

Modül 24.3

Metabolik Sendromda Yaşam Tarzı Değişikliği

Dr. Şahin Temel
İç Hastalıkları ve Yoğun Bakım
Uzmanı

Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları
A.B.D. Yoğun Bakım B.D.
Kayseri Türkiye

Öğrenme Hedefleri

- Aşırı kilolu ve obez bireylerde diyet modifikasyonu;
- Egzersizin faydalı etkileri;
- Egzersiz reçetesi;
- Yaşam tarzı danışmanlığını geliştirme stratejileri;
- Yaşam tarzı değişikliğinin etkinliğine dair kanıtlar;
- Yaşam tarzı değişikliği ile cerrahi tedavinin karşılaştırılması.

İçindekiler

1. Metabolik sendromda yaşam tarzı değişikliği
2. Diyet
 - 2.1 Enerji alımı
 - 2.2 Makronutrient dağılımı
 - 2.3 Metabolik sendrom için diyet önerileri
 - 2.4 Spesifik beslenme şekilleri
3. Egzersiz
 - 3.1 Fiziksel aktivitenin faydaları
 - 3.2 Egzersizin karakterizasyonu
 - 3.3 Egzersiz reçetesi
 - 3.4 Egzersizin riskleri
4. Yaşam tarzı danışmanlığı
5. Kilo vermenin faydaları
6. Yaşam tarzı değişikliğinin etkinliğine dair kanıtlar
7. Bariatrik cerrahi ve metabolik sendrom
8. Özet
9. Referanslar

Anahtar Mesajlar

- Yaşam tarzı değişikliği diyabet ve kardiyovasküler riski iyileştirir;
- Hafif kilo kaybı ve hafif fiziksel aktivite insülin direncini önemli ölçüde azaltır;
- Yeterli gıda alımını ve egzersizi sürdürmede uzun vadeli başarı elde etmek için davranışsal stratejiler gereklidir.

1. Metabolik Sendromda Yaşam Tarzı Değişikliği

Birçok otorite, gelecek nesillerde kronik hastalıklar için bu risk faktörünü tersine çevirmek için acil eylem gerektiren küresel bir obezite salgınıyla karşı karşıya olduğumuzu düşünmektedir (1, 2). Abdominal obezite, metabolik sendrom (MS) gelişiminde ana etiyolojik faktördür. Sendrom ilerledikçe, birçok kişi tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi ve bunlarla ilişkili komplikasyonlar gibi bir dizi olumsuz olayla karşı karşıya kalmaktadır. MS, prediyabet ve makrovasküler hastalık arasındaki bağlantı gibi görünmektedir.

DSÖ, dünya çapında mortalite için önde gelen birkaç risk faktörü belirlemiştir. Yüksek tansiyon, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek kolesterol, yüksek kan şekeri, düşük meyve ve sebze alımı ve fiziksel hareketsizlik gibi sekiz risk faktörü kardiyovasküler ölümlerin %61'inden sorumludur. Aynı risk faktörlerinin toplamı, dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olan iskemik kalp hastalığının dörtte üçünden fazlasını oluşturmaktadır (3). Bu faktörlerin çoğu MS tanımına dahildir. MS ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) diyabetten daha yaygındır ve hem tip 2 diyabet hem de KVH gelişimi için yüksek riskli durumlardır.

Beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite, MS gelişiminde genetik bozukluklardan bile daha önemli risk faktörleridir. Bu nedenle, MS'in düzeltilmesi için birincil müdahale yaşam tarzı tedavisidir (4). MS'li kişilerde şiddeti azaltma, tüm metabolik risklerin ilerlemesini yavaşlatma ve ilaç tedavisi ihtiyacını geciktirme potansiyeline sahiptir. Kilo verme, fiziksel aktivitenin artırılması, anti-aterojenik bir diyet uygulanması ve sigaranın bırakılmasından oluşur (5). Bir kişide sendrom olduğu tespit edildiğinde, yaşam tarzı önlemleri başlatılmalı, güçlendirilmeli ve izlenmelidir. Mütevazı kilo kaybı (vücut ağırlığının %5-10'u) ve mütevazı fiziksel aktivite (günde 30 dakika) önerilen hedeflerdir (6).

2. Diyet

MS'li bireyler için ideal diyet, insülin duyarlılığını artırmalı ve ilişkili metabolik ve kardiyovasküler anormallikleri önlemeli veya düzeltmelidir. MS'li bireylerin çoğu aşırı kiloludur ve obezite insülin direncinin ana nedenidir.

Etkili kilo verme, MS ile ilişkili tüm risk faktörlerini iyileştirir ve tip 2 diyabet riskini daha da azaltır. Kilo kaybı, insülin duyarlılığını insülin duyarlılaştırıcı ilaçlarla elde edilenden daha fazla oranda iyileştirir. Obezite tedavisi diyet değişikliği, egzersiz, davranış değişikliği ve bazı hastalarda ilaç veya ameliyattan oluşur. Enerji alımını azaltmak için diyet müdahalesi ve enerji harcamasını artırmak için fiziksel aktivite, aşırı kilolu veya obez herhangi bir hastada temel tedavi şekilleridir. İlaç tedavisi veya ameliyatın aksine, diyet ve fiziksel aktivite yaşam tarzı değişiklikleri ile değiştirilebilir. Hem kilonun azaltılması hem de fiziksel aktivitenin artırılmasının diyabetin önlenmesinde bağımsız ve tamamlayıcı etkileri olması muhtemeldir.

Obezite tedavisi için birçok farklı diyet önerilmiştir (7). Bu diyet yaklaşımları toplam enerji reçetesi, makronutrient (yağ, karbonhidrat ve protein) içeriği, glisemik indeks, enerji yoğunluğu ve porsiyon kontrolü açısından çeşitlilik göstermektedir. Bugüne kadar, tek bir yaklaşımın diğerlerinden önemli ölçüde daha iyi olduğu gösterilememiştir ve istenen sonuçlara ulaşmada ana faktör sürdürülebilir kilo azaltımıdır (8).

2.1 Enerji Alımı

Bir diyetin enerji içeriği, kilo kaybının birincil belirleyicisidir. Diyetler şu şekilde sınıflandırılabilir

- Düşük Kalorili Diyetler (DKK): 12-20 kcal/kg ideal vücut ağırlığı/gün (50-80 kJ/kg),

Copyright © by ESPEN LLL Programme 2021

genellikle 800 ila 1500 kcal/gün arasında

- Çok Düşük Kalorili Diyetler (VLCD): < 12 kcal/kg ideal vücut ağırlığı/gün (< 50 kJ/kg), genellikle 800 kcal/gün'den az

Bir LCD tipik olarak tedavinin 6. ayında vücut ağırlığında yaklaşık %8 kayba neden olur. Buna karşılık, VLCD kullanımı genellikle 4 ay içinde %15 ila %20 oranında kilo kaybına neden olur. Bununla birlikte, VLCD'ler LCD'lere kıyasla daha zayıf kilo kaybı idamesi ve daha fazla kilo geri kazanımı ile ilişkilidir, bu nedenle VLCD ile tedaviden 1 yıl sonra kilo kaybı LCD ile tedaviden farklı değildir.

Çoğu otorite ve klinik kılavuz, obez kişiler için 500 ila 1000 kcal/gün eksik diyet önermektedir; bu da başlangıçta haftalık 0,45 ila

0,9 kg. Kilo kaybı ile zaman arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığını ve zaman geçtikçe eğrinin eğiminin azaldığını unutmamak önemlidir (9).

Hastaların günlük enerji gereksinimleri, Tıp Enstitüsü'nün Enerji için Diyet Referans Alımları tarafından obez bireyler için önerilen denklemden tahmin edilebilir (10):

Erkekler İçin

$$\text{TEE} = 1086 - (10,1 * \text{yaş [yıl]}) + \text{AF} * (13,7 * \text{ağırlık [kg]} + 416 * \text{boy [m]})$$

- TEE, Toplam Enerji Harcaması anlamına gelir
- AF (aktivite faktörü) fiziksel aktivite seviyesine (PAL)

bağlıdır:

- - Aktivite sedanter ise AF = 1'dir: PAL $\geq 1 < 1,4$
- - Etkinlik hafifse AF = 1,12: PAL $\geq 1,4 < 1,6$
- - Faaliyet aktifse AF = 1,29'dur: PAL $\geq 1,6 < 1,9$
- - Faaliyet çok aktif ise AF = 1,59: PAL $\geq 1,9 < 2,5$

Kadınlar İçin

$$\text{TEE} = 448 - (7,95 * \text{yaş [yıl]}) + \text{AF} * (11,4 * \text{ağırlık [kg]} + 619 * \text{boy [m]})$$

AF (aktivite faktörü) fiziksel aktivite seviyesine (PAL) bağlıdır:

- Aktivite sedanter ise AF = 1'dir: PAL $\geq 1 < 1,4$
- Etkinlik hafifse AF = 1,16: PAL $\geq 1,4 < 1,6$
- Faaliyet aktifse AF = 1,27'dir: PAL $\geq 1,6 < 1,9$
- Faaliyet çok aktifse AF = 1,44: PAL $\geq 1,9 < 2,5$

Bazal enerji harcamasını tahmin etmek için kullanılan WHO denklemleri, Owen, Harris-Benedict, vb. gibi birçok başka denklem vardır. Obez kişilerde doğruluğu değişkendir, ancak denklemde gerçek ve ideal kilo arasında bir ayarlama yapılması genellikle gereklidir.

Bahsedilen AF'ler Tıp Enstitüsü tarafından önerilenlerdir. Subjektif enerji eklemeleri kanıta dayalı değildir ve bunlar hakkında tavsiyede bulunamam.

2.2

Makronutrient

Dağılımı

Bir diyetin makronutrient bileşiminin kilo verme oranını etkilemediği genel olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, obez hastalara yönelik diyetlerde ana makronutrient öğelerine ilişkin çeşitli kavramlar önerilmiştir (11):

Düşük yağlı diyet: Düşük yağlı diyet, obezite tedavisi için standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Obezite diyetindeki makronutrient maddelerinin "klasik" dağılımı, sağlıklı bir yaşam tarzı için önerilere yakın olarak Şekil 1, sol sütunda gösterilmektedir. Birçok hekimin bu diyetlere verdiği geleneksel desteğe rağmen, düşük yağlı diyetler ve diğer kilo azaltıcı diyetlerin neden olduğu kilo kaybı, özellikle 12 aylık takip sonrasında benzer olmuştur (12). Yüksek ve düşük yağlı izokalorik diyetler karşılaştırıldığında, orta vadede MetS bileşenleri, vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonunda önemli bir fark gözlenmemiştir (13). Öte yandan, bazı veriler uzun vadeli kilo kaybını sürdürmede başarılı olan obez kişilerin yağlardan daha düşük oranda kalori tükettiğini göstermektedir.

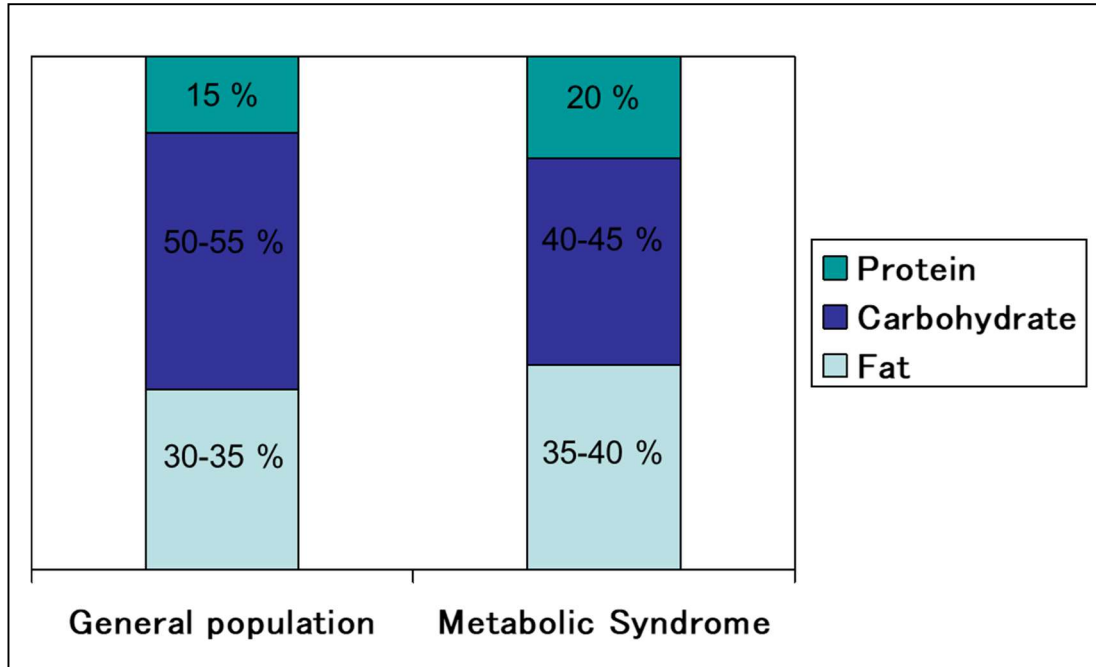


Fig. 1 Metabolik Sendrom için Diyet

Düşük karbonhidrat diyeti: Son yıllarda, düşük karbonhidratlı diyetlerin kullanımı birçok araştırmacının odağı haline gelmiştir (14). Tüm çalışmalarda, düşük karbonhidratlı diyete randomize edilen deneklerdeki 3 ve 6 aylık kilo kaybı, düşük yağlı gruba randomize edilenlerin yaklaşık iki katı (4 ila 5 kg daha fazla kilo kaybı)

olmuştur. Bununla birlikte, hastalar 1 yıl boyunca takip edildiğinde, kilo kaybı gruplar arasında önemli ölçüde farklı değildi. Olumlu faydaların karbonhidrat kısıtlamasının kendisinden değil, enerji alımının azaltılmasından kaynaklandığı görülmektedir. Düşük karbonhidratlı diyet serum trigliserit ve HDL-K konsantrasyonlarında düşük yağlı diyete kıyasla daha faydalı olmuştur, ancak düşük yağlı diyet serum LDL-K konsantrasyonunda daha faydalı olmuştur. Bu değişikliklerin KKH üzerinde uzun vadeli faydalı etkilerle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Düşük antioksidan vitamin içeriği, diyet lifi ve yüksek toplam yağ içeriği endişe kaynağıdır çünkü bunların hem küresel sağlık hem de özellikle kardiyovasküler sağlık üzerindeki uzun vadeli etkileri değerlendirilmemiştir (15).

Yüksek proteinli diyet: Proteinin karbonhidratlarla değiştirilmesi de kilo kaybı için bir yöntem olarak önerilmiştir. Yağsız vücut kütlelerinin daha iyi korunması, daha düşük postprandiyal insülin yanıtı, daha yüksek doyurucu etki ve trigliserit seviyelerinde azalma gibi çeşitli avantajlara işaret edilmiştir (16). Diogenes (DIet, Obesity and GENES) adlı yeni bir çalışmada, protein içeriği ve glisemik indeks açısından farklılık gösteren orta yağlı diyetlerin, başlangıçtaki kilo verme aşamasını takiben kilo alımını ve obeziteyle ilişkili faktörleri önlemedeki etkinliği araştırılmıştır. Düşük proteinli ve düşük GI'li gıdaların kombinasyonu, yüksek hassasiyetli C Reaktif Proteinin (hs CRP) azaltılması açısından en faydalı olmuştur (17). Bununla birlikte, izo-enerjetik yüksek proteinli diyetlerin standart yüksek karbonhidratlı diyetlerle karşılaştırılması kilo kaybında farklılıklar göstermemiştir. Hasta tarafından seçilen yüksek protein durumunda, normal alım düzenine daha iyi uyduğu için, bitki bazlı protein besin kaynakları teşvik edilmektedir. Bu diyetler, lipid metabolizmasının daha iyi kontrol edilmesi ve çevresel sürdürülebilirliğin iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmektedir (18). Bu diyetlerin idrarla kalsiyum atılımını ve kemik döngüsünü artırabileceğine dair bir endişe de vardır. Bu nedenle, MS'li bireylerin uzun süreli tedavisi için savunulamazlar.

Toplam enerji alımının ve öngörülen beslenme tedavisine uyumun, makronutrient öğelerinin belirli bir dağılımından daha önemli olduğunu vurgulamak önemlidir (19).

2.3 Metabolik Sendrom için Diyet Önerileri

MS'li bireyler için spesifik tavsiyeler önerilmiştir (Tablo 1). Bu önerilerin temel özellikleri şunlardır (20):

Tablo 1
Metabolik Sendrom için beslenme önerileri

| Nutrientler | Recommendations |
|--------------------|---|
| Enerji | ↓ Energy alımını vücut ağırlığının ↓ % 5-10 veya istenen kilonun korunması |
| Karbonhidrat | ↑ Düşük Glisemik İndeks gıdalar ↑ Lif Alımı Patates, ekmek, makarna, pirinç, şekerli tahıllar, alkolsüz içecekler, şekerli meyve sularından kaçının |
| Protein | ↑ Balık, düşük süt ve bitkisel protein |
| Yağ | ↓ Doymuş yağ (< %10 enerji) ve trans yağ asitleri (< %2 enerji) ↑ Tekli doymamış yağ asitleri Temel yemeklik yağ olarak sızma zeytinyağı kullanın |
| Diğerleri | ↓ Tuz alımının <6 g/gün olması ↓ Alkol alımının < 2-3 içki/gün olması |

Enerji: Enerji alımı, kabul edilebilir düzeydeyse hastaların kilosunu korumasına, aksi takdirde %5 ila 10 oranında azaltmasına izin vermelidir. Hastaların düşük enerji yoğunluklu gıdalar gibi iyi gıda seçimleri yapmayı öğrenmeleri ve tüketilen gıda miktarını azaltmak için servis edilen porsiyonların boyutunu küçültmeleri önemlidir.

Karbonhidratlar: Düşük Glisemik İndekse (GI) sahip gıdaların insülin duyarlılığı ve lipid seviyeleri üzerinde olumlu etkileri olabilir. Düşük GI'li bir diyet (süt ürünleri ve meyve bakımından yüksek, patates ve tahıl bakımından düşük) insülin duyarlılığı ve lipid metabolizmasının iyileşmesi ve kronik enflamatuvar faktörlerin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, sistematik incelemeler bu faydaları kanıtlayamamıştır. Bir öğünün parçası olarak alınan belirli bir gıdaya verilen glisemik yanıt, hazırlama yöntemi ve birlikte alınan gıdaların bağırsak hareketliliği üzerindeki etkisi gibi birçok faktör tarafından değiştirilebilir. Bununla birlikte, meyveler, sebzeler, baklagiller ve tam tahıllı gevrekler önerilen diyetin önemli bileşenleri olarak kabul edilir. Buna karşılık, hepsi de yüksek GI değerine sahip olan ekmek, patates, makarna ve rafine pirinç az miktarda tüketilmelidir (21). Sıvı karbonhidratlar, katı formda tüketilen karbonhidratlara kıyasla daha düşük tokluk ile ilişkilidir. Alkolsüz içecekler ve şekerli meyve suları obezite salgınının ana suçluları olarak kabul edilir ve bunlardan kaçınılmalı veya ortadan kaldırılmalıdır (22).

Proteinler: Balık, az yağlı süt ürünleri, bitkisel protein ve yağsız etler önerilmektedir. Bazı yazarlar, bu protein kaynaklarının kırmızı ete kıyasla insülin direncini azalttığı hipotezini öne sürmektedir, ancak daha fazla kanıt gereklidir.

Yağ: Yağın kalitesi miktarından daha önemlidir. Akdeniz diyeti tarzını takiben, tekli doymamış yağ asidi (MUFA) alımı toplam enerjinin %20-25'ini oluşturmalıdır. MS'li bireylerde enerji alımının %60-70'inin MUFA ile birlikte düşük glisemik indeksli karbonhidratlardan oluşması en iyi seçenek olmalıdır. Bu yaklaşım, toplam yağ miktarında daha az ciddi bir azalmaya izin verdiği için diyet önerilerine uyumu kolaylaştırır. Öte yandan, doymuş yağ ve trans yağ asitleri enerji alımının sırasıyla < %10 ve < %2'si ile sınırlandırılmalıdır. Yakın tarihli bir sistematik inceleme ve meta-analizden gelen bir sinyal,

doymuş yağın tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler hastalık, inme veya tip 2 DM ile ilişkisinin olmadığına işaret etmektedir, ancak kanıtlar metodolojik sınırlamalarla birlikte heterojendir. ω -3 yağ asitlerinin trombotik etkileri vardır ve kardiyovasküler riski azaltabilir. Hastalar, bir gıdanın enerji yoğunluğunun yağ içeriği ile doğrudan, su içeriği ile ters orantılı olduğunu unutmamalıdır. Düşük enerji yoğunluklu gıdaların kullanımı obezite tedavisinde etkili bir yaklaşım olabilir (23).

Makronutrient dağılımı: Enerji kısıtlaması öngörüldüğünde, protein yüzdesi sıklıkla toplam enerjinin %20'sinden daha yüksektir. MUFA artı düşük GI karbonhidratlar %60-70'e kadar çıkarsa, yağ %35-40'a kadar yükseltilebilir. Bu durumda karbonhidratlar toplam enerjinin %40-45'ine düşürülür (Şekil 1). Bazı yazarlar MS ve tip 2 diyabet hastaları için 30-40-30 diyetini savunmuştur. Bu diyete dahil edilen ve hariç tutulan gıdalar yukarıda önerilenlere benzerdir.

Diğer besinler: Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) çalışmasına göre, tuz alımı günde 6 g sodyum klorürden fazla olmamalıdır. Alkol alımı erkeklerde 2-3 içki/gün (<30 g/gün) ve kadınlarda 1-2 (<20 g)'dan az olmalıdır. Az miktarda alkol tüketimi koroner kalp hastalığı riskinde azalma ile ilişkili olsa da, alkol alımı steatohepatit veya trigliserit seviyeleri gibi MS ile bağlantılı diğer faktörleri kötüleştirir.

2.4 Spesifik Beslenme Kalıpları

Birçok gıda birlikte tüketilir ve bu da farklı besinler ve gıdalar arasında birçok potansiyel etkileşime yol açar. Bunlardan herhangi birinin MS patogenezi ve tedavisindeki etkisi, genel beslenme düzeninin etkisinden daha az önemlidir (24). Bunlar doğrudan ölçülebilir değildir, ancak farklı istatistiksel yöntemlere göre ya diyet endeksleri ya da faktör ve küme analizi ile kategorize edilirler. Metabolik sendromun tedavisi için çeşitli diyet yaklaşımları savunulmaktadır (25). Aşağıdaki spesifik diyet yaklaşımları önerilmiştir: Akdeniz diyeti MS'li bireyler için faydalı olabilir. Akdeniz diyetini (meyve, sebze, fındık, tam tahıllar ve zeytinyağı bakımından zengin) düşük yağlı diyetlerle karşılaştıran çalışmalarda, Akdeniz diyeti grubundaki deneklerde daha fazla kilo kaybı, daha düşük kan basıncı, daha iyi lipid profilleri, daha iyi insülin direnci ve daha düşük inflamasyon ve endotelial fonksiyon belirteçleri görülmüştür (26, 27). PREDIMED Çalışmasında, yüksek kardiyovasküler risk altında olan ancak kayıt sırasında KVH olmayan 7.447 katılımcı, diyet yağını azaltma tavsiyesi alan bir kontrol grubuna veya sızma zeytinyağı veya fındık ile desteklenmiş, enerji kısıtlaması olmayan bir Akdeniz diyetine randomize edilmiştir. Akdeniz Diyeti, majör kardiyovasküler olay riskinde (miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm) %30'luk göreceli bir azalma ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (28). Bu tek klinik çalışmanın bulgularını destekleyen, 50.000'den fazla aşırı kilolu ve obez deneye içeren bir meta-analiz, düşük yağlı bir diyetle karşılaştırıldığında, Akdeniz diyetinin kardiyovasküler risk faktörlerini ve vasküler inflamatuvar belirteçleri iyileştirdiğini göstermiştir (29). Daha yeni bir meta-analiz de bu olumlu sonuçları doğrulamaktadır (30).

DASH diyeti (Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları), az yağlı süt ürünleri, meyve ve sebze, diyet lifi ve tam tahıl tüketiminin artması ve rafine tahıllar, doymuş yağ ve toplam yağ alımının azalması ile karakterize edilir. Günlük sodyum alımını 2400 mg ile sınırlar ve süt ürünleri alımında Akdeniz diyetinden daha yüksektir (31). DASH diyeti, kan basıncını tek başına besinlerle değil, beslenme düzeniyle düşürmenin bir yolu olarak geliştirilmiştir (32). Sağlıklı gıda seçimlerini vurgulayan kilo azaltıcı bir diyetle karşılaştırıldığında, DASH diyeti kilo kaybını kontrol ettikten sonra bile trigliseritler, toplam, LDL ve HDL kolesterol, diyastolik kan basıncı ve açlık glikozunda daha fazla iyileşme sağlamıştır (33). DASH diyeti T2DM oluşumunu önleyebilir. Bu nedenle, DASH diyeti MS ile ilişkili risk faktörlerini önleyebilir ve tedavi edebilir (34).

Düşük glisemik indeksli gıdalar içeren, rafine tahılları tam tahıllar, meyve ve sebzelerle değiştiren ve yüksek glisemik indeksli içecekleri ortadan kaldıran bir diyet, metabolik sendromlu hastalar için özellikle faydalı olabilir (35, 36).

Bitki temelli diyetler, hayvansal kaynaklı gıda alımının azaltılması veya kısıtlanması ve meyve, sebze, kabuklu yemişler, baklagiller ve tahıllar gibi bitkisel kaynaklı gıda alımının teşvik edilmesi ile karakterize edilir. Bitki temelli diyetlerin birkaç alt türü vardır: katı vejetaryen veya vegan diyetler, lakto-vejetaryen diyetler ve lakto-ovo-vejetaryen diyetler. Pesko-vejetaryen veya pescatarian diyetler lakto-ovo-vejetaryen diyetlere benzer ancak balık içerir (37). Bitki temelli diyet tüketen kişilerde MS ve tüm bileşenlerinin gelişme riskinin daha düşük olduğu, tüm nedenlere bağlı ölüm oranının daha düşük olduğu ve obezite, T2DM ve KVH riskinin azaldığı gösterilmiştir (38). Kavramsal açıdan bakıldığında, tüm "bitki bazlı" gıda alımı sağlıklı kabul edilmemektedir. Bu durum, şekerle tatlandırılmış içecekler, rafine tahıllar, atıştırmalıklar veya hamur işleri gibi bazı bitkisel kaynaklı gıdalar için geçerlidir (39). Öte yandan, bitki bazlı diyetler düşük enerji yoğunluğuna ve yüksek lif içeriğine sahiptir ve C ve E vitamini, β -karotenler ve polifenoller gibi antioksidanlar açısından zengindir (32). İskandinav Diyeti sebze, meyve, balık, kümes hayvanları ve kuruyemiş alımına odaklanır ve sodyum, kırmızı et ve işlenmiş gıdalar bakımından düşüktür (40). Bu diyet aynı zamanda Metabolik Sendromlu hastalarda olumlu etkilerle ilişkilendirilmektedir (41).

Aralıklı orucun farklı türleri son yıllarda çok popüler hale gelmiştir. Toplam kalori alımını, kiloyu, insülin direncini ve diğer KVH risk faktörlerini azaltabilirler (42). Bununla birlikte, oruç süresi veya protokolü, oruca uzun süreli bağlılık, MS hastalarında başarısı ve TRE'nin insanlarda inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkileri hakkında bilgi veya fikir birliği eksikliği vardır (43).

Farklı bir yaklaşım da Metabolik Sendrom bileşenlerinin ve nihayetinde KVH prevalansını artıran beslenme düzenlerini belirlemektir. INTERHEART çalışmasında diyetler "Doğulu", "Batılı" veya "İhtiyatlı" olarak sınıflandırılmıştır. Çok basit bir şekilde, tofu ve soya ile çeşitli diğer sosların içeriği oryantal diyeti tanımlayabilir. Buna karşılık, batı diyetinde kızarmış yiyecekler, tuzlu atıştırmalıklar, yumurta ve et oranı yüksektir. Son olarak, ihtiyatlı diyet büyük miktarda meyve ve sebze içerir. Diyet ve KVH ile ilgili mevcut kavramlarımızı doğrulayacak şekilde, batı diyetinin Akut Miyokard Enfarktüsü ile ilişkili olduğu, doğu diyetinin bununla bir ilişkisi olmadığı ve ihtiyatlı diyetin daha yüksek seviyelerde koruyucu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (44). Batı diyetinin MS insidansındaki rolüne ilişkin benzer sonuçlar ARIC çalışmasında da gözlenmiştir (45).

Bireysel besinler ve spesifik diyet modelleri için önerileri tartıştık. Ancak, yukarıda da belirttiğimiz gibi, daha iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkili en önemli faktörün hastanın diyet önerilerini takip etme motivasyonu olduğunu vurgulamak önemlidir. Sonuç olarak, başarı oranı herhangi bir spesifik makronutrient içeriği veya kombinasyonundan ziyade yeni diyet rejimine bağlılıkla orantılıdır. Dört farklı diyet türünü karşılaştıran iki önemli çalışmada, araştırmacılar, seçilen spesifik diyetten bağımsız olarak, kendi bildirdikleri diyete bağlılık ile global kilo kaybı arasında güçlü bir eğrisel ilişki bulmuşlardır (16, 46).

3. Egzersiz

Fiziksel aktivite, obezite ve ilişkili hastalık riskine katkıda bulunan önemli bir değiştirilebilir faktör olarak görülmektedir. Sedanter davranış, kısa süreli aktivitelerle önlenemeyen ayrı bir önemli risk faktörüdür (46). Artan şişmanlık ve azalan zindelik, diğer faktörler hesaba katıldığında bile hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve MS için artan risklerle ilişkilidir. Bununla birlikte, zindelikteki iyileşmeler, artan vücut kitle indeksi ve vücut yağ yüzdesinin etkilerini hafifletir ve bunun tersi de geçerlidir. Sonuç olarak, MS'li hastaları sadece biri ya da diğeri için değil, hem normal vücut ağırlığını korumaları hem de zindelik düzeylerini geliştirmeleri için motive etmek çok önemlidir (47). Bir hastaya genel anlamda sadece egzersiz reçete etmek yetersiz bir rehberliktir ve istenen sonuçları elde etme olasılığı düşüktür. Hoffman ve arkadaşları, sağlık hizmeti sağlayıcılarına egzersizin nasıl reçete edileceği konusunda değerli tavsiyelerde bulunmaktadır (48).

3.1 Fiziksel Aktivitenin Faydaları

Modern yaşam tarzları, işte ve boş zamanlarda fiziksel aktivitenin azalması ile karakterize edilir. MS'li birçok birey hareketsiz bir yaşam sürmektedir. Fiziksel aktivitenin azalması obezite, diyabet, ölümcül ve ölümcül olmayan koroner arter hastalığı (KAH) ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Buna karşılık, fiziksel olarak en aktif kişilerde KAH insidansı azalır ve bu durum sürekli ters bir korelasyon gösterir: aktivite düzeyi arttıkça KAH oranı düşer.

Çok sayıda çalışma, fiziksel aktivitenin bu hastalıkların gelişimi üzerindeki faydalı sonuçlarını açıklayabilecek birden fazla mekanizma tanımlamıştır. Bunlar arasında anti-aterojenik, anti-trombotik, anti-iskemik ve anti-disritmik etkiler yer almaktadır. Fiziksel aktivite, birçok yerleşik aterosklerotik risk faktörünü hem önler hem de tedavisine yardımcı olur (50, 51). Genel olarak, egzersizin bu risk faktörleri üzerindeki etkisi farmakolojik tedavilerle elde edilenden önemli ölçüde daha azdır. Bununla birlikte, kilo kaybı ve diyet bileşimindeki iyileştirmelerle birlikte egzersizin etkisi daha anlamlı olabilir (52, 53). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 Fiziksel Aktivite ve Hareketsiz Davranış Kılavuzları, yaş spektrumunda, hamile ve doğum sonrası kadınlarda ve kronik rahatsızlıkları ve engelleri olan kişilerde fiziksel aktivite miktarı ve türleri hakkında öneriler sunmaya devam etmektedir (54). ABD (55), Birleşik Krallık (56) ve Kanada'da (57) fiziksel aktivite kılavuzlarında güncellemeler yapılmıştır. Fiziksel aktivite ve metabolik faydalar arasındaki bağlantılar Framingham Kalp Çalışması'ndan bir kohortta incelenmiştir. Kısa bir bisiklet egzersizinden (12 dakika) hemen sonra kan metabolitlerinin %80'inden fazlası değişmiştir. İnsülin direnci, lipoliz ve nitrik oksit biyoyararlanımı ile ilgili metabolitlerde faydalı düşüşler gözlenmiştir. Vücut kitle indeksi daha yüksek olan katılımcılarda daha az belirgin değişiklikler görülmüştür (58).

Obezite

Fiziksel aktivitenin artırılması kilo kaybını destekler. Tek başına artan egzersizle önemli bir kilo kaybı elde etmek zor olsa da, diyetle birleştirildiğinde, bireyler tek başına diyetle göre daha fazla kilo kaybeder. Dahası, bu kayıp daha uzun süreler boyunca korunmaktadır (59, 60).

Egzersiz aynı zamanda vücut bileşiminde de faydalı değişiklikler meydana getirir. Fiziksel aktivitenin diyetle birleştirilmesiyle sağlanan kilo kaybı, tek başına diyetle kilo kaybı sağlandığında ortaya çıkan Yağsız Kütle kaybını iyileştirir. Fiziksel olarak aktif erkek ve kadınlar, merkezi obezitenin azaldığını yansıtacak şekilde, sedanter bireylere kıyasla daha uygun bir bel-kalça oranına sahiptir.

Fiziksel aktivite, yeniden kilo alımını önlemek için çok önemlidir. Çok sayıda çalışma, yaşam tarzı değişikliğinden sonra artan fiziksel aktivitelerini daha uzun süre devam ettiren hastaların daha az kilo aldığını doğrulamaktadır, ancak tek başına egzersiz bazı kiloların geri alınmasını tamamen önleyememektedir. Aerobik ve direnç antrenman programlarının bir arada uygulanması, tek başına uygulanmasından daha etkilidir (61, 62).

Verilen kiloyu koruyan hastalarda fiziksel aktiviteler için harcanan haftalık kalori miktarı daha yüksektir (8).

Lipidler

Fiziksel aktiviteyle ilgili epidemiyolojik çalışmalar trigliserit ve LDL-K'de ortalama %4-5'lik bir azalma ve HDL-K'de benzer bir artış olduğunu göstermiştir. Bir meta-analiz Çoğu randomize kontrollü çalışma olmayan 95 çalışma, toplam kolesterolde %6,3, LDL kolesterolde %10,1 ve toplam/HDL kolesterol oranında %13,4 azalma ve HDL'de %5 artış ile daha iyi sonuçlar bildirmiştir (63). Tablo 2, 5 aylık egzersiz eğitimine katılan 675 normolipidaemik deneği içeren HERITAGE çalışmasında gözlenen azalmaları göstermektedir (64).

Tablo 2

HERITAGE Çalışması Başlangıç ve Eğitim Sonrası Düzeltilmiş Plazma Lipid Düzeyleri

| | Erkek | Kadın |
|--------------------|---------------|--------------|
| HDL-c, mg/dl | + 1.1 (3 %) | + 1.4 (3 %) |
| LDL-c, mg/dl | - 0.9 (0.8 %) | - 4.4 (4 %) |
| Trigliserid, mg/dl | - 5.9 (2.7 %) | - 0.6 (0,6%) |

Kan basıncı

Fiziksel aktivitenin istirahat halindeki kan basıncı üzerinde de faydalı etkileri vardır. Sistolik ve diyastolik kan basıncında bildirilen ortalama düşüş sırasıyla 3,4 ve 2,4 mm Hg'dir. Kan basıncındaki düşüş hipertansif bireylerde daha belirgindir. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları normotansif bireylerde sırasıyla 2,6 ve 1,8 mm Hg, hipertansif bireylerde ise sırasıyla 7,4 ve 5,8 mm Hg azalmaktadır (65). Düzenli egzersiz hipertansiyon insidansını azaltır. Orta yoğunlukta dinamik egzersiz, şiddetli egzersize tercih edilir, çünkü orta yoğunlukta egzersiz kan basıncını düşürmede daha etkili görünmektedir (66).

Diabetes Mellitus

Fiziksel aktivite insülin direncini ve glukoz intoleransını, yemek sonrası hiperglisemiyi ve muhtemelen hepatik glukoz çıkışını azaltır (67). 14 yıl boyunca takip edilen 6000 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, fiziksel aktivitedeki her 500 kcal/hafta artış, yaşa göre ayarlanmış diyabet riskini %6 oranında azaltmıştır (68). Birçok önleme çalışması, fiziksel

aktivite ve kilo kaybının bu hastalık için yüksek risk taşıyan bireylerde tip 2 diyabetin başlangıcını azaltabileceğini kanıtlamıştır (aşağıya bakınız).

Son zamanlarda fiziksel aktivite ve insülin direnci arasındaki hormonal bağlantıya ilişkin bilgilerde ilerlemeler kaydedilmiştir. Anahtar molekül, kaslar tarafından üretilen PGC1-alfa'dır. Farede, kasta PGC1- α ekspresyonunun, yeni tanımlanan bir hormon olan irisin olarak parçalanan ve salgılanan bir membran proteini olan FNDC5'in ekspresyonunda bir artışı uyardığı gözlemlenmiştir. Bu hormon deri altı beyaz yağ hücrelerini kahverengi yağ hücrelerine dönüştürür. Egzersiz yapmadan veya kalori alımını azaltmadan bile irisin farelerde kilo kaybına neden olmuş ve insülin direncini azaltmıştır. Bu şekilde glikoz homeostazı iyileştirilmiştir. İnsan kası da egzersize yanıt olarak irisin üretir. İlginç bir şekilde, insan ve fare irisinleri aynıdır. İrisinin insanlarda terapötik kullanımı hala kanıtlanmamıştır (69).

3.2 Egzersizin Karakterizasyonu

Klinik bir bakış açısından, herhangi bir fiziksel aktivite beş özelliğe göre değerlendirilmelidir: yoğunluk, sıklık, süre, mod ve ilerleme. İlk kavramla ilgili olarak, mutlak ve göreceli yoğunluğu birbirinden ayırmak faydalı olacaktır:

Mutlak yoğunluk: egzersiz sırasında harcanan enerji oranı. Genellikle MET cinsinden ifade edilir, burada 1 MET ~3,5 mL O₂ - kg⁻¹ - dak⁻¹ dinlenme metabolik hızına eşittir. Bir MET, televizyon izleme gibi dinlenme koşullarında tüketilen enerjidir ve yaklaşık olarak saatte 1 kcal/kg vücut ağırlığına eşittir. Öte yandan, 4,8 km/saat (3 mil/saat) hızla yapılan tempolu yürüyüşün mutlak yoğunluğu 4 MET'dir. Tablo 3 ve 4, günlük yaşam ve boş zamanlardaki çeşitli aktivitelerin enerji gereksinimlerini listelemektedir. MET'ler aşağıdaki formülle kilokaloriye dönüştürülebilir: dakika başına kilokalori = [(MET x 3,5 x kilogram cinsinden vücut ağırlığı)/200].

Tablo 3
Seçilmiş Günlük Aktivitelerin Enerji Gereksinimleri, METs

| | |
|---|---|
| • Bahçe işleri (kaldırma yok) 4.4 | • Çim biçme 4.0 |
| • Ev işleri, orta düzeyde efor 3,5 | • Araç kullanma 1,0 |
| • Sürekli eşya kaldırma 4.0 | • Oturma; hafif aktivite 1.5 |
| • Araba yükleme/boşaltma 3,0 | • Çöp çıkarma 3,0 |
| • Sessizce uzanma 1,0 | • Süpürme 3,5 |
| • Paspaslama 3,5 | • Köpek gezdirme 3,0 |
| • Çim biçme (elektrikli çim biçme makinesi) 4.5 | • Evden arabaya veya otobüse yürüme 2.5 |
| | • - Bitkileri sulamak 2,5 |

Tablo 4**Seçilmiş Boş Zaman Aktivitelerinin Enerji Gereksinimleri, METs**

| | |
|--------------------------|-----------------------------------|
| • Bilardo 2.4 | • Tepeyi tırmanma (yüksüz) 6.9 |
| • Dans (balo) 2.9 | • Tepeyi tırmanma (5 kg yük) 7.4 |
| • Golf (araba ile) 2.5 | • Jogging (10 min mile) 10.2 |
| • Golf (arabasız) 4.4 | • Bisiklet sürme (yavaş) 3.5 |
| • Ata binme (yürüme) 2.3 | • Bisiklet sürme (orta) 5.7 |
| • Yürüme (2 mph) 2.5 | • Kayak (Su veya yokuş aşağı) 6.8 |
| • Yürüme (3 mph) 3.3 | • Yüzme (yavaş) 4.5 |
| • Yürüme (4 mph) 4.5 | • Yüzme 7.0 |
| | • Tenis (çiftler) 5.0 |
| | • Squash 12.1 |

Göreceli yoğunluk: egzersiz sırasında korunan maksimal aerobik gücün göreceli yüzdesi. Maksimal kalp atış hızının yüzdesi (maksimum kalp atış hızı 220 eksi yaşa eşittir) veya VO2max yüzdesi olarak ifade edilir.

Tablo 5'te aktivitelerin sınıflandırılması ve bunlara karşılık gelen VO2max ve maksimum kalp atış hızı yüzdelere yanı sıra MET'ler gösterilmektedir. Görülebileceği gibi, farklı aktivite sınıflarına (hafif, orta, vb.) atfedilen MET'ler yaşlılarda gençlere göre daha düşüktür. Bu nedenle, göreceli olarak, yoğunluk kişinin yaşına bağlıdır. Tempolu yürüyüş 80 yaşındaki bir kişi için şiddetli bir egzersiz olarak kabul edilebilirken, 20 yaşındaki bir birey için hafif bir aktivite olarak kabul edilebilir (70).

Tablo 5**Fiziksel Aktivite Yoğunluğunun Sınıflandırılması**

| | Dayanıklılık Tipi Aktivite | | | | | |
|-----------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| | Göreceli yoğunluk | | Mutlak Yoğunluk (yaş) METs | | | |
| Yoğunluk | Vo2 max % | Maks Kalp Hızı % | Genç (20-39) | Orta yaş (40-64) | Yaşlı (65-80) | Çok yaşlı (80+) |
| Çok hafif | < 20 | < 35 | < 2.4 | <2.0 | < 1.6 | < 1.0 |
| Hafif | 20-39 | 35-54 | 2.4-4.7 | 2.0-3.9 | 1.6-3.1 | 1.1-1.9 |
| Orta | 40-59 | 55-69 | 4.8-7.1 | 4.0-5.9 | 3.2-4.7 | 2.0-2.9 |
| Zor | 60-84 | 70-89 | 7.2-10.1 | 6.0-8.4 | 4.8-6.7 | 3.0-4.25 |
| Çok zor | > 85 | > 90 | > 10.2 | > 8.5 | > 6.8 | > 4.25 |
| Maksimum | 100 | 100 | 12.0 | 10.0 | 8.0 | 5.0 |

1.1 Egzersiz Reçetesi

Birinci basamakta işe alınan hareketsiz yetişkinlere fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi, kendi kendine raporlama ile ölçüldüğü üzere 12 ayda fiziksel aktivite seviyelerini önemli ölçüde artırmaktadır (71). Egzersizle ilişkili faydaları elde etmek için egzersizin yüksek yoğunlukta olması gerekmez. Toplam aktivite miktarı, yüksek yoğunluklu egzersiz performansından daha önemlidir. Öte yandan, eğitimsiz bireyler tarafından yapılan şiddetli egzersizler, bu

bireyleri ortopedik yaralanmalara ve daha yüksek bırakma oranlarına yatkın hale getirmektedir (72).

Mevcut yaşam koşullarında, bireylerin işlerinde egzersiz yapmak için çok az fırsatları vardır. Bu nedenle, boş zamanlarında haftada en az 700 ila 1000 kcal hedefiyle fiziksel aktivitelere yönelmelidirler.

Daha önce açıklanan klinik faydaları elde etmek için haftanın çoğu gününde ve tercihen tüm günlerinde tempolu yürüyüş gibi en az 30 dakikalık orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin gerekli olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bu, aşağıdakilere eşdeğerdir Ortalama büyüklükteki bir kişi için günde 150 kcal enerji maliyetiyle günde \approx 2,4 km (1,5 mil) tempolu yürüyüş (8).

Diyabet Önleme Programında (aşağıya bakınız) fiziksel egzersiz için hedef, fiziksel aktivitelerden en az 700 kcal/hafta harcanması olarak seçilmiştir. Bu hedef her hafta en az 150 dakika tempolu yürüyüşe benzer yoğunlukta orta düzeyde fiziksel aktivite olarak tanımlanmıştır. Genellikle kabaca eşdeğer olan diğer aktiviteler aerobik dans, bisiklete binme ve yüzmedir (73).

Alternatif olarak, fiziksel kondisyonu iyileştirmek için gereken aktivite yoğunluğunun haftada 3 kez 20 dakika boyunca VO₂max'ın %40'ı kadar düşük olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, fayda için olası bir aktivite eşiği konusunda hala tartışmalar vardır ve genel öneri her gün egzersiz yapılmasıdır.

FITT ilkesine göre egzersiz reçetesinin ana bileşenlerinin bir özeti Tablo 6'da verilmiştir (74). Klinik kılavuzlarda açıklandığı üzere fiziksel aktivite yoğunluğu ve süresinin kilo kaybı üzerindeki etkisi Tablo 7'de özetlenmiştir (75). Bireyler fiziksel aktiviteyi programlarken bazı genel kurallara uymalıdır (Tablo 8).

Tablo 6
FITT İlkesi

| Bileşen | Öneri |
|----------|---|
| Sıklık | Haftada 3-5 gün. Daha sık egzersiz arzu edilir, ancak düzenli bir egzersiz alışkanlığı edinildiğinden emin olun |
| Yoğunluk | Düşük ila orta yoğunlukta başlayın ve birkaç hafta veya ay boyunca kademeli olarak ilerleyin. Vurgu, yoğunluktan ziyade sürenin artırılması üzerinde olmalıdır |
| Zaman | 30 ila 60 dakika, kademeli bir ilerleme kullanarak Çoklu kısa nöbetler, tek bir uzun nöbete benzer faydalar sağlar aynı toplam süredeki maçlar |
| Tip | Uygun, erişilebilir ve katılımcı tarafından eğlenceli olarak algılanan düşük etkili aktiviteler (örn. yürüyüş, bisiklet, düşük etkili aerobik, su egzersizi) |

Tablo 7
Kilo Kaybı için Fiziksel Müdahale Kılavuzları

| Amaç | Aktivite Yoğunluğu | Dakika/hafta |
|---|--------------------|--------------|
| Kilo alımını ve mütevazı kilo kaybını önleyin | Orta düzeyde | 150-250 |
| Klinik olarak anlamlı kilo kaybı | Orta düzeyde | > 250 |
| Önemli ölçüde kilo kaybı | Orta düzeyde | 225-420 |

Tablo 8
Bireysel Egzersiz Programlaması için Genel Kurallar

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">Sadece fiziksel olarak iyi hissettiğinizde egzersiz yapın | <ul style="list-style-type: none">Kişisel sınırlamaları anlayın |
| <ul style="list-style-type: none">Yemekten hemen sonra kuvvetli egzersiz yapmayın | <ul style="list-style-type: none">Uygun egzersizleri seçin |
| <ul style="list-style-type: none">Sıvı tüketin | <ul style="list-style-type: none">Yokuşlarda yavaşlayın |
| <ul style="list-style-type: none">Egzersiz hava durumuna göre ayarlayın | <ul style="list-style-type: none">Semptomlara karşı tetikte olun |
| <ul style="list-style-type: none">Uygun kıyafet ve ayakkabı giyin | <ul style="list-style-type: none">Aşırı egzersiz belirtilerine dikkat edin |
| | <ul style="list-style-type: none">Yavaş başlayın ve kademeli olarak ilerleyin. Uyum sağlamak için zaman tanıyın |

Son fiziksel aktivite kılavuzları, planlı ve yapılandırılmış egzersiz eğitiminden ziyade günlük aktivitelerin bir parçası olabilecek aktif yaşamı vurgulamaktadır. Bu anlamda, daha aktif bir yaşam tarzı günlük aktivitelerin değiştirilmesi yoluyla da geliştirilebilir (örneğin, binicilik yerine yürüme, yürüyen merdivenler/asansörler yerine merdiven kullanma, şehirlerde özel araç yerine toplu taşıma araçlarını kullanma). Bu rutinler, ek bir zaman yatırımı veya meslek olarak görülmeden genel fiziksel aktivitenin artırılmasına güvenilir bir şekilde yardımcı olur. Koşu bandı gibi ev egzersiz ekipmanı kullanıcılarında da iyi egzersiz bağlılığı ve uzun vadeli kilo kaybı gözlemlenmiştir.

Hobiler ve sporun yanı sıra, daha resmi egzersiz eğitimi, ani aktivite başlangıcıyla ilişkili yaralanma veya kardiyovasküler olay riskini azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi ve kas gücünü artırmak, günlük yaşam aktivitelerini sürdürme yeteneğini geliştirmek ve kişisel bağımsızlığı ve olumlu benlik imajını teşvik etmek için yararlı olabilir. Bu aktiviteler ısınma ve soğuma periyotları, dayanıklılık egzersizi, esneklik egzersizi ve direnç antrenmanından oluşmaktadır (52). Bir meta-analiz, aerobik egzersiz, direnç egzersizi veya her ikisinin kombinasyonundan oluşan yapılandırılmış egzersiz eğitiminin tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c azalması ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. Faydalar, haftada 150 dakikadan fazla yapılandırılmış egzersiz eğitimiyle, haftada 150 dakika veya daha az egzersiz eğitimine kıyasla daha fazla HbA1c düşüşü ile gözlenmiştir. Buna karşılık, tek başına fiziksel aktivite tavsiyesi daha düşük HbA1c ile ilişkilendirilmiştir, ancak sadece diyet tavsiyesi ile birleştirildiğinde (76, 77). Mevcut eğilim, olumlu sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirileceğinden, Copyright © by ESPEN LLL Programme 2021

hareketsiz zamanın hafif yoğunlukta bile olsa herhangi bir fiziksel aktivite süresiyle değiştirilmesidir (78).

Egzersiz başlıca riskleri kas-iskelet sistemi yaralanmaları, ani kardiyak ölüm ve miyokard enfarktüsüdür (79). Bu komplikasyonlar genellikle fiziksel olarak aktif olmayan, alışılmadık şiddetli fiziksel aktiviteler yapan veya daha önce kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde daha sık görülür. Kas-iskelet sistemi lezyonları inaktif kişilerde yaygındır ve bunlardan muzdarip olan bireyler egzersiz yapmayı bırakabilir. Genel olarak, yaralanma riskini azaltmak için egzersizin zaman içinde kademeli olarak artırılması tavsiye edilir. Sedarter bireyler şiddetli fiziksel aktiviteden kaçınmalıdır (39). Amerikan Kalp Derneği, bireyin kardiyovasküler durumuna göre egzersizle ilişkili bir risk sınıflandırması oluşturmuş (Tablo 9) ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için ihtiyatlı olan egzersiz türü ve tıbbi gözetim için öneriler sunmuştur (52).

ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü için yapılan sistematik bir inceleme, düşük KAH riski (10 yıl içinde kardiyak olay riskinin $<10\%$) olan asemptomatik bireylerde iskemiye tespit etmek için stres testlerinin genellikle önerilmemesi gerektiği sonucuna varmıştır, çünkü yanlış pozitif testlerin tetiklediği sonraki invaziv testlerin riskleri, daha önce şüphelenilmeyen iskeminin tespit edilmesinden beklenen faydalardan daha ağır basmaktadır (80, 81).

Tablo 9
Egzersiz Eğitimi için Risk Sınıflandırması

| Sınıf | Tanımlama |
|-------|--|
| A | Görünüşte Sağlıklı Bireyler |
| B | Bilinen, Stabil Kardiyovasküler Hastalık Varlığında Şiddetli Egzersizle Komplikasyon Riski Düşüktür, Ancak Görünüşte Sağlıklı Bireylere Göre Biraz Daha Yüksektir |
| C | Egzersiz Sırasında Kardiyak Komplikasyonlar Açısından Orta ila Yüksek Risk Altında Olanlar ve/veya Aktiviteyi Kendi Kendine Düzenleyemeyenler veya Önerilen Aktivite Düzeyini Anlayamayanlar |
| D | Unstable Disease with Activity Restriction |

4. Yaşam Tarzı Danışmanlığı

Sağlık profesyonellerinin, etkili yaşam tarzı değişikliklerinin MS gelişimini önlemeye yardımcı olacağı konusunda hastaları ikna etmeleri gerekmektedir. Manson ve meslektaşları, amaçlanan kilo kaybı ve artan fiziksel aktivite için davranış aşamalarının şunlar olduğunu öne sürmüştür:

1. İstenen davranışların gerçekleşmediği ve hastanın bunları başlatma niyetinde olmadığı düşünme öncesi;
2. İstenen davranışların gerçekleşmediği ancak hastanın bunları başlatma niyetinde olduğu düşünme;

3. Hastanın seçenekleri araştırdığı hazırlık;
4. eylem, hastanın yaşam tarzı değişikliğine başladığı ve
5. Hastanın yaşam tarzı değişikliğini > 6 ay boyunca sürdürdüğü idame (82).

ATP III raporunda hastalar için yaşam tarzı değişikliğinin önündeki çeşitli dış engeller tanımlanmıştır (83):

- Ev dışında hazırlanan gıdaların tüketiminin artması;
- Hem doğru beslenmek hem de egzersiz yapmak için zaman eksikliği;
- Beslenme danışmanlığı için üçüncü taraf geri ödemesinin olmaması;
- Kayıtlı diyetisyenlere ve egzersiz eğitmenlerine yönlendirme için yeterli stratejilerin olmaması;
- İlaç tedavisinin daha kolay ve her durumda daha etkili olduğu algısı.

Bu ve diğer engellerin hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından aşılması gerekmektedir. Foreyt, hastaların yaşam tarzı değişiklikleri yapmalarına yardımcı olmak için kullanılacak stratejilerden oluşan bir "alet kutusu" kavramı önermiştir (84). Bu stratejiler şunları içerir:

Hedefler belirlemek: Ortalama kilo kaybı, başlangıçtaki kilonun %8 ila %10'u kadardır. Hastalar ve sağlık uzmanları, iki ay içinde mevcut kilolarından %20'lik bir azalma elde etmeye çalışmak gibi gerçekçi olmayan hedeflerden kaçınmalıdır. Kısa vadeli kolay hedefler, hastaları tavsiyelere uyma konusunda etkili bir şekilde motive edebilir. Bu hedefler, hastaların yerine getirmeyi taahhüt ettikleri sözleşmeler şeklinde formüle edilebilir. Hedefler düzenli olarak yeniden değerlendirilmeli ve hastanın başarılarına göre uyarlanmalıdır.

Farkındalık yaratma: Hastalar yaşam tarzlarını değiştirmek istiyorlarsa, ne yediklerini ve ne kadar egzersiz yaptıklarını bilmelidirler. Günlük veya haftalık vücut ağırlığı kaydının yanı sıra bu bilgileri toplamak için gıda ve egzersiz günlükleri gereklidir. Hastalara bu günlükleri nasıl tutacakları öğretilmelidir. Hastalara yiyecekleri ve fiziksel aktiviteyi tüketilen ve harcanan kalorilere nasıl dönüştüreceklerini öğretmek de faydalı olabilir. Sağlık uzmanları, hastaları bu günlükleri tutmaya teşvik etmeli ve bunların uzun vadeli başarı için önemli bir araç olduğuna ikna etmelidir. Enerji alımını eksik bildirenler, eksik bildirmeyenlere göre daha yüksek MS prevalansına sahiptir (85).

Engellerle yüzleşmek: Sağlık uzmanları, hastaların psikolojik stresle başa çıkma, evden uzakta yemek yeme, seyahat ve tatil, program değiştirme, kutlamalara katılma gibi karşılaştıkları sorunları çözmek için stratejiler geliştirmelerine yardımcı olmalıdır.

Yeme davranışlarının ve rutinlerinin değiştirilmesi: Hastaların sabit sayıda öğün içeren bir planı olmalıdır. Yavaş yemek, küçük tabaklar ve porsiyonlar kullanmak, yemek yerken TV izlemekten kaçınmak, acıkmadan bir yemeği tekrarlamamak, daha sağlıklı olan yeni pişirme biçimlerini benimsemek, gıda etiketlerini okumak, öğünler ve atıştırma zamanlarında porsiyon boyutunu ve enerji alımını anlamak gibi yeni alışkanlıklar edinmeye çalışmalıdırlar.

Desteğin organize edilmesi: Aile üyeleri, arkadaşlar ve meslektaşlar, hastaları yaşam tarzlarını değiştirme çabalarında sebat etmeye teşvik etmede çok yardımcı olabilirler.

Yiyecek ve içecekler için akıllıca alışveriş yapmak, cazip ve sağlıklı boş zaman etkinlikleri düzenlemek gibi - sadece bu seferlik - günah işleme önerilerinden kaçınmalıdırlar.

Gıdanın bulunabilirliği ve gelişmiş ülkelerdeki vatandaşlara halihazırda sunulan temel beslenme bilgileri ile bu vatandaşların yaptıkları gıda ve fiziksel aktivite seçimleri arasında bir ayrışma vardır. Daha sağlıklı beslenmenin en iyi yolları konusunda halkın farkındalığını artırmaya yönelik girişimler, gıda satın alma ve tüketim kalıplarını önemli ölçüde değiştirmemiştir. İnsanların sağlıklı seçimler yapmak için motivasyonlarını, yeteneklerini ve fırsatlarını artırmanın yollarını bulmaya daha fazla önem verilmelidir. Bunu etkili bir şekilde yapabilmek için, tüketicilerin neden belirli tercihler yaptığını; gıda hakkında ne anladıklarını; ne tür bilgilerin eksik olduğunu; bu bilgilerin en iyi nasıl sunulabileceğini; bireyleri ve toplumları sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemekten alıkoyan faktörlerin neler olduğunu ve gıda ve beslenme ortamındaki hangi değişikliklerin bizi daha sağlıklı tercihlere doğru 'itebileceğini' keşfetmeye yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır. Araştırmalar, bilginin genellikle yeme davranışının doğrudan belirleyicisi olmadığını göstermiştir. Bazı beslenme bilgileri gerekli görünse de, etkili sağlık davranışı değişiklikleri daha kapsamlı bir dizi önlem gerektirir.

Yaşam tarzı danışmanlığı için farklı yaklaşımlar kullanılabilir. Bir yaşam tarzı değişikliği programı sağlık hizmeti sağlayıcısının zamanı açısından ne kadar zorsa, o kadar pahalı ve uygulanması da o kadar zordur. Bu nedenle, bu gereksinimleri azaltmak için farklı girişimler üzerinde çalışılmıştır. Teknik yöntemlere örnek olarak pedometreler, kendi kendini takip eden Web siteleri, Web tabanlı eğitim, e-posta geri bildirim, telefon danışmanlığı ve kısa mesajlar verilebilir. Genel olarak, insan teması içeren yöntemler, başarılı bir yaşam tarzı değişikliği elde etmek için teknoloji tabanlı bir yaklaşıma sahip olanlardan daha etkilidir. Grup danışmanlığı seanslarına katılım ve ekip yaklaşımı, önerilen diyetten bağımsız olarak kilo kaybı miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (33). Teknolojiye dayalı yöntemler arasında bile, otomatik e-posta danışmanlığına karşı insan e-posta danışmanlığı veya e-posta iletişimine karşı telefon müdahalesi gibi daha fazla insan katılımı olanlar, önemli ölçüde daha fazla kilo kaybıyla sonuçlanmıştır.

Yaşam tarzı değişikliği programlarına yönelik en iyi yaklaşımların bazı özelliklerini formüle etmek amacıyla, bu programların motivasyonel geri bildirim konusunda eğitimli multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmesi, bireysel hasta özelliklerine ve tercihlerine göre ayarlanması, grup desteğinden yararlanılması, insan temasının yerini almayan internet takibi veya pedometre kullanımı ve düzenli kişisel geri bildirim sağlanması önerilebilir (59).

5. Kilo Vermenin Faydaları

Kasıtlı kilo kaybı, hatta başlangıç kilosunun %5'i gibi mütevazı bir eksiklik bile obezite ile ilişkili risk faktörlerinin çoğunu iyileştirebilir veya önleyebilir: insülin direnci, MS ve tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, akciğer hastalığı ve inflamasyon. Kasıtlı kilo kaybının KVH mortalitesini etkileyip etkilemediğini inceleyen randomize klinik çalışmalardan gelen bilgiler daha azdır (86). Ancak kilo kaybı birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörünü değiştirdiğinden, kilo vermenin kardiyovasküler olayları veya mortaliteyi azaltacağı makul bir şekilde varsayılabilir.

Birkaç yıl önce LOOK AHEAD (Diyabette Sağlık için Eylem) çalışmasının sonuçlarını öğrendik. Tip 2 diyabeti olan 5145 aşırı kilolu veya obez erkek ve kadın üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmaydı. Ana hedef, yaşam tarzı değişikliğinin bu hastalarda majör KVH olaylarının görülme sıklığını azaltabileceği hipotezini test etmekte. Elbette bu çalışma, yaşam tarzı değişikliğinin DM gelişme riski taşıyan hastalar üzerindeki etkisini gözlemlemeyi amaçlamıyordu, çünkü bu hastalar zaten bu hastalığa sahipti. Yoğun Yaşam Tarzı Değişikliği grubu, Diyabet Destek ve Eğitimi kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Aktif kola randomize edilen denekler 1. yılda yaklaşık olarak haftalık grup ya da bireysel tedavi görmüş; 2 ila 4. yıllarda sürekli ancak daha az sıklıkta temas sağlanmıştır. Standart diyabet desteği katılımcıları tüm yıllarda üç grup eğitim seansı almıştır. Çalışmanın 13,5 yıl sürmesi planlanmış, ancak KV olayların sayısı gruplar arasında farklılık göstermediği için ortalama 9,6 yıllık bir takip süresinden sonra çalışma yarıda kesilmiştir (87-91). Olumsuz bulguları açıklamak için çeşitli nedenler öne sürülmüştür. KVH olay oranları beklenenden çok daha düşüktü ve bu nedenle çalışmanın gruplar arasındaki farklılıkları gösterme gücünü azalttı. Bu düşük KVH olay oranı, çalışmaya katılan tip 2 diyabetli hastaların nispeten düşük KVH riski altında olmasıyla açıklanabilir (92). Çalışmanın başında iyi glisemik kontrole sahip olan bu hastalar yüksek motivasyona sahipti ve bu hastalarda LDL kolesterol seviyelerinin daha başarılı bir şekilde düşürülmesiyle birlikte kontrol grubunda daha yüksek statin kullanımı vardı. Kilo vermeyi amaçlayan diyet müdahalesi de yağ alımını azalttığı ve öğün yerine geçen gıdalar kullandığı için eleştirilmiş, ancak yağ türleri, karbonhidratlar ve gıda gruplarına ilişkin spesifik değişikliklere gidilmemiştir.

Kilo kaybı, diyabet remisyonu, diyabet ve antihipertansif ilaçların azaltılmasıyla kan basıncı kontrolü, hepatik steatoz, obstrüktif uyku apnesi, depresyon, kadınlarda idrar kaçırma ve erkeklerde erektil disfonksiyonda iyileşme, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein, plazminojen aktivatör inhibitörü-a (PAI-1) ve HDL kolesterol konsantrasyonlarında düşüş ve nihayetinde daha iyi yaşam kalitesi gibi diğer birçok risk faktörü olumlu yönde etkilenmiştir. Bu değişiklikler, yaşam tarzı değişikliklerinin takip edilmeye değer önemli sağlık faydalarını oluşturmaktadır (93).

MS veya prediyabet hastalarında yaşam tarzı değişikliği ile KVH'nin azaltılması sorunu Look Ahead çalışması tarafından tam olarak tanımlanmamıştır. Diğer çalışmalar, prediyabetten normoglisemiye dönüş sağlandığında uzun süreli takip sırasında KVH'de azalma olduğunu gözlemlemiştir (94).

6. Yaşam Tarzı Değişikliğinin Etkinliğine İlişkin Kanıtlar

Birçok randomize kontrollü çalışma, yaşam tarzı değişikliğinin veya glikoz düşürücü ilaçların diyabeti önlemedeki etkinliğini göstermiştir (Tablo 10 ve 11). Diyet değişikliği, kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması, IGT'den tip 2 diyabete ilerlemeyi azaltmada ve müdahale kolunda karşılaştırma grubuna kıyasla belirli bir gözlem süresi boyunca (3-6 yıl) çeşitli KVH risk faktörlerini azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliği programlarının KVH olaylarını azaltmadaki etkinliği spesifik olarak kanıtlanmamıştır. Tüm bu çalışmalardaki ortak gözlem, kilo ve egzersizde sadece mütevazı değişiklikler elde etmek için önemli çabaların gerekli olduğu, ancak bu değişikliklerin diyabet insidansında önemli bir azalma elde etmek için yeterli olduğudur (95).

Tablo 10
Diyabet Önleme Çalışmaları: yaşam tarzı değişiklikleri

| Çalışma | Yaş (y) | Popülasyon/BMI | Süre | Müdahale | RRR % |
|-----------------|---------|----------------|-------|---------------------|-------|
| Da Qing | 44 | IGT/> 25 | 6 y | G-Diyeti ± Egzersiz | 31-46 |
| FDPS | 55 | 31 | 3,2 y | I-Diyet + Egzersiz | 58 |
| DPP | 51 | IGT/34 | 3 y | I-Diyet + Egzersiz | 58 |
| | | | | Metformin | 31 |
| Toranomon Study | 55 | IGT/24 | 4 y | I-Diyet + Egzersiz | 67 |
| Indian DPP | 46 | IGT | 2,5 y | I-Diyet + Egzersiz | 29 |
| Look AHEAD | 59 | DM 2/36 | 4 y | Diyet + Egzersiz | |

Tablo 11
Diyabet Önleme Çalışmaları: farmakolojik değişiklikler

| Çalışma | Yaş (y) | BMI | Süre | Müdahale | RRR % |
|------------|---------|---------|-------|--------------------|-------|
| XENDOS | 43 | 37 | 4 y | Orlistat | 37 |
| STOP-NIDDM | 54 | IGT | 3,2 y | Akarboz | 25 |
| DPP | 51 | IGT/34 | 3 y | Metformin | 31 |
| Indian DPP | 46 | IGT | 2,5 y | I-Diyet + Egzersiz | 29 |
| DREAM | 55 | IGT/IGF | 3 y | Rosglitazone 8 mg | 60 |
| Voglibose | 56 | 3 y | 3 y | Voglibose 0,2 mg | 40 |

Diyet ve egzersizin yüksek riskli bireylerde diyabet gelişimi üzerindeki etkisini gösteren ilk büyük, randomize çalışma Da Qing Çalışmasıdır. Çin'in Da Qing şehrindeki 33 sağlık kliniğinden 577 erkek ve kadın oral glukoz tolerans testleri (OGTT) ile taranmış ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olanlar kliniğe göre bir kontrol grubuna veya üç aktif tedavi grubundan birine randomize edilmiştir: sadece diyet, sadece egzersiz veya diyet artı egzersiz. Müdahale grubu için 25 ila 30 kcal/kg'lık (%55-65 karbonhidrat, %25-30 yağ ve %10-15 protein) bir diyet tasarlanmıştır. Katılımcılar günlük sebze alımını artırmaya ve basit şeker tüketimini azaltmaya teşvik edilmiştir. Günlük yaşam aktivitelerini artırmaları ve günde en az 30 dakika tempolu yürüyüşe eşdeğer orta yoğunlukta egzersize katılmaları istenmiştir.

Denekler ilk 3 ay boyunca her 2 haftada bir, daha sonra her 3 ayda bir yerel doktorlar tarafından görülmüş ve ardından araştırma personeli tarafından yılda iki kez yeniden muayene edilmiştir. Ortalama 6 yıllık takip sonrasında, diyet, egzersiz ve diyet artı egzersiz müdahaleleri, tip 2 diyabet gelişme riskinde sırasıyla %31, %46 ve %42 nispi azalma ile ilişkilendirilmiştir (96). Bu klinik çalışmanın önemli özellikleri, ilk olarak diyet artı egzersizin tek başına diyet veya egzersize ek bir etkisinin bulunmaması ve ikinci olarak bu yaşam tarzı değişikliği değişikliğinin poliklinik ortamında gerçekleştirilebilmesidir. Grup ayrıca bu müdahalenin diyabet riski üzerinde uzun vadeli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir: 6 yıl boyunca grup temelli yaşam tarzı değişiklikleri, aktif müdahaleden sonra 23 yıla kadar diyabeti önleyebilir veya geciktirebilir. Müdahale ve kontrol grupları arasında ilk KVH olayları, KVH mortalitesi ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında da anlamlı farklar bulunmuştur (97).

Finlandiya Diyabet Önleme Çalışmasında, IGT'li 522 orta yaşlı obez denek, kısa diyet ve egzersiz danışmanlığı (kontrol grubu) veya kilo azaltmaya yönelik yoğun bireyselleştirilmiş talimat (hedef: en az 5 kilo) almak üzere randomize edilmiştir. vücut ağırlığının %'si), gıda alımı (sırasıyla yağ ve doymuş yağ < %30 ve < %10 toplam kalori, lif > 15 g/1000 kcal) ve fiziksel aktivitenin artırılmasına yönelik rehberlik. Günde 30 dakika tempolu yürüyüş gibi orta düzeyde egzersiz önerilmiştir. Gözetimli direnç antrenmanı seansları da önerilmiştir. Diyet tavsiyeleri, eğitimli diyetisyenler tarafından üç ayda bir doldurulan 3 günlük gıda günlüklerine dayanarak her bir denek için uyarlanmıştır. Her yıl oral glukoz-tolerans testi yapılmış; diyabet tanısı ikinci bir testle doğrulanmıştır. Ortalama takip süresi 3,2 yıl olmuştur. Kontrol grubunda 0,8 kg'a karşılık müdahale grubunda 1 yılda ortalama 4,2 kg ve 2 yıl sonra 3,5 kg kilo kaybı olmuştur. Yaşam tarzı değişikliğine bağlılık ile diyabet insidansının azalması arasında doğrudan bir ilişki vardı. Ortalama 3,2 yıllık bir takipten sonra, müdahale grubunda diyabet insidansında kontrol grubuna kıyasla %58 oranında göreceli bir azalma görülmüştür (98). Yaşam tarzı değişikliğinin faydalı etkileri çalışmanın sonlandırılmasından sonra da devam etmiş ve medyan 3 yıllık takip sonrasında genel risk azalması %43 olmuştur (99). Müdahale sonrası dönemde diyabet için 13 yıllık takipten sonra karşılık gelen HR 0.672 (%95 CI 0.477, 0.947; p = 0.023) olmuştur (100). Finlandiya protokolü, birinci basamak kliniklerine başvuran İspanyol hastalardan oluşan bir kohortta da uygulanmıştır. Bu yüksek riskli Akdeniz popülasyonunda grup temelli veya bireysel bir müdahale (yoğun takviyeli DE- PLAN [Avrupa'da Diyabet-Yaşam Tarzı, Fiziksel Aktivite ve Beslenme ile Önleme] müdahalesi) 4,2 yıllık medyan takip süresince diyabet insidansında %36,5'lik bir göreceli risk azalmasına yol açmıştır (101).

En büyük ve en iyi tanımlanmış diyabet önleme çalışması Diyabet Önleme Programı (DPP) olmuştur. ABD'de yürütülen bu 3 yıllık çalışmada 3234 denek, yoğun beslenme ve egzersiz danışmanlığı ("yaşam tarzı") grubunu ve iki maskeli ilaç tedavisi grubunu içeren üç müdahale grubundan birine randomize edilmiştir: günde iki kez 850 mg metformin grubu ve bir plasebo grubu. İkinci müdahaleler standart diyet ve egzersiz önerileriyle birleştirilmiştir. Günde 400 mg troglitazon kullanılan dördüncü bir kol vardı, ancak bu ilaçla karaciğer toksisitesi gözlenince durduruldu.

Düşük yağ (<%25 yağ) alımı önerilmiş; yağın azaltılması kilo verme hedefine ulaşmazsa kalori kısıtlaması da önerilmiştir. Başlangıçta 54-78 kg ağırlığındaki katılımcılara 1.200 kcal/gün diyet (33 g yağ), 79-99 kg olanlara 1.500 kcal/gün diyet (42 g yağ), 100-113 kg olanlara 1.800 kcal/gün diyet (50 g yağ) ve > 114 kg olanlara 2.000 kcal/gün diyet (55 g yağ) uygulamaları talimatı verilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği grubundaki katılımcılar ilk 24 hafta boyunca diyet, egzersiz ve davranış değişikliğini kapsayan 16 derslik bireyselleştirilmiş bir müfredat almıştır. Daha sonra, bireysel oturumlar aylık olarak gerçekleştirilmiş ve davranış değişikliklerini pekiştirmek için grup oturumları kullanılmıştır. Ortalama olarak, yaşam tarzı grubunun %50'si \geq %7 kilo azaltma hedefine ulaşmış ve %74'ü her hafta en az 150 dakika orta yoğunlukta aktivite sürdürmüştür. Yaşam tarzı grubu 2 yılda ~5,5 kg ve 3 yılda 4,1 kg kaybetmiştir (çalışma süresi boyunca ortalama kilo kaybı ~5,5 kg veya başlangıçtaki vücut ağırlığının %6'sıdır). Ortalama 2,8 yıllık bir takibin ardından, kontrol deneklerine kıyasla yaşam tarzı grubunda diyabete ilerlemede %58, metformin grubunda ise %31 oranında göreceli bir azalma gözlenmiştir. Yaşam tarzı değişikliğinin metformine göre faydası daha yaşlı bireylerde ve daha düşük BMI'ye sahip olanlarda daha belirgindir. Ek veriler, metforminin etkisinin bir kısmının aslında diyabeti önlemekten ziyade bazı yerleşik diyabet vakalarını tedavi etmek olduğunu göstermektedir (102). Kilo kaybı, diyabete ilerleme riskinin azalmasında, yağdan alınan diyet kalorilerinin yüzdesinin düşürülmesinden ve fiziksel aktivitenin artırılmasından daha iyi bir belirleyici olmuştur. Bu 2 faktör kontrol edildikten sonra, kaybedilen her bir kilogram kilo için diyabet riski %16 oranında azalmıştır (103). Diyabet riskinin azalmasıyla ilişkili diğer değişkenler karın içi yağ oranının azalması ve ileri yaşlı (>60 yaş) (104, 105). Diyabet riskindeki azalmanın yanı sıra, kan basıncı ve lipid konsantrasyonlarının kontrolünde de iyileşme görülmüş ve yoğun yaşam tarzı koluna atanan denekler arasında antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçlara duyulan ihtiyaç azalmıştır.

MS'in önlenmesinde DPP'nin faydası ne olmuştur? Başlangıçta metabolik sendrom için ATP-III kriterlerini karşılamayan deneklerde, metformin tedavisi %17'lik bir risk azalmasıyla sonuçlanırken, yaşam tarzı değişikliği plasebo veya metformin gruplarına göre önemli ölçüde daha fazla olan %41'lik bir risk azalması sağlamıştır. Ayrıca, yaşam tarzı değişikliği programı, randomizasyon sırasında metabolik sendroma sahip olan deneklerin %38'inde metabolik sendromun tersine çevrilmesiyle sonuçlanmıştır (106).

DPP araştırmacıları, bulunan olumlu etkilerin uzun vadede kalıcılığını incelemişlerdir. DPP'deki yoğun yaşam tarzı değişikliğinden elde edilen faydalar temelinde, her üç gruba da grup uygulamalı yaşam tarzı değişikliği önerilmiştir. Orijinal metformin grubunda metformin tedavisine (tolere edildiği şekilde günde iki kez 850 mg) devam edilmiş, katılımcıların maskeleri çıkarılmış ve orijinal yaşam tarzı değişikliği grubuna ek yaşam tarzı desteği sunulmuştur. DPP'ye randomizasyondan bu yana geçen 10 yıllık takip süresince, orijinal yaşam tarzı grubu kilo vermiş, ardından kısmen kilo almıştır. Metformin ile mütevazı kilo kaybı korunmuştur. DPP randomizasyonundan sonraki 10 yıl içinde diyabet insidansı plaseboya kıyasla yaşam tarzı grubunda %34, metformin grubunda ise %18 oranında azalmıştır. Dolayısıyla, yaşam tarzı değişikliği veya metformin ile diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesi en az 10 yıl boyunca devam edebilir (107-109).

Çok etnikli Amerikan, Fin ve Çin popülasyonlarında yürütülen diyabetin birincil önlenmesine yönelik bu çalışmaların yanı sıra, Hintli araştırmacılar aynı hipotezi, yukarıdaki popülasyonlardan daha genç, daha zayıf ve daha fazla insülin direnci olan IGT'li yerli Asya yerlilerinde ileriye dönük toplum temelli bir çalışmada test etmişlerdir. Araştırmacılar 531 kişiyi kontrol, yaşam tarzı müdahalesi, metformin ve her ikisi olmak üzere dört gruba ayırmışlardır. Diyabetin göreceli risk azalması, kontrol grubuna kıyasla her bir aktif grup için sırasıyla %28,5, %26,4 ve %28,2 olmuştur. Dolayısıyla, yaşam tarzı değişikliği metforminden biraz daha iyiydi ve her iki yaklaşımın kombinasyonu tek yaklaşımdan daha iyi değildi (110).

Japonya'da farklı bir uluslararası deneyim analiz edilmiştir. Bir sağlık tarama programından alınan IGT'li erkek denekler 4:1 oranında standart müdahale grubuna (kontrol grubu) ve yoğun müdahale grubuna (müdahale grubu) rastgele atanmıştır. Nihai denek sayıları sırasıyla 356 ve 102 idi. Yaşam tarzı değişikliği diğer çalışmalara göre daha az yoğundu: müdahale grubunda yaşam tarzına ilişkin ayrıntılı talimatlar her 3-4 ayda bir hastane ziyaretleri sırasında tekrarlandı. Kümülatif 4 yıllık diyabet insidansı kontrol grubunda %9,3 iken müdahale grubunda %3,0'tü ve diyabet riskindeki azalma %67,4'tü. Vücut ağırlığı kontrol grubunda 0,39 kg azalırken, müdahale grubunda 2,18 kg azalmıştır (111).

PREDIMED çalışması, kardiyovasküler hastalığı olmayan yaklaşık 7500 kişiyi ya ekstra fındık veya zeytinyağı içeren bir Akdeniz diyetine ya da standart bir diyetle randomize etmiştir. Takip süresi yaklaşık 5 yıl olmuştur. Diyetle alınan enerjinin azaltılmasına fazla vurgu yapılmamıştır. Bununla birlikte, kardiyovasküler olayların insidansı, müdahale grubunda, ekstra zeytinyağı veya fındık alan gruplar arasında çok fazla fark olmaksızın, başlangıç özelliklerine göre düzeltilmiş tehlike oranı 0,7 (CI 0,5-0,9) ile önemli ölçüde azalmıştır (112).

Glikoz düşürücü ilaçların kontrollü çalışmaları, diyabetin önlenmesinde de faydalı olabileceklerini göstermiştir. STOP-IDDm çalışmasında, IGT'li katılımcılar α -glukozidaz inhibitörü akarboz ya da plasebo almak üzere çift kör bir şekilde randomize edilmiştir. Yaşam tarzı değişikliğinin yoğunluğu az olmuştur. Çalışma sırasında ortalama vücut ağırlığı akarboz verilen hastalarda 87,6 kg'dan 87,1 kg'a düşmüş, plasebo verilenlerde ise 87,0 kg'dan 87,3 kg'a yükselmiştir. Katılımcılara kilo azaltma veya kilo koruma diyeti talimatı verilmiş ve düzenli egzersiz yapmaları teşvik edilmiştir. Tüm katılımcılar randomizasyon öncesinde ve sonrasında yıllık olarak bir diyetisyenle görüşmüştür. Hastalar ayrıca yemek yerken doldurdukları 3 günlük bir beslenme günlüğü doldurmuş ve her yıllık ziyaretten önceki son ayda 3 gün boyunca (2 hafta içi, 1 hafta sonu günü) fiziksel aktivitelerini kaydetmişlerdir. Ortalama bir takip süresinden sonra 3,3 yıl boyunca, akarboz ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna kıyasla bir OGTT'ye dayalı olarak diyabete ilerlemede %25'lik bir rölatif risk azalması gözlenmiştir. Bu tanının ikinci bir OGTT ile doğrulanması durumunda, akarboz grubunda plasebo grubuna kıyasla %36'lık bir göreceli risk azalması gözlenmiştir. Akarboz tedavisi, kardiyovasküler olayların gelişimi için %49'luk bir göreceli risk azalması ile ilişkilendirilmiştir (%2,5 mutlak risk azalması). Bununla birlikte, bireylerin %25'i gastrointestinal advers olayların bir sonucu olarak katılımlarını erken bırakmıştır (113). Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak bir başka α -glukozidaz inhibitörü olan voglibozun, bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli Japon bireylerde tip 2 diyabet gelişimini azalttığı gösterilmiştir (114).

XENDOS çalışmasında (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) orlistat, IGT'si olan veya olmayan VKİ ≥ 30 kg/m² olan bir grupta yaşam tarzı değişikliğine eklendiğinde tip 2 diyabeti geciktirme kabiliyeti açısından incelenmiştir. 3.305 çalışma katılımcısı, orlistat artı yaşam tarzı değişiklikleri (n = 1.650) veya plasebo artı yaşam tarzı değişiklikleri (n = 1.655) ile tedaviye randomize edilmiştir. Tüm hastalara, kalorilerin %30'unu yağdan alan ve günde 300 mg'dan fazla kolesterol içermeyen düşük kalorili bir diyet (~800 kcal/gün açık) reçete edilmiştir. Öngörülen enerji alımı, önceki aylarda kaybedilen kiloları hesaba katmak için her 6 ayda bir yeniden ayarlanmıştır. Katılımcılar ilk 6 ay boyunca her 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir diyet danışmanlığı almıştır. Hastalar ayrıca normal fiziksel aktivitelerine ek olarak günde en az 1 kilometre daha yürümeye teşvik edilmiştir. Tüm hastalar fiziksel aktivite günlükleri tutmuştur.

Orlistat ile ortalama kilo kaybı 1 yılda plaseboya göre anlamlı derecede daha fazlaydı (10,6'ya karşı 6,2 kg) ve 4 yıllık çalışmanın sonunda da anlamlı derecede daha fazla olmaya devam etti (5,8'e karşı 3,0 kg). Tedavinin 4 yılını tamamlayan hastalar için (orlistat hastalarının %52'si ve başlangıçta randomize edilen plasebo hastalarının %34'ü), orlistat ile kilo kaybı 1. yılda (11,4'e karşı 7,5 kg) ve 4. yılda (6,9'a karşı 4,1 kg) plaseboya göre önemli ölçüde daha fazlaydı. 4 yıllık tedavi süresince, orlistat artı yaşam tarzı değişiklikleri, plasebo artı yaşam tarzı değişikliklerine kıyasla tip 2 diyabete ilerlemeyi önemli ölçüde azaltmıştır. Kümülatif insidans oranları 4 yıl sonra %6,2'ye karşı %9,0 olmuştur. Tehlike oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında orlistat ile diyabet gelişme riskinde %37,3'lük bir azalmaya karşılık gelmektedir. Orlistat ilavesinin etkisi IGT grubunda %45'lik bir risk azalmasına karşılık gelirken, IGT olmayanlarda herhangi bir etki gözlenmemiştir (115).

İnsülin direncinin farmakolojik olarak azaltılması da tip 2 DM gelişimini önleyebilir.

Rosiglitazon ile 3 yıl boyunca 8 mg/gün dozunda büyük bir randomize çalışma yapılmıştır. IFG veya IGT ya da her ikisine birden sahip olan ve daha önce kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 30 yaş ve üzeri 5269 yetişkin

21 ülkede 191 saha. Rosiglitazon ile rölatif risk azalmasında %60'lık bir düşüş gözlenmiştir. Ancak bu ilacın kardiyovasküler yan etkileri Avrupa'da piyasadan çekilmesine neden olmuş ve diğer ülkelerde kullanımını kısıtlayarak DM'nin önlenmesi için potansiyel bir ilaç olmaktan çıkarmıştır (116). Pioglitazon da tip 2 DM riskini azaltabilir (117).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) glukoregülatör ve insülinotropik etkiler gösterir. GLP-1 agonistleri günümüzde diabetes mellitus tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar kardiyoprotektif etkilere sahiptir. Vücut ağırlığı, kan basıncı, kalp hızı ve lipid profilleri gibi risk faktörlerinin yanı sıra aritmiler, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve ölüm gibi kardiyovasküler olaylar üzerindeki potansiyel sonuçlarını iyileştirebilirler. Bununla birlikte, kanıtlanmış hiperglisemik etkinliklerinin aksine, metabolik sendrom tedavisindeki rollerine ilişkin daha az kanıt vardır, ancak bu bozuklukta da yararlı olabilecekleri varsayılabilir. Tip 2 diyabeti olmayan ve vücut kitle indeksi en az 30 veya BMI en az 27 artı tedavi edilmiş veya edilmemiş dislipidemi veya hipertansiyonu olan 3731 hastayı içeren 56 haftalık, çift kör bir çalışmada, diyet ve egzersize ek olarak 3.0 mg liraglutid, vücut ağırlığında azalma ve metabolik kontrolde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (118). Bu, obezite ve metabolik sendrom için etkili bir tedavi olabilir, ancak bu ajanların yüksek maliyeti klinisyenler tarafından dikkate alınmalıdır. DM riski taşıyan 49.029 hastanın bir araya getirildiği bir meta-analizde, yaşam tarzı ve ilaçlar DM tanısını başarılı bir şekilde azaltmıştır. Yaşam tarzı değişikliğinin ilaçlara göre avantajı, ilaçların etkisinin yıllar boyunca yaşam tarzı değişikliğine kıyasla daha az korunmasıdır (119).

Aşırı yeme ve yetersiz fiziksel aktivite, gen ifadesinde değişikliklere ve epigenetik değişikliklere yol açabilir. Yaşam tarzı değişikliğine ilişkin klinik çalışmalardan birkaçı, DM gelişimini önlemek için alınan önlemlerin etkinliği üzerinde genetik varyantların etkisini de incelemiştir (120). Tümör nekroz faktörü alfa geni (TNF- α) (121), transkripsiyon faktörü 7 benzeri 2 (TCF7L2) geni (122) için prediyabetten tip 2 diyabete ilerlemeyi öngörmede önemli gen-yaşam tarzı etkileşimleri tespit edilmiştir, ektoenzim nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1 (ENPP1) geni (123), peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör-gama (PPAR- γ) geni (124), yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili bir gen (FTO) (125) ve Mitokondriyal Translasyonel Başlatma Faktörü 3 (MTIF3) (126). Bu çalışmalar, bu genlerin farklı alellerinin taşıyıcılarında prediyabetten diyabete veya insülin sekresyonuna ilerlemenin farklı risklerini araştırmaktadır. İlginç bir şekilde, yaşam tarzı değişikliğinin etkisi bu alellerin taşıyıcıları arasında farklılık göstermektedir. Ana bulgular Tablo 12'de özetlenmiştir. Bu polimorfizmleri klinik farklılıklara dönüştüren mekanizmalar, vücut yağının yaşam tarzı değişikliklerine farklı yanıtları, proglukagon gen ifadesinin modülasyonu, inkretin işleme ve insülin sekresyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, Look AHEAD çalışması ve diğer çalışmalar, T2DM riski ile ilişkili genetik yükün yaşam tarzı değişikliğinin etkisini zayıflatmadığını ortaya koymuştur. T2DM'ye yatkınlık lokuslarından farklı olarak, kilo kaybını artırabilecek veya azaltabilecek ek genomik bölgeler olabilir (127, 128). Bu, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından düzenlenen bir konferansın ve diğer incelemelerin amacı olmuştur (129,130).

Tablo 12
Diyabet önleme çalışmalarında gen/yaşam tarzı etkileşimleri

| Çalışma | Gen | İlişki | Risk azaltımı |
|----------------|---|---------------|----------------------|
| DPP | TCF7L2 | tip 2 diyabet | 66 % |
| DPP | ENPP1 | tip 2 diyabet | 55% |
| DPP | PPARG (Pro12A1a genotype) | obezite | 20 % |
| FDPS | TNF- α (-308A allele vs. G308G genotype) | tip 2 diyabet | - |

7. Bariatrik Cerrahi ve Metabolik Sendrom

Bariatrik cerrahinin KVH risk faktörlerini çeşitli derecelerde çözdüğü veya iyileştirdiği gösterilmiştir. Çoğu çalışma, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, yüksek C-reaktif protein ve bozulmuş endotelial fonksiyon dahil olmak üzere KV risk faktörlerinin prevalansında ameliyat sonrası önemli düşüşler bildirmiştir. Framingham risk skoru ile belirlenen 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski için %40 rölatif risk azalması gözlenmiştir (131). Bariatrik cerrahi ile iyileşme gösteren klinik sonuçlara (örn. miyokard enfarktüsü, inme, ölüm) ilişkin başka veriler de bulunmaktadır (132). Yakın zamana kadar dahil edilen verilerin önemli bir kısmı gastrik bypass veya biliopankreatik diversiyon çalışmalarından gelmekteydi, bu nedenle tüp mide ve mide bandının etkisi bu çalışmalardan tahmin edilememiştir. Etkinlik ve risklerde prosedüre özgü farklılıklar olduğu kabul edilmektedir. Gastrik bantlama, gastrik bypass ve tüp mide ameliyatından daha düşük oranda kilo azaltmış ve gastrik bypass ile karşılaştırıldığında daha kısa ameliyat süreleri, daha az ciddi komplikasyon, daha düşük kilo kaybı etkinliği ve daha sık yeniden ameliyat ile sonuçlanmıştır. Sleeve gastrektomi ve gastrik bypass benzer ölçüde kilo verdirmiştir (133).

MS ile ilgili olarak, bariatrik cerrahinin takibinde bu sendromun sıklığının azaldığını, daha invaziv (malabsorptif) cerrahi ve daha fazla kilo kaybı ile daha büyük azalmalar olduğunu gösteren çalışmalar olmuştur. Bir cerrahi seride, yedi yıllık takip sonrasında, biliopankreatik diversiyon grubundaki hastaların %6'sında, gastrik by-pass grubunun %30'unda ve vertikal gastroplasti grubunun %41'inde metabolik sendrom mevcuttu (134). Benzer bir deneyim İsveç Obezite Çalışması araştırmacıları tarafından da rapor edilmiştir. Cerrahi grupta, medikal tedavi gören veya görmeyen gruba kıyasla hem risk faktörlerinde bir iyileşme hem de bariatrik cerrahi sonrası 2 ila 10 yıllık takipte bazı risk faktörlerinde belirgin bir toparlanma tespit etmişlerdir (135). MS ve şiddetli obezitesi olan bireyler için, hastalar yaşam tarzında uzun yıllar boyunca sürdürülen önemli değişikliklere de bağlı kalırsa, cerrahi çok etkili bir tedavi seçeneği olabilir (136). Bu nedenle, MS'li hastaların hem tıbbi hem de cerrahi tedavisinde yaşam tarzı değişikliği zorunludur. Bunu göz ardı eden herhangi bir cerrahi program, uzun vadede kısmi veya tam başarısızlığa doğru yol almaktadır (137).

8. Özet

Yaşam tarzı ve farmakolojik müdahalelerin, bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde tip 2 diyabete ilerleme oranını azalttığı sonucuna varabiliriz. Yaşam tarzı değişikliklerinin en az ilaç tedavisi kadar etkili olduğu görülmektedir (96).

Amerikan Diyabet Derneği 2016 bakım standartları, yaşam tarzı değişikliğinin diyabeti önlemek veya geciktirmek için ilk seçenek olması gerektiğini belirtmektedir. Tip 2 diyabetin önlenmesi için metformin tedavisi, özellikle yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hipergliseminin (örn. HbA1c \geq %6) ilerlediğini göstermeleri halinde, birden fazla risk faktörüne sahip olanlar gibi diyabet gelişimi açısından en yüksek risk altında olanlarda düşünülebilir (138). Sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastalar yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar arasındaki tercihleri tartışabilirler.

Yaşam tarzı değişikliği denemelerinin sonuçlarının gerçek dünyadaki klinik uygulamalara uygulanabilirliği konusunda bazı çekinceler bulunmaktadır. Gösterilen nedenler şunlardır:

1) bu klinik çalışmalara alınan hastalar genel prediyabetik popülasyonu temsil etmeyebilir; 2) rutin uygulamada yaşam tarzı değişikliklerine bağlılık daha düşük olacaktır ve hastalar daha az kararlı olacak ve beslenme danışmanlığı ve egzersiz programlarına daha az erişebilecektir; 3) hastaların önceden tanımlanmış hedeflere ulaşmasına yardımcı olmak için eğitim çabaları standart bakımdan önemli ölçüde daha yüksektir. Ayrıca, yaşam tarzı değişikliği programlarının KVH olaylarını azaltmadaki etkinliği henüz yeterince belirlenmemiştir. Ve son olarak, yaşam tarzı çalışmalarında açıklanan cesaret verici uzun vadeli sonuçlara rağmen, başarılar klinik ortamda daha az dikkat çekici olabilir.

MS şiddetli obezite ile ilişkili olduğunda, cerrahi iyi bir seçenek olabilir. Uzun vadede, yalnızca yaşam tarzlarını gerçekten değiştiren hastalar kilo, kan basıncı ve metabolizma üzerindeki başlangıçtaki olumlu etkileri sürdürecektir.

Bu nedenle, yaşam tarzı değişikliği, gelecekte kanıtlanabilecek ilave ilaç tedavisinin potansiyel faydalarından bağımsız olarak, MS tedavisinde ilk ve temel yaklaşımdır. Klinik uygulamalar, yaşam tarzı değişikliği çalışmalarının sonuçlarına uyum sağlamalıdır. Sağlık yetkilileri, hareketsiz aşırı kilolu yetişkinler için önleyici programların geliştirilmesine olanak sağlamak üzere mali kaynakları ve insan kaynaklarını gözden geçirmelidir.

9. Kaynakça

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378:804-815.
2. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, Huang T, Marsh T, Moodie ML. Changing the future of obesity: science, policy and action. *Lancet* 2011; 378:838-847.
3. World Health organization (WHO). (2009) Global Health Risks - Mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Online]. Available from: <http://www.thehealthwell.info/node/9612> [Accessed: 12th March 2016].
4. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011; 364:2392-404.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
6. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:635-43.
7. Champagne CM, Bray GA. Dietary management of the metabolic syndrome - one size fits all? *Proc Nutr Soc* 2013; 72:310-6.
8. Horton ES. Effects of Lifestyle Changes to Reduce Risks of Diabetes and Associated Cardiovascular Risks: Results from Large Scale Efficacy Trials. *Obesity* 2009; 17 (suppl 39): S43-S48.
9. Hall KD. Predicting metabolic adaptation, body weight change, and energy intake in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E449-E466.

10. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Food and Nutrition Board, Washington, DC, National Academy Press, 2002.
11. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes through Lifestyle Modification. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:223-256.
12. Tobias D. K., Chen M., Manson J. E., Ludwig D. S., Willett W, Hu F. B. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:968-979.
13. Veum, V.L.; Laupsa-Borge, J.; Eng, Ø.; Rostrup, E.; Larsen, T.H.; Nordrehaug, J.E.; Nygård, O.K.; Sagen, J.V.; Gudbrandsen, O.A.; Dankel, S.N.; et al. Visceral adiposity and metabolic syndrome after very high-fat and low-fat isocaloric diets: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin Nutr* 2017; 105:85-99.
14. Liu, Y.S.; Wu, Q.J.; Xia, Y.; Zhang, J.Y.; Jiang, Y.T.; Chang, Q.; Zhao, Y.H. Carbohydrate intake and risk of metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 1288-1298.
15. Frigolet ME, Ramos Barragán VE, Tamez González M. Low-carbohydrate diets: a matter of love or hate. *Ann Nutr Metab* 2011; 58:320-34. Epub 2011 Oct 7.
16. Fransworth E, Luscombe ND, Noakes M et al. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hypersulinemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:31-9.
17. Gogebakan O, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Effects of Weight Loss and Long-Term Weight Maintenance With Diets Varying in Protein and Glycemic Index on Cardiovascular Risk Factors: The Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes) Study: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2011; 124:2829-38.
18. Guasch-Ferré, M.; Satija, A.; Blondin, S.A.; Janiszewski, M.; Emlen, E.; O'Connor, L.E.; Campbell, W.W.; Hu, F.B.; Willet, W.C.; Stampfer, M.J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison with Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 2019; 139:1828-1845.
19. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:43-53.
20. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome – the optimal diet. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1):S143-8.
21. Rivellese AA, Giacco R, Costabile G. Dietary carbohydrates for diabetics. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14:563-9.
22. Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev* 2013; 14:606-19.
23. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004; 23:447-456.

24. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review *Nutrients* 2020;12:2983.
25. Martínez-González MA, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* (2013) 14:265–271.
26. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007; 26:434-44.
27. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, et al. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30:2957-9.
28. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368:1279–90.
29. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1299-1313.
30. Godos, J.; Zappalà, G.; Bernardini, S.; Giambini, I.; Bes-Rastrollo, M.; Martinez-Gonzalez, M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: A meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 68:138–148.
31. Phillips, C.M.; Harrington, J.M.; Perry, I.J. Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: Cross-sectional analysis in adults. *Clin Nutr* 2019; 38: 1620–1628.
32. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH): A multicentre controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Annals of Epidemiology* 1995; 5:108-18.
33. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28:2823-2831.
34. Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB, Haffner SM. Adherence to the DASH Diet Is Inversely Associated With Incidence of Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2009; 32:1434-6.
35. Jebb SA, et al. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrates on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 748-758.
36. Vrolix R, et al. Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects with increased risk of developing metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 366-74.
37. Satija, A.; Hu, F.B. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28: 437–441.
38. Kim, H.; Caulfield, L.E.; Rebholz, C.M. Healthy Plant-Based Diets Are Associated with Lower Risk of All-Cause Mortality in US Adults. *J. Nutr* 2018; 148:624–631.
39. Hemler, E.C.; Hu, F.B. Plant-Based Diets for Cardiovascular Disease Prevention: All Plant Foods Are Not Created Equal. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:18.

40. Uusitupa, M.; Hermansen, K.; Savolainen, M.J.; Schwab, U.; Kolehmainen, M.; Brader, L.; Mortensen, L.S.; Cloetens, L.; Johansson-Persson, A.; Önnings, G.; et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome—A randomized study (SYSDIET). *J Intern Med* 2013; 274:52–66.
41. Ramezani-Jolfaie, N.; Mohammadi, M.; Salehi-Abargouei, A. The effect of healthy Nordic diet on cardio-metabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur. J. Nutr.* 2019; 58:2159–2174.
42. de Cabo, R.; Mattson, M.P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381:2541–2551.
43. Świątkiewicz I, Woźniak A, Taub PR. Time-Restricted Eating and Metabolic Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021 Jan 14; 13:221.
44. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008; 118:1929-37.
45. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008; 117:754-61.
46. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360:859-873.
47. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38:105-113.
48. Lee DC, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors: Hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:665-671.
49. Hoffmann TC, Maher CG, Briffa T, Sherrington C, Bennell K, Alison J, Singh MF, Glasziou PP. Prescribing exercise interventions for patients with chronic conditions. *CMAJ.* 2016 Mar 14. pii: cmaj.150684.
50. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33:e147-67.
51. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D’Errico V, Fallucca S, et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 Suppl 1:13–23.
52. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, et al. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109-3116.

53. Lee D-C, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:472–81.
54. WHO. WHO 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf>
55. US Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines for Americans, 2nd edition. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2018.
56. Department of Health and Social Care. UK Chief Medical Officer's physical activity guidelines. London: Department of Health and Social Care, 2019.
57. Ross R, Chaput J-P, Giangregorio LM, et al. Canadian 24-hour movement guidelines for adults aged 18–64 years and adults aged 65 years or older: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020; 45 (suppl 2): S57–102.
58. Naylor M, Shah RV, Miller PE, et al. Metabolic Architecture of Acute Exercise Response in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation*. 2020; 142:1905–1924.
59. Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome and diabetes. *Progress in cardiovascular disease* 2011; 53:412-8.
60. Kukkonen-Harjula KT, Borg PT, Nenonen AM, et al. Effects of a weight maintenance program with or without exercise on the metabolic syndrome: a randomized trial in obese men. *Prev Med* 2005; 41(3-4):784-790.
61. Kemmler W, Von Stengel S, Engelke K, et al. Exercise decreases the risk of Metabolic Syndrome in elderly females. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41:297-305.
62. Thomas TR, Warner SO, Dellsperger KC, et al. Exercise and the metabolic syndrome with weight regain. *J Appl Physiol* 2010; 109:3-10.
63. Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight: a meta-analysis. *JAMA* 1985; 254:919-924.
64. Leon AS, Rice T, Mandel S, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2000; 49:513–520.
65. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6 suppl):S484– S492.
66. Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Recommendations on physical exercise. *CMAJ* 1999;160 (9 Suppl):S21-S28.
67. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119:3244-62.
68. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325:147-152.
69. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32:51-9.

70. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694–1740.
71. Orrow G, Kinmonth AL, Sanderson S, Sutton S. Effectiveness of physical activity promotion based in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344:e1389.
72. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1334-59.
73. Anonymous. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002; 25:2165-2171.
74. Mcinnis KJ, Franklin BA, Rippe JM. Counseling for Physical Activity in Overweight and Obese Patients. *Am Fam Physician* 2003; 67:1249-56, 1266- 8.
75. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41:459- 71.
76. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:1790-1799.
77. Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, Massaro E, et al. Lifestyle modification for metabolic syndrome: A systematic review. *Am J Med* 2014; 127:1242.e1–1242.210.
78. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, et al. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med* 2019; 53: 370–76.
79. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep* 2013; 12:215–7.
80. US Preventive Services Task Force: Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:569-572.
81. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease with electrocardiography: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157:512-8.
82. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle: a call to action for clinicians. *Arch Intern Med* 2004; 164:249–258.
83. Stone NJ, Saxon D. Approach to Treatment of the Patient with Metabolic Syndrome: Lifestyle Therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl):15E–21E.
84. Foreyt JP. Need for Lifestyle Intervention: How to Begin. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl):11E–14E.

85. Rosell MS, Hellenius ML, de Faire UH, Johansson GK. Associations between diet and the metabolic syndrome vary with the validity of dietary intake data. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:84-90.
86. Rippe JM, Waite MA. Implementing Heart Healthy Dietary Guidelines: Moving From Ideal to Real. *Am J Lifestyle Med* 2012; 6:96-112.
87. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170:1566-75.
88. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, et al; Look AHEAD Research Group. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:1987-98.
89. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1481-6.
90. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, Kitabchi AE, Knowler WC, Wadden TA, Wing RR; Look AHEAD Research Group. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011; 34:2152-7.
91. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145e54.
92. Brancati FL, Evans M, Furberg CD, et al. Look AHEAD Study Group. Midcourse correction to a clinical trial when the event rate is underestimated: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Study. *Clin Trials* 2012; 9:113-24.
93. Annuzzi G, Rivellese AA, Bozzetto L, Riccardi G. The results of Look AHEAD do not row against the implementation of lifestyle changes in patients with type 2 diabetes. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 2014; 24:4-9.
94. Vistisen D, Kivimäki M, Perreault L, et al. Reversion from prediabetes to normoglycaemia and risk of cardiovascular disease and mortality: the Whitehall II cohort study. *Diabetologia* 2019; 62:1385-1390.
95. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43:1-23.
96. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-44.
97. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Jun; 2:474-80.
98. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.
99. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by

- lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-9.
100. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013; 56:284-93.
 101. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, et al; The DE-PLAN-CAT Research Group. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
 102. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393– 403.
 103. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2102–2107.
 104. Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1212–1218.
 105. Crandall J, Schade D, Ma Y et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:1075–1081.
 106. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611–619.
 107. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686.
 108. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012; 379 (9833):2243-51.
 109. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, Montez MG, Thayer D, Orchard TJ, Hamman RF, Goldberg RB; Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care* 2014; 37:2622-31.
 110. Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Sathish Kumar CK, Shetty SB, Nanditha A, Ramachandran A. Changes in insulin secretion and insulin sensitivity in relation to the glycemic outcomes in subjects with impaired glucose tolerance in the Indian Diabetes Prevention Programme-1 (IDPP-1). *Diabetes Care* 2009; 32:1796-801.

111. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67:152–162.
112. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290.
113. Chiasson JL, Jossen RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
114. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009; 373:1607-14.
115. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of Diabetes of Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161.
116. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096–1105.
117. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, Davies M, Goyder E. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107:320-31.
118. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11-22.
119. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1808–1817.
120. Dagogo-Jack S, Egbunu N, Edeoga C. Principles and Practice of Nonpharmacological Interventions to Reduce Cardiometabolic Risk. *Med Princ Pract* 2010; 19:167–175.
121. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, et al, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003; 52: 1872–1876.
122. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al, Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 2006; 355: 241–250.
123. Moore AF, Jablonski KA, Mason CC, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The association of ENPP1 K121Q with diabetes incidence is

- abolished by lifestyle modification in the diabetes prevention program. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 449–455.
124. Diabetes Prevention Program Research Group. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2007; 50: 2451–2460.
 125. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med* 2011; 9:1–15.
 126. Papandonatos GD, Pan Q, Pajewski NM, Delahanty LM, Peter I, Erar B, Ahmad S, Harden M, Chen L, Fontanillas P; GIANT Consortium, Wagenknecht LE, Kahn SE, Wing RR, Jablonski KA, Huggins GS, Knowler WC, Florez JC, McCaffery JM, Franks PW; Diabetes Prevention Program and the Look AHEAD Research Groups. Genetic Predisposition to Weight Loss and Regain With Lifestyle Intervention: Analyses From the Diabetes Prevention Program and the Look AHEAD Randomized Controlled Trials. *Diabetes* 2015; 64:4312-21.
 127. Peter I, McCaffery JM, Kelley-Hedgepeth A, Hakonarson H, Reis S, Wagenknecht LE, Kopin AS, Huggins GS. Association of Type 2 Diabetes Susceptibility Loci With One-Year Weight Loss in the Look AHEAD Clinical Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2012. doi: 10.1038/oby.2012.11.
 128. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2349–2358.
 129. Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, Ling C, Franks PW, Weinstock GM, Snyder MP, Vassy JL, Agurs-Collins T; Conference Working Group. NIH working group report—using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24:14-22.
 130. Fenwick PH, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Royall D, Brauer P, Tremblay A, Klein D, Mutch DM. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(13):2028-2039.
 131. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, et al. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 2011; 108:1499-1507.
 132. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173(1):20-8.
 133. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014; 149:275-87.
 134. Gracia-Solanas JA, Elia M, Aguilera V, Ramirez JM, Martinez J, Bielsa MA *et al.* Metabolic syndrome after bariatric surgery. Results depending on the technique performed. *Obes Surg* 2011; 21:179-85.
 135. 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.
 136. Hanipah ZN, Schauer PR. Bariatric Surgery as a Long-Term Treatment for Type 2 Diabetes/Metabolic Syndrome. *Annu Rev Med* 2020; 71:1-15.
 137. Golomb I, Ben David M, Glass A, Kolitz T, Keidar A. Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *JAMA Surg* 2015; 150(11):1051- 7.

138. [ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2021](#). *Diabetes Care* 2021;44 (Supplement 1): S1-S225.