç ve tedavinin 6. ayında klinik ve laboratuvar parametrelerinin değişimi

Parametre	EKSENATİD(n=25)						LSG(n=25)					
	KADIN(n=18)			ERKEK(n=7)			KADIN(n=17)			ERKEK(n=8)		
	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p
Kilo (kg)	115(88-191)	104(76-173)	<0,001	126(120-155)	120(105-144)	0,018	130(103-190)	97(79-156)	<0,001	137(121-159)	92,5(85-125)	0,012
BKİ (kg/m ²)	42,5(40,1-78,6)	39,3(31,2-71,2)	<0,001	41,2(40,1-54,1)	40,1(30,9-48,6)	0,018	50(42,1-78,1)	38,3(29,7-63,2)	<0,001	45,2(40,4-52,5)	31,5(28,7-41,8)	0,012
SKB (mmHg)	132,5(120-200)	130(110-170)	0,018	150(130-160)	130(120-140)	0,016	135(120-170)	120(110-160)	0,001	132,5(125-170)	130(110-140)	0,092
DKB(mmHg)	85(70-190)	80(70-120)	0,088	90(75-110)	80(70-100)	0,024	85(70-100)	80(60-90)	0,002	80(80-90)	75(70-80)	0,025
AKŞ (mg/dL)	182(102-374)	168(104-291)	0,061	115(103-282)	120(88-253)	1,000	133(94-288)	100(73-184)	0,001	149(92-238)	90,5(74-127)	0,025
TKŞ (mg/dL)	263,5(130-465)	198,5(111-309)	0,004	189(103-360)	199(102-297)	0,612	166(124-307)	124(98-188)	<0,001	186(111-347)	118(101-173)	0,012
HbA1c (%)	8,6(6,7-11,7)	7,4(5,3-10,3)	0,001	6,8(6,1-12)	6,5(5,6-9,7)	0,237	7(5,7-9,9)	5,5(4,7-6,8)	<0,001	7,7(5,7-10,4)	5,8(5,3-6,7)	0,012
Üre (mg/dL)	20,5(11-66)	24(13-56)	0,556	27(10-34)	26(9-33)	0,309	29(15-58)	27(17-48)	0,831	26,5(14-39)	34,5(14-84)	0,128
Kreatinin(mg/dL)	0,8(0,61-1,28)	0,75(0,56-0,86)	0,038	0,82(0,7-1,03)	0,86(0,7-0,94)	0,596	0,74(0,57-1,1)	0,73(0,57-1,11)	0,280	0,89(0,72-1,06)	0,84(0,76-1,12)	0,438
AST (IU/L)	15,5(9-57)	16(9-50)	0,106	22(15-50)	26(13-46)	0,735	19(12-46)	16(9-33)	0,285	41(20-61)	26(13-58)	0,029
ALT (IU/L)	24,5(11-99)	20(9-60)	0,012	34(20-53)	31(11-72)	0,866	22(12-53)	14(6-34)	0,003	55(33-90)	33(11-82)	0,176
LDL (mg/dL)	130,5(51-176)	124,5(50-168)	0,446	109(60-209)	133(79-234)	0,866	126(63-228)	139(43-253)	0,522	118(45-189)	126,5(48-189)	0,237
HDL(mg/dL)	39,5(23-93)	35(25-82)	0,214	46(31-57)	44(24-50)	0,397	40(27-58)	44(32-81)	0,065	39,5(28-60)	44,5(30-52)	0,623
TG (mg/dL)	184,5(77-450)	179(83-555)	0,983	143(132-200)	137(115-333)	0,499	215(79-401)	135(90-237)	0,014	179(86-355)	91,5(84-182)	0,017
TK (mg/dL)	207,5(139-278)	201,5(137-301)	0,356	181(143-296)	210(149-326)	0,398	214(114-306)	209(95-354)	0,723	199,5(129-268)	185(96-249)	0,327
TSH (µIU/L)	1,81(0,31-3,8)	1,82(0,37-3,00)	0,828	1,35(1,03-1,8)	1,2(0,89-1,69)	0,028	1,97(0,68-4,94)	1,39(0,75-4,49)	0,136	1,79(0,37-2,46)	1,56(0,51-7,15)	0,889

Tablo-14: Eksenatid ve LSG grubunda cinsiyetlere göre tedavinin 6. ayında başlangıca göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin değişim yüzdeleri ve karşılaştırması

Parametre	Δ Eksenatid Kadın	Δ Eksenatid Erkek	Δ LSG Kadın	Δ LSG Erkek	p'	p''	p'''	p''''
Kilo (kg)	-0,09 (-0,25/0,00)	-0,1 (-0,25/-0,02)	-0,25 (-0,32/-0,17)	-0,27 (-0,45/-0,02)	0,615	0,374	<0,001	0,002
BKİ (kg/m ²)	-0,09 (-0,26/0,00)	-0,1 (-0,25/-0,02)	-0,25 (-0,32/-0,17)	-0,21 (-0,45/-0,02)	0,615	0,374	<0,001	0,002
SKB (mmHg)	-0,05 (-0,18/0,11)	-0,13 (-0,19/-0,07)	-0,07 (-0,21/0,00)	-0,11 (-0,19/0,08)	0,041	0,798	0,351	0,054
DKB (mmHg)	0,00 (-0,58/0,13)	-0,11 (-0,18/0,00)	-0,1 (-0,25/0,00)	-0,11 (-0,18/0,00)	0,074	0,932	0,062	0,867
AKŞ (mg/dL)	-0,17 (-0,43/0,49)	-0,11 (-0,28/1,00)	-0,27(-0,61/0,16)	-0,18 (-0,54/1,00)	0,326	0,669	0,143	0,054
TKŞ (mg/dL)	-0,28 (-0,53/0,49)	-0,22 (-0,34/0,57)	-0,31(-0,6/-0,01)	-0,23 (-0,64/0,57)	0,198	0,932	0,173	0,094
HbA1c (%)	-0,13 (-0,21/0,09)	-0,12 (-0,23/0,45)	-0,26(-0,53/-0,01)	-0,21 (-0,43/-0,03)	0,745	0,798	0,025	0,189
Üre (mg/dL)	0,03 (-0,62/1,47)	-0,1 (-0,22/0,19)	-0,04(-0,36/0,65)	0,3 (-0,48/1,15)	0,657	0,157	0,987	0,121
Kreatinin (mg/dL)	-0,04 (-0,38/0,14)	0,02 (-0,12/0,13)	0 (-0,28/0,27)	-0,08 (-0,16/0,27)	0,198	0,588	0,546	0,336
AST (IU/L)	-0,06 (-0,61/0,6)	-0,08 (-0,46/1,33)	-0,03 (-0,65/0,44)	-0,38 (-0,61/0,35)	0,976	0,215	0,858	0,189
ALT (IU/L)	-0,15 (-0,65/0,4)	-0,17 (-0,58/2,00)	-0,38 (-0,82/0,24)	-0,56 (-0,78/1,48)	0,574	0,406	0,077	0,094
LDL (mg/dL)	-0,06 (-0,56/1,67)	-0,06 (-0,13/1,28)	0,17 (-0,32/0,54)	0,05 (-0,08/0,28)	0,745	0,344	0,463	0,281
HDL(mg/dL)	-0,05 (-0,27/0,41)	-0,06 (-0,23/0,38)	0,07 (-0,15/1,06)	0,13 (-0,36/0,33)	0,836	0,977	0,029	0,281
TG (mg/dL)	-0,02 (-0,48/1,31)	-0,01 (-0,13/0,95)	-0,22 (-0,73/0,88)	-0,47 (-0,75/0,02)	0,745	0,086	0,049	0,004
TK (mg/dL)	-0,06 (-0,46/0,54)	0,05 (-0,14/0,47)	-0,02 (-0,22/0,31)	-0,03 (-0,26/0,11)	0,297	0,549	0,909	0,281
TSH (µIU/L)	-0,06 (-0,46/1,97)	-0,06 (-0,23/0,01)	-0,09 (-0,55/0,86)	0,04 (-0,56/6,22)	0,534	0,842	0,483	0,867

p*: Δ Eksenatid Kadın- Δ Eksenatid Erkekp**: Δ LSG Kadın- Δ LSG Erkekp***: Δ Eksenatid Kadın- Δ LSG Kadınp****: Δ Eksenatid Erkek- Δ LSG Erkek

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

2. İnsülin kullanımına göre karşılaştırma

İnsülin tedavisi alan ve almayan hastalar arasında LSG ve eksenatid tedavilerinin etkileri de değerlendirildi. Analizlerde insülin kullanan hastalarda eksenatid tedavisinin kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerine anlamlı azalma meydana getirdiği görüldü (bkz.Tablo-15). Üre değerinde anlamlı değişim olmazken, insülin kullanan hastalarda eksenatid tedavisi ile kreatinindeğerinde anlamlı azalma olduğu görüldü ($p=0,027$). AST değerinde anlamlı değişim olmazken, ALT değerinde anlamlı azalma saptandı ($p=0,046$). Lipid profili ve TSH'de anlamlı değişim görülmedi.

İnsülin kullanmayan hasta grubunda eksenatid tedavisi ile 6. ayda kilo, BKİ, SKB ve DKB'de anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$). AKŞ ve TKŞ'de anlamlı azalma olmazken, HbA1c'de anlamlı azalma saptandı ($p=0,013$). Hastaların üre,kreatinin,ALT,AST ve lipid panelinde anlamlı değişim izlenmedi. TSH değerinde anlamlı azalma görüldü ($p=0,044$).

İnsülin kullanan grupta LSG'nin 6. ayında başlangıca kıyasla anlamlı kilo kaybı ve BKİ'de anlamlı azalma saptandı ($p=0,005$, $p=0,005$). SKB'de anlamlı değişiklik olmazken, DKB'de anlamlı azalma tespit edildi ($p=0,014$). AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de LSG ile anlamlı azalma tespit edildi (bkz.Tablo.15). AST ve ALT değerlerinde de anlamlı azalma görüldü ($p=0,042$, $p=0,022$). Üre, kreatinin, TSH ve lipid profili değerleri insülin kullanan hasta grubunda LSG tedavisi ile değişiklik göstermedi.

İnsülin kullanmayan grupta LSG tedavisi ile 6. ayda kilo, BKİ, SKB, DKB, AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi (bkz.Tablo.15). Üre, kreatinin, ALT, AST ve TSH'de anlamlı değişim görülmedi. TG değerinde anlamlı azalma olurken ($p=0,002$), diğer lipid parametrelerinde anlamlı değişim saptanmadı.

İnsülin kullanan ve kullanmayan grupta, klinik ve laboratuvar parametrelerinin eksenatid ve LSG tedavileri ile değişim yüzdeleri karşılaştırıldı. Eksenatid tedavisi alan hastalarda insülin kullanan ve kullanmayan grup kıyaslandığında kilo ve BKİ değişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. SKB'de anlamlı değişim izlenmezken,

DKB değerindeki azalma insülin kullanmayan grupta anlamlı olarak ($p=0,009$) daha yüksek bulundu. TKŞ değerindeki azalma insülin kullanan grupta anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p=0,014$), AKŞ'de iki grup arasındaki değişim sınırda anlamlı olarak saptandı ($p=0,05$). HbA1c'de iki grup arasında anlamlı değişim gözlenmedi. Üre değerindeki değişim iki grup arasında anlamlı bulunmazken, kreatinindeki değişim yüzdesi insülin kullanan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,011$). TSH değerindeki değişim yüzdesi iki grup arasında sınırda anlamlı olarak saptandı ($p=0,05$). Karaciğer fonksiyonları ve lipid profili açısından iki grup arasında değişim yüzdeleri açısından anlamlı farklılık görülmedi.

LSG grubunda insülin kullanan hastalarda HbA1c'deki azalma, insülin kullanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,036$). LSG grubunda diğer parametrelerin değişim yüzdeleri açısından insülin kullanan ve kullanmayan grup kıyaslandığında anlamlı farklılık izlenmedi.

İnsülin kullanan grupta LSG ile kilo ve BKİ'deki azalma yüzdesi ekstenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). İnsülin kullanan grupta DKB'deki azalma ekstenatid tedavisine kıyasla LSG'de anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p=0,011$), iki grup arasında SKB'deki değişim yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İnsülin kullanan grupta AKŞ ve TKŞ değişim yüzdeleri açısından tedaviler arası farklılık izlenmezken, LSG grubunda ekstenatid grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek HbA1c azalışı izlendi. AST ve ALT'deki azalma LSG grubunda ekstenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Üre, kreatinin, LDL, HDL, TK, TG ve TSH değişim yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

İnsülin kullanmayan grupta da LSG ile kilo ve BKİ'deki azalma yüzdesi ekstenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). SKB ve DKB'deki değişim yüzdeleri iki tedavi arasında farklılık göstermedi. AKŞ ve TKŞ'deki azalma LSG grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,014$, $p=0,023$) bulunurken, HbA1c değişimi açısından iki grup arası anlamlı farklılık görülmedi. Üre, kreatinin, ALT, AST ve TSH değerlerinde de iki grup arasında değişim yüzdeleri açısından anlamlı farklılık

izlenmedi. Lipid panelinde bakıldığında insülin kullanmayan grupta LSG ile eksenatide kıyasla, LDL ve TK'deki değişim yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. HDL'deki artış ve TG'deki azalma yüzdesi LSG'de eksenatid tedavisine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İnsülin kullanımına göre kıyaslamada hastalara ait tüm parametreler, değişim yüzdeleri ve p değerleri Tablo-15 ve Tablo-16'da verilmiştir



Tablo-15: Eksenatid ve LSG grubunda insülin kullanımına göre başlangıç ve tedavinin 6. ayında klinik ve laboratuvar parametrelerinin değişimi

Parametre	EKSENATİD (n=25)						LSG (n=25)					
	İNSÜLİN VAR (İ.V) (n=6)			İNSÜLİN YOK (İ.Y) (n=19)			İNSÜLİN VAR (İ.V) (n=10)			İNSÜLİN YOK (İ.Y) (n=15)		
	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p
Kilo (kg)	116(88-127)	110(76-124)	0,042	120(100-191)	105(85-173)	<0,001	132,5(103-190)	92,5(79-156)	0,005	133(104-178)	97(81-144)	0,001
BKİ (kg/m ²)	44,2(40,2-49,6)	41,8(34,7-46,1)	0,043	41,2(40,1-78,6)	37,6(30,9-71,2)	<0,001	45,4(40,9-69,9)	32,8(29,1-57,3)	0,005	51,7(40,4-78,1)	38,3(28,7-63,2)	0,001
SKB (mmHg)	132,5(120-200)	135(120-170)	0,269	140(120-160)	130(110-140)	0,001	137,5(130-170)	130(110-149)	0,055	130(120-170)	120(110-160)	0,002
DKB (mmHg)	80(70-120)	85(70-120)	0,317	90(75-190)	80(70-100)	0,002	80(80-90)	80(60-85)	0,014	80(70-100)	80(70-90)	0,004
AKŞ (mg/dL)	245,5(172-343)	180(104-199)	0,028	149(102-374)	147(88-291)	0,794	146(94-278)	103(73-184)	0,022	132(92-288)	89(74-129)	0,001
TKŞ (mg/dL)	292(192-427)	198(111-223)	0,028	229(103-465)	199(102-309)	0,099	240,5(134-347)	134(101-188)	0,005	160(111-295)	115(98-130)	0,001
HbA1c (%)	9(7,5-11,7)	8(6,5-9,2)	0,028	7,8(6,1-12)	6,8(5,3-10,3)	0,013	9(5,7-10,4)	6,1(4,7-6,7)	0,005	6,5(5,7-9,9)	5,5(4,7-6,8)	0,001
Üre (mg/dL)	20,5(15-66)	24,5(13-30)	0,559	25(10-51)	24(9-56)	0,657	28(10-58)	26,5(14-52)	0,635	28(18-39)	29(17-84)	0,293
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,61-1,28)	0,76(0,56-0,81)	0,027	0,8(0,61-1,03)	0,78(0,59-0,94)	0,954	0,87(0,57-1,1)	0,81(0,57-1,11)	0,405	0,79(0,6-1,06)	0,78(0,58-1,12)	0,271
AST (IU/L)	19(15-51)	18(15-50)	0,339	19(9-57)	16(9-46)	0,132	28,5(12-61)	16,5(13-34)	0,012	21(14-59)	22(9-58)	0,588
ALT (IU/L)	26,5(22-67)	22,5(17-60)	0,046	26(11-99)	21(9-72)	0,205	42,5(12-89)	13(11-35)	0,005	28(13-90)	16(6-82)	0,073
LDL (mg/dL)	128(51-176)	110,5(50-168)	0,463	125(57-209)	128(78-234)	0,793	121(45-211)	138(48-198)	0,260	118(63-228)	125(43-253)	0,460
HDL(mg/dL)	30(23-64)	32,5(28-60)	0,524	44(31-93)	38(24-82)	0,055	39,5(28-45)	42(30-54)	0,059	41(27-60)	45(32-81)	0,311
TG (mg/dL)	194,5(161-378)	171,5(148-336)	0,058	143(77-450)	194(83-555)	0,260	190(102-401)	109(84-237)	0,059	215(79-373)	119(88-205)	0,002
TK (mg/dL)	190,5(150-265)	176(137-265)	0,345	209(139-296)	210(147-326)	0,952	217,5(129-305)	203,5(96-280)	0,575	210(114-306)	208(95-354)	0,532
TSH (µIU/L)	1,19(0,31-2,4)	1,56(0,4-2,20)	0,249	1,8(0,46-3,8)	1,54(0,37-3,00)	0,044	2,11(0,96-3,08)	1,39(0,97-4,49)	0,445	1,61(0,37-4,94)	1,53(0,51-7,15)	0,363

Tablo-16: Eksenatid ve LSG grubunda insülin kullanımına göre tedavinin 6. ayında başlangıca göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin değişim yüzdeleri ve karşılaştırması

Parametre	Δ Eksenatid İ.V	Δ Eksenatid İ.Y	Δ LSG İ.V	Δ LSG İ.Y	p ^a	p ^b	p ^c	p ^d
Kilo (kg)	-0,05 (-0,14/0,00)	-0,09 (-0,25/-0,02)	-0,25 (-0,34/-0,18)	-0,25 (-0,45/-0,17)	0,198	0,807	<0,001	<0,001
BKI (kg/m ²)	-0,05 (-0,14/0,00)	-0,09 (-0,26/-0,02)	0,25 (-0,34/-0,18)	-0,25 (-0,45/-0,17)	0,198	0,807	<0,001	<0,001
SKB (mmHg)	-0,04 (-0,18/0,11)	-0,07 (-0,19/0,00)	-0,05 (-0,21/0,08)	-0,08 (-0,18/0,00)	0,687	0,428	0,875	0,706
DKB (mmHg)	0,00 (0,00/0,13)	-0,07 (-0,58/0,00)	-0,11 (-0,25/0,00)	-0,1 (-0,22/0,00)	0,009	0,978	0,011	0,706
AKŞ (mg/dL)	-0,33 (-0,42/-0,06)	-0,05 (-0,43/1,00)	-0,37 (-0,56/0,16)	-0,27 (-0,61/0,05)	0,050	0,807	0,713	0,014
TKŞ (mg/dL)	-0,39 (-0,48/-0,14)	-0,14 (-0,53/0,57)	-0,39 (-0,64/-0,01)	-0,31 (-0,57/-0,04)	0,014	0,892	0,792	0,023
HbA1c (%)	-0,12 (-0,21/-0,07)	-0,15 (-0,23/0,45)	-0,31 (-0,43/-0,09)	-0,17 (-0,53/-0,01)	1,000	0,036	0,016	0,271
Üre (mg/dL)	-0,09 (-0,62/0,67)	-0,05 (-0,28/1,47)	0,09 (-0,48/1,08)	-0,04 (-0,19/1,15)	0,475	0,765	0,713	0,391
Kreatinin (mg/dL)	-0,08 (-0,38/-0,04)	0,00 (-0,12/0,14)	-0,07 (-0,16/0,27)	-0,03 (-0,28/0,27)	0,011	0,683	0,313	0,372
AST (IU/L)	-0,04 (-0,25/0,27)	-0,08 (-0,61/1,33)	-0,38 (-0,61/0,33)	-0,02 (-0,65/0,44)	0,555	0,062	0,042	0,560
ALT (IU/L)	-0,16 (-0,35/0,09)	-0,16 (-0,65/2,00)	-0,51 (-0,78/-0,08)	-0,4 (-0,82/1,48)	0,926	0,238	0,022	0,167
LDL (mg/dL)	-0,07 (-0,56/0,57)	-0,06 (-0,32/1,67)	0,05 (-0,09/0,27)	0,18 (-0,32/0,54)	0,555	0,643	0,181	0,732
HDL(mg/dL)	0,14 (-0,23/0,29)	-0,06 (-0,27/0,41)	0,13 (-0,13/0,64)	0,07 (-0,36/1,06)	0,176	0,367	0,713	0,025
TG (mg/dL)	-0,07 (-0,31/0,01)	0,08 (-0,48/1,31)	-0,4 (-0,75/0,88)	-0,28 (-0,57/0,14)	0,138	0,495	0,220	0,001
TK (mg/dL)	-0,05 (-0,46/0,24)	-0,01 (-0,2/0,54)	-0,03 (-0,26/0,31)	-0,02 (-0,22/0,28)	0,555	0,935	0,713	0,560
TSH (µIU/L)	0,17 (-0,13/1,97)	-0,07 (-0,46/0,25)	-0,28 (-0,56/0,86)	-0,05 (-0,42/6,22)	0,050	0,367	0,181	0,451

p^a: Δ Eksenatid İ.V- Δ Eksenatid İ.Y

p^b: Δ LSG İ.V- Δ LSG İ.Y

p^c: Δ Eksenatid İ.V- Δ LSG İ.V

p^d: Δ Eksenatid İ.Y- Δ LSG İ.Y

BKI:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein,

HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

3. Oral antidiyabetik kullanımına göre karşılaştırma

Çalışmamızda LSG ve eksenatid kullanan hastalar, oral antidiyabetik kullanımına göre insülin sekretogogu içermeyen grup (OAD1) ve insülin sekretogogu içeren grup (OAD2) olarak iki gruba ayrıldı ve karşılaştırıldı. OAD1 grubunda eksenatid tedavisi ile 6. ayda başlangıca göre kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma saptandı (bkz.Tablo-17). SKB'de anlamlı azalma ($p=0,015$) saptanırken DKB'de anlamlı değişim saptanmadı. Böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ve lipid paneli (LDL, HDL, TG, TK) ve TSH'de anlamlı değişim görülmedi. AST'de anlamlı değişim olmazken, ALT'deki azalma sınırda anlamlı ($p=0,05$) olarak bulundu. OAD2 grubunda eksenatid tedavisinin 6. ayında başlangıca kıyasla kilo, BKİ, SKB ve DKB'de anlamlı azalma saptandı (bkz.Tablo-17). AKŞ, TKŞ, HbA1c, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid paneli ile TSH'de ise anlamlı değişim saptanmadı.

OAD1 grubunda LSG ile 6. ayda başlangıca göre kilo, BKİ, SKB, DKB, AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma saptandı (bkz.Tablo-17). Üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı değişim izlenmedi. AST ve ALT değerlerinde ise anlamlı azalma ($p=0,032$, $p=0,004$) görüldü. TG değerinde anlamlı azalma saptanırken ($p=0,001$); LDL, HDL ve TK'de anlamlı değişim saptanmadı. TSH değerinde de anlamlı değişim yoku.

OAD2 grubunda LSG ile kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma görüldü (bkz.Tablo-17). SKB, DKB, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid paneli ile TSH'de anlamlı değişim saptanmadı.

LSG ve eksenatid tedavisinin OAD1 ve OAD2 grubunda klinik ve laboratuvar parametrelerinde meydana getirdiği değişim yüzdeleri de karşılaştırıldı. Eksenatid tedavisi alan OAD1 ve OAD2 grubu kıyaslandığında, TG'deki azalma yüzdesi OAD1 grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,01$). Eksenatid kullanan hastalarda diğer tüm klinik parametrelerdeki yüzde değişimleri açısından OAD1 ve OAD2 arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

LSG yapılan hastalarda OAD1 ve OAD2 grubu karşılaştırıldığında, tüm klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim yüzdeleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi.

OAD1 grubunda ekstenatid ve LSG tedavisi ile klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim yüzdeleri değerlendirildiğinde; kilo, BKİ, HbA1c ve TG'deki azalma yüzdesi LSG grubunda ekstenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (bkz.Tablo-18). Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

OAD2 grubunda ekstenatid ve LSG tedavisi ile klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim yüzdeleri değerlendirildiğinde; kilo ve BKİ'deki azalma yüzdesi yüzdesi LSG grubunda ekstenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (bkz.Tablo-18). Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. OAD1 ve OAD2 grubuna ait tüm parametreler ve değişim yüzdeleri Tablo-17 ve Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo.17: Eksenatid ve LSG grubunda kullanılan OAD çeşidine göre başlangıç ve tedavinin 6. ayında klinik ve laboratuvar parametrelerinin değişimi

Parametre	EKSENATİD (n=25)						LSG (n=25)					
	OAD 1 (n=13)			OAD 2 (n=12)			OAD 1 (n=20)			OAD 2 (n=5)		
	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p	Başlangıç	6.ay	p
Kilo (kg)	120(88-191)	107(76-173)	0,002	116,5(100-155)	105(85-144)	0,002	137(107-190)	96,5(79-156)	<0,001	122(103-153)	92(80-109)	0,042
BKİ (kg/m ²)	42,7(40,1-79)	40,1(30,9-71,2)	0,002	41,1(40,1-54,1)	38,1(31,2-48,6)	0,002	47,3(40,4-78,1)	34,5(28,7-63,2)	<0,001	49,4(45,8-54,2)	38,3(35,6-39,4)	0,042
SKB (mmHg)	140(120-200)	130(110-170)	0,015	137,5(120-160)	127,5(120-140)	0,017	135(120-170)	125(110-160)	0,001	130(130-140)	130(120-130)	0,059
DKB (mmHg)	80(70-190)	80(70-120)	0,131	90(75-110)	80(70-100)	0,010	80(70-100)	77,5(60-90)	0,001	90(80-90)	80(80-85)	0,063
AKŞ (mg/dL)	172(103-343)	150(88-199)	0,013	151(102-374)	172,5(119-291)	0,969	132,5(92-288)	90,5(73-184)	0,001	134(118-174)	105(82-129)	0,043
TKŞ (mg/dL)	258(103-427)	191(102-231)	0,006	239,5(130-465)	208(149-309)	0,272	186(111-347)	119(98-188)	<0,001	159(124-264)	125(119-130)	0,043
HbA1c (%)	7,8(6,1-11,7)	6,6(5,6-9,2)	0,002	8,7(6,7-12)	8,15(5,3-10,3)	0,091	7(5,7-10,4)	5,5(4,7-6,7)	<0,001	6,9(6-9)	5,8(5,6-6,8)	0,043
Üre (mg/dL)	22(11-66)	24(13-30)	0,382	24(10-51)	26,5(9-56)	0,098	27(14-58)	27,5(14-84)	0,364	30(18-39)	29(21-48)	0,416
Kreatinin(mg/dL)	0,8(0,61-1,28)	0,75(0,56-0,9)	0,138	0,81(0,7-1,03)	0,79(0,68-0,94)	0,665	0,82(0,57-1,1)	0,79(0,57-1,12)	0,243	0,79(0,72-0,79)	0,71(0,6-0,82)	0,144
AST (IU/L)	18(13-57)	17(9-50)	0,074	19,5(9-54)	17(12-46)	0,562	22,5(14-61)	20(9-58)	0,032	22(12-46)	16(16-27)	0,686
ALT (IU/L)	26(11-74)	22(9-60)	0,050	27(14-99)	22(16-72)	0,409	33,5(12-90)	14(6-82)	0,004	18(13-47)	14(11-21)	0,176
LDL (mg/dL)	137(51-209)	129(50-234)	1,000	122,5(87-159)	120,5(79-157)	0,346	118(45-211)	128(43-253)	0,344	161(81-228)	144(123-208)	0,345
HDL(mg/dL)	44(23-64)	37(28-60)	0,349	38,5(31-93)	36,5(24-82)	0,289	39,5(27-60)	43,5(30-74)	0,099	41(33-58)	44(41-81)	0,273
TG (mg/dL)	184(126-378)	160(103-336)	0,087	154,5(77-450)	205,5(83-555)	0,071	204(79-401)	113,5(84-237)	0,001	131(98-262)	122(101-205)	0,345
TK (mg/dL)	203(139-296)	201(137-326)	0,844	209(140-278)	207(147-301)	0,754	213(114-305)	196(95-354)	0,100	214(148-306)	209(189-310)	0,345
TSH (µIU/L)	1,35(0,31-2,7)	1,33(0,37-2,52)	0,944	1,8(0,79-3,8)	1,62(0,63-3,00)	0,099	1,79(0,37-4,94)	1,54(0,51-7,15)	0,351	1,97(0,68-3,08)	1,39(0,76-2,42)	0,500

Tablo.18: Eksenatid ve LSG grubunda OAD çeşidine göre tedavinin 6. ayında başlangıca göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin değişim yüzdeleri ve karşılaştırması

Parametre	Δ Eksenatid OAD 1	Δ Eksenatid OAD 2	Δ LSG OAD 1	Δ LSG OAD 2	p ^x	p ^y	p ^z	p ^w
Kilo (kg)	-0,09 (-0,25/0,00)	-0,09 (-0,23/-0,02)	-0,27 (-0,45/-0,17)	-0,22 (-0,29/-0,2)	0,936	0,272	<0,001	0,002
BKİ (kg/m ²)	-0,09 (-0,26/0,00)	-0,09 (-0,23/-0,02)	-0,27 (-0,45/-0,17)	-0,22 (-0,29/-0,2)	0,936	0,272	<0,001	0,002
SKB (mmHg)	-0,08 (-0,18/0,11)	-0,05 (-0,19/0,00)	-0,07 (-0,21/0,08)	-0,07 (-0,08/0,00)	0,470	0,621	0,598	0,879
DKB (mmHg)	0,00 (-0,58/0,13)	-0,06 (-0,2/0,00)	-0,11 (-0,25/0,00)	-0,06 (-0,11/0,00)	0,295	0,488	0,137	0,959
AKŞ (mg/dL)	-0,21 (-0,42/0,42)	0,06 (-0,43/1,00)	-0,35 (-0,61/0,16)	-0,19 (-0,53/-0,11)	0,186	0,575	0,158	0,234
TKŞ (mg/dL)	-0,29 (-0,48/0,49)	-0,09 (-0,53/0,57)	-0,34 (-0,64/-0,01)	-0,18 (-0,53/-0,04)	0,087	0,216	0,169	0,442
HbA1c (%)	-0,13 (-0,21/0,06)	-0,14 (-0,23/0,45)	-0,26 (-0,53/-0,03)	-0,07 (-0,36/-0,01)	0,936	0,243	0,009	0,646
Üre (mg/dL)	-0,19 (-0,62/1,18)	0,1 (-0,15/1,47)	0,03 (-0,48/1,15)	0,17 (-0,15/0,65)	0,098	0,974	0,181	0,799
Kreatinin (mg/dL)	-0,03 (-0,38/0,13)	-0,01 (-0,12/0,14)	-0,04 (-0,28/0,27)	-0,06 (-0,17/0,04)	0,574	0,575	0,842	0,442
AST (IU/L)	-0,2 (-0,61/1,33)	-0,04 (-0,55/0,74)	-0,27 (-0,61/0,44)	0,07 (-0,65/0,33)	0,186	0,869	0,842	0,959
ALT (IU/L)	-0,19 (-0,65/2,00)	-0,15 (-0,64/0,64)	-0,46 (-0,82/1,48)	-0,22 (-0,74/0,24)	0,406	0,408	0,057	0,328
LDL (mg/dL)	-0,02 (-0,56/1,67)	-0,07 (-0,28/0,41)	0,05 (-0,32/0,28)	0,21 (-0,15/0,54)	0,728	0,668	0,676	0,328
HDL(mg/dL)	-0,05 (-0,23/0,29)	-0,09 (-0,27/0,41)	0,07 (-0,36/1,06)	0,07 (-0,15/0,64)	0,728	0,621	0,102	0,082
TG (mg/dL)	-0,11 (-0,48/0,65)	0,2 (-0,3/1,31)	-0,36 (-0,75/0,88)	-0,13 (-0,53/0,36)	0,010	0,169	0,018	0,130
TK (mg/dL)	-0,03 (-0,46/0,51)	-0,03 (-0,2/0,54)	-0,07 (-0,26/0,22)	0,08 (-0,22/0,31)	0,979	0,169	0,478	0,442
TSH (μIU/L)	-0,07 (-0,23/1,97)	-0,06 (-0,46/0,17)	-0,12 (-0,56/6,22)	-0,05 (-0,55/0,16)	0,247	0,818	0,456	0,879

p^x:Δ Eksenatid OAD 1-Δ Eksenatid OAD 2

p^y:Δ LSG OAD 1-Δ LSG OAD 2

p^z:Δ Eksenatid OAD 1-Δ LSG OAD 1

p^w:ΔEksenatidOAD2-ΔLSG2

BKİ:beden kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:tokluk kan şekeri, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDL:low density lipoprotein, HDL:high density lipoprotein, TG:trigliserid, TK:total kolesterol, TSH:tiroid stimulan hormon

TARTIŞMA ve SONUÇ

Obezite ve diyabet, tüm dünyada gittikçe artan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Obezite, tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörü olup tip 2 diyabetiklerin %90'ı obezdir ve kilo vermede büyük sorun yaşarlar. Tip 2 diyabet prevalansı son 25 yıl içinde dramatik olarak artış göstermiştir. Günümüzde tip 2 diyabetten korunmak için en etkin yol obezitenin önlenmesi ve tedavisidir (117). Obez tip 2 diyabetiklerde ağırlık kaybı insülin direncinde düzelme sağlar. Bu nedenle tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde kilo kaybı önemli yer tutar (118). Tip 2 diyabet tedavisinde kilo verdirici etkileri ile ön plana çıkan GLP-1 agonistlerinin bu etkilerini, açlık duygusunu baskılama ve mide boşalmasını geciktirme yoluyla gösterdiği bilinmektedir (119). Eksenatid, diyabetik ve nondiyabetik hastalarda kilo kaybı sağladığı gösterilmiş ilk sentetik GLP-1 analogudur (120,121).

Çalışmalarda genel olarak GLP-1 agonistleri ile %3-6 arasında kilo kaybı sağlandığı görülmektedir (120,122). Metformin alan hastaların tedavisine eklenen eksenatid tedavisinin glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerine olan etkilerini inceleyen bir araştırmada, eksenatidin doz bağımlı olarak anlamlı kilo kaybı meydana getirdiği görülmüştür. Otuz haftalık takip sonunda $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan günde 2 doz 5 µg eksenatid verilen hastalarda ortalama 1,6 kg kaybı varken, günde 2 doz 10 µg eksenatid alan hastalarda kilo kaybı ortalama 2,8 kg saptanmıştır (123). Obez tip 2 diyabetik hastaların 82 hafta eksenatid tedavisi aldığı başka bir çalışmada 30. haftada meydana gelen kilo kaybının ortalama 2,1 kg olduğu, 82. haftada ise kilo kaybının ortalama 4,4 kg olduğu görülmüştür (124).

Ülkemizde yapılan en az bir yıl süreyle eksenatid tedavisi almış 48 hastanın (28 kadın, 20 erkek) en az 3 ay arayla yapılmış olan birbirini takip eden üç poliklinik kontrolünde incelendiği bir çalışmada, hastaların vücut ağırlığı ve BKİ'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (her

parametre için $p=0.001$) (125). Son kontrolde tedavi başlangıcına göre kilo kaybı ortalama 7,2 kg saptanmıştır. Çalışmamızda eksenatid grubundaki hastaların başlangıç ve tedavinin 6. ayındaki ortanca değerlerine bakıldığında kilo ve BKİ'de anlamlı azalma olduğu görüldü. Hastalardaki ortalama kilo kaybı 6. ayın sonunda ortalama 11,5 kg idi. Çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmalardan daha fazla kilo kaybı olması hastaların başlangıç BKİ değerlerinin yüksek olması ile ilişkili olabilir. Öte yandan çalışmadaki hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, kullanılan diğer antidiyabetik ajanlar, tedaviye uyum, diyet uyumu da kilo kaybını etkileyen diğer faktörler olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Eksenatidin diyabet tedavisindeki etkinliği diğer antidiyabetik ajanlarla karşılaştırmalı olarak birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Sülfonilüre ve metforminin maksimum dozda kullanım ile sülfonilüre, metformin veya glitazon kombinasyonu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda eksenatid ilavesinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmaların metaanalizlerinde, plaseboya kıyasla eksenatid grubunda HbA1c değerlerinde önemli oranda düşüş bildirilmiştir (126). Kaliforniya'da 283 tip 2 diyabetli hastanın eksenatid tedavisi sonrası 2 yıllık gözleminde %50 hastanın $HbA1c \leq 7\%$ hedefine ulaştığı ve anlamlı kilo kaybı olduğu gözlenmiştir (127). Ülkemizde eksenatid tedavisi alan hastalar ile yapılan bir çalışmada, açlık kan şekeri ve glikozile hemoglobin düzeylerinde istatistiksel anlamlı düzelme ($p=0.01$, $p=0.001$) saptanmıştır (125). Çalışmamızda başlangıca göre eksenatid tedavisinin 6.ayında AKŞ'de anlamlı değişim görülmezken, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma bulundu. Literatürde eksenatidin hem açlık hem de tokluk kan glukozunda anlamlı azalma meydana getirdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Eksenatidin glukozbağımlı mekanizma ile etkilerini meydana getirdiği düşünüldüğünde TKŞ'ye AKŞ'den daha fazla etki etmesi beklenen bir durumdur. Araştırmamızda farklı olarak AKŞ'de anlamlı değişim saptanmamıştır. Bu farklılığın hastaların sabah öğününe ait açlık kan şekeri ortalamalarının çalışmaya dahil edilmesi, hasta heterojenitesi ve kullanılan diğer OAD'lerle ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür (128,129). Daha önce yapılan bir çalışmada diyabetik hastalara verilen 82 haftalık eksenatid tedavisi ile özellikle tip 2 diyabette önemli majör kardiyovasküler risk faktörleri olan bozulmuş lipid profili ve yüksek kan basıncı değerlerinde klinik olarak anlamlı düzelme sağlandığı saptanmıştır (124). Klonoff ve ark.larının yaptığı bir çalışmada eksenatid tedavisi ile 82. haftanın sonunda sistolik kan basıncında %2 ve diyastolik kan basıncında %4 azalma gözlenmiştir (130). Farklı antidiyabetik tedaviler alan diyabetik hastalarla yapılan bir metaanalizde, GLP-1 reseptör agonistlerinin oral antidiyabetikler ve insüline kıyasla SKB ve DKB'yi daha fazla azalttığı gösterilmiştir (131,132). Araştırmamızda da literatüre paralel olarak tedaviye eklenen eksenatid 6 ayın sonunda SKB ve DKB'de anlamlı azalma meydana getirmiştir.

Diyabet tedavisi, basamaklı ve algoritmeleri olan tedavi biçimlerini içerir. Yakın zamanda özellikle 2012 yılı başlarında kontrolsüz diyabet hastalarında özellikle OAD'ye yanıt yoksa bazal insülinle birlikte kullanılacak bir GLP-1 agonisti öne çıkan bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir (133). İnsülin tedavisine eklenen eksenatidin etkilerini inceleyen retrospektif bir araştırmada 1 yıllık takip sonunda total insülin dozunda anlamlı azalma olduğu görülmüştür (134). Avrupa'da yapılan bir çalışmada da insülin tedavisi almakta olan hastaların tedavisine eksenatid eklendiğinde 1 yıllık takipte vücut ağırlığı ve insülin dozunda anlamlı azalma gözlenmiştir. Aynı çalışmada hastaların %25'inde insülin tedavisinin kesildiği, ortalama insülin dozlarında %62 azalma olduğu görülmektedir (135). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ortalama 27 aylık takipte postprandiyal ve toplam insülin ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür(134). Çalışmamızda ise eksenatid tedavisi ile başlangıca göre 6. ayda insülin kullanan hasta sayısı ve yüzdesinde anlamlı değişim olmazken, hastaların kullandığı total insülin dozunda anlamlı azalma saptandı.

Tip 2 diyabet, obezite ve yağlı karaciğer hastalığı bir arada görülen halk sağlığı problemleri olup, özellikle diyabet ve obezite yağlı karaciğer hastalığı için iki önemli risk faktörüdür (129,136). Hiperinsülinemi ve insülin

direnci ile birlikte olan steatohepatit ve yağlı karaciğer hastalığında oral glukoz sonrası GLP-1 düzeylerinin düşük seyrettiği görülmüş ve buradan yola çıkarak GLP-1 agonistlerinin hepatosteatoz tedavisinde kullanılması önerilmiştir (137). ABD'de yapılan bir çalışmada obez diyabetik hastalarda uygulanan eksenatid tedavisi ile normal transaminaz değerlerine sahip hastalarda anlamlı ALT değişikliği saptanmazken, yüksek ALT değerlerine sahip hasta grubunda, tedavi sonrası ALT değerinde anlamlı düşüş görülmüş ve 104 haftanın sonunda %39 hastada normal ALT değerleri gözlenmiştir. Başlangıçta yüksek ALT değeri olan hastalardaki kilo kaybının, normal ALT değerli hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Bu anlamda kilo değişikliğinin ALT değişimi ile minimal korelasyon gösterdiği saptanmıştır (127). Araştırmamızda da önceki çalışmalarla benzer şekilde eksenatid tedavisi sonrası 6.ayda ALT değerinde anlamlı azalma saptandı.

Tip 2 diyabet tedavisi genel anlamda obeziteye değil glisemik kontrol üzerine yoğunlaşmıştır. Yakın zamanda Amerikan Klinik Endokrinologlar Cemiyeti (American Association of Clinical Endocrinologists: AACE) tarafından, obezitenin önemi dikkate alınarak obez tip 2 diyabet hastalarının yönetimi ile ilgili bir algoritma ortaya konulmuştur (138). Ana kılavuzlar düşük BKİ'ye sahip hastalarda etkinliği kanıtlanmasına rağmen yüksek BKİ'li obez tip 2 diyabetik hastalarda bariatrik cerrahi önermektedir (139,140). Bariatrik cerrahi, yaşam tarzı değişikliği ve/veya medikal tedaviye rağmen kilo kaybı sağlanamayan $BKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan tip 2 diyabetik hastalarda önerilen bir tedavi biçimidir (140). Bariatrik cerrahi, kalıcı kilo kaybına yol açması ve diyabetik/nondiyabetik hastalardaki komorbiditelerde remisyona sağlaması nedeniyle morbid obezite için etkili bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmiştir.

Obezite cerrahisinde kullanılan ilk seçim prosedürler RYGB, LSG, BPD/DS ve LAGB'dir (141). Başlangıçta yüksek BKİ'li ve yüksek riskli hastalarda biliopankreatik diversiyon, duodenal switch ve gastrik bypass gibi prosedürlerin ilk aşaması olarak uygulanan sleeve gastrektomi, son yıllarda ek operasyona gerek kalmaksızın tek başına uygulanan etkin bir cerrahi teknik olmuştur (142). Çalışmalarda BPD/DS, RYGB, LSG ve LAGB cerrahi

prosedürleri ile izlenen kilo kaybı oranları sırasıyla %30-40, %25-35, %20-30 ve %20-30'dur ve hastalardaki maksimum kilo kaybının postoperatif 1 ila 2 yıl arasında gerçekleştiği bilinmektedir (143). Menenakos ve ark.larının 2010 yılında yayınladığı prospektif tek merkezli bir çalışmada, ortalama BKİ değeri 45 kg/m² olan 260 morbid obez hastaya uygulanan sleeve gastrektomi sonucu 1.yıldaki ortalama kilo kaybının %65 olduğu, BKİ'nin ise 30 kg/m²'ye gerilediği saptanmıştır (144). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da LSG sonrası 6. ayda BKİ ortalamasının 48,65±7,71 kg/m²'den 30±3,28 kg/m²'ye gerilediği gösterilmiştir (145). Çalışmamızda literatüre paralel olarak LSG uygulanan hastalarda 6. ayda kilo kaybı ve BKİ'deki düşüş başlangıca kıyasla anlamlı bulundu.

LSG' nin diyabet ve kan glukoz seviyeleri üzerine olumlu etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir (146). Tip 2 diyabetteki remisyon oranı, malabsorptif yöntemlerde daha efektif olmakla birlikte, cerrahi prosedürün türüne göre %30 ile 95 arasında değişebilmektedir (147). Literatürdeki çalışmaların birçoğunda LSG sonrası diyabetteki remisyon (HbA1c≤6,5%) oranı uzun dönemde %100'lere ulaşmaktadır (148,149). LSG uygulanan 39 hastada 12 aylık takip sonucunda açlık kan şekeri ortalamasının 171 mg/dL'den 157 mg/dL'ye, HbA1c ortalamasının ise %7'den %6,8'e gerilediği görülmüştür (148). Ülkemizde tip 2 diyabetik morbid obez 88 hastada, LSG sonrası etkileri inceleyen bir çalışmada 6 aylık takipte açlık kan glukozu ortalama değerinin 166 mg/dL'den 92 mg/dL'ye, HbA1c değerinin %7,33'ten %5,5'e gerilediği ve her ikisindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (145). Literatürde bariyatrik cerrahinin diyabet üzerindeki etkileri incelenirken birçok çalışmada açlık kan glukozu ve HbA1c değerlerinin değerlendirildiği, ancak tokluk kan glukozunun değerlendirilmediği görüldü. Araştırmamızda önceki çalışmalarla benzer şekilde LSG'nin 6.ayında AKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma tespit edilmekle birlikte ek olarak TKŞ'de de anlamlı azalma gözlemlendi.

Bariyatrik cerrahinin diyabet üzerindeki etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, obez tip 2 diyabetik hastalarda RYGB sonrası %44 hastada insülin ihtiyacı kalmadığı ve insülin tedavisinin kesildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada insülin kullanan hastaların da ortalama insülin dozlarında anlamlı

azalma (%75) olduğu gösterilmiştir (150). LSG sonrası insülin ihtiyacını inceleyen ülkemizde yapılan bir araştırmada 6 ay sonunda preoperatif insülin kullanan 33 hastanın 26'sında insülin tedavisinin kesildiği görülmüştür (145). Çalışmamızda insülin kullanan hasta sayısında anlamlı azalma görülürken, toplam insülin dozunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Yapılan çalışmalar daha çok postoperatif 1 yıllık takibi kapsarken, bizim çalışmamızda hastaların 6 aylık takibi mevcuttur. Diyabet üzerindeki olumlu etkilerinin 1 yıla uzayabileceği düşünüldüğünde, bariyatrik cerrahinin diyabet üzerindeki etkilerinin araştırıldığı uzun dönem takip içeren çalışmaların gerektiği söylenebilir.

Cleveland Klinik'te 1020 hasta ile yapılan tek merkez bir çalışmada morbid obezite ile ilgili en sık komorbiditeler diabetes mellitus (%89,4), uyku apne (%86,4), hipertansiyon (%80,3) ve hiperlipidemi (%70) olarak belirtilmiştir. Cerrahi prosedürlerin lipid profili üzerine olan etkilerine bakıldığında RYGB, AGB ve LSG, HDL düzeyinde artış ve TG düzeyinde azalma meydana getirirken, LDL ve total kolesterol düzeyini azaltan tek cerrahi teknik RYGB'dir (151,152). Bariyatrik cerrahinin metabolik parametreler üzerine etkilerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, HDL ve trigliserid seviyelerinde belirgin düzelme gözlenirken LDL ve total kolesterol düzeylerinde belirgin farklılık saptanmamıştır (153,154). Wang W ve ark.larının 612 morbid obezite hastasına uygulanan bariyatrik cerrahi sonrası izlem sürecinde serum total kolesterol ortalama düzeyi ile birlikte HDL düzeyinde de istatistiksel olarak azalma belirlemiştir (155). Ülkemizde LAGB uygulanan hastalarda postoperatif 3. ayda serum trigliserid düzeyi anlamlı derecede düşerken, serum total kolesterol, LDL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş, serum HDL düzeylerinde ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir (156). Başka bir çalışmada ise bariyatrik cerrahi sonrası HDL seviyeleri değişken olmakla birlikte, HDL yapısında iyileşme ve fonksiyonelliğinde artış olduğunu bildirmektedir (157). Çalışmalarda HDL seviyesi ve kardiyoprotektif etki ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Araştırmamızda LSG'nin 6. ayında literatüre paralel olarak TG'de anlamlı

azalma görülürken, LDL ve TK'de ise anlamlı değişim saptanmadı. HDL'de ise anlamlı artış mevcuttu.

Bariatrik cerrahi, dislipidemi ve arterial hipertansiyonda anlamlı düzelme meydana getirip genel ve kardiyovasküler mortalitede azalma sağlaması nedeniyle önemlidir (158). ABD'de 1020 hastanın LSG sonrası uzun dönem izleminde düzelme oranlarının hiperlipidemi için %79 ve hipertansiyon için %91 olduğu bildirilmiştir (159). Avrupa'da yapılan bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası 1. yılda SKB ve DKB'de kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmış ve bu azalma 2 yıla kadar devam etmiştir (160). Çalışmamızda da LSG sonrası 6. ayda SKB ve DKB'de anlamlı azalma saptandı.

Obezite ve hepatosteatoz kuvvetli ilişkisi göz önüne alınarak bariatrik cerrahinin karaciğer fonksiyonları üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Toplam 3570 hastanın uzun dönem takibini içeren bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası 2 yıllık takip sonunda AST ve ALT'de kontrol grubuna göre anlamlı düşüş saptanmıştır (161). Türkiye'de de LAGB sonrası 38 hastanın 3 aylık izlemi ile yapılan bir araştırmada hastalarda anlamlı kilo kaybı ile birlikte, serum transferaz düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma gözlenmiştir (156). Literatürde spesifik olarak LSG'nin etkilerini inceleyen çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda cerrahinin 6. ayında AST ve ALT değerleri başlangıca göre anlamlı azalma göstermekte idi. Tip 2 diyabette ALT yüksekliğine neden olan en sık sebebin hepatosteatoz olduğunu düşünürsek, obezite tedavisi ile hepatosteatozdaki azalma literatürle paralel olarak çalışmamızdaki ALT düşüşünü açıklamaktadır.

Tam idrar tetkiki, diyabetik hastaların takibinde proteinüri ve glukozüriyi göstermede basit ve kolay uygulanabilen bir laboratuvar tetkikidir. Spot idrar tahlili, diyabetik hastaların rutin kontrollerinde hem diyabet regülasyonu ve nefropatinin öngörülebilmesi, hem de idrar yolu enfeksiyonu gibi diyabeti kötüleştirebilen yandaş problemlerin ekartasyonu açısından yol gösterici olmaktadır. Obezite cerrahisinin diyabet ile birlikte diyabete bağlı komplikasyonlarda, özellikle nefropatide iyleşme sağladığını gösteren

araştırmalar mevcuttur. Bariyatrik cerrahi sonrası oluşan büyük miktarda kilo kaybının renal parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada cerrahi sonrası 1. yılda glomerüler filtrasyonda düzelme, 24 saatlik idrar proteini ve albuminüride anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (160). Çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ayda başlangıca kıyasla spot idrarda protein saptanan hasta sayısında anlamlı azalma olduğu tespit edildi. Ancak bu konuda diyabetik nefropati tanısındaki sensitivitesi nedeniyle özellikle mikroalbuminürinin incelendiği geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürde obez tip 2 diyabetik hastalarda medikal ve cerrahi tedaviyi kıyaslayan birçok çalışma bulunmaktadır. En önemlilerinden biri olan Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE) grubunun yaptığı çalışmada kilo ve BKİ'deki değişimler cerrahi grubunda medikal tedavi grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (42). Hindistan'da LSG ve intensif medikal tedavinin karşılaştırıldığı 31 obez tip 2 diyabetik hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama 12 aylık takip sonunda LSG grubunda anlamlı olarak yüksek olmak üzere, kilo ve BKİ'de anlamlı azalma tespit edilmiştir (162). Liraglutidin bariyatrik cerrahi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 aylık takip sonrasında, cerrahi grubunda yaklaşık 38 kg kaybı olurken liraglutid grubunda ortalama 5 kg kayıp olduğu saptanmıştır (163).Eksenatidin bariyatrik cerrahi ile karşılaştırıldığı in'de yapılan literatürdeki tek çalışmada hedeflenen kilo kaybına ulaşım yüzdesi cerrahi grubunda (RYGB) %57 iken eksenatid grubunda %24 olarak saptanmıştır (164). Çalışmamızda 6 aylık takip sonunda, cerrahi grubunda kilo kaybı yaklaşık 35,4 kg iken eksenatid grubunda 11,5 kg olarak bulunmuştur. Literatürle benzer şekilde araştırmamızda LSG grubunda kilo ve BKİ'de azalmanın eksenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Obezite cerrahisi diyabetteki yüksek remisyon oranları nedeniyle günümüzde 'metabolik cerrahi' adı altında incelenmekte ve güncelliğini korumaktadır. Diyabetik obez hastalarda farklı cerrahi porsedürlerin medikal tedavi ile karşılaştırıldığı hastaların en az 6 ay takip edildiği bir metaanalizde,

açlık plazma glukozu ve HbA1c değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (165). STAMPEDE grubunun yaptığı çalışmada, LSG ve RYGB bariatrik cerrahi prosedürleri medikal tedavi ile karşılaştırılmıştır. Toplam 140 hastanın 1 yıllık takibi tamamladığı bu çalışmada primer sonlanım noktası olan HbA1c %6 ya da daha azına ulaşma oranları RYGB grubunda %42, LSG grubunda %37, medikal tedavi grubunda ise %12 olarak saptanmıştır. Diyabet remisyon oranları, cerrahi grubunda medikal tedavi grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunup, cerrahi prosedürler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. On iki ayın sonunda açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri cerrahi grubunda medikal tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (42). Bariatrik cerrahi ve konvansiyonel tedavilerin karşılaştırıldığı non-randomize, prospektif başka bir çalışmada, 2-10 yılda yüksek diyabet remisyon oranları elde edildiği ve zaman geçtikçe remisyon oranlarında artış olduğu bildirilmektedir (166). İtalya'da yapılan bir diğer çalışmada BKİ 35 ya da üzerinde olan obez tip 2 diyabetli hastalarda konvansiyonel medikal terapi ve iki tip bariatrik cerrahi prosedürü (RYGB ve BD) karşılaştırılmıştır. Sonuçlarda 2. yıl sonunda her iki tip cerrahi morbid obez hastalarda, hiperglisemiyi kontrol etmede konvansiyonel tedaviye göre daha etkili bulunmuştur. RYGB ve BD'de hiperglisemi remisyonunda artma, bazal açlık glukozunda ve HbA1c'de azalma medikal tedaviye kıyasla daha fazla saptanmıştır (167). Ancak bu çalışmalardaki medikal tedaviler genellikle oral antidiyabetikler ya da insülin tedavilerini içermekte olup çok az bir kısmında inkretin bazlı tedavilerin kullanıldığı saptanmıştır.

Bariyatrik cerrahi ve liraglutid tedavilerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada, cerrahi grubunda HbA1c'de %2,2'lik ve liraglutid grubunda %1,3'lük düşüş sağlanarak her iki grupta glisemik kontrol sağlanmakla birlikte, cerrahi grubunda bu düşüş anlamlı olarak daha yüksektir (168). Cerrahi grubun %86'sı ve medikal tedavinin %60'ında, HbA1c<%7 hedefine ulaşıldığı görülmektedir. Eksenatid ve RYGB'nin karşılaştırıldığı literatürdeki tek çalışmada 6 aylık takip sonrasında HbA1c'de azalma yüzdesi RYGB grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine 6 aylık takip sonunda açlık glukozu ortalama değerleri her iki grupta

azalmakla birlikte RYGB grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Araştırmamızda da 6 aylık takip sonunda AKŞ, TKŞ ve HbA1c'deki düşüş LSG grubunda eksentid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanıp, bulgular önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Birçok araştırma LSG'nin diyabetle birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyorespiratuvar hastalıklar gibi birçok komorbiditenin düzeltilmesinde başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir (169,170). Diyabetik obez hastalarda farklı cerrahi porsedürlerin medikal tedavi ile karşılaştırıldığı, 796 hastanın en az 6 ay takip edildiği 11 çalışmayı içeren bir metaanalizde, bariatrik cerrahinin medikal tedaviye kıyasla kilo kaybı, tip 2 diyabet ve ilişkili olduğu metabolik sendrom gibi komorbiditelerin remisyonu ve antidiyabetik, antihipertansif ve antilipidemik medikasyonların kesilmesi konusunda üstünlük sağladığı görülmektedir (165). Konvansiyonel medikal terapi ve iki tip bariatrik cerrahi prosedürün (RYGB ve BD) karşılaştırıldığı bir araştırmada SKB ve DKB her üç grupta da anlamlı olarak azalırken, bu azalma açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (167). LSG ve RYGB prosedürlerinin medikal tedavi ile kıyaslandığı başka bir çalışmada (STAMPEDE) her üç grupta sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı değişim saptanmamıştır (42). Çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla benzer şekilde SKB ve DKB değişim yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Bariatrik cerrahi ve medikal tedavilerin lipid profili üzerine etkilerinin kıyaslandığı geniş bir metaanalizde, trigliserid düzeylerindeki azalma ve HDL kolesterol seviyesindeki artış bariatrik cerrahi grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır. Cerrahi ve medikal tedavi grubu kıyaslandığında total ve LDL kolesterol düzeylerindeki değişimler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (165). LSG ve RYGB prosedürlerinin medikal tedavi ile kıyaslandığı bir çalışmada, total kolesterol ve LDL seviyelerinde her üç grupta da anlamlı değişim saptanmamıştır. Her iki cerrahi prosedürde medikal tedaviye kıyasla anlamlı olarak yüksek HDL artışı izlenmiştir. Trigliserid değişim yüzdesi açısından LSG ve medikal tedavi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (42). LSG ve medikal tedavinin kıyaslandığı

başka bir çalışmada HDL seviyesindeki artış LSG grubunda medikal tedavi grubunda göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. LDL, trigliserid ve total kolesteroldeki değişim açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (162). Bariyatrik cerrahi ve liraglutid tedavilerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada tedavinin on ikinci ayında cerrahi grupta LDL kolesterol ve trigliserid azalırken, HDL kolesterolde %30 artış görülmüştür. Medikal tedavi grubunda ise total ve LDL kolesterolde anlamlı azalma görülürken, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (168). RYGB'nin eksenatid tedavisi ile karşılaştırıldığı 6 aylık takip içeren bir çalışmada iki grup arasında trigliserid, HDL ve LDL değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (164). Araştırmamızda LDL ve TK değişim yüzdeleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, LSG grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamlı HDL artışı izlendi. LSG grubu TG değerlerindeki azalma yüzdesi de eksenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Obezitenin tedavisi ile hepatosteatozda anlamlı azalmaya bağlı özellikle ALT'de olmak üzere karaciğer enzim düzeylerinde azalma olması hem medikal hem de cerrahi tedavi için geçerli bir durumdur. Literatürde bugüne kadar cerrahi ve medikal tedavinin karaciğer fonksiyonları üzerine olan etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmadı. Araştırmamızda ALT'deki azalma yüzdesi LSG grubunda, eksenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgu LSG grubundaki kilo kaybının eksenatid grubuna göre daha yüksek olması ile ilişkilendirilebilir.

Diyabetik durum kadın ve erkeklerde farklıdır. Adiposite, insülin direnci, kan basıncı, lipid profili, endotelyal disfonksiyon ve sistemik inflamasyon kadın ve erkeklerde anlamlı olarak farklılık göstermektedir (171,172). Kadın ve erkekler farklı diyet ve yaşam tarzı nedeniyle, kilo değişimleri konusunda da farklılık gösterirler (173). İlginç bir nokta da sağlıklı bireylerde yapılan bir araştırmada, endojen GLP-1 salınımının lif bakımından zengin besinlerin alınması sonucu, seçici olarak kadınlarda potansiyelize ediliyor olmasıdır (174).Diyabet Önleme Programı'nın cinsiyet spesifik farklılıkları saptaması nedeniyle, cinsiyet farklılıklarının tip 2 diyabet tedavisinde belirleyici olabileceği gündeme gelmiştir (175). Daha önce

yapılan çalışmalar göstermiştir ki kilo kadınlarda önemli bir risk faktörüdür ve diyabet tanısı aldıklarında kadınlar erkeklere oranla daha kiloludur (176,172). Bu cinsiyet spesifik özellik özellikle zayıf metabolik kontrol varlığında, eksenatid tedavisi ile kilo vermede kadınların daha sensitif olduğunu göstermektedir (177).

Eksenatid tedavisi verilen 2067 hastayı içeren 16 çalışmanın incelendiği retrospektif bir metaanalizde, kadınlardaki kilo kaybı erkeklere kıyasla daha fazla olmuştur (178). Avrupa'da 69 hasta ile yapılan bir araştırmada eksenatid, kadın ve erkeklerde anlamlı kilo kaybı meydana getirmekle birlikte, kilodaki azalma kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (179). Benzer bir çalışmada 1 yıllık takip sonunda hedef kiloya ulaşma yüzdesi kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (177). Ülkemizde Dicle niversitesi'nde 24' kadın 2'si erkek toplam 26 hasta ile yapılan bir çalışmada, en az 4 ay (ort:7,3) eksenatid verilen hastalarda tedavi sonrası, vücut ağırlığında (kg) kadınlarda %0,64, erkeklerde %0,57, beden kitle indeksi ölçümlerinde kadınlarda %0,61, erkeklerde %0,56 düşme gözlenmiştir (180). Araştırmamızda eksenatid kullanan kadın ve erkeklerde tedavinin 6. ayında başlangıca göre kilo ve BKİ'de anlamlı azalma olduğu görüldü. Ancak değişim yüzdeleri açısından cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun çalışmadaki kadın ve erkek hasta sayılarının eşiitsizliği, başlangıç BKİ'lerinde farklılık ve yandaş hastalıklarla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Eksenatidin cinsiyetler arası etki farklılığını inceleyen büyük bir metaanalizde cinsiyetler arası farklı kilo kaybı değerleri elde edilmesine karşın, glisemik kontrol açısından kadın ve erkekler arası farklılık saptanmamıştır (178). İtalya'da tip 2 diyabette eksenatid tedavisinin cinsiyetler üzerindeki etkinliğini inceleyen, 34 erkek ve 35 kadın hasta ile yapılan bir araştırmada, eksenatidin her iki cins için HbA1c ve açlık glukozunda anlamlı azalma meydana getirdiği görülmektedir. HbA1c, açlık glukozu değişimi açısından cinsiyetler arası fark görülmemiştir (179).  yüz on beş hasta ile yapılan başka bir çalışmada 1 yıllık takip sonunda hedeflenen HbA1c'ye ulaşma oranı kadınlarda, erkeklere kıyasla anlamlı

olarak yüksek bulunmuştur (177). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 6 aylık takip sonunda ekstenatidin HbA1c düzeylerinde kadınlarda %0,98, erkeklerde %1,4 azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (180). Araştırmamızda kadınlarda TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma görülürken, AKŞ'de anlamlı değişim saptanmadı. Erkeklerde ise ekstenatid tedavisi ile 6. ayda AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı değişim izlenmedi.

Eksenatidin etkilerinin cinsiyetler arası farkını inceleyen bir çalışmada 1 yıllık takip sonunda kadın ve erkeklerde SKB ve DKB açısından anlamlı değişiklik görülmemiştir (179). Çalışmamızda ekstenatid tedavisi ile 6 aylık takip sonunda kadınlarda SKB'de anlamlı azalma olurken, DKB'de anlamlı değişim gözlenmedi. Eksenatid kullanan erkeklerde tedavinin 6. ayında başlangıca kıyasla SKB ve DKB değerlerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında ekstenatid kullanan erkeklerde kadınlara kıyasla, SKB düşüşünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde ekstenatidin tansiyon regülasyonu açısından cinsiyet farklılıklarını inceleyen çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri ekstenatid kullanan erkek hasta sayısının az olmasıdır. Bu anlamda kadın ve erkek hasta sayılarının birbirine yakın olduğu daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalarla bu verinin doğrulanması gerekir.

Eksenatid renal yetmezlikli hastalarda güvenle kullanılabilir ve GFR<30 mL/dk olmadıkça renal doz ayarına gerek duyulmaz (133). Ayrıca ekstenatidin mikroalbuminüri olan tip 2 diyabetik hastalarda TGF-β1 ile birlikte üriner tip IV kollajeni ve 24 saatlik idrar albüminini azalttığı gösterilmiştir (181). Kronik hiperglisemi altında gelişen renal oksidatif strese karşı renoprotektif etkisi de hayvan modelleriyle gösterilmiştir (182). Eksenatid renal koruyucu etkilerinin yanında, genel olarak nefrotoksik olarak bilinmemesine karşın, literatürde bildirilen ekstenatid ilişkili akut böbrek yetmezliği vakaları da mevcuttur (183). Ancak renal klirens üzerine etkiler net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda kadınlarda kreatinin değerlerinde anlamlı azalma görülürken, üre değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Erkeklerde ekstenatid tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında anlamlı değişiklik görülmedi. Eksenatidin karaciğer fonksiyonları açısından cinsiyetler arası

farklılığı incelendiğinde kadınlarda tedavinin 6. ayında başlangıca göre ALT değerinde anlamlı azalma saptandı, ancak AST değerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Erkeklerde ALT ve AST'de anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu bulgular daha ayrıntılı, geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmelidir.

Yapılan çalışmalarda obezlerde TSH normal kilolulara göre hafifçe yüksek tespit edilmiştir. Obezlerin %25'inde TSH seviyeleri hafifçe yüksektir (genelde 10 IU/l altında). Özellikle obez kadınlarda TSH seviyelerinin daha yüksek seyrettiği bilinmektedir (184). Çalışmamızda erkeklerde ekstenatid tedavisi ile 6. ayda TSH değerinde anlamlı azalma tespit edilirken, kadınlarda 6. aydaki TSH değeri başlangıca göre anlamlı değişiklik göstermedi. Kilo verme ile birlikte TSH değerlerinde azalma beklenen bir durumdur. Ancak yalnızca erkeklerde anlamlı değişiklik göstermesi, kadınlardaki yandaş ve hasta heterojenitesi ile ilgili olabilir. Çalışmamızdaki cinsiyet üzerine farklı etkiler diyabet tedavisinde cinsiyete özgü tedavilerin gündeme gelmesi açısından önemlidir.

Bariyatrik cerrahinin faydalı etkileri bilinmesine rağmen, kadın ve erkeklerde bariyatrik cerrahi talebinde anlamlı farklılık olup bariyatrik cerrahinin kadınlarda daha çok uygulandığı bilinmektedir (185). Yapılan çalışmalar bariyatrik cerrahi uygulanan vakaların %63-82'inin kadınlar olduğunu bildirmektedir (154, 186). Talepteki bu farklılıkların yanında bariyatrik cerrahinin postoperatif sonuçları da cinsiyetler arasında farklılık gösterebilmektedir.

Bariyatrik cerrahi sonrası olumsuz kilo kaybı ile ilişkili klinik faktörleri vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Örneğin yüksek bazal BKİ, ileri yaş, erkek cinsiyet ve tip 2 diyabet gibi biyolojik faktörler cerrahi sonrası kilo kaybını olumsuz etkileyen belirleyicilerdir (187,188). Bariyatrik cerrahinin kadın ve erkekler üzerindeki kilo kaybı ve metabolik etkilerini inceleyen bir çalışmada cerrahi sonrası 1. yılda her iki cinsiyet için BKİ, kilo kaybı yüzdesi ve HbA1c değerlerinde anlamlı azalma saptanmış, ancak mevcut parametreler açısından iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (189).

Çalışmamızda LSG uygulanan kadınlarda ve erkeklerde tedavinin 6. ayında başlangıca göre kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Ancak hastalarda bu parametrelerin değişim yüzdeleri açısından literatürle uyumlu olarak cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak bu konuda hastaların özellikle AKŞ ve TKŞ profilinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde kadınlarda AST değerinde anlamlı değişim olmazken, ALT değerinde literatürle paralel olarak beklenen şekilde anlamlı azalma olduğu görüldü. Erkeklerde ALT değerinde anlamlı değişim olmazken, AST değerinde anlamlı azalma saptandı.

Farklı çalışmalarda bariyatrik cerrahi sonuçlarındaki kadın ve erkekler arası farklılığın farklı kardiyovasküler risk profilleri ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (190,191). Avrupa'da yapılan bir çalışmada 1 yıllık takip sonunda her iki cinste SKB ve DKB'de anlamlı azalma tespit edilmiş, ancak değişim yüzdesi açısından cinsiyetler arası farklılık görülmemiştir (189). Araştırmamızda erkeklerde SKB değerinde anlamlı değişiklik görülmezken, DKB'de anlamlı azalma saptandı. Kadınlarda LSG ile 6. ayda SKB ve DKB'de anlamlı azalma saptandı. DKB'deki değişim yüzdesi açısından cinsiyetler arası farklılık görülmedi. Erkeklerde SKB'de azalma sayı kısıtlılığı nedeniyle saptanamamış olabilir. Ancak literatüre paralel olarak DKB'deki yüzde değişimi açısından farklılık görülmemiştir.

Başka bir çalışmada kadın ve erkeklerde bariyatrik cerrahinin kardiyovasküler etkileri HDL/total kolesterol oranı hesaplanarak değerlendirilmiş ve her iki cinste anlamlı azalma tespit edilmiş, ancak değişim yüzdesi açısından cinsiyetler arası anlamlı farklılık izlenmemiştir (189). Çalışmamızda LSG tedavisi ile kadın ve erkeklerde 6. ayda başlangıca göre TG değerinde anlamlı azalma görülürken, LDL, HDL ve TK'de anlamlı değişim saptanmadı. Ancak TG değişim yüzdesi açısından da LSG tedavisi açısından cinsiyetler arası anlamlı farklılık görülmedi. Bulgumuz ileri çalışmalara yol gösterici olması açısından önemlidir.

Eksenatid ve LSG etkinlik farklı her cinsiyet için ayrı ayrı incelendiğinde kadınlarda kilo, BKİ, HbA1c azalışındaki değişim yüzdesi

açısından LSG grubu eksenatid grubuna üstün bulundu. Yine LSG uygulanan kadınlarda eksenatid tedavisi alan kadınlara kıyasla HDL ve TG değişimi anlamlı olarak yüksek saptandı. Erkeklerde de LSG grubunda eksenatid grubuna göre anlamlı olarak daha fazla kilo, BKİ, TG azalışı mevcuttu.

Obez ve tip 2 diyabetik hastalar özellikle glisemik kontrolleri zayıf ise insülin tedavisi ve titrasyon sırasında kilo alımı ve hipoglisemi gibi birçok problemle karşılaşabilmektedir. İnsülin yanında birçok oral antidiyabetik ajanla da kilo artışı gibi problemler yaşanmaktadır (192,193). Hedef HbA1c 'ye ulaşmak için uygulanan yoğunlaştırılmış insülin tedavisi karşımıza kilo artışı sorununu getirmekte ve bir çeşit kısır döngü oluşturmaktadır (194). İngiltere'de yapılan çalışmalarda insülin tedavisi altında ve zayıf glisemik kontrolü olan tip 2 diyabetik obez hastalarda GLP-1 analogu ve insülin kombinasyonunun etkinliği kanıtlanmış ve bu kombinasyon giderek yaygınlaşmıştır (195). Avrupa'da ise OAD+bazal insülin kombinasyonunun yavaş yavaş yerini GLP1 agonisti+bazal insülin kombinasyonuna bıraktığını görmekteyiz (133). Biz de bu gelişmelerden yola çıkarak çalışmamızda insülin kullanmakta olan ve kullanmayan hastalara eklenen eksenatid tedavisinin etkilerini kıyasladık.

Hindistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada, insülin bazlı tedaviye eklenen eksenatid tedavisinin 27 aylık takip sonunda HbA1c ve kiloda anlamlı azalma meydana getirdiği görülmüştür (134). Araştırmamızda insülin kullanan ve kullanmayan hastalarda eksenatid tedavisinin kilo ve BKİ'de anlamlı azalma meydana getirdiği görüldü. Eksenatid tedavisi alan hastalarda insülin kullanan ve kullanmayan grup kıyaslandığında kilo ve BKİ değişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum insülin almayan hasta grubunda kilo alımına yol açan sülfonilüre gibi oral antidiyabetik ilaçların varlığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda eksenatidin kan şekeri regülasyonu üzerine olan etkileri incelendiğinde, insülin kullanan hastalarda AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerine anlamlı azalma gözlemlendi. İnsülin kullanmayan grupta AKŞ ve TKŞ'de anlamlı azalma olmazken, HbA1c'de anlamlı azalma saptandı. HbA1c'deki azalış açısından iki grup arasında arası farklılık saptanmadı.

İnsülin kullanmayan hasta grubunda kan şekeri değerlerinin HbA1c ile korele olmaması hastaların sadece sabah saatlerindeki AKŞ ve TKŞ ortalamalarının değerlendirilmesiyle ilişkili olabilir. Bu bulgu evde kan şekeri izlemi yapılarak oluşturulan 7-noktalı kan şekeri ölçümünün önemini vurgulamak açısından değerli bir bulgudur.

İnsülin kullanmayan hasta grubunda SKB ve DKB'de anlamlı azalma olduğu saptandı. İnsülin kullanan hastalarda SKB ve DKB'de anlamlı azalma saptanmadı. İnsülinin su tutucu özelliği bu farklılığı oluşturmuş olabilir.

İnsülin kullanmayan hastalarda böbrek fonksiyonlarında anlamlı değişiklik gözlenmedi. İnsülin kullanan hastalarda ekstenatid tedavisi ile kreatinin değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. İnsülin kullanmayan hastalarda ekstenatid tedavisi ile karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. İnsülin tedavisi alan hastalarda ekstenatid tedavisi ile AST değerinde anlamlı değişim olmazken, ALT değerinde anlamlı azalma saptandı. İnsülin kullanan hastalarda ekstenatid ile TSH'da anlamlı değişim izlenmezken, kullanmayan hastalarda TSH değerinde anlamlı azalma görüldü. Tüm bu bulguların daha net olarak açıklanabilmesi için heterojen olmayan gruplarda kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tip 2 diyabetik obez hastalarda insülin kullanımı cerrahi sonrası hedeflenen kilo kaybına ulaşım yüzdesini azaltmaktadır (196). Kadera ve ark.larının yaptığı çalışmada insülin kullanan hastalarda RYGB sonrası 12. ayda hedef kilo kaybı oranına ulaşım yüzdesi %59 olarak bildirilmiştir (197). Başka bir çalışmada ise bu oran daha düşük olup %26 düzeyindedir (135). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda insülin kullanan ve kullanmayan grupta LSG'nin 6. ayında başlangıca kıyasla anlamlı kilo kaybı ve BKİ'de anlamlı azalma saptandı. LSG tedavisi ile insülin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında, kilo ve BKİ'deki değişim yüzdeleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

İnsülin kullanan ve kullanmayan hastalarda LSG ile AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma tespit edildi. Değişim yüzdelerine bakıldığında, TKŞ değerindeki azalma insülin kullanan grupta anlamlı olarak yüksek

saptanırken, AKŞ'de iki grup arasındaki değişim sınırdan anlamlı olarak saptandı. LSG grubunda insülin kullanan hastalarda HbA1c'deki azalma, insülin kullanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

İnsülin kullanan grupta LSG ile AST ve ALT değerlerinde de anlamlı azalma görülürken, kullanmayan grupta karaciğer fonksiyonlarında anlamlı değişiklik gözlenmedi.

İnsülin tedavisi alan hastalarda LSG ile SKB'de anlamlı değişiklik olmazken, DKB'de anlamlı azalma tespit edildi. İnsülin kullanmayan grupta SKB, DKB, değerlerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Değişim yüzdeleri incelendiğinde SKB'de anlamlı değişim izlenmezken, DKB değerindeki azalma insülin kullanmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

İnsülin tedavisi alan hasta grubunda LSG ile lipid parametrelerinde anlamlı değişim saptanmadı. İnsülin kullanmayan grupta TG değerinde anlamlı azalma olurken, diğer lipid parametrelerinde anlamlı değişim saptanmadı. Lipid profili açısından iki grup arasında değişim yüzdeleri açısından anlamlı farklılık görülmedi.

İnsülin kullanan grupta LSG ile kilo ve BKİ'deki azalma yüzdesi eksenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. İnsülin kullanan grupta DKB'deki azalma eksenatid tedavisine kıyasla LSG'de anlamlı derecede yüksek saptanırken, iki grup arasında SKB'deki değişim yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İnsülin kullanan grupta AKŞ ve TKŞ değişim yüzdeleri açısından tedaviler arası farklılık izlenmezken, LSG grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek HbA1c azalışı izlendi. AST ve ALT'deki azalma LSG grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgular insülin kullanan hastalarda kilo, BKİ, HbA1c ve karaciğer fonksiyonlarındaki azalma açısından LSG'nin eksenatid tedavisine üstünlüğünü literatüre paralel olarak göstermektedir.

İnsülin kullanmayan grupta da LSG ile kilo ve BKİ'deki azalma yüzdesi eksenatid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. AKŞ ve TKŞ'deki azalma LSG grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, HbA1c değişimi açısından iki grup arası anlamlı farklılık görülmedi. Lipid

panelinde bakıldığında insülin kullanmayan grupta LSG ile eksenatide kıyasla, LDL ve TK'deki değişim yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. HDL'deki artış ve TG'deki azalma yüzdesi LSG'de eksenatid tedavisine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Özetle insülin kullanmayan grupta da kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ, TG'deki azalma ve HDL artışı LSG grubunda, eksenatid grubuna üstün bulunmuştur.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar kilo üzerine olan etkilerine göre sınıflanabilir. Buna göre metformin ve GLP-1 analogları kilo verdirici, insülin, sülfonilüre, glinidler, tiyazolidindionlar kilo aldırıcı grupta yer alırken; DPP4 inhibitörleri, akarboz ve miglitol kilo üzerine nötr etkilidir (198). Eksenatidin etkinliği değerlendirildiği ilk çalışmalardan biri olan AMIGO çalışmasında hastalar oral antidiyabetik kullanımlarına göre üç ana alt kola ayrılarak değerlendirilmiştir. İlk kolda metformin kullanan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalara eksenatide 10 µg/gün eklenmesi ile 30 haftalık tedavi sonunda HbA1c'de eklenmeyen gruba göre %0,8 ve vücut ağırlığında 2,8 kg'lık azalma elde edilmiştir (123). İkinci olarak sadece sülfonilüre kullanan glisemik kontrolü yetersiz olan diyabetik bireylere eklendiğinde 30 hafta sonunda eksenatide kullanan grupta HbA1c %0,86 azalırken, vücut ağırlığındaki azalma 1,6 kg olmuştur (199). Son olarak da metformin+sülfonilüre kullanan ve kontrolsüz olan hastalara eksenatide eklenmiştir. Otuz haftalık izlem sonucunda, eksenatid grubunda HbA1c %0,77 ve vücut ağırlığı 1,6 kg azalmıştır (200). Bu bulgulardan yol çıkarak çalışmamızdaki hastalar, öncesinde kullanmakta oldukları oral antidiyabetik kullanımına göre insülin sekretogogu içermeyen grup (OAD1) ve insülin sekretogogu içeren grup (OAD2) olarak iki gruba ayrıldı ve LSG ile eksenatidin gruplar arası etki farklılıkları karşılaştırıldı.

OAD1 ve OAD2 grubunda eksenatid tedavisi ile 6. ayda başlangıca göre kilo, BKİ, anlamlı azalma saptandı. Değişim yüzdeleri açısından 2 grup arası anlamlı farklılık izlenmedi. OAD1 grubunda AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamlı azalma izlenirken, OAD2 grubunda AKŞ, TKŞ, HbA1c'de anlamlı değişim saptanmadı. OAD1 grubunda SKB'de anlamlı azalma saptanırken DKB'de anlamlı değişim saptanmadı. OAD2 grubunda SKB ve DKB'de

anlamli azalma saptandi. SKB'deki değişim yüzdeleri açısından OAD1 ve OAD2 arası anlamli farklılık izlenmedi.

OAD1 ve OAD2 grubunda LSG ile 6. ayda başlangıca göre kilo, BKİ, AKŞ, TKŞ ve HbA1c'de anlamli azalma saptandı. Değişim yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamli farklılık izlenmedi. LSG ile OAD1 grubunda SKB ve DKB'de anlamli azalma görülürken, OAD2 grubunda SKB ve DKB'de anlamli değişiklik izlenmedi. OAD1 alan hastalarda LSG ile AST ve ALT değerlerinde anlamli azalma görüldü. OAD2 grubunda ise karaciğer fonksiyonlarında anlamli değişiklik izlenmedi. OAD1 grubunda TG değerinde anlamli azalma saptanıırken; LDL, HDL ve TK'de anlamli değişim saptanmadı. OAD2 grubunda lipid profilinde anlamli değişiklik izlenmedi.

OAD1 grubunda eksenatid ve LSG tedavisi ile klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim yüzdeleri değerlendirildiğinde; kilo, BKİ, HbA1c ve TG'deki azalma yüzdesi LSG grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamli olarak yüksek bulundu.

OAD2 grubunda eksenatid ve LSG tedavisi ile klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim yüzdeleri değerlendirildiğinde; kilo ve BKİ'deki azalma yüzdesi LSG grubunda eksenatid grubuna kıyasla anlamli olarak yüksek bulundu. Bu grupta HbA1c ve lipid değişim yüzdeleri açısından LSG ve eksenatid tedavileri arasında anlamli farklılık saptanmadı.

Obezitesi saptanan bireylerde kilonun ve BKİ'nin azaltılması insülin direncini azaltarak diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve yağlı karaciğerin kontrolüne katkı sağlamaktadır. Kilo verilmesi renal ve karaciğer fonksiyon testlerini ve TSH değerini olumlu etkilemektedir.

LSG ve eksenatid tedavisi kilo verdiren yöntemler olarak obez diyabetiklerde her iki cinsiyette de etkin tedavi seçenekleridir. LSG daha radikal bir yöntem olup, daha çok kilo kaybı sağlamak ve bununla ilişkili diyabetik ve metabolik parametreleri daha etkin düzeltmekle birlikte, daha fazla morbidite ve mortalite riskine sahip olabilir. Tecrübeli merkezlerde endikasyon dahilinde uygulanmalıdır.

Eksenatid dünyada ve ülkemizde diyabet tedavisi kılavuzlarında yer alan bir antidiyabetik tedavi seçeneği olup, obez diyabetikler için uygulanabilir

bir yöntemdir. Tüm tedavilerde olduğu gibi obez diyabetiklerde antidiyabetik tedavi seçiminde yarar-zarar oranı göz önüne alınarak bilimsel verilerin ışığında hasta için en uygun tedavi seçeneği kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamız göstermiştir ki, tip 2 diyabetik obezlerde LSG endikasyon dahilinde uygulanması gereken, eksenatid kullanımına göre daha radikal bir yöntem olup obezite ilişkili diyabetik ve metabolik parametreleri daha etkin düzelteren bir uygulamadır. Eksenatid de obezite ilişkili diyabetik ve metabolik parametreler üzerine olumlu etkilere sahiptir. Her iki tedavi şekli de her hasta için avantaj ve dezavantajları yönünden değerlendirilmeli, tedaviye hasta özelliklerine göre karar verilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks IS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-200.
2. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in Practice Guidelines. *Obes Facts* 2008; 1: 106-16.
3. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a World Health Organization Consultation on Obesity. Geneva, World Health Tech Rep Ser, 2000; 894: 1-253.
4. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-56.
5. Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assesment: Dual energy X ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:125-30.
6. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:871-885.
7. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 1991;54:970-5.
8. Lohman TG. Skinfolde and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
9. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Phsiol* 1970;28:221-2.
10. Van ItallieTB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-8.
11. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a World Health Organization consultation on obesity,1998.
12. World Health Organization Expert Committe: Physical Status: The Useand Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854.Geneva, World Health Organization, 1995.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite, Dislipidemi,Hipertansiyon Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi. Baskı Tarihi: Ekim 2011Erişim Tarihi: 24 Ocak 2012.
14. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample.*British Med J*, 1995; 311: 1401-5.
15. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight measurement. *British Med J*, 1995; 311: 158- 61.
16. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference andcardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1647- 51.

17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2015
18. Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. 1. baskı, İzmir Mart Matbaacılık, 1999.
19. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, et al. Genome wide association (GWA)study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. PLoS One, 2007; 2:1361.
20. Wickelgren I, Obesity: How big a problem? Science,1998; 280:1364-7.
21. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesityepidemic. Obes Res, 2001; 9: 228-33.
22. Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. Pharmacoeconomics, 1994; 5: 38-44.
23. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA, 1994; 272: 205-11.
24. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends inobesity Among US adults 1999-2000. JAMA, 2002; 288: 1723-7.
25. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. WHO Nutrition, July 2001.
26. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013;a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.Lancet 2014;384:766.
27. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic:shaped by global drivers and local environments.Lancet 2011;378:804.
28. Molarius A, Seidel JC, Sans S, et al. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. J Clin Epidemiol, 1999; 52: 1213-24.
29. Satman İ, Şengül AM, Uygur S;et al. Population based study of diabetesand risk characteristics in Turkey; results of the Turkish diabetesepidemiology study (TURDEP). Diabetes Care, 2002; 25: 1551-6.
30. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28: 169-80.
31. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A ve ark. Erişkinlerimizde obezite vesantral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obeziteartışı erkeklerde daha belirgin. Türk Kardiyoloji Arşivi, 1999; 27: 209-17.
32. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinolojide yönelişler, 2002; 11: 1-16.
33. Aslan D, Atilla S. Önemli bir sağlık sorunu: Şişmanlık. STED 2002;11169-71.

34. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(2):342-62.
35. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisi, 1. Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
36. European Guidelines for Obesity Management in Adults. V Yumuk, C Tsigos, M Fried, et al. *Obesity facts*, 2015; 8:402-24.
37. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults Available at: Accessed May 1, (2003).
38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009*.
39. Akbulut GÇ, Özmen MM, Besler HT. Çağın Hastalığı Obezite. *Bilim ve Teknik* 2007; 472(suppl):2-15.
40. Brethauer SA. Sleeve Gastrectomy. *Surg Clin N Am* 2011; 91:1265-79.
41. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1991. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 52(Suppl 2):615-9.
42. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:1567-76.
43. Niyazipğlu M, DELLAL F. Bariatrik Cerrahi Endikasyonları Türkiye Klinikleri *J Gen Surg-Special Topics* 2012; 5(2):1-4.
44. Yorgancı K, Tırnaksız M. Morbid obezitenin cerrahi tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38:218-22.
45. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010; 252:319-49.
46. McBride CL, Vishal K. Evolution of laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Clin N Am* 2011; 91:1239-47.
47. Schirmer B, Schauer PR. The surgical management of obesity. *Schwartz's Principles of Surgery* 2010; 949-78.
48. Freeman L, Brown WA, Korin A, et al. An approach to the assessment and management of the laparoscopic adjustable gastric band patient in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2011; 23:186-94.
49. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47:1345-51.
50. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:469-75.
51. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, et al. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg* 2003; 13:861-4.
52. Buchwald H, Oien DM. *Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008*. *Obes Surg* 2009; 19:1605-11.
53. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008; 247:401-7.

54. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, et al. Sleeve gastrectomy-a “food limiting” operation. *Obes Surg* 2008;18:1251-6.
55. Gill RS, Birch DW, Shi X, et al. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:707-13.9.
56. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y-500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg* 2000;10:233-9.
57. Sağlam F, Güven H. Obezitenin Cerrahi Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30 (Ek sayı 1) 2014:60-5.
58. Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
59. Başkal N. Obezite. İçinde: Erdoğan G editör. *Klinik Endokrinoloji*, Ankara: Antıp AŞ 2003:325-53.
60. Caterson ID, Broom J. *Pocket Picture Guide Obesity*. 1 st edition, London: Mosby International, 2001.
61. Tüzün M. Obezite, tanım, sıklık, tanı, sınıflandırma, tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. İçinde: Yılmaz C, editör. *Obezite*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti 1995:1-20.
62. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
63. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742-9.
64. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 21422.
65. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-6.
66. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-14.
67. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B. J. Goldstein, D. Müler–Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-9.
68. Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkins *Diabetes Mellitus*. Mc Graw Hill 2003; 277-300.
69. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995-2025.
70. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2015vol. 38 no. Supplement 1 S8-S16.
71. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison’s principles of internal medicine*. 15th edition. McGraw-Hill Companies Inc 2001.
72. King H, Rewers M. World Health Organization Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus

and impaired glucose tolerance in adult. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77.

73. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd 1997; 81: 635.
74. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA* 2002 May 15;287(19):2519-27.
75. Yenigun M. *Diabetes Mellitusun ge komplikasyonları. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus*. İstanbul: Nobel tıp kitabevi;1995. P. 546-84.
76. Salman R. Diabetic Micro Vascular Complications: Prevention and Screening. *Bahrain Med Bull* 2004; 26(2): 1-4.
77. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(12): 195–03.
78. Keskin Ö, Balcı B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(2):81–85
79. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin’s Diabetes Mellitus*. 14th ed: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 585-792.
80. Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. *American Journal of Nursing* 2010; 110 (2): 49-52.
81. Philippe J, Raccah D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (2) : 321-332.
82. Yenigün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85, 215-9, 219-37, 237-45.
83. Desilets AR, Dhakal-Korki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacat* 2008; 42: 817-26.
84. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2014; 49-52.
85. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2010: “Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010”. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: 4-10.
86. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA* 2002; 287 (3): 360-72.
87. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* 2013.
88. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60 (4): 470-512.
89. La Barre J. Sur les possibilites d’un traitement du diabete par l’incrépine. *Bull Acad R Med Belg* 1932;12:620-34.
90. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076- 82.

91. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25(10): 1317-24.
92. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46(12): 1954-62.
93. Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem* 1971; 49(8): 867-72.
94. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985; 28(9): 704-7.
95. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60 (4): 470-512. Review.
96. Drucker DJ, Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem* 1988; 263 (27): 13475-8.
97. Eissele R, Göke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22 (4): 283-91.
98. İmeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Penacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: 920-7.
99. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 327-32.
100. Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285 (4): 701-7.
101. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000; 141 (12): 4600-5.
102. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide-1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49(5): 741-8.
103. Holz GG, Kühtreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature* 1993; 361 (6410): 362-5.
104. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide-1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359 (9309): 824-30.
105. Herrmann C, Göke R, Richter G, et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56(2): 117-26.

106. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(38): 1569-74.
107. Anini Y, Hansotia T, Brubaker PL. Muscarinic receptors control postprandial release of glucagon-like peptide-1: in vivo and in vitro studies in rats. *Endocrinology* 2002; 143(6): 2420-6.
108. Balks HJ, Holst JJ, Von Zur Mühlen A, Brabant G. Rapid oscillations in glucagon like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 786-90.
109. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 1999; 140(4): 1687-94.
110. Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology* 1991; 128(6): 3175-82.
111. Gameiro A, Reimann F, Habib AM, et al. The neurotransmitters glycine and GABA stimulate glucagon-like peptide-1 release from the GLUTag cell line. *J Physiol* 2005; 569: 761-2.
112. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, et al. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119(4): 1467-75.
113. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138(1): 159-66.
114. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1 (9-36) amide by dipeptidyl peptidase-IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140(11): 5356-63.
115. Plamboeck A, Holst JJ, Carr RD, Deacon CF. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase-IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide-1 in the anaesthetised pig. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1882-90.
116. Gardner DG, Shobach D. Greenpan's Temel ve Klinik Endokrinoloji 8th ed. 2009; 700-1.
117. Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 30-6.
118. Valle M, Martinez-Moreno JM. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24–29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp Org Of Soc Esp Nutr Parenter Enter*. 2012; 27(2): 623–31.
119. Verges B, Bonnard C, Renard E. Beyond glucose lowering: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system. *Diabetes Metab*. 2011; 37(6): 477–88.

120. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344: d7771.
121. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):4–11.
122. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606–16.
123. De Fronzo R.A, Ratner R.E, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
124. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006;8:436-47.
125. Bozkırlı E, Doğan Ö, Bakıner Ö ve ark . Bir Üniversite Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Eksenatid Tecrübesi. *Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tip Dergisi* 2013;1 (3):21-7.
126. Amori RE, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):194-206.
127. Buse J, Klonoff D, Nielsen L, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics/Volume 29, Number 1, 2007*.
128. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2583-9.
129. Yki-Järvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. *Curr Molec Med*. 2005;5:287-95.
130. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):275-86.
131. Robinson, L., Holt, T., Rees, K., Randeve, H. and O'Hare, J. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013 Open 3: pii: e001986.
132. Monami, M., Dicembrini, I., Mannucci, E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *DiabetesObes Metab* 2014a;16: 48–56.
133. Scholz G, Fleischmann H. Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like protein 1 receptor agonists as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014, Vol. 5(5) 95–123.
134. Yoon N, Cavaghan M, Brunelle R, et al. Exenatide Added to Insulin Therapy: A Retrospective Review of Clinical Practice Over Two Years

in an Academic Endocrinology Outpatient Setting Clinical Therapeutics 2009 Volume 31, Number 7.

135. Nayak U, Govindan J, Baskar V. et al. Exenatide therapy in insulin-treated type 2 diabetes and obesity. *Q J Med* 2010; 103:687–94.
136. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1702-04.
137. Bernsmeier, C., Meyer-Gerspach, A., Blaser, L., et al. Glucose-induced glucagon-like peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e87488.
138. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinologist*. 2013;19(2):327–36.
139. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
140. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011;28(6):628–42.
141. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21 Suppl 1:S1–27.
142. Atila K. Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi *Archives of Clinical Toxicology* 2014;1:23-7.
143. Dixon JB, Straznicky NE, Lambert EA, et al. Surgical approaches to the treatment of obesity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(8): 429–37.
144. Menenakos E, Stamou K, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Performed with Intent to Treat Morbid Obesity: A Prospective Single-Center Study of 261 Patients with a Median Follow-up of 1 Year. *Obes Surg* 2010; 20:276-82.
145. Mihmanli M, I sil R, Bozkurt E, et al. Postoperative effects of laparoscopic sleeve gastrectomy in morbid obese patients with type 2 diabetes. *SpringerPlus* 2016;5:497.
146. Albanopoulos K, Tsamis D, Natoudi M, et al. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss and obesity-associated comorbidities: the results of 3 years of follow-up. *Surg Endosc* 2016;30:699–705.
147. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med* 2009;122:248–56.
148. Shi X, Karmali S, Sharma AM, Birch DW. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010;20(8):1171–77.

149. Han SM, Kim WW, Oh JH. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. *Obes Surg* 2005;15:1469–75.
150. Zeni T, Kapur S, Lark TR, Magid P. Diabetes Mellitus and insulin resolution after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (Abstract). *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:S49.
151. Stefater MA, Wilson-Perez HE, Chambers AP, et al. All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. *Endocr Rev.* 2012;33(4):595–622.
152. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, et al. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg.* 2012;22(8):1268–75.
153. Zhang F, Strain GW, Lei W, et al. Changes in lipid profiles in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). *Obes Surg* 2011; 21:305-9.
154. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-37.
155. Corradini SG, Eramo, Lubrano C, et al. Comparison of changes in lipid profile after bilio-intestinal bypass and gastric banding in patients with morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:367-77.
156. Otan E, Avşar F. Laparoskopik ayarlanabilir stomalı gastrik band operasyonunun erken dönemde serum transaminaz ve lipit profili üzerine etkileri. *Endokrinolojide Diyalog* 2013;10(1):17-20.
157. Zvintzou E, Skroubis G, Chroni A, et al. Effects of bariatric surgery on HDL structure and functionality: results from a prospective trial. *Journal of Clinical Lipidology* (2014) 8, 408–17.
158. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219–34.
159. Alvarenga E, Menzo E, Szomstein S, et al. Safety and efficacy of 1020 consecutive laparoscopic sleeve gastrectomies performed as a primary treatment modality for morbid obesity. A single-center experience from the metabolic and bariatric surgical accreditation quality and improvement program. *Surg Endosc* 2016 Jul;30(7):2673-8.
160. Diaz M, Serra A, Romero R, et al. Effect of Drastic Weight Loss after Bariatric Surgery on Renal Parameters in Extremely Obese Patients: Long-Term Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:213–7.
161. Burza M, Romeo S, Kotronen, et al. Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the swedish obese subjects (SOS) study. *Plos One* March 2013;8(3).e60945.
162. Palikhe G, Gupta R, Behera B, et al. Efficacy of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Intensive Medical Management in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *OBES SURG* 2014;24:529–35.
163. M Cotugno, G Nosso, G Saldamacchia, G Vitagliano Clinical efficacy of bariatric surgery versus liraglutide in patients with type 2 diabetes and severe obesity: a 12-month retrospective evaluation *Acta Diabetol* 2015;52:331-6.

164. YongW, ShiboW, Jingang L. Remission of insulin resistance in type2 diabetic patients after gastric bypass surgery or exenatide therapy. *Obes Surg.* 2012;22(7):1060–7.
165. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934.
166. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med* 2004;351:2683-93.
167. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
168. M Cotugno, G Nosso, G Saldalamacchia, G Vitagliano. Clinical efficacy of bariatric surgery versus liraglutide in patients with type 2 diabetes and severe obesity: a 12-month retrospective evaluation *Acta Diabetol* 2015;52:331-6.
169. Kasalicky M, Dolezel R, Vernerova E, Haluzik M. Laparoscopic sleeve gastrectomy without over-sewing of the staple line is effective and safe. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 46- 52.
170. Kasalicky M, Michalsky D, Housova J, Haluzik M, Housa D, Haluzikova D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy without an over-sewing of the staple line. *Obes Surg* 2008; 18: 1257-62.
171. Horigan, G., McGuigan, K., Quinn, L., & Coates, V. Does gender make a difference to self-management of diabetes in adults ≤55 years A pilot study. *Diabetes Medicine* 2015;32:140–8.
172. Wannamethee, S., Papacosta, O., Lawlor, D., Whincup, P., Lowe, G., Ebrahim, S., & Sattar, N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012;55:80–7.
173. Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Hu, F. B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *The New England Journal of Medicine* 2011;364(25):2392-404.
174. Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Nutrient-stimulated GLP-1 release in normal-weight men and women. *Horm Metab Res.* 2005; 37(2):111–7.
175. Perreault L, Ma Y, Dagogo-Jack S, et al; Diabetes Prevention Program. Sex differences in diabetes risk and the effect of intensive lifestyle modification in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1416-21.
176. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol.* 1990;132(3):501–13.
177. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A. et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013;6 123–9.

178. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, et al. Exenatide twice daily: analysis of effectiveness and safety data stratified by age, sex, race, duration of diabetes, and body mass index. *Postgrad Med*. 2012;124(4):21-32.
179. Antonio C. Bossi, MD; Anna Pulcina, MD, et al Potential Gender Differences of Exenatide in Outpatients With Type 2 Diabetes Mellitus Giancarla Meregalli, MD; and Giovanni Veronesi, PhD *Am J Pharm Benefits*. 2015;7(4):e101-e7.
180. Kılınç F, Alpağat G, Demircan F, et al. Bir üniversite hastanesi endokrinoloji kliniğinde eksenatid verilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41 (1): 128-32.
181. Zhang, H., Zhang, X., Hu, C. and Lu, W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- β 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood PressRes* 2012;35: 483–8.
182. Fujita, H., Morii, T., Fujishima, H., et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014;85: 579–89.
183. Ünübol M, Gencer F, AkdamH, et al.Exenatide-Induced Acute Renal Failure: A Case Report *Turk Jem* 2013; 17: 68-70.
184. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:165-71.
185. Farinholt GN, Carr AD, Chang EJ, Ali MR. A call to arms: obese men with more severe comorbid disease and underutilization of bariatric operations. *Surg Endosc* 2013;27: 4556–63.
186. Padwal RS, Klarenbach SW, Wang X, al. A simple prediction rule for all-cause mortality in a cohort eligible for bariatric surgery. *JAMA Surg* 2013;148:1109–15.
187. Ochner CN, Teixeira J, Geary N, Asarian L: Greater short-term weight loss in women 20–45 versus 55–65 years of age following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013, 23(10):1650–4.
188. Ortega E, Morinigo R, Flores L,et al. Predictive factors of excess body weight loss 1 year after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc* 2012, 26(6):1744–50.
189. Kennedy A, Adam S, Ammori B, et al. Weight loss and metabolic outcomes of bariatric surgery in men versus women — A matched comparative observational cohort study. *European Journal of Internal Medicine* 2014;25 :922–5.
190. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1258-65.
191. Ridker PM, Rifai N, Rose L,et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.
192. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin comparedwith conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–53.

193. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycaemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427–43.
194. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26:3080–6.
195. Edwards CMB, Winocour PH. ABCD position statement on incretin mimetics and DPP-4 inhibitors – 2009. *Pract Diab In* 2009; 26:191–4.
196. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of Laparoscopic Roux- En Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg* 2003; 238:467–85.
197. Kadera BE, Lum K, Grant J, et al. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Ygastric bypass is associated with greater weight loss. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:305–9.
198. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Apr;1311:1-13.
199. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2628-35.
200. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28:1083-91.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Canan Ersoy'a sabrı, içtenliği ve yol göstericiliği için teşekkür ederim.

Asistanlığım vesilesiyle tanışma őerefine eriőtığım, eğitimim boyunca gerek tıbbi gerek insani açıdan bana örnek olan Uzm. Dr. Hande Peynirci ve Uzm.Dr. Pınar Őiőman'a teőekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca ve tezimin her aőamasında yanımda olan değerli dostlarım Gürkan Uysal, Kutay Kut ve İsmail Bayrakçı'ya çok teşekkür ederim.

Tezimin yapım aőamasında emeğini esirgemeyen sekreterimiz Nagihan Emer Karadeniz ve klinik hemőireimiz Gülsev Güneytepe Dirik'e teşekkür ederim.

Ve emeği geğen herkese sonsuz teőekkürler...

Dr. Onur ELBASAN

ÖZGEÇMİŞ

16.10.1989 tarihinde Ankara ili Yenimahalle ilçesinde doğdum. İlk, orta öğretim, lise ve üniversite eğitimimi Ankara'da tamamladım. 1994 yılında Cebeci Ertuğrulgazi İlköğretim Okulu'nda eğitim ve öğrenimime başladım. Gülen Muharrem Pakoğlu Ortaokulu'nda eğitime devam ederek 2002 yılında ortaöğretimi bitirdim. Mezuniyetimin ardından 2003 yılında Ankara Fen Lisesi'ni kazandım. 2006-2012 yıllarında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 2012 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde iç hastalıkları ihtisasına başladım. Halen burada araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Dr. Onur ELBASAN