

## Modül 23.3

### Obezite Tedavisi

Stephan C. Bischoff  
Institute of Nutritional Medicine  
University of Hohenheim  
Stuttgart, Germany

Çeviri: Murat Özban

#### Öğrenme Hedefleri

- Disiplinlerarası obezite tedavisinin prensiplerini anlamak;
- Yetişkinlerde obezite tedavisi için gerekli olan çeşitli beslenme ve davranışsal müdahaleleri bilmek;
- Obezite tedavisinde multimodal yaklaşım hakkında bilgi sahibi olmak;
- Obezite tedavisine yönelik formül diyetlerinin yararları ve riskleri hakkında bilgi edinmek;
- Müdahale sonrası takip ve ağırlık koruma stratejilerine aşina olmak;
- Obezite tedavisinin maliyetlerini ve geri ödemelerini bilmek.

#### İçindekiler

1. Giriş: Yetişkinlerde obezite tedavisindeki zorluklar
  - 1.1 Obezitenin tanımı
  - 1.2 Klinik sunum
  - 1.3 Terapötik prensipler
  - 1.4 Spesifik obezite tedavisi için endikasyon
  - 1.5 Tedavi hedefleri ve bitiş noktaları
2. Cerrahi olmayan yaşam tarzı tedavisi (beslenme, egzersiz, davranış)
  - 2.1 Beslenme
  - 2.2 Formül diyetleri
  - 2.3 Egzersiz
  - 2.4 Motivasyon ve davranış tedavisi
3. Obezite tedavisini destekleyen veya engelleyen ilaçlar
  - 3.1 Obezite tedavisi için ilaçlar
  - 3.2 Kilo alımını teşvik eden ilaçlar
4. Multimodal yaklaşım: sonuç, maliyetler ve sorumluluklar
  - 4.1 Multimodal ağırlık azaltma programlarının etkinliği
  - 4.2 Multimodal ağırlık azaltma programlarının maliyeti
5. Bariatrik cerrahi ile arayüz
6. Kilo koruma stratejileri
7. Özet
8. Kaynaklar

#### Anahtar mesajlar

- Birincil obezite tedavisi cerrahi olmayan bir yaklaşımla yapılmalıdır, ancak sorun başka türlü çözülmiyorsa bariatrik cerrahi gerekebilir;

- Cerrahi olmayan obezite tedavisi, formül diyetli veya diyetsiz beslenme, egzersiz ve davranışsal tedaviyi (“temel tedavi”) içerir;
- 10 kg'dan fazla vücut ağırlığının azaltılması amaçlanıyorsa, başlangıç tedavisi olarak formül diyeti (12 haftaya kadar);
- Başarılı ve sürekli obezite tedavisinin açık bir yapıya, iyi eğitilmiş profesyonel bir ekibe ve maliyetlerin karşılanmasına ihtiyacı vardır;
- Her başarılı kilo verme, daha sonra bir kilo koruma stratejisi gerektirir.

## 1. Giriş: Yetişkinlerde Obezite Tedavisindeki Zorluklar

Obezite ve buna bağlı komorbiditeler, diyetle ilgili hastalıklar arasında en ilişkili olanları haline gelmiştir. DSÖ, dünya çapında obezitenin 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıktığını bildirmektedir.

### 1.1 Obezitenin Tanımı

Obezite, sağlık riskinin artmasıyla ilişkili, patolojik olarak artmış bir yağ kütlesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite normal aralığın üzerindeki vücut kitle indeksi ile tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, yağ kütlesi kolay ölçülemez olduğu ve normal vücut yağ kütlesi seviyeleri konusunda bir fikir birliği olmadığı için yukarıdaki obezite tanımının günlük yaşamda kullanımı kolay değildir. Bu nedenle aşırı kilo ve obezite sınıflamaları mevcuttur. En yaygın olanı “Vücut Kitle İndeksi” (VKİ) uyarınca sınıflandırmadır. Fazla kilolu VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> olarak, obezite ise VKİ ≥30 kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlanmaktadır (**Tablo 1**). VKİ, beslenme durumunun hızlı, yaş, boyut ve cinsiyetten bağımsız tahmini için pratik bir araçtır.

VKİ ≥ 30kg/m<sup>2</sup> olması mutlaka obezitenin var olduğu anlamına gelmez. Vücut geliştiricisinde gözlemlendiği gibi kas kütlesinde önemli bir artış veya örneğin vücut suyunda önemli bir artış; karaciğer yetmezliği, kalp veya böbrek yetmezliği veya asit ile ilişkili ödem, artmış VKİ ile sonuçlanabilir. VKİ'ne göre, obezite üç seviyeye ayrılmıştır (**Tablo 1**).

Viseral yağ deposunun değerlendirilmesi için basit bir ölçüm, bel çevresinin (WCF) ölçülmesidir; bu ölçüm, obezlerde belin tanımlanamaması nedeniyle daha da zorlaşır. WCF kadınlarda ≥ 88 cm ve erkeklerde ≥ 102 cm ise, abdominal obezite mevcuttur (1). Aşırı kiloda WCF ve muhtemelen grade I obezite ölçümü, yalnızca VKİ'den daha iyi metabolik risk tahminine izin verirken, yüksek obezitede ise bel çevresi ve metabolik risk neredeyse her zaman artmaktadır (2). Bu nedenle VKİ'ne ilaveten, VKİ'nin 25-35 kg/m<sup>2</sup> olduğu durumlarda BUF ölçülmesi ve belgelenmesi önerilir.

**Tablo 1**

#### Fazla kilonun ve obezitenin sınıflandırılması

<b>Kategori</b>	<b>VKİ [kg/m<sup>2</sup>]</b>	<b>İlişkili hastalıklar için risk</b>
Düşük Kilolu	< 18.5	düşük
Normal Kilolu	18.5 - 24.9	düşük
Fazla Kilolu	25 - 29.9	hafif yükselmiş
Obezite derece I	30 - 34.9	yükselmiş
Obezite derece II	35 - 39.9	yüksek
Obezite derece III	≥ 40	çok yüksek

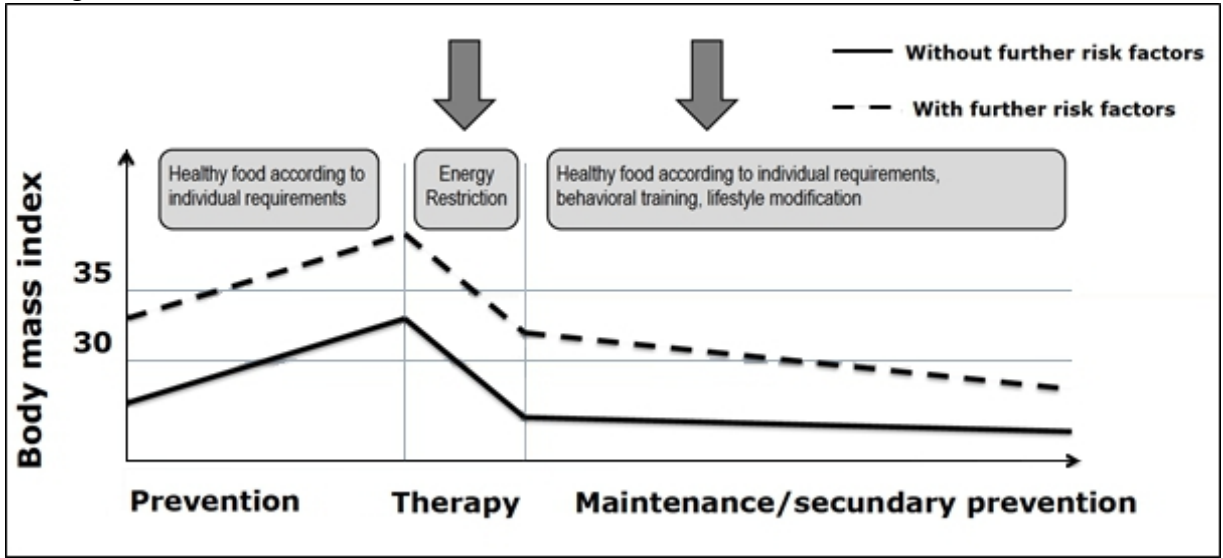
### 1.2 Klinik Sunum

Obezite hem tanı hem de tedavi düzeyinde multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerektiren kronik, sistemik bir hastalıktır (3). Nadiren kendiliğinden geri dönüşlüdür ve artmış morbidite, mortalite ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (4, 5).

Obez insanlar ko-morbid zihinsel bozuklukların normal kilolulardan daha yüksek prevalansına sahiptir. Baumeister and Harder, örneğin, normal kilolu çok sayıda hastanın bulunduğu kendi çalışmalarında adipoz insanlarda, normal kilodaki kişilere göre mental hastalık prevalansının, daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. (şişmanlarda OR 2.0 and kilolularda OR 1.4 sırasıyla), Depresif hastalıklar en yaygın görülenleridir. (6).

### 1.3. Terapötik Prensipler

Obezitenin multifaktöriyel kökenli tedavisi disiplinlerarası ve multimodal bir yaklaşıma ihtiyaç duyar. Bu, bireysel hasta geçmişinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesiyle başlar. Hastayı uygun şekilde tedavi etmek ve tedavi seçeneklerini doğru değerlendirmek için faza bağlı bir tedaviye ihtiyaç vardır (**Şekil 1**). Genellikle, bu bir "vaka yönetimi" ne göre disiplinlerarası bir yaklaşıma ihtiyaç duyar (bkz. Bölüm 5). Birincil önleme için modül 23.2'ye bakınız. Mevcut modül (ağırlık azaltma) tedavisine ve ağırlık sürdürülmesine odaklanmaktadır.



Şek. 1 Faza bağlı tedavi

Bu, tedavi endikasyonunun VKİ'ne bağımlı olduğu ve tedavi tipinin hastalığın evresine bağlı olarak değiştiği anlamına gelir. Hedef, birincil önleme veya ikincil önleme (ağırlık sürdürülmesi) ise bireysel gereksinimlere göre sağlıklı gıda, davranış eğitimi ve yaşam tarzı değişikliği gerekir. Amaç daha dar bir şekilde obezite tedavisine ise (ağırlık azaltma), negatif bir enerji dengesi gerekir.

Terapötik prensipler, ağırlık azaltma ve ağırlık koruma aşamalarında önemli ölçüde farklılık gösterir. Ağırlık azaltma aşamasında negatif enerji dengesi ön plandadır; Ağırlık bakım safhasında dengeli enerji dengesi ve besleyici bileşim hakimdir. Bu nedenle, uzun vadeli kilo dengeleme işleminin yanı sıra başarılı kilo kaybı için hiçbir beslenme kavramının uygunluğu beklenemez. Ancak geçmişte, obezite tedavisindeki birçok beslenme konseptinden tam olarak bu bekleniyordu. Kilo kaybı tedavisi için güncel öneriler, seçilen ulusal ve uluslararası kılavuzlardaki önerileri büyük ölçüde takip etmektedir:

1. ABD rehberi "Yetişkinlerde Fazla Kilo ve Obezite Yönetimi" (AHA/ACC/TOS rehber 2013) (7);
2. Birleşik Krallık rehberi "Obezite: tanımlama, değerlendirme ve yönetim" (NICE 2014) (8);
3. İskoç rehberi "Obezite Yönetimi" (SIGN 2010) (9);

4. Alman rehberi "Obezitenin önlenmesi ve tedavisi için S3 kalitesinin disiplinlerarası kılavuzu" (DAG/DDG/DGE/DGEM 2015) (10) ve yorumlar veya uzantılar (11-13).

#### 1.4 Spesifik Obezite Tedavisinin Endikasyonu

Obezite ve obezite tedavisi için endikasyon komorbiditeleri, risk faktörleri ve hasta tercihlerini dikkate alarak VKİ ve vücut yağ dağılımına dayanmaktadır. Kurallara göre, obezite ve obez kişilerin tedavisi için endikasyonlar aşağıdaki kriterlerin karşılanması durumunda:

1. VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> veya
2. VKİ'nin 25 ve  $<30$  kg/m<sup>2</sup> aşırı kiloyla birlikte eş zamanlı varlığı
  - ilgili sağlık bozuklukları (örneğin, hipertansiyon, T2DM) veya
  - abdominal obezite veya
  - obezite ile ağırlaştırılmış hastalıklar veya
  - yüksek düzeyde psikososyal sıkıntı.

Alternatif olarak, biri metabolik sendromun (MetS) varlığının zaten VKİ  $>25$  kg/m<sup>2</sup>'de tedaviyi haklı çıkardığını söyleyebilirken, MetS olmayan bireylerin sadece VKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup>'de obezite tedavisine gitmeleri gerektiğini söyleyebiliriz.

Ağırlıklı olarak VKİ'ne dayanan obezite tedavisi için bu kılavuz odaklı endikasyon, patofizyoloji ve obezite için risk faktörleri hakkındaki son bulgulara dayanılarak sorgulanabilir. Kişinin yaşına bağlı olarak, 25-30 kg/m<sup>2</sup>'lik bir VKİ ("fazla kilolu") bir risk faktörü olmayabilir ve hatta VKİ  $<25$  kg/m<sup>2</sup> olan 60 yaş üstü kişilere göre daha iyi yaşama olasılığı ile ilişkilidir (14).

Belki de daha da önemli olan, VKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup> olmasına rağmen iç organlarda ektopik yağ birikimi (karaciğer, kalp, kas, böbrekler), insülin direnci gibi kardiyometabolik riskleri veya artmış inflamatuvar parametreleri olmayan "sağlıklı obez" kavramıdır (15). Bu nedenle VKİ ve bel çevresi yaşa göre değerlendirilmesi gereken tek risk değişkeni değildir. Bu düşüncelere dayanarak, tedavi endikasyonu yaşa ve bireysel riske uyarlanabilir.

#### 1.5 Tedavi Hedefleri ve Bitiş Noktaları

Obezite tedavisinin amacı, obezite ile ilişkili risk faktörlerini iyileştirmeyi, obezite ile ilgili hastalıkları azaltmayı, erken ölüm riskini, iş göremezliği ve erken emeklilik riskini azaltmayı amaçlayan davranış değişikliğiyle birlikte uzun vadede vücut ağırlığını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Obezite tedavisinin en uygun son noktalarının seçimi tartışmalıdır. Vücut ağırlığını azaltmak kesinlikle düşünülecek tek şey değildir. Bitiş noktası seçimi, bir tedavinin değerlendirilebileceği sürenin uzunluğunu ve/veya obezite tedavisi ile ilgili klinik çalışmaların tasarımını belirler. Bitiş noktası seçimi, hedef boyutların ölçülmesi için yapılması gereken çabayı da belirler. Vücut ağırlığı büyük bir çaba göstermeden güvenilir bir şekilde ölçülebilir ve bu nedenle birçok komorbidite ile korelasyon gösteren global bir hedef parametre olmaya devam etmektedir (16).

## 2. Cerrahi Olmayan Yaşam Tarzı Tedavisi (Beslenme, Egzersiz, Davranış)

### 2.1 Beslenme

Tüm kilo yönetimi, beslenme, egzersiz ve davranışsal tedavi bileşenlerini içeren "temel bir program" a dayanmalıdır. Bireysel duruma bağlı olarak, bu bileşenler öncelikle birlikte kullanılmalı ve muhtemelen bireysel bileşenler olarak da kullanılmalıdır.

Yemek yeme alışkanlıkları yılların deneyimine tabidir ve yeniden yapılandırılmaları sırasında yüksek derecede sorumluluk ve hassasiyet gerektirir. Sonuç olarak, bir

yaşam tarzı değişikliği sürekli kilo kaybına neden olmalıdır. Her çeşit çarpışma diyetleri, tek taraflı diyetler ve total oruç tutma ile, genellikle kısa vadeli başarılar elde edilebilir. Bu tür önlemlerin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği nadiren bilimsel olarak belgelenmiştir, bu yüzden kilo vermek için önerilmezler.

Obezite ve obeziteye sahip hastalara rutin olarak kilo vermenin yolları hakkında bilgi verilmelidir. Bunun için hastanın kilo vermeye ilişkin beklentilerini, beklenen sonuçlarla karşılaştırmak gerekir. Hastanın kilo vermeye ilişkin beklentileri genellikle beklenen sonuçtan iki kat daha yüksektir (17). Ek olarak, tedavi planlamasında hastanın hangi katkıları istekli ve dikkate alabildiği tartışılmalıdır. Bu katkılar, motivasyonun yanı sıra zaman ve finansal katılımı içerir. İkincisi zorunludur, çünkü sağlık sigortası çoğu zaman en iyi ihtimalle finansal bir sübvansiyon olan ve maliyetlerin geri ödenmesini engelleyen muhafazakar tedavi önlemleri verir.

Beslenme öyküsü, her beslenme tedavisinin başlangıcında ve aynı zamanda eyalet onaylı bir diyetisyen (veya beslenme uzmanı) veya uzman bir doktor tarafından alınmalıdır. İlk konsültasyon için yapılandırılmış bir anamnez sayfası kullanılabilir. Hasta ve yaşam durumu ile ilgili bilgilerin hızlı ve etkili bir şekilde yakalanmasını sağlar. Beslenme öyküsü özel davranışların yanı sıra yeme davranışını ve fiziksel aktiviteyi de içermelidir. Beslenme uzmanı ancak kapsamlı bir tıbbi öykü alarak hastanın bireysel ihtiyaçlarına cevap verebilir. Tedavi süresince, gıda seçimi, yeme davranışı ve fiziksel aktivite konusundaki hedef anlaşmalar düzenli olarak sorgulanmalı ve başarı için kontrol edilmelidir. Başarılı bir müdahalenin göstergesi olarak ağırlık geçmişi de düzenli olarak toplanmalı ve belgelenmelidir.

Kilo azaltma ancak negatif enerji dengesi ile sağlanabilir. Enerji tüketimini sürekli hareketlerle günde 500-1000 kcal azaltarak, haftada 0.5-1.0 kg vücut ağırlığı ile (veya ayda 2-4 kg) ağırlık azaltması gerçekçidir. Negatif enerji dengesi en az 500 kcal/gün olmalıdır, aksi halde ağırlık tutma düzenleyici mekanizmalar nedeniyle başlangıçta ağırlıkta bir değişiklik olmaz.

Talep üzerine protein ve mikro besinlerin tedarik edilmesini sağlayan, besleyici olarak dengeli bir diyet sağlanmalıdır. Bu, enerji alımının 1200 kcal'in altına düşmemesi koşuluyla, piyasada satılan yiyecekleri kullanmakla mümkündür. Bu, enerji veren diyet sübstratlarının (yağ ve/veya karbonhidratların) tüm besin maddelerinin global bir azalması yerine azaltılması gerektiği anlamına gelir. Beslenme tedavisi seçimi fazla kilonun derecesine bağlıdır. Eşlik eden hastalıklarla birlikte pre-obezitede (VKİ 25-30 kg/m<sup>2</sup>), %5-10'luk kalıcı bir ağırlık azalması istenmektedir. Bunu yapmanın, yağ alımını veya karbonhidrat alımını veya enerji azaltılmış karışık gıdaları azaltmak gibi birçok yolu vardır.

Baskın bir "düşük yağlı diyet" veya "düşük karbonhidrat diyeti" nin tercih edilip edilmemesi konusunda sıkça sorulan soru, araştırmaların her iki stratejinin de etkili olabileceğini gösterdiği için abartılmaktadır (18). Kuşkusuz, geçmişte de varsayıldığı gibi, gıdadaki yağ azaltma tek geçerli strateji değildir (19). Bireysel çalışmalar bile "düşük karbonhidratın" kilo kaybı, insülin direncinin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından "düşük yağ" dan daha etkili olduğunu öne sürmektedir (20-22). Bunun nedeni merkezi ödül sisteminin aktivasyonu ve şekerin açlığa neden olan etkileri olabilir. "Düşük karbonhidrat" veya "düşük yağ" prensibi, "yüksek protein" stratejisine bağlanmalıdır, çünkü protein açlığı giderir. Buna karşılık, şekerler (mono ve disakkaritler), şeker alkoller ve alkol açlığı tetikleyebilir ve bu nedenle özellikle kaçınılması gerekir. Obezitenin tedavisi veya ikincil hastalıkların önlenmesi için "yüksek proteinli bir diyetin" avantajı defalarca gösterilmiştir (23, 24). Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır.

• Grade I obezite için (VKİ 30-35 kg/m<sup>2</sup>), obezite ve komorbiditeleri olan hastalar için de aynı öneriler geçerlidir. Aynı terapötik yaklaşımlar kullanılabilir. Ek olarak, VKİ>30

kg/m<sup>2</sup> veya daha fazla olan hastalarda ilk ağırlık azaltma için bir formül diyetin kullanılması önerilebilir.

• Grade II + III obezite için (>35 kg/m<sup>2</sup>), %10-20'lik bir kalıcı ağırlık azaltma; VKİ >40 kg/m<sup>2</sup> ise %10'dan %30'a kadar azaltma hedef sayılmalıdır. Bu uzun süreli kilo kaybına ulaşmanın sadece iki yolu vardır: multimodal konservatif tedavi (kilo verme programları) veya bariatrik cerrahi.

• Bu tür diyet önerilerinin uygulanması deneyimli bir diyetisyenin eşlik etme becerilerini gerektirir.

## 2.2 Formül Diyetler

Formül diyetleri, obezite tedavisi gibi özel tıbbi amaçlar için diyet yiyecekleridir. Bir süt proteini veya soya proteini bazında endüstriyel olarak üretilen besinlerdir ve öğünlerin tamamen veya kısmen değiştirilmesine hizmet ederler. Yemekler tamamen değiştirildiğinde, günlük oran en az 800 kcal içermeli ve tamamen dengelenmelidir. Piyasada bulunan tüm ürünler tam olarak dengelenmediğinden, seçim tam olarak yapılmalıdır. Bazen, "çok düşük kalorili" (VLCD, <800 kcal/gün) ve "düşük kalorili diyet" veya "düşük enerjili sıvı formül" (LCD veya LELD, 800-1000 kcal/gün) arasında bir ayırım yapılır.

Kilo kaybı formül diyetleri tedavinin ilk aşamasında (25-27) "Modifiye Açlık" için başarıyla kullanılır. Düşük enerji girişine rağmen (800-1000 kcal/gün) tüm besin maddelerinin ve mikrobeyin maddelerinin temini sağlanmalıdır. Bu nütrisyon tedavisi formuna tıbbi yardım eşlik etmeli ve sadece maksimum bir süre (12 hafta) içinde kullanılmalıdır. Bu "açlık fazı" sırasında günde en az 2-3 litre yeterli bir sıvı alımı şarttır. Bunu takiben, yeme alışkanlıklarında eşzamanlı bir değişim ve bireysel ihtiyaçlara göre enerji kısıtlı olan karışık bir diyet hedefi ile ürünün kademeli olarak azaltılması gerekir. İdeal olarak, bu yaklaşım, %15-25'lik bir nispi ağırlık kaybına (RWL) ve %40-50'lik bir aşırı kilo kaybına (EWL) ulaşabilen formül ağırlıklı programlarla, multimodal ağırlık azaltma programının bir parçası olacaktır (27,28). Bu yaklaşım, genellikle %10 RWL'den ve %30 EWL'den düşük olan formül diyetsiz kilo verme programlarından açıkça üstündür. Bununla birlikte, bu yaklaşım bariatrik cerrahinin kilo kaybı açısından daha düşüktür, çünkü ameliyat genellikle %20-40'lık bir RWL ve %50-60'lık bir EWL elde eder (29).

Formül diyetleri kendi başlarına kullanılmamalıdır, çünkü olası diyet hataları ciddi sonuçlar doğurabilir. Kendi kendine verilen formül diyetleri, öğrenme etkisi eksik olduğundan ve yeme alışkanlıklarında değişiklik olmadığından, genellikle uzun süren bir başarıya sahip değildir. Bu nedenle, "yo-yo etkisi" genellikle formül diyetlerinin davranışsal bir kilo verme programına entegrasyonu eksik olduğunda çok hızlı bir şekilde gerçekleşir.

Formül ürünlerle öğün değişimi (30). Öğün değişimi için 1-2 öğün, birkaç hafta boyunca formülle değiştirilir. Kalan öğünler sağlıklı, enerji azaltılmış, karışık bir diyete karşılık gelmelidir. Bu yöntem, hasta uyumu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olan, enerji tasarruflu normal bir diyetle karşılaştırıldığında başlangıçta daha hızlı ve daha güçlü kilo kaybına neden olabilir. Öğün değişimi, günden güne dönüşümlü olarak da tasarlanabilir. 28 çalışmayı dikkate alan yeni bir sistematik incelemede, "her gün oruç tutmanın" neredeyse "modifiye açlık" kadar etkili olduğu gösterilmiştir (modifiye açlık: diğer gün oruçlarının sadece % 0.88 kg daha fazla kilo kaybı, % 95 CI:-4.32, 2.56) (31). Bireyler için, "her iki günde bir açlık" uygulamasının gerçekleştirilmesi daha kolay olabilir ve iki prosedürü doğrudan karşılaştırmamış çalışmalardan bu sonuçlar çıkarılabildiği sürece daha iyi bir uyumluluğa yol açabilir.

### 2.3. Egzersiz

Kas enerji harcamalarındaki artış, obezite tedavisinin merkezi dayanağıdır. Meta-analizler açıkça diyet müdahalesinin yeterli fiziksel aktivite ile birleştirilmesinin sadece diyet yoluyla enerji alımını azaltmaktan daha etkili olduğunu göstermiştir (32). Hareket temelli tedavi konseptleri aynı zamanda metabolik ve kardiyovasküler risk profilini iyileştirme, olası komorbiditeleri olumlu yönde etkileme ve fiziksel uygunluğu artırma hedefine sahiptir. Sonuçta, daha yüksek fiziksel işlevsellik ve hareketliliğe geri dönüş sağlanmalı ve özellikle sağlıkla ilgili ve psikososyal yaşam kalitesi iyileştirilmelidir. Buna göre, yüksek düzeyde kanıt içeren kılavuzlarda fiziksel aktivitenin artırılması önerilmektedir ve enerji azaltılmış diyetlerle birleştirildiğinde yaşam tarzı değişikliği yoluyla kilo vermeyi sağlamak için en uygun strateji olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite, egzersiz sırasında artan enerji tüketimi ve artan kas kütesinden kaynaklanan artan enerji harcaması nedeniyle, başarılı kilo kaybından sonra vücut ağırlığının geri kazanılmasını önlemek için yapılabilecek en iyisidir (33). Aşağıdaki ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Egzersiz tedavisi yoluyla kilo vermek için haftada yaklaşık 4 saatlik bir dayanıklılık egzersizi yapılması veya enerji tüketiminde 2000 kcal/hafta kadar bir artış yapılması gerekir. Sadece birkaçı başarılı olacaktır. Eğer başarlarsa, sürdürülebilir bir eylemdir.
- Fiziksel aktivite pratikte ivmeölçerler, anketler (Baecke, IPAQ) veya aktivite günlükleri (MET dönüşümü); bu ölçümler aktivite artırıcı olabilir.
- Fiziksel eğitime başlamadan önce, egzersiz kapasitesi egzersiz EKG, laktat tanısı ve/veya spiroergometri ile incelenmelidir.

Hastaya özel kişiselleştirilmiş bir eğitim planı ve konsültasyonun temeli, teşhis sırasında toplanan bilgiler ve bulgulardır. Eğitimin açık bir hedefi, temel olarak aşırı kilonun ciddiyeti, risk profili ve komorbiditelerin yanı sıra fiziksel kapasite ve verimden kaynaklanmalıdır. Eğitim ve etkinlik tasarımının diğer önemli yönleri önceki spor deneyimleri, mevcut etkinlik, spor eğilimleri ve günlük yaşamdaki durumdur.

### 2.4 Motivasyon ve Davranışsal Tedavi

Obezite ile diyet ve fiziksel aktiviteye sahip olanları motive etmenin bir yolu, onu bilişsel-davranışsal prosedürlerle birleştirmek olabilir. Herpertz (34), birçok obez hastanın kilo verme beklentilerinin çok yüksek olduğunu, çünkü daha çekici ve daha az görünmekle daha fazla ilgilendiklerini, bu nedenle genellikle %5-10'luk kilo kaybıyla ilişkili sağlık yararları ile ilgilendiklerini belirtti. Birinin hedeflerine ulaşamamasının engellenmesi, ağırlık azaltma projelerinin sona ermesine yol açmaktadır. Herpertz, bu plana karşı kilo verme müdahale programlarını çağırıyor:

- Tedavi sonrası vücut ağırlığı ile ilgili gerçekçi olmayan fikirlerin belirlenmesi ve değiştirilmesi
- Memnuniyetsizliğin kendi beden imajı ile tedavisi
- Diğer önemli tedavi hedeflerinin isimlendirilmesi (özgüven, ortaklık, fiziksel iyilik ve zindelik, vb.)
- Şu ana kadar elde edilenlerin takdir edilmesi ve değiştirilemezlerin kabul edilmesi (örneğin, vücut oranları)

Diyet, egzersiz ve yaşam tarzını değiştirmeyi amaçlayan davranışsal tedavi obezite tedavisinin merkezi bir unsurudur. Hem kilo kaybı hem de daha sonra kilo stabilizasyonu için sürdürülebilir davranış modifikasyonunu hedefleyen yöntemler kullanılır. Davranışsal müdahalelerin tek başına etkinliği, ancak özellikle beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite ile birlikte, bu arada sistematik olarak çalışılmış ve geniş çapta belgelenmiştir. Daha yoğun davranış programlarının da daha fazla kilo kaybına

yol açtığını göstermektedir. Grup veya bireysel davranışsal müdahalelerin uygun olup olmadığına, bireysel olarak karar verilmelidir. Müdahalenin tercihine ilişkin esnek veriler şu anda mevcut değildir.

### **3. Obezite Tedavisini Destekleyen veya Engelleyen İlaçlar**

#### **3.1 Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Uluslararası kılavuzların çoğunda, ilaçlar  $27 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde bir VKİ ve komorbiditeleri veya  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde bir VKİ'de obezite tedavisine olası bir yardımcı önlem olarak kabul edilir (35). Etki mekanizmaları, gıda substratlarının (örneğin, Orlistat) bağırsaktan emiliminin azaltılmasını, iştahın azalmasını (örneğin, rimonabant, liraglutid, semaglutid) veya enerji harcamasındaki artışı (örneğin, sibutramin) içerir.

Bazı ülkelerde VKİ  $>28 \text{ kg/m}^2$  olan hastalarda kilo kaybı için bir ilaç yıllarca onaylanmıştır: etkinliği kanıtlanmış olan orlistat'tır. Bununla birlikte, etkinlik, günde  $3 \times 120 \text{ mg}$ 'lık bir dozda bir yıl sonra  $2.9 \text{ kg}$ 'la, oldukça düşüktür (36). Orlistat, gastrointestinal alandaki lipazları inhibe eder, böylece yağ emilimini azaltır. Yaygın yan etkiler, bu nedenle ishal, steatore ve şişkinlik gibi GI şikayetleridir. Bu, maddenin etkinliğine katkıda bulunabilir çünkü hastalar yağ alımını önemli ölçüde azaltarak bu semptomlardan kaçınılabirler. Bazı hastalar yağda çözünen vitamin eksikliği geliştirir ve orlistat tedavisi sırasında vitamin seviyeleri izlenmelidir.

Orlistattan önemli ölçüde daha etkili olan sibutramin veya rimonabant gibi diğer zayıflama ilaçları, kardiyovasküler yan etkiler veya artmış intihar oranları (ancak, aynı zamanda bariatrik cerrahi sonrası da gözlemlenen) nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bu nedenle, kilo verme aşamasındaki ilaç tedavisi şu anda çok az rol oynamaktadır. Ağırılık dengeleme aşamasında, ilaç daha önemli bir rol oynayabilir, ancak bu tür önerileri haklı çıkaracak sağlam çalışmaların eksikliği vardır.

Son zamanlarda, AB'de obezite tedavisi için diğer üç ilaç, GLP-1 analogları liraglutid  $3 \text{ mg}$  ve semaglutid  $0,5 \text{ mg}$  ve kombinasyon ilacı naltrekson/bupropion onaylanmıştır. ABD'den farklı olarak lorcaserin ve phenteramine/topiramate ilaçları AB'de onaylanmamıştır. Liraglutide  $3 \text{ mg}$ , sadece şeker hastalarında değil, diyabetsiz fazla kilolu yetişkinlerde de kullanılabilir -kilo vermek için destekleyici bir önlem olarak, ancak sadece kalorisi azaltılmış bir diyet ve daha fazla egzersizle birlikte kullanılabilir. Onay, 5358 hasta ile dört çalışmaya dayanmaktadır. On iki hafta sonra başlangıç ağırlığının en az %5'ini kaybedenler, bir yıllık tedaviden sonra ortalama %11.2 oranında kaybettiler. Bir araştırma, bu ilacın başarılı kilo kaybından sonra kilo stabilizasyonunu desteklemede gerçekten etkili olabileceğini göstermiştir (37). En sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma, ishal ve kabızlık gibi mide-bağırsak semptomlarını içerir. Liraglutide deri altından enjeksiyon olarak günde bir kez parenteral olarak uygulanmalıdır. Başlangıç dozu günde  $0.6 \text{ mg}$ 'dır ve her 3 haftada bir  $0.6 \text{ mg}$  artırılarak  $3.0 \text{ mg}$ 'a yükselir. Önceden doldurulmuş bir kalem içindeki enjeksiyon için  $6 \text{ mg/ml}$ 'lik bir çözelti olarak formülasyon, şeker hastaları için onaylanan ile aynıdır. Hasta günde  $3 \text{ mg}$  ile 3 hafta sonra orijinal vücut ağırlığının en az yüzde 5'ini kaybetmediyse, tedavi kesilmelidir. Tedavi etkisi şimdiye kadar sadece bir yıl boyunca belgelenmiştir. Obezite tedavisi için liraglutide'in Mart 2015'te onaylanmasının ardından, başka çalışmalar ortaya çıkmıştır. Obezitesi olan T2DM'siz 3731 hastanın yer aldığı (ortalama VKİ  $38.3 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$ ) büyük bir çalışmada,  $3 \text{ mg/gün s.c}$  liraglutide alan hastalarda 56 haftalık tedaviden sonra, kontrollere kıyasla  $5.6 \text{ kg}$  ek ağırlık azalması görüldü (% 95 güven aralığı:  $-6.0$  ila  $-5.1$ ;  $p < 0.001$ ) (38). Diğer taraftan liraglutide + yaşam tarzı müdahalesi grubunda, kontrol grubundaki (sadece yaşam tarzı müdahalesi)  $2.8 \pm 6.5 \text{ kg}$ 'a kıyasla ortalama  $8.4 \pm 7.3 \text{ kg}$  ağırlık



düşüşü sağlandı. En az %10'luk ağırlık azalması Verum grubunda %33.1 olurken, kontrol grubunda %10.6 olarak bulunmuştur.

Semaglutide, liraglutide'nin halefidir ve 2017'den beri AB'de T2DM için onaylanmıştır, ancak obezite için de uygundur. Uzun etkili bir GLP-1 analogudur. Etkileri, insülin sekresyonunun teşvik edilmesini ve glukagon sekresyonunun inhibisyonunu içerir. Subkutan olarak sadece haftada bir kez enjekte edilir; bu, liraglutide'den belirgin bir avantajdır. VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olan 8 ülkeden ve 957 katılımcıdan oluşan çok merkezli bir denemede, semaglutide, plasebo ve liraglutide 3.0 mg'a karşı 0.05-0.4 mg dozlarında test edilmiştir. Tahmini ortalama RWL, plasebo grubu için -%2.3 iken, buna karşılık Semaglutid grupları için -%6.0 (0.05 mg), -%8.6 (0.1 mg), -%11.6 (0.2 mg), -%11.2 (0.3 mg) ve -%13.8 (0.4 mg) olarak tespit edilmiştir. Tüm semaglutide grupları için sonuçlar, plaseboya kıyasla anlamlıydı (ayarlanmamış p≤0.0010) ve çoklu test için ayar yapıldıktan sonra yine anlamlı olarak kaldı (p≤0.0055). 0.2 mg veya daha fazla semaglutide veya liraglutide karşı ortalama vücut ağırlığı azalması anlamlıydı (-%13.8 ile -%11.2 vs -%7.8). % 10 ya da daha fazla bir tahmin edilen ağırlık kaybı, plasebo alan katılımcıların %10'unda, %37-65'i 0.1 mg ya da daha fazla semaglutid (p<0.0001'e karşılık plasebo) alırken meydana geldi. En sık görülen advers olaylar, daha önce GLP-1 reseptör agonistlerinde görüldüğü gibi, başlıca mide bulantısı olan doza bağlı gastrointestinal semptomlardır (39).

Kombinasyon hazırlığı naltrekson/bupropion endikasyonu orlistat ve liraglutide ile aynıdır. İlk kontrollü bir denemede, plaseboya kıyasla 4.6 kg ek ağırlık azalması sağlandı (40). En sık görülen yan etki hafif bulantı idi. Aynı çalışma grubundaki obeziteye sahip 1742 hastanın (VKİ 27-45 kg/m<sup>2</sup>) daha büyük bir takip çalışmasında, bu bulgular esasen doğrulanabilir. 56 hafta sonra verum grubu I'de (Naltrexone SR 32 mg/gün + Bupropion SR 360 mg/gün) %6.1 ±% 0.3 oranında bir ağırlık düşüşü gözlemlendi, verum grubu II (Naltrexone SR 16 mg/gün + Bupropion SR 360 mg/gün) %5.0 ± %3.0 ağırlık düşüşü gözlemlendi. Kontrol grubunda bu oran %1.3 ± %0.3 olarak bulundu. Naltrekson/bupropion ile obezitenin tedavisi yaşam kalitesini artırır, ancak kardiyovasküler olaylar gibi klinik sonuçların azaltılacağı henüz kanıtlanmamıştır. Özet olarak, kilo kaybını destekleyici olarak iyileştirebilecek onaylanmış ilaçlar olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, etkiler ılımlı olup, orlistat ve lorcaserin tarafından yaklaşık %3 ek nispi ağırlık kaybı (RWL), naltrekson/bupropion, liraglutid ve semaglutid için %5-6 arasındadır.

### 3.2 Kilo Alımını Teşvik Eden İlaçlar

Birçok ilaç kilo alımına neden olur veya destekler. Bu nedenle, her obez kişi için titiz bir tıbbi geçmiş yapmak, potansiyel kilo arttırıcı ilaçları belirlemek ve daha sonra ilgili uzman meslektaşları ile daha az adipogenik etkiye sahip alternatif ilaçların mümkün olup olmadığını araştırmak önemlidir. Ayrıca obezitenin önlenmesinde ilaç seçiminde bu tür düşünceler rol oynamaktadır. Kilo alımı ile ilişkili olduğu bilinen bir ilacı reçete etmeden önce, bu ilacın artıları ve eksileri dikkatlice düşünülmelidir (42, 43).

Obezite riski ile ilişkili en önemli ilaçlar, psikotrop ilaçlar, antihipertansif ilaçlar, diyabet terapötikleri, kortikosteroidler, proteaz inhibitörleri ve antihistaminikler grubundan gelir. Alternatif ilaçlara geçmek önemlidir, çünkü kilo alımındaki fark 3-6 ay sonra 1-5 kg arasındadır. Kortikosteroidler veya psikotropik ilaçlar gibi bireysel ilaçların daha da güçlü etkileri olabilir.

İlaçların yanı sıra kilo alımına neden olabilecek çevresel kimyasallar da var. Bu "endokrin bozucular" olarak adlandırılanlar, diyet tarafından alınır ve hormonal etkileri taklit eder. Pestisitlerde (tributilin, TBT), yangın geciktiricilere (polibromlu difenil eter, PBDE), plastikleştiricilere (bisfenol A, BPA), yapışmaz kaplamalara (perfloroalkilsülfonat ve perflorooktanoik asit, PFOA) ve organoklorin bileşiklerine

(diklorodifentetandioliktan DDR) bulunur. Son yıllarda, bu tür kimyasalların obezite artışına katkıda bulunduğu göz ardı edilemez (44).

#### 4. Multimodal Yaklaşım: Sonuç, Maliyet ve Sorumluluklar

##### 4.1. Multimodal Ağırlık Azaltma Programlarının Etkinliği

Şimdiye kadar tarif edilen bireysel önlemler (beslenme, egzersiz, davranış ve farmakoterapi) şişmanlık tedavisinde, kısmen ikincil hastalıkların morbidite ve mortalite açısından, kardiyometabolik risk faktörlerinin azalması ve azaltılması konusunda etkinlik göstermektedir. Ancak, etkiler ılımlı ve genellikle etkilenenlerin beklentilerinin çok altındadır. Etkinlik, önlemlerin beslenme tedavisi, davranış tedavisi ve egzersiz tedavisi içeren ve formül diyeti gibi çeşitli elementler tarafından genişletilebilen temel programdan oluşan bir "multimodal ağırlık azaltma programına" birleştirilmesiyle önemli ölçüde artırılabilir. İlaç tedavisi veya gevşeme tedavisi (**Tablo 2**). Programın etkinliği ayrıca programın süresi (örneğin 3, 6 veya 12 ay), temaslara sayısı ve uzunluğu ile personel ve ekipmanın nitelikleri ile de belirlenir. "Multimodal kilo azaltma programı", doktor, diyetisyen veya beslenme uzmanı, egzersiz terapisti ve psikologdan oluşan bir ekip tarafından ideal olarak uygulanır.

**Tablo 2**  
**Farklı ağırlık azaltma önlemlerinin etkinliği**

<i>Müdahale</i>	<i>Etki<sup>1</sup></i>	<i>Referanslar</i>
Bireysel önlem olarak beslenme, egzersiz ve davranış tedavisi	1-2 kg RWL <sup>2</sup> <%5	(10) ve buradaki referanslar
En az altı ay boyunca kombinasyon halinde beslenme, egzersiz ve davranış kuralları ile multimodal tedavi ("temel tedavi")	4-5 kg RWL %5-10	(10) ve buradaki referanslar
En az altı ay boyunca multimodal tedavi, ilk formül diyetiyle maks. 12 hafta	10-30 kg RWL %15-26	(28)
Bariatric cerrahi	20-50 kg RWL %20-40	(29)

<sup>1</sup>Dikkat edilmesi gereken temel; <sup>2</sup>RWL, bağıl kilo kaybı

Multimodal ağırlık azaltma programları ağırlıklı olarak ayaktan tedavi bazında yürütülmektedir. Yatılı tedavi en fazla başlangıç önlemi olabilir, çünkü etkili ve sürdürülebilir multimodal ağırlık azaltma programları 6 ile 12 ay boyunca gerçekleştirilmelidir. Bu tür programlar ya GP tabanlı ya da merkez tabanlı olarak sunulmaktadır. GP tabanlı bir programda, doktor genellikle diğer mesleklerden çalışanlarla birlikte çalışan (örneğin, beslenme ve egzersiz terapistleri, muhtemelen davranış terapistleri) koordinatördür. Merkez tabanlı programda, tedavi bir hastanenin parçası olan, bir hastaneye bağlı veya üniversiteye bağlı bir merkezde gerçekleşir. Yine, program genellikle bir doktor, bazen bir psikolog veya diyetisyen/beslenme uzmanı tarafından yönetilmekte ve diğer profesyonellerden oluşan bir ekip tarafından desteklenmektedir. Bu tür multimodal tedavi sunan kurumlar belirli kalite kriterlerini karşılamalıdır.

Obezite tedavisi için konservatif seçenekler arasında, multimodal ağırlık azaltma programları "altın standart" olarak kabul edilir çünkü bireysel önlemlerden çok daha

etkilidirler. En iyi sonuçlar, başlangıç aşamasındaki formül diyetini kullanarak multimodal ağırlık azaltma programları ile elde edilebilir. 8296 obez hastanın prospektif, çok merkezli bir çalışmasında (VKİ  $40,8 \pm 7,2 \text{ kg/m}^2$ ), multimodal tedavi 6 ve 12 ayda ve bir alt grupta 3 yıl boyunca kilo kaybı açısından değerlendirildi. Vücut ağırlığı, kadınlarda ortalama 19.6 kg ve ÜFE analizinden sonra erkeklerde 26.0 kg azalmıştır, toplam kolektifteki % 18'lik bir nispi ağırlık kaybına (RWL) ve %46'lık bir aşırı kilo kaybına (EWL) karşılık gelmektedir (28). ITT analizine göre, RWL %16 ve EWL %36 idi. 8296 ilk katılımcınının 4.850'si programı tamamladı. Bu yaklaşık %60 oluşturmaktadır. Bu programın kilo verme yararları, uluslararası çalışmalarda cerrahi müdahaleler tarafından bildirilen başarılarından daha az değildir (29).

Eğer ağırlık bu şekilde önemli ölçüde azaltılabilirse, WCF (-11 cm) gibi Mets (-%50), arteriyel hipertansiyon (%47'den %29'a kadar) veya T2DM (%11 den %4) gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin de iyileşmesi beklenebilir (28). İsveçli bir kohort çalışmasında (45), obez yetişkinlere yapılan üç müdahale (VKİ 29-34  $\text{kg/m}^2$ ) doğrudan farklı başlangıçtaki beslenme kavramlarına dayanarak karşılaştırıldı: (i) VLCD formül diyeti 500 kcal/gün, (ii) 1200-1500 kcal/gün LCD ile kısmi öğün değişimi (iii) ve, 1500-1800 kcal/gün ile enerji azaltılmış karışık diyet. Bir yıl sonra ağırlık düşüşü  $-11.4 \pm 9.1 \text{ kg}$  (i),  $-6.8 \pm 6.4 \text{ kg}$  (ii) ve  $5.1 \pm 5.9 \text{ kg}$  (iii) olarak başarıldı. Süreçten ayrılma oranları %18 (i), %23 (ii) ve %26 (iii) 'de oldukça düşüktü; Genç katılımcılarda ve daha az kilo kaybedenlerde daha yüksekti. Bu çalışma, tutarlı başlangıç formül diyetine ve dolayısıyla daha yüksek başlangıç kilo kaybına sahip programların daha iyi bir uyum ve daha iyi bir uzun vadeli sonuç elde ettiğini göstermektedir.

Bir başka randomize prospektif çalışmada, ergen kadınlara (VKİ  $37.8 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ ), 1500'e karşı 1000 kcal/gün formülasyonu ile multimodal ağırlık azaltma tedavisi uygulanmıştır. Düşük enerji grubu, 6 ay sonra yüksek enerji grubundan daha uzun vadeli sonuçlar elde etti ( $-10.03 \pm 0.92\text{g}$  vs.  $-6.23 \pm 0.94 \text{ kg}$ ,  $P = 0.045$ ). 12 ay sonra bile, 1000 kcal grubu daha iyi sonuçlar gösterdi, ancak bu hastalar 7 ve 12 ayları arasında 1500 kcal grubundan daha fazla kilo aldı (46). Bu sonuçlar, başlangıçta LCD seviyesindeki enerji arzının katı bir şekilde sınırlandırıldığını ve bunun en iyi formül diyeti ile elde edildiğini savunuyor.

Her ne kadar bu tür programların başlangıç formülü ile ağırlık azaltma üzerindeki etkilerinin açık bir şekilde gösterilmiş olmasına rağmen, bu tür önlemlerin güvenliği ve sürdürülebilirliği, hedef gruplar ve morbidite ve mortalite gibi klinik son noktalar gibi kritik sorular tekrar tekrar sorulmuştur. Mevcut çalışmalara göre, bu soruların büyük kısmı dışında hepsi cevaplanabilir. Bu programların güvenliği art arda gösterilmiştir (28,45). Ancak, programlar sırasında düzenli klinik ve laboratuvar testleriyle tıbbi gözetim sağlanmalıdır. Formül diyeti altında hızlı kilo kaybının daha yüksek etkinliği ve güvenliği son zamanlarda doğrulanmıştır (47).

Obez insanların vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu ve hatta morbidite ve mortalite konusundaki "ağırlık döngüsü" nün tekrarlanan potansiyel tehlikeleri henüz bilimsel olarak kanıtlanmamıştır (48). Bu nedenle, birkaç yılla sınırlı olan (ve gerekirse tekrarlanması gereken) bile olsa, herhangi bir ağırlık azaltma "hiçbir şey yapmamaya" göre pozitif olarak kabul edilir ve hastalar gerektiğinde ağırlık azaltma önlemlerini uygulamak için her zaman motive edilmelidirler.

Sürdürülebilirlik ve yaklaşık %20-40'lık bir "bırakma oranı" kesinlikle bu tür ağırlık azaltma programlarının en önemli iki sorunudur. Her ne kadar önemli bir etkinlik 3 yıl sonra bile kanıtlanabilse de (28), bir program sonrası "Ağırlık koruma" programı zorunludur (bkz. Bölüm 6). Program boyunca muhafazakar programlarla ilişkilendirilen ve cerrahi müdahalelerde asla kaydedilemeyen bırakma oranı, muhtemelen kronik hastalıktan kaynaklanmaktadır.

Yayınlanan tüm veriler, diyabet ve arteriyel hipertansiyon gibi ilişkili hastalıklarda bir azalma ile ilişkiyse, yine de  $>10\%$ 'dan daha iyi olsa bile, en az  $5\%$ 'lik etkili bir kilo kaybının olduğunu göstermektedir (28,45). Bununla birlikte, uzun vadeli kilo kaybı  $<5\%$  ise, son zamanlarda "look ahead" çalışmasının gösterdiği gibi, morbidite üzerindeki olumlu etkiler artık tespit edilemeyebilir (49). Bu çalışmada, sadece yaklaşık bir yıl boyunca kısa bir süre için yaklaşık  $8\%$ 'lik bir RWL daha yüksek bir kilo kaybı elde edilmiş, daha sonra, 2 ila 10 arasında bir ağırlık kaybına sadece  $2-3\%$  bir oranda ulaşılmıştır. Bu çalışma morbiditenin obezite ile ilişkili komplikasyonlar açısından iyileşmesinin beklenebileceğini, ancak en az  $5\%$  ve tercihen  $10\%$ 'luk bir sürekli kilo kaybının yıllar içinde sağlanabileceğini teyit etmektedir. Çok etkili bir kilo verme tedavisi ve uzun vadeli başarılı bir "kilo koruma" tedavisi buna katkıda bulunmalıdır. Multimodal ağırlık azaltma programlarının genel mortalite üzerindeki etkisi üzerine çalışmalar henüz mevcut değildir.

İlk formül diyeti olmayan multimodal ağırlık azaltma programları, bir yıl sonra elde edilen sonuçlar açısından formül içerenlere göre daha az etkilidir. Örnek olarak, Avrupa Ağırlık Merkezinde "Ağırlık İzleyicileri" üzerine yapılan bir araştırmaya değinilmiştir (50). Bu çalışmada 772 kilolu ve obez yetişkin işe alınmış ve iki gruba randomize edilmiştir:  $61\%$ 'i programı tamamlayan Verum (12 ay boyunca "Weight Watchers" programı) ve en son  $54\%$ 'ünün katıldığı "standart bakım" araştırma grubu. Kontrol grubunda olduğu gibi verum grubunda iki kat daha fazla ağırlık kaybedilsede, etkileri orta düzeyde idi. Verum grubunda bir yıl sonra ortalama kilo kaybı,  $5.06 \pm 0.31$  kg kontrol grubunda  $2.25 \pm 0.21$  kg idi. Beklendiği gibi, sonuçlar PP analizinde biraz daha iyi idi: verum grubunda  $6.65 \pm 0.43$  kg ve kontrol grubunda  $3.26 \pm 0.33$ . Formüle edilmiş diyet içermeyen ambulans multimodal bir kilo verme programının kullanıldığı bir ABD çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (51).

#### **4.2. Multimodal Ağırlık Azaltma Programlarının Maliyetleri**

ABD'de (2013) yapılan bir çalışmada (52), multimodal bir program dahil olmak üzere birkaç pratisyen hekim bazlı obezite tedavisi 2 yıl boyunca çalışılmış ve maliyetler elde edilen kilo kaybı, yaşam kalitesi ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Aşağıdaki maliyetler belirlenmiştir:

- Her yıl kaybedilen kilogram başına 292 \$
- QALY başına 115,397 \$ (Kalite ayarlı yaşam yılı: yaşam kalitesinde sürekli iyileştirme ölçümü)

Çalışmanın yazarları, multimodal programın 10 yıldan daha uzun bir süre boyunca verimli ve düşük maliyetli olduğu sonucuna varmıştır. Benzer bir analizde, ABD farmakolojik kilo verme tedavilerindeki çeşitli ticari kilo verme programlarından elde edilen verilere dayanarak maliyet belirlendi (53):

- Her yıl kaybedilen kilogram başına 155-546 \$
- QALY başına 34,630-54,130 \$

Hesaplanan maliyetler, ilk çalışmada olduğu gibi aynı büyüklüktedir. Maliyetlerin çoğunluğuna ürünler (formül diyeti veya ilaç) için değil, gerekli personelin programları yürütmesi için ihtiyaç duyulmaktadır.

Maliyetlere ek olarak, kullanılabilirlik ülke çapında etkili obezite tedavisinin performansında da önemli bir faktördür. Multimodal programların yalnızca genellikle daha büyük şehirlerde bulunan uzman merkezlerde değil, ancak aynı zamanda bu tür tekliflerin merkez tabanlı programlardan daha az etkili olduğu göz ardı edilemese bile özel sektörde de sunulması kaçınılmazdır. "Toplum temelli bir yaklaşım" olmadan, ülke genelinde şişmanlık tedavisi önerilemez.

## 5. Bariatrik Cerrahi ile Arayüz

Obezite tedavisi her zaman genel pratisyenler (pratisyen hekimler) dahil doktorları ve cerrahi ve cerrahi kökenli olmayan uzmanları, diyetisyenleri ve beslenme uzmanlarını, egzersiz eğitmeni ve psikologları içeren disiplinlerarası bir tedavi olmalıdır. Uzmanlar grubu, obez hastanın kişisel ihtiyaçlarına ve tercihlerine göre bireysel vaka yönetimi sağlamalıdır.

Tartışma meselesi, bariatrik cerrahi ile arayüz. Tüm ana kılavuzlar (7-10), cerrahi olmayan seçeneklerin öncelikle tercih edilmesi gerektiğini belirtir, ancak eğer bunlar "tükenirse" cerrahi müdahale düşünülmelidir. Asıl soru, "tükenmiş" ifadesinin tam olarak bu bağlamda ifade ettiği. Cerrahi olmayan müdahaleleri sonlandırmak ve bariatrik cerrahi önermek için iyi kriterler nelerdir? Bu sorunun cevaplanması kolay değildir, çünkü her iki yaklaşımın da etkili olduğu ve her ikisinin de avantaj ve dezavantajları olduğu açıktır.

Cerrahi tedavi çok etkilidir, multimodal ağırlık azaltma programlarından bile daha etkilidir, ancak daha önce gösterildiği gibi cerrahi tek etkili önlem değildir. Uzun dönemli sonuç probleminin sadece kilo ve hastalık azaltma düzeyinde değil, aynı zamanda nüks oranları, beslenme yetersizlikleri, sarkopeni, depresyon oranları, intihar riski ve diğer güvenlik sorunları açısından da değerlendirilmesi gerekir. Örneğin, ameliyat, özellikle gastrik bypass, örneğin; diyabet tedavisi hedefleri, esas olarak glisemik kontrolün iyileştirilmesiyle. Bununla birlikte, aynı zamanda ameliyatın etkisi zamanla azalır ve daha olumsuz olaylar ile ilişkilidir (54).

Başka bir gerçek, hastaların büyük kısmının (yaklaşık üçte ikisinin) herhangi bir tıbbi konsültasyondan önce tedavi tercihlerine karar vermiş olmalarıdır. Uzmanlar hala konservatif ve cerrahi tedavi arasındaki arayüzü tanımlayan bir "tedavi başarısızlığı" tanımı bulmakta zorlanıyor olsalarda, çoğu hasta doktordan tavsiye almadan önce bir veya diğer tedaviyi tercih etmektedir. Konservatif ve cerrahi obezite tedavisi arasında rastlantısallaşmayı öngören bir çalışmayı planlamak amacıyla "paylaşılan karar verme (SDM) yaklaşımı" kullanılarak popülasyona dayalı hasta talepleri kaydedilmiştir (55). Bu yaklaşım şaşırtıcı sonuçlar vermiştir: SDM sürecine giren 277 katılımcının 183'ü (%66) zaten tedavi seçimine karar vermiş ve konsültasyon veya randomizasyon için uygun bulunmamıştır. Bu çalışma, etkilenenlerin çoğunun kararlarını ilke ve tıbbi tavsiye olmadan, ancak kendi başlarına veya etkilenen diğerleriyle ya da kendi kendine yardım grupları ile yaptıkları fikir alışverişlerinden sonra verdiklerini göstermektedir.

Cerrahi reddeden hastalar ile ne yapmalı? Bir cerrahi birim "Amacımız, cerrahi olmayan yöntemlerden yararlanmak ve yoğunlaştırılmış bir tedavi alternatifini araştırmaktır", LCD, gastrik balon yerleştirme, beslenme ve davranış tedavisi ve egzersiz ile küçük gruplarda 12 aylık ağırlık azaltma programından oluşuyordu. Birincil son nokta, üç yıl boyunca gözlem süresi olan RWL idi. 166 hasta (%81) tedaviyi tamamladı. Kadınlar ve erkekler için 12 ay sonra ortalama ( $\pm$ SD) kilo kaybı, tamamlayıcılar arasında sırasıyla 28.8 kg ( $\pm$ 14.7) ve 33.7 kg ( $\pm$ 19.5) idi. RWL %21.9 ( $\pm$ 10.0) ve aşırı kilo kaybı (EWL) %46.9 ( $\pm$ 22.2) idi. Kilo kaybına, yaşam kalitesinin artması, HbA1c değerlerinin düşürülmesi ve çalışma süresi boyunca antihipertansif ve diyabet ilaçlarına önemli ölçüde azaltılmış bir ihtiyaç eşlik etmiştir. İlk 78 hastanın üç yıllık takip verileri (%76 takip oranı) %13'lük bir RWL ( $\pm$ 13.1) ve %27.2'lik bir EWL ( $\pm$ 28.8) gösterdi. Hastaların çoğunluğu (%51) RWL'yi %10 veya daha fazla tutarken, %44'ünde EWL >% 30 olarak bulunmuştur (56).

Sonuç olarak, her iki yaklaşımın avantajları ve dezavantajları bireysel düzeyde dikkatle değerlendirilmelidir (**Tablo 3**). Özellikle, "tedavi başarısızlığını" (örneğin, <%10-15 RWL veya <%30 EWL) tanımlayan gerçekçi sınırlar üzerinde anlaşılmalıdır.

Obez hastalarımıza yardımcı olan disiplinlerarası tedavi konseptleri oluşturmak için birlikte etkili çalışmayı sağlayan çözüm odaklı bölgesel ortaklıklar gerekmektedir.

**Tablo 3**

**Konservatif ve cerrahi obezite tedavisi**

<b>Bariatrik cerrahi</b>	<b>Cerrahi olmayan tedavi</b>
Daha fazla ağırlık azaltma (EWL %50 vs %30-40)	Daha az kas kitle kaybı (sarkopeni)
Diyabet ile ilgili ve kardiyometabolik bozuklukların daha fazla azaltılması	Yetersiz beslenmeden kaynaklanan daha az komplikasyon (makro ve mikro besinler)
Daha hızlı başarı	Yemek yeme alışkanlıklarında daha az kısıtlama
Ayrılma oranı yok	Daha fazla kabul
Müdahale sonrası daha az kilo alımı	Düşük maliyetler

## 6. Ağırlık Koruma Stratejileri

Obez hastanın kilo vermesi ne kadar zorsa, yeni düşük kilosunu uzun vadede korumak daha da zor görünüyor. Özellikle cerrahi olmayan birçok başarılı kilo verme programının sorunu, müdahalenin sona ermesinden sonra yıllar geçtikçe artmakta olup bu redüksiyondan sonraki haftalar veya aylar içinde "yo-yo etkisi" olarak adlandırılan hızlı bir artıştır. Geçtiğimiz on yılda, uygulama ve araştırmadaki odaklanma, ağırlık dengesi ve belirleyicileri konusuna giderek daha fazla kaymıştır.

"Optifast®52" cerrahi olmayan, multimodal ağırlık azaltma programında yer alan hastaların takip verileri, katılımcıların çoğunun, kilo kaybettikten sonra uzun vadede yardım almadan kilolarını koruyamadıklarını göstermiştir. Müdahalenin başlamasından üç yıl sonra, ortalama vücut ağırlığı hala başlangıçtakinden önemli ölçüde düşük olmasına rağmen, katılımcıların sadece %7'si, müdahaleden sonraki üçüncü yılın sonuna kadar ( $\pm$ %5) ve %22 oranında ağırlıklarını sabit tutmayı başarmıştır. Katılımcıların kilosu ağırlıkları bakımından büyük oranda karardır (artış <%10), ancak %71'i daha fazla destek almadan gözlem süresi boyunca ağırlıkta önemli bir artış bildirmiştir (28). Cerrahi olmayan müdahalenin kesilmesinden sonraki yıllık kilo artışı yaklaşık %7'dir. Cerrahi girişimden sonra bile, bazı hastaların kilo kaybı bakım önlemleri alınmadığında kilo alması beklenmektedir (57). Bununla birlikte, cerrahi müdahale sonrası yıllık kilo artışı, cerrahi olmayan müdahale sonrasındakinden daha düşüktür ve ortalama olarak %2 civarındadır.

Obezite tekrarlama eğilimi yüksek bir kronik hastalık olarak kabul edildiğinden, hastaya kilo verme aşamasının ötesinde uzun süreli kilo stabilizasyonu için uygun önlemler önerilmelidir (10). Mevcut Alman obezite kılavuzundan çıkan bu öneri, onaylanmış kavramların eksikliği nedeniyle, ancak yetersiz altyapı, belirsiz sorumluluklar ve bu tür önlemler için finansman eksikliği nedeniyle, yalnızca kısmen uygulanmaktadır.

Meta-analizlerde (57) gösterildiği gibi, uzun süreli bakım (genişletilmiş bakım) ile kilo stabilizasyonu iyileştirilebilir. Ağırlık stabilizasyon önlemleri kısmen obezite önleme unsurlarını içerir. Bunlar, beslenme, egzersiz ve davranışsal önlemleri ve ayrıca muhtemelen farmakoterapiyi içerir. Özellikle, bilişsel-davranışçı yaklaşımların etkili olduğu kanıtlanmıştır. Aşağıdaki faktörler başarılı uzun vadeli kilo stabilizasyonu ile ilişkilidir:

- İkili düşünme kalıplarının azaltılması
- Duygusal yeme davranışının azaltılması
- Sınırlı yeme davranışı

- Düşük depresyon
- Daha az rahatsız vücut görüntüsü
- Öz-yeterlik
- Mevcut problem çözme becerileri

Başarılı bir ağırlık bakımı için kapsamlı bir yaşam tarzı değişikliği gereklidir (**Tablo 4**). Kilo verme diyetleriyle ilgili olarak, bir paradigma kayması söz konusudur: uzun süredir, sadece düşük yağlı diyet önerildi, mevcut öneriler daha farklılaştırıldı ve daha az yağ veya enerji üzerine odaklanıldı. Bunun yerine, araştırmalar yüksek proteinli, düşük şekerli yiyeceklerin ve bol miktarda sebze ve lifin iyi olduğunu göstermiştir (58).

Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Belki de bağırsak mikrobiyomu, kompozisyonu ağırlık azaltıcı önlemlerin başarısının öngörülmesine izin verebilecek bir rol oynar. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) ayrıca kilo verme önlemlerinin başarısının bir göstergesi olarak tarif edilmiştir. FTO genotipi gibi genetik faktörler de ilgili olabilir. Özellikle dikkat çeken, makro besin öğelerinin enerji harcaması üzerindeki etkisidir. Düşük yağlı bir diyet sadece kiloyu düşürmekle kalmayıp aynı zamanda dinlenme harcamalarını (REE) azaltarak bu diyetin uzun vadeli başarısını azaltabilirken, “düşük glisemik indeks” ve “düşük karbonhidrat” diyetleri bu olumsuz etkiye sahip değildir.

Kilo stabilizasyonu için önerilen beslenme kavramlarının çoğu 'Akdeniz Diyetinde' bulunmaktadır. Bu diyet sadece uzun süreli obezite tedavisi için değil metabolik sendromun önlenmesinde de değerini kanıtlamıştır. Ayrıca farklı tümör riskini azalttığı görülmektedir. Bu tedavinin başarısı, bir yandan, önemli bir kilo vermeden bile gözlenebilen bir anti-enflamatuar etkiye (59), diğer yandan, birçok insanda bu diyetin uzun süreli olarak kabul edilmesine dayanmaktadır. Akdeniz diyetinin kilo dengeleme aşamasında avantajı, bir yandan, mevcut tavsiyelere büyük ölçüde uyan kompozisyona (düşük karbonhidrat, çok miktarda MUFA, bol lif) ve diğer yandan da inflamasyonla ilişkili kardiyometabolik ve malign hastalıkları önleyen inflammatuar etkileri olmasıdır (60). Ayrıca, bu diyet iyi uyuma sahiptir.

Sonuç olarak, herhangi bir başarılı kilo kaybı, vücut ağırlığını kalıcı olarak dengelemek için genellikle yaşam boyunca gerekli olan bir "ağırlık koruma" önlemine tabi tutulmalıdır.

#### **Tablo 4**

##### **Kilo kaybı bakımı için güncel kavramlar**

<i><b>Kategori</b></i>	<i><b>Önceki öneriler</b></i>	<i><b>Yeni öneriler</b></i>
Beslenme	Enerji azaltma	Yüksek proteinli, düşük şekerli diyet
	Düşük yağlı diyet	MUFA ve PUFA'yı tercih edin; SFA'dan kaçınma
		Probiyotikler? İlaçlar?
		Akdeniz diyeti
Egzersiz	Spor etkinliği	Günlük hareket (NEAT)
	Fitness	Güç eğitimi
Diğerleri	Orta derecede alkol tüketimi	24 saatte 6-8 saat uyuyun
	Nikotin yoksunluğu	Sosyal çevrenin değişimi
		Düzenli tartı
		Koç ortağı

Kaynaklar: metne bakınız. Kısaltmalar: MUFA, tekli doymamış yağ asitleri (zeytinyağı, kolza yağı, fındık); PUFA, çoklu doymamış yağ asitleri (balık yağı, keten tohumu yağı); SFA, doymuş yağ asitleri; NEAT, egzersiz dışı aktivite termojenezi.

## 7. Özet

Obezite, sağlık riskinin artmasıyla ilişkili patolojik olarak artmış bir yağ kütlesi olarak tanımlanan kronik, sistemik bir hastalıktır. VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> genellikle obezite belirtisi olarak kabul edilir. Obezite, hastalığın evresine ve amacına bağlı olarak değişen, multidisipliner ve multimodal bir tedavi gerektirir (örneğin kilo kaybı, kilo bakımı). Tedavi kanıtlara dayanmalıdır. Obezite tedavisinin amacı, obezite ile ilişkili risk faktörlerini iyileştirmeyi, obeziteye bağlı hastalıkları azaltmayı, erken ölüm riskini, iş göremezliği ve erken emeklilik riskini azaltmayı amaçlayan davranış değişikliğiyle birlikte uzun vadede vücut ağırlığını azaltmaktır ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Cerrahi olmayan yaşam tarzı tedavisi, ilk formül diyetiyle birleştirildiğinde daha etkili hale gelen beslenme, egzersiz, davranış değişikliğini ("Temel tedavi") içerir. İlaçlar, obezite tedavisini desteklerken, diğer ilaçlar kilo alımını destekleyebilir. Multimodal yaklaşım, en etkili cerrahi olmayan tedavi olup, sonuçta %15-25'lik bir nispi ağırlık kaybıdır. Bariatrik cerrahiye açık ve gerçekçi bir arayüz tanımlanmalıdır. Diyet kavramlarını içeren ve ötesinde ağırlık koruma stratejileri genellikle vücut ağırlığının uzun süreli stabilizasyonu için yaşam boyunca gereklidir.

### Kaynaklar

1. Lean ME, Han TS, Morrison CE. BMJ 1995;311:158-61.
2. Nazare JA, Smith J, Borel AL, et al. Am J Cardiol. 2015;115:307-15.
3. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, et al. Clin Nutr. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
4. Lissner L, Sjostrom L, Bengtsson C, et al. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994;18:441-7.
5. Sowemimo OA, Yood SM, Courtney J, et al. Surg Obes Relat Dis. 2007;3:73-7; discussion 7.
6. Baumeister H, Härter M. Int J Obes (Lond). 2007;31:1155-64.
7. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obesity: Guidance on the prevention of overweight and obesity in adults and children [CG189]. Published 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN). Management of Obesity. A national clinical guideline. Published February 2010. ISBN 978 1 905813 57 5. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
10. Hauner H, Berg A, Bischoff SC, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". Version 2.0, 2014. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-001.html)
11. Mathus-Vliegen EM. Obes Facts. 2012;5:460-83.
12. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. Obes Facts. 2015;8(6):402-24.
13. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. Med Clin North Am. 2018;102:49-63.
14. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Am J Cardiol. 2015;115:1428-34.
15. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Arch Intern Med. 2008;168:1609-16.
16. Millstein RA. J Nutr Metab. 2014;2014:421-423.
17. Kozica S, Lombard C, Teede H, et al. PLoS One. 2015;10:e0119773.
18. Gardner CD, Offringa LC, Hartle JC, et al. Obesity (Silver Spring). 2016;24:79-86.
19. Tobias DK, Chen M, Manson JE, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:968-79.
20. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et al. Ann Intern Med. 2014;161:309-18.
21. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Ibarrola-Jurado N, et al. Am J Clin Nutr. 2014;100:27-35.
22. Guldbbrand H, Lindström T, Dizdar B, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106:221-7.
23. Lobley GE, Holtrop G, Horgan GW, et al. Br J Nutr. 2015;113:1254-70.



24. Wang S, Yang L, Lu J, Mu Y. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:19-25.
25. Tsai AG, Wadden TA. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1283-93.
26. Parretti HM, Jebb SA, Johns DJ, et al. *Obes Rev.* 2016;17:225-34.
27. Leslie WS, Taylor R, Harris L, et al. *Int J Obes (Lond).* 2017;41:96-101.
28. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, et al. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:614-24.
29. Sjöström L. *J Intern Med.* 2013;273:219-34.
30. Lee K, Lee J, Bae WK, et al. *Int J Clin Pract.* 2009;63:195-201.
31. Alhamdan BA, Garcia-Alvarez A, Alzahrnai AH, et al. *Obes Sci Pract.* 2016;2:293-302.
32. Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. *Obes Rev* 2009;10:313-323.
33. Catenacci VA, Ogden LG, Stuht J, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16: 153-161.
34. Herpertz S. In: Petrak F., Herpertz S., eds. *Psychodiabetologie.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, 159-168.
35. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342-62.
36. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. *BMJ* 2007;335:1194-9.
37. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. *Int J Obes* 2013;37:1443-51.
38. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:11-22.
39. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. *Lancet.* 2018;392:637-649.
40. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4898-906.
41. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. *Lancet.* 2010;376:595-605.
42. Bray GA, Ryan DH. *Circulation.* 2012;125:1695-703.
43. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:342-62.
44. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:653-61.
45. Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, et al. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:953-61.
46. Nackers LM, Middleton KR, Dubyak PJ, et al. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:2481-7.
47. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:954-62.
48. Mackie GM, Samocha-Bonet D, Tam CS. *Obes Res Clin Pract.* 2016 Oct 20. pii: S1871-403X(16)30396-9.
49. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145-54.
50. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, et al. *Lancet.* 2011;378:1485-92.
51. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1959-68.
52. Tsai AG, Wadden TA, Volger S, et al. *Int J Obes (Lond).* 2013;37 Suppl 1:S31-7.
53. Finkelstein EA, Kruger E. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:1942-51.
54. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. *Diabetes Care.* 2016;39:1510-8.
55. Arterburn D, Flum DR, Westbrook EO, et al. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:837-44.
56. Weimann A, Fischer M, Oberänder N, et al. *Clin Nutr.* 2018 Aug 1. [Epub ahead of print]
57. Ross Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. *Obes Rev* 2012;13:509-17.
58. Aller EE, Larsen TM, Claus H, et al. *Int J Obes* 2014;38:1511-7.
59. Richard C, Couture P, Desroches S, et al. *Obesity.* 2013;21:51-7.
60. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:666-676.