



## Metabolik Sendromun Tedavisi

Burak Dik<sup>1</sup>✉

1. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kampüs, Konya, Türkiye.

**Özet:** Bugünlerde, metabolik sendrom bütün dünyada büyük bir sağlık problem oluşturmaktadır. Metabolik sendrom, yüksek kan basıncı, obezite, insülin rezistansı ve diabetes mellitus ile karakterizedir. Metabolik sendromlu hastalar yaşam şekillerini değiştirmelidir. Metabolik sendromlu hastaların tedavisinde fiziksel aktivite, diyetteki değişiklikler ve kilo kaybı gereklidir. Bu hastalar, yaşam şekli değişikliği ile tedaviyi başaramazsa, bazı ilaçlar kullanmalıdırlar. İlk olarak, insülin rezistansının tedavi edilmesi gerekir. İnsülin rezistansının ve diabetes mellitusun tedavisinde metformin, tiazolidinedionlar veya glitazonlar kullanılmalıdır. İkinci olarak, dislipidemi ve obezitenin statin ve fibratlarla tedavi edilmesi gerekir. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve polikistik over sendromu gibi metabolik sendromun birleşenlerinin tedavisi genellikle insülin rezistansının, obezitenin ve dislipideminin tedavisi ile ilişkilidir. Çünkü, insülin rezistansı metabolik sendromun temel sebebini oluşturmaktadır. Metabolik sendrom erken tedavi edilmelidir, çünkü geciken tedaviler yetersiz kalmakta ve çok pahalı olmaktadır. Bu derlemenin amacı, metabolik sendrom, korunması ve tedavisini güncel bilgiler ışığında yansıtmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, Metabolik sendrom, Obezite, Tedavi.

## Treatment of Metabolic Syndrome

**Abstract:** Nowadays, metabolic syndrome is becoming a big public health problem in the world. It is characteristic with high blood pressure, obesity, insulin resistance and diabetes mellitus. Patients with metabolic syndrome should change their lifestyle. Physical activities, changing diet and weight loss are essential in the treatment. When patients with metabolic syndrome do not achieve their treatment, they should use some drugs. Firstly, treatment of insulin resistance is essential. Metformin, thiazolidinedions or glitazons should be used in the treatment of insulin resistance and diabetes mellitus. Secondly, dyslipidemia and obesity should be treated with statin and fibrat. Metabolic syndrome's other components like cardiovascular disease, hypertension and polycystic ovary syndrome's treatment is generally linked with the treatment of insulin resistance, obesity and dyslipidemia since the insulin resistance is the main factor in the metabolic syndrome. Metabolic syndrome should be early treated, because later treatments are inadequate and very expensive. The aim of this review is to reflect the metabolic syndrome, its prevention and treatment in the light of current knowledge available.

**Key words:** Diabetes Mellitus, Metabolic syndrome, Obesity, Treatment.

## GİRİŞ

**M**etabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan glukoz intoleransı, diyabetes mellitus, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu ölümcül bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır (Meigs, 2003; Oğuz, 2008) Metabolik sendrom insanlarda, kedi, köpek ve at gibi bazı hayvan türlerinde görülmektedir (Meigs, 2003; German, 2006; Frank ve ark., 2010).

Metabolik sendromun tedavi hedefleri de yine metabolik sendrom bileşenlerine karşı kompleks bir tedavi şeklinde olacaktır (Çakmak ve Çam, 2005). Metabolik sendrom tedavisinin temel hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına yönelik olarak yaşam şekli değişikliklerinin kontrol altına alınması ve ilaç tedavisi olmalıdır (Erbaş, 2006).

Bu derlemenin amacı, insanlar ve hayvanlar için ölümcül risk oluşturan ve günümüz hekimliği için önemli bir problem olan metabolik sendromun tedavisi ve bu sendromdan korunma yöntemlerini güncel bilgiler ışığında yansıtmaktır.

## TEDAVİ

### 1. Kilo Kaybı, Diyet ve Fiziksel Aktivite

Metabolik sendromun tedavisinde diyetin düzenlenmesi ve fiziksel aktivite ilk aşamada çok önemli yer tutmaktadır (Büyüktuncer ve ark., 2009).

Özellikle atlara verilen diyetle sindirilebilir enerjinin azaltılması obezite ve metabolik sendromun diğer bileşenlerinin kontrolünde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca diyetin fruktan, nişasta gibi basit şeker yönünden zayıf bir diyetle beslenmesi tavsiye edilmektedir (Frank ve ark., 2010).

Kedi ve köpeklerde ise yine benzer durum ortaya çıkmaktadır. Bu hayvanların diyetlerinde yağ ve enerji kısıtlamasına gidilmelidir. Aynı zaman da yüksek lifli gıdaların ve esansiyel amino asitlerin zengin olduğu gıdaların verilmesi bu durumu düzeltebilmektedir. (German, 2006).

Yapılan bir çalışmada, yaşam şekli değiştirilen (diyet düzenlemesi ve fiziksel aktivite artışı) grubun, metformin alan gruba göre tip 2 diyabeti düzeltmede daha etkili olduğu görülmüştür (Knowler ve ark., 2002).

Metabolik sendromda metabolizmada TNF- $\alpha$ , NF-KB, interlökin gibi birçok sitokin sentezlenmesine bağlı oksidatif stres körüklenmektedir. Bu da inflamasyona ve serbest radikallerin artışına neden olmaktadır (Satman ve Kocabay, 2006). Bu bilgiler ışığında sodyum selenit,  $\alpha$ -tokoferol, vit-E, vit-C ve karotenoidler gibi antioksidanların diyabet hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir (Kalak ve ark., 1996). Ayrıca magnezyumun glukoz ve insülin metabolizmasında görev alan birçok enzimin elzem kofaktörü olması nedeniyle metabolik sendroma karşı minerallerin de koruyucu özelliklerinin olduğu belirtilmiştir (Song ve ark., 2005; He ve ark., 2006).

Egzersiz ile oluşan kas kontraksiyonları hücre içi kalsiyum salınımına ve protein kinaz C aktivasyonuna neden olmakta ve kas dokusunda glukoz taşıyıcılarının (GLUT) hücre membranına göçünü artırmaktadır. Bu şekilde hücrelere glukoz alımı ve kullanımı artmaktadır. Kas kontraksiyonu ile hücre içi adenosin monofosfat protein kinaz (AMPK) aktivesi sağlanmaktadır (Erbaş, 2006; Soyuer ve Ünlühizarcı, 2010).

Atlarda küçük sürelerle başlanıp yavaş yavaş artırılan ve haftada 2-3 kez yapılan egzersiz ve fiziksel aktivite artışı tavsiye edilmiştir (Frank ve ark., 2010).

Kedi ve köpeklerde diyetle desteklenen bir fiziksel aktivite metabolik sendromun tedavisinde etkili rol oynamaktadır. Özellikle köpeklerde yürüme egzersizi, yüzme ve hidroterapi uygulamaları bu sendromun tedavisinde ön plana çıkmaktadır. Kedilerde ise kedi oyuncakları ve mama kabının yerinin değiştirilmesi gibi egzersizler öngörülmektedir (German 2006).

## 2. İnsülin Rezistansının Kırılması ve Diyabetes Mellitusun Tedavisi

Tip 1 diyabetes mellitusun tedavisinde, prediyabetik dönemin başlarından itibaren tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bunun nedeni birçok oral antidiyabetikle bile etkin şekilde kan şekerinin düşürülebilmesidir. Kan şekeri seviyesi normal düzeylere düşmediği için dokular hiperglisemiye uzun süre maruz kalmakta buna bağlı olarak da organ hasarları gelişmektedir. Tip I diyabetik hastalarda gecikmiş insülin tedavisi yerine, insülin ile diyabetin erken kontrol altına alınması bu olumsuz etkiler azalmaktadır (Karakoç ve Konca, 2010). İnsülinin 4 tipi vardır (Tablo 1) (Kansra ve Sircar, 2000; Karakoç ve Konca, 2010).

**Tablo 1:** İnsülin Tipleri ve Süreleri.

**Table 1:** Insulin Types and Times.

İnsülin Tipleri	Peak (saat)	Etki Süreci (saat)
1-Lispro İnsülin	1-2	2-4
2-Regular İnsülin	2-4	4-6
3-Orta Etkili İnsülin	4-6	8-12
4-Uzun Etkili İnsülin	8-12	20-24

### 2.1. İnsülin Salgılatıcı Ajanlar

#### Sülfonilüreler

Pankreasın  $\beta$  hücreleri üzerinde ATP bağımlı potasyum kanalları üzerinde etkilidirler. Potasyumun hücre dışına akımını engelleyerek kalsiyumun hücre içine girişini sağlamakta ve insülin salınımını artırmaktadırlar (Inzucchi, 2002; Ayvaz ve Kan, 2010)

Glibenclamide, glimepiride ve gliburid bu grup ilaçlara örnek verilebilir (Çorakçı, 2002). Bu gruptaki gliburidin aktif metabolitlerinin de bulunması nedeniyle en sık hipoglisemiye neden olan sülfonilüredir (Bolu, 2008).

#### Glinidler

Pankreas  $\beta$  hücrelerine sülfonilürelere benzer şekilde (farklı reseptör üzerinden) voltaja duyarlı ATP bağımlı potasyum kanalları üzerinde etki ederek insülin salınımını artırır. Etkilerinin hızlı gelişmesi ile de sülfonilürelere ayrılırlar (Inzucchi, 2002). Repaglinid ve nateglinid bu gruba örnek verilebilir (Çorakçı, 2002; Inzucchi, 2002).

### 2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı Ajanlar

#### Biguanidler

Bu grubun ilacı olan metformin hem karaciğer dokularında, hem de periferik dokularda insülin duyarlılığını artırmaktadır. Metformin, karaciğerde hem glikojenolizi hem de glikoneogenezi baskılamaktadır (Inzucchi, 2002; Erbaş, 2006; Ayvaz ve Kan, 2010). Kaslarda ise GLUT 4 sayısını, glukojen sentezini ve insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini arttırarak etki göstermektedir. Obez tip 2 diyabetlilerde ilk tercih edilecek ilaç konumundadır (Erbaş, 2006; Ayvaz ve Kan, 2010). Aynı zamanda hiperlipidemik hastalarda trigliserid ve LDL seviyelerinde azalmaya neden olduğu için lipid profilini düzeltebilmektedir (Inzucchi 2002). İlaveten, PAI-1 ve CRP (C reaktif protein) seviyesini düşürerek ve fibronilizi artırarak vasküler fonksiyonlarda iyileşmeye neden olmakta, bağırsaklardan glukoz emilimini azaltmaktadır (Erbaş, 2006; Inzucchi, 2002; Şahin ve Delibaşı, 2010).

Diyet ve fiziksel aktivite artışı ile düzeltilemeyen ve hiperinsülinemik atlarda bu grup ilaçların kullanılması tavsiye edilmektedir (Frank ve ark., 2010).

#### Tiazolidinedionlar (Glitazonlar)

Tiazolidinedionlar, peroksizom proliferator aktive reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ) agonistleridir. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kası olmak üzere periferik dokulardaki insülin duyarlılığını artırarak insülin düzeylerinde de azaltıcı etki göstermektedirler (Day, 1999; Schoonjans ve Auwerx, 2000; Inzucchi, 2002; Erbaş, 2006). Tiazolidinedionlar insülin sinyal yollarını (fosfatidil inositol-3-kinaz gibi) da aktive ederek glukoz hemostazını olumlu bir şekilde

etkilemektedirler (Day, 1999; Schoonjans ve Auwerx, 2000). Tiazolidinedionların antihiperglisemik etkisi yavaş gelişmekte ve maksimum etkinin oluşması 2-3 ayı alabilmektedir (Day, 1999).

Tiazolidinedionlar, tez doz uygulama ile bile aterosjenik riski azaltmakta ve nitrik oksit aracılığıyla gelişen vazodilatasyonu ve endotel fonksiyonlarının düzelmesini sağlamaktadır (Inzucchi, 2002; Aksoy ve Gürlek, 2004; Verges, 2004). Tiazolidinedionlar, CRP, PAI-1, fibrinojen düzeylerini ve bunlara bağlı olarak kan basıncını düşürmektedirler (Aksoy ve Gürlek, 2004).

Roziglitazon ile yapılan bir çalışmada, roziglitazonun subkutan yağ dokusundan salgılanan PAI-1 salınımını baskıladığı görülmüştür. Buna ilaveten roziglitazonun yağ dokularındaki düzenleyici etkisinin olması, insülin hassasiyetini artırması ve damarlar üzerine olumsuz etkileri olan endojen maddeleri baskılaması ile metabolik sendromun bileşenlerinin birçoğunu olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (Harte ve ark., 2001).

Tiazolidinedionların etkisi bir tablo olarak özetlenecek olursa (Day, 1999) :

**Tablo 2:** Tiazolidinedionların Dokulardaki Etkileri.

**Table 2:** Effects of Thiazolidinediones in The Tissues.

Yağ Dokusu	Karaciğer	İskelet Kası
Glukoz alımı (+)	Glukoneogenez (-)	Glukoz alımı (+)
Yağ asidi alımı (+)	Glukojenoliz (-)	Glukoliz (+)
Lipogenez (+)	Glukoz alımı (+)	Glukoz oksidasyonu (+)
Glukoz oksidasyonu (+)	Lipogenez (+)	Glukogenez (+)

(+) : Artışı göstermekte, (-) : Azalışı göstermekte

Tiazolidinedionların pazara ilk sürülen ürünü troglitazondur. Ancak bu ürünün karaciğer toksitesinin yüksek olması ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölümlerin gerçekleşmesi nedeniyle Food and

Drug Administration (FDA) tarafından 2000 yılının mart ayında toplatılmıştır (Lebovitz, 2002).

Bu grubun ilaçları olan pioglitazon ve roziglitazon grubun genel özelliklerini yansıtmaktadır (Erbaş, 2006). Ancak pioglitazonun lipid profili üzerine etkileri roziglitazona göre daha iyidir. Bu farklılığında PPAR- $\alpha$  agonistik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Aksoy ve Gürlek, 2004).

### Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsakta bulunan  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerini kompetitif inhibe ederek karbonhidrat emilimini geciktirmektedirler (Inzucchi, 2002).

Bu grubun ilaçları akarboz, miglitol ve voglibozdur. (Ayvaz ve Kan, 2010). Bu grup ilaçlar genellikle insülin salgılatıcılar ya da insülin ile kombine olarak kullanılmaktadır (Inzucchi, 2002).

### 2.3. İnkretin Mimetik İlaçlar

İnkretin mimetik hormonlar, gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince bağırsaktan salgılanmaktadır. Bu grup ilaçlar gastrik boşalmayı yavaşlatmakta, merkezi sinir sistemi üzerine etkiyerek gıda alımını azaltmakta, ve pankreastan insülin salgılanmasını artırmaktadır. İnkretin mimetik ilaçlar inkretin hormonları taklit ederek etki göstermektedirler. Bu yeni grup içinde glukagon benzeri polipeptid-1 (glukagon like peptid:GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri bulunmaktadır (Inzucchi ve Mcguire, 2008; Field ve ark., 2009; Ayvaz ve Kan, 2010). Tip 2 diyabet hastalarında GLP-1'in yetersizliği sonucu GLP-1 analogları ya da GLP-1'i uyaran DPP-4 inhibitörleri geliştirilmiştir (Inzucchi ve Mcguire, 2008).

Eksenatid ve liraglutid hastalardaki GLP-1 reseptör uyarıcılarıdır (Field ve ark., 2009; Haldford ve ark., 2010). GLP-1 reseptörlerinin beyin ve kalpte de bulunması nedeniyle bu grup ilaçların alınması hipertansiyona ve kalp krizine neden olabileceği belirtilmektedir (Inzucchi ve Mcguire, 2008).

DPP-4 inhibitörleri pankreas da glukozu bağımlı insülin sekresyonunu uyardır ve glukagon çıkışı baskılamaktadır. Bu grup ilaç olarak sitagliptin ve vildagliptin bulunmaktadır (Inzucchi ve Mcguire, 2008).

#### 2.4. Amilin Mimetik İlaçlar

Amilin mimetikler, pankreasın  $\alpha$  hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılamak ve böylece hepatik glukoz üretimi azaltmaktadır (Inzucchi ve Mcguire, 2008). Bu grup ilaçlar gastrik boşalmayı geciktirmektedir. Sonuçta beyindeki doyma merkezini etkileyerek gıda alımını azalttığı ve bu şekilde kilo kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Bu grupta pramlintide etken maddesi bulunmaktadır (Field ve ark., 2009; Halford ve ark., 2010).

#### 2.5. Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi ile daha büyük etki ve daha az yan etki amaçlanmaktadır (Inzucchi, 2002).

Kombinasyon tedavisinde en sık kullanılan yöntem sülfonilüre ve metformin kombinasyonudur (Inzucchi, 2002; Çorakçı, 2002). Bu kombinasyon ile belirgin kilo almadan kaçınılmakta ve plazma glukoz düzeyinde azalma oluşmaktadır. Ayrıca sülfonilüre ile insülin salgısı artırılırken, metformin ile periferik ve hepatik insülin duyarlılığı sağlanmaktadır (Çorakçı, 2002).

### 3. Obezite ve Dislipideminin Tedavisi

Obezite, besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel hareketler ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumda vücutta fazla miktarda yağ birikmesi ile sonuçlanan ve ölümlere bile yol açabilen bir hastalıktır (Altunkaynak ve Özbek, 2006; Durak ve ark., 2007).

Obezitenin artışına bağlı olarak da artan sitokinler de insülin direncini artırmakta ve adinopektin gibi koruyucu adipokinlerin miktarı da azalmaktadır (Kern ve ark., 2003; Grundy, 2004).

#### 3.1. Obezite ve Dislipideminin Orlistat ile Tedavisi

Gastrik ve pankreatik lipazı bloke ederek bağırsakta yağ emilimini engelleyen orlistat obez hastalarda halen kullanılmaktadır (Hollander, 2003; Hsu ve ark., 2010; Yetkin ve Çimen, 2010). İlaveten monoaçılglicerol ve serbest yağ asidi oluşumunu önleyerek diyetdeki yağın emilimini indirekt olarak engellemektedir (Hollander, 2003; Tanakol, 2003). Ancak uzun dönemdeki etkileri ve güvenlikleri FDA tarafından araştırılmaktadır (Hollander 2003, Yetkin ve Çimen 2010).

Orlistatla yapılan bazı çalışmalarda sadece kilo kaybı sağlanmamış, kolesterol ve HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde de düşüslere neden olduğu gözlenmiştir (Hollander, 2003; Gülçelik ve ark., 2007). Orlistat, metabolik sendrom hastalarında trigliserid, insülin ve LDL/HDL oranında anlamlı azalma, HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı artış sağlamıştır (Hollander, 2003; Tanakol, 2003; Hsu ve ark., 2010).

Orlistatın fibratlarla birlikte kullanılması önerilmemektedir. Onaylanmış maksimum kullanım süresi 2 yıldır (Tanakol 2003).

#### 3.2. Obezite ve Dislipideminin Fibratlar ile Tedavisi

Fibrik asit türevleri ilk kez 1967 yılında klofibrat kullanımı ile başlamıştır. Fenofibrat, ciprofibrat, bezafibrat ve klofibrat klor ihtiva eden, gemfibrozil ise klor ihtiva etmeyen fibrik asit türevleridir (Can, 2005). Fibratlar nükleer transkripsiyon faktörü olan ve metabolizmayı obezite ve insülin direncine karşı koruyan PPAR- $\alpha$  yı aktive etmektedirler (Lamarche, 1999; Can, 2005; Gupta ve ark., 2010).

Fibratların lipoprotein düzeylerinin değiştirilmesinde iki önemli etkileri vardır. Bunlardan ilki plazma trigliserid düzeyini düşürmeleri, ikincisi ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmeleridir (Can, 2005; Nachimuthu ve Raggi, 2006; Gupta ve ark., 2010).

Fibratlar karaciğerden apo A-I ve apo A-II ve HDL sentezini artırarak periferik dokulardaki ve aterosklerotik plaktaki kolesterolün karaciğere taşınmasını sağlamaktadırlar. Ayrıca HDL, antioksidan ve antienflamatuar özellikleri ile aterosklerozun başlamasını ve var olan aterosklerozun ilerlemesini

engellemektedirler. Fibratlar lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörü olan apo C-III ün karaciğerden sentezini azaltmaktadırlar (Can, 2005; Barter ve Rye, 2008; Lalloyer ve Staels, 2010).

Tip-2 diyabet ve hiperlipideminin kombine olduğu olgularda fibrat tedavisinin lipid profili üzerine etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, diyabet ve hiperlipideminin düzeltilmesi yanında koroner arter hastalığı için de prediktör faktör olan CRP ve fibrinojeni düşürerek ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (Kayıçioğlu ve ark., 2002).

### 3.3. Obezite ve Dislipideminin Statinler ile Tedavisi

Statinler hidrosimetilglutaril Co-A (HMG-CoA) enzim inhibitörüdür. Bu enzim karaciğerden kolesterol sentezini inhibe ederek kolesterol seviyelerini kontrol altında tutmaktadır (Grundy, 1998; Lamarche ve ark., 1999; Nachimuthu ve Raggi, 2006; Gupta ve ark., 2010). Son yıllarda yapılan büyük çalışmalarda statinlerin kardiyovasküler olayları büyük ölçüde azalttığı gözlenmiştir (Yüksel, 2005; Adiels ve ark., 2006; Sarti ve Gallagher, 2006). Statinler özellikle LDL ve trigliserid düşürücü ve HDL yükseltici etkileriyle dislipideminin en önemli tedavi seçeneğidirler. Ayrıca statinlerin apo-B yi düşürücü etkileri de bulunmaktadır (Ersanlı, 2007; Gupta ve ark., 2010).

İlk jenerasyon statinler pravastatin, simvastatin ve fluvastatindir. Bu gruba 2003 yılında katılan rosuvastatin de diğer statinlere göre LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL düzeyinde ise daha fazla artış yaptığı bulunmuştur (Ersanlı, 2007).

Statinler, inflamatuvar hücre sayısını ve aktivitesini, CRP düzeylerini düşürerek metabolik sendromdaki inflamasyona yatkınlık durumunu azaltmaktadırlar (Sarti ve Gallagher, 2006).

Kılavuzlarda hedef LDL değerinin düşürülmesiyle birlikte statin tedavisinin de dozu artırılmaktadır. Ancak bununla birlikte yan etkide artabileceğinden

kombinasyon tedavileri düşünülmektedir (Ersanlı, 2007).

En son yayınlanan Adult Treatment Panel III (ATP-III) ek raporunda yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte statin ile fibrat veya niasin kombinasyonu önerilmektedir (Can, 2005; Yüksel, 2005; Sarti ve Gallagher, 2006).

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda statin-fibrat kombinasyonu kullanılmamalıdır (Can, 2005; Yüksel, 2005). Çünkü fibratlar bazen karaciğer fonksiyonlarını bozabilmekte bunun sonucunda, statinlerin karaciğerden atılımı azalmakta ve kan konsantrasyonları artmaktadır (Yüksel, 2005).

### 3.4. Obezite ve Dislipideminin Diğer İlaçlar ile Tedavisi

Serotonin, norepinefrin ve daha az olarak da dopamin geri alım inhibitörü olan ve iştahı baskılayan sibutramin (Halford ve ark., 2010; Hsu ve ark., 2010; Yetkin ve Çimen, 2010) yakın zamana kadar uzun vadede kullanımı onaylanmış tek ilaç idi (Yetkin ve Çimen 2010). Ancak sibutramin 2010 yılının başlarında kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı toplatılarak kullanımdan kaldırılmıştır (Halford ve ark., 2010; Hsu ve 2010; Yetkin ve Çimen, 2010).

Oreksinler (hipokretinler), beslenme davranışına etki eden nörotransmitter bir peptiddir. Oreksinerjik sinirler kan glukozu düştüğünde ve mide boşaldığında uyarılmaktadır. Periferden uygulanan leptinin, iştahı baskılayıcı rolü oreksin sisteminin baskılanmasıyla geliştiği düşünülmektedir (Gültekin ve Şahin, 2005)

Niasin, lipoprotein-A, LDL ve trigliserid seviyelerini düşürmekte, HDL seviyesini artırmaktadır. Aynı zamanda endotelial fonksiyonları düzeltmekte, inflamasyonu ve trombozisi azaltmakta, fibrinolizisi artırmaktadır (Gupta ve ark., 2010).

Bu ilaçlar yanında hiperkolesterolemik atlarda sentetik bir tiroid hormonu olan levotroksin sodyum kullanılmaktadır. Ancak bu ilaç kullanılırken diyet ve fiziksel aktivitenin de düzenlenmesi gerekmektedir (Frank ve ark., 2010).

#### 4. Hipertansiyon Tedavisi

Diyabetik hastalarda hipertansiyon tedavisi ile koroner arter hastalığı riski, morbidite ve mortalite azaltılmaktadır (Pacheco ve ark., 2002; Sarafidis ve Bakris, 2006; Gören ve Fen, 2008).

Non-farmakolojik olarak tuz kısıtlaması, fiziksel aktivitenin artırılması ve gerekiyorsa kilo verilmesi, yeterli potasyum ve magnezyum alımının sağlanması önerilmektedir (Kaya, 2003; Çakmak ve Çam, 2005).

Diyabetlilerde hipertansiyon sıklığı diyabetli olmayanlara göre yaklaşık 1,5-2 kat fazladır (Tuğrul 2002). Bunun nedeninin diyabetik nefropati olduğu düşünülmektedir (Pacheco ve ark. 2002, Tuğrul 2002). Aynı zamanda hipertansif hastaların 1/3-2/3'ü obezdir. Vücut ağırlığındaki artış kardiyak debinin artmasına yol açmaktadır (Kaya, 2003).

##### 4.1. Diüretikler

Bu grubun en önemli üyesi tiazidlerdir. Özellikle komplike ve şiddetli olgularda çok kullanılmaktadır. Ancak yüksek doz tiazid dislipidemi yapmakta ve diyabeti ağırlaştırmaktadır (Kaya, 2003; Sarafidis ve Bakris, 2006). Yapılan bir çalışmada da tiazidlerin doza bağımlı olarak diyabetlilerde insülin sekresyonunu ve periferik insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle tiazidler metabolik sendrom hastalarında tavsiye edilmemektedir (Padwal ve Laupacis, 2004).

Yapılan başka bir çalışmada tiazidin yüksek dozlarda kalp krizi riskinin daha çok arttığı, düşük doz da ise kalp ve kardiyovasküler sistem için yararlı olduğu tespit edilmiştir. (Siscovick ve ark., 1994). Beta blokörlerle birlikte kombine kullanımda hiperglisemi riskinin arttığı belirtilmiştir (Padwal ve Laupacis, 2004; Sarafidis ve Bakris, 2006).

##### 4.2. Beta Blokörler (Sempatik inhibitörler)

Bu grubun en çok kullanılan üyeleri, asbutolol, atenolol, metopronolol, pindolol ve propranololdür. Renin salınımını ve dolayısıyla anjiyotensin II ve aldosteron oluşumunu inhibe etmelerine bağlı olarak hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadırlar

(Sağkan ve Aykın, 1991). Lipid profilini olumsuz etkilemeleri ve insülin direncini artırmaları negatif yönleridir (Tuğrul, 2002; Kaya, 2003). Bu nedenlerden dolayı metabolik sendrom hastalarında tercih edilmemelidir. Ancak son yıllarda çıkan karvedilol ve nebivolol gibi yeni  $\beta$  blokörlerin bu etkilerinin daha az olduğu belirtilmiştir (Sarafidis ve Bakris, 2006).

Karvedilol  $\beta$  blokör özelliğinin yanında vasküler  $\alpha_1$  reseptör blokörü, kalsiyum antagonisti ve antioksidan özellikleri bulunmaktadır. Yan etkileri açısından diğer  $\beta$  blokörlerden daha az yan etkiye sahiptir. Ayrıca karvedilolün insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz metabolizmasını düzelttiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda karvedilolün böbrek kan akışını artırdığı ve mikroalbuminüriyi azalttığı bildirilmiştir (Stafylas ve Sarafidis, 2008).

İnsülin normalde vazodilatasyon yaparak ve kan akışını artırarak, glukozun hücre içine girmesini sağlamaktadır. Ancak  $\beta$  blokörler ile özellikle iskelet kaslarında vazodilatasyonu engellemekte ve glukozun hücre içine girişi azalmaktadır. Bu da  $\beta$  blokörlerin insülin rezistansını tetiklemektedir (Sarafidis ve Bakris, 2006).

##### 4.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Antagonistleri

Enalapril ve kaptopril bu grubun ilaçlarıdır. ACE inhibitörleri ile anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşmesi engellenerek anjiyotensin II'nin oluşturduğu vazokonstrüksiyon ve aldosterona bağlı sodyum tutulumu engellenmiş olur (Sağkan ve Aykın, 1991; Kaya, 2003).

ACE inhibitörleri, düz kas hücrelerinde ve kalp kasında hipertrofiyi önlemektedirler (Pacheco ve ark., 2002; Tuğrul, 2002). Buna bağlı olarak da böbrek hastalığı riskini (Tuğrul, 2002) ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini azaltmaktadır (Bolu, 2008).

Bu grup ilaçlar diyabetli hipertansiyon hastalarında diyabetin ilerlemesini geciktirmekte ya da önlemektedirler. Bunu da mikrodolaşımı ve kan şekeri regülasyonunu iyileştirerek, insülin sensitivitesini ve glukoz kullanımını arttırarak

sağlamaktadır (Bolu, 2008). Aynı zamanda diyabet hastalarında bulunan yada bulunması olası aterosklerozun patogeneğinde rol oynayan adezyon moleküllerinin azalmasını sağlamaktadırlar (Van Bortel ve ark., 2001; Şahin ve Delibaşı, 2010).

ACE inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkileri yanında inme ve koroner kalp hastalığı riskinde belirgin bir azalma meydana getirdikleri belirtilmiştir (Çakmak ve Çam, 2005). Özet olarak ACE inhibitörleri metabolik sendromda en çok tercih edilen antihipertansif ajanlardır (Anonim, 2007).

Anjiyotensin II antagonistleri birçok yönden ACE inhibitörlerine benzemektedir. Antihipertansif, antiproteinürik ve adezyon moleküllerini azaltıcı etkiye sahiptir (Tuğrul, 2002; Pacheko ve ark., 2002).

Anjiyotensin reseptör antagonisti olan losartan hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet hastalarında tavsiye edilmektedir (Uygun, 2007). Ayrıca yapılan bir çalışmada losartanın mikroalbuminüri ve diğer böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri görülmüştür. Aynı zamanda losartan kullanan hastalarda kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş görülmüştür (Gümüş ve ark., 1999, Pacheko ve ark., 2002).

#### 4.4. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Bu grubun ilaçları verapamil, diltiazem ve nifedipindir. Bu grup ilaçlar damarlardaki kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyona neden olmaktadır (Sağkan ve Aykın, 1991; Pacheko ve ark., 2002). Yapılan bir çalışmada da kalsiyum kanal blokörlerinin insülin rezistansını azalttığı ve diyabetiklerde faydalı olduğu gözlenmiştir. Bu etkisinin de vazodilatasyon ve periferik kan akışını düzeltmesine bağlı olduğu belirtilmiştir (Padwal ve Laupacis 2004).

#### 5. Polikistik Over Sendromunun Tedavisi

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağında, hastalarda insülin direnci, diyabet, obezite, yaş, artmış bel/kalça oranı ve kardiyovasküler hastalıklar ile karakterize bir hastalık olarak karşımıza

çıkılmaktadır. Ancak buradaki en önemli risk faktörü insülin direncidir. Bu nedenle diyabetik PKOS vakalarında metformin ve tiazolidinedionlar gibi insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar tavsiye edilmektedir (Tsilchorozidou ve ark., 2004; Pişkinpaşa ve Yıldız, 2005).

İnsülin duyarlılığının yanında, androjen baskılayıcı oral kontraseptif ajanlar ve uzun etkili GnRH analogları ajanlar kullanılabilir (Leo ve ark., 2002; Pişkinpaşa ve Yıldız, 2005).

#### 6. Metabolik Sendromda Diğer Tedaviler

Metabolik sendromun içinde yer alan koroner kalp hastalığını önlemek için profilaktik amaçlı düşük doz aspirin terapisi önerilmektedir. Aspirin tedavisiyle kanın damar içinde pıhtılaşması azaltılarak, hastalarda oluşabilecek inme riski de azaltılmaktadır (Marsh ve Keyrouz, 2010).

Aspirinin yüksek dozlarda insülin sensitivitesini arttırdığı ve nükleer faktör kapa (NF-κ)-β blokajı yaparak kaslara glukoz girişini artırdığı düşünülmektedir (Çakmak ve Çam, 2005).

N-asetil sistein, metabolik sendromdan etkilenen karaciğeri oksidatif strese karşı korumaktadır. Buna ilaveten betaine adlı maddenin de bu etkiyi yaptığı gözlenmiştir (Uygun, 2007).

#### Sonuç

Metabolik sendrom çok eskilerden bu yana insan ve hayvanlarda varolan, fakat son yıllarda çok miktarda üzerine araştırma yapılan bir konu haline gelmiştir. Hayvanlarda ise en çok at, kedi ve köpekte bulunmakta, vaka sayıları da giderek artmaktadır.

Bilim ve teknoloji ilerledikçe metabolik sendromun bilinmeyen yönleri de ortaya konmakta ve buna karşı yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak metabolik sendrom çok yönlü bir hastalık olduğu için tek bir ilaçla istenilen etki yeterince sağlanamamaktadır. Buna ilaveten ilaçların bazıları hastalığın bir yönünü iyileştirirken başka bir yönünü de kötüleştirilmektedir. Bu nedenle



metabolik sendrom tedavisinde hassas ve dikkatli bir tedavi prosedürü izlenmelidir.

Metabolik sendromun temelini insülin direnci oluşturması nedeniyle tedavisinde de insülin direncinin kırılmasına yönelik tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Bu amaçla insülin direncini artırmak için fiziksel aktivite, diyet düzenlemesi ve obez hastalarda kilo kaybı sağlanmalıdır. Fakat non-farmakolojik olarak insülin duyarlılığı artırılmıyorsa, farmakolojik ajanlara geçilmelidir.

Metabolik sendrom insidansı zamana paralel olarak artmaktadır. İnsanlar yaşam şekillerine dikkat etmemekte ve hızlı yaşam nedeniyle de düzenli ve dengeli beslenememekte ve fiziksel egzersize vakit ayırmamaktadır. Ancak metabolik sendrom tedavisi zor ve pahalı bir hastalıktır. Bu da ülke ekonomileri üzerine ağır yükler bindirmektedir. Bu nedenle metabolik sendromun önlenmesi için geliştirilecek yöntemler de en az maliyetle tasarlanan yeni tedavi stratejileri olmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Adiels M., Olofsson SO., Taskinen MR., Boren J., 2006. Diyabetik dislipidemi. *Curr. Opin. Lipidol.*, 17, 238-246.
- Aksoy DY., Gürlek A., 2004. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut Thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi.*, 35, 123-126.
- Altunkaynak BZ., Özbek E., 2006. Obezite nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi.*, 13, 138-142.
- Anonim, 2007. Metabolik Sendrom Kılavuzu., [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik\\_sendrom.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf). [Erişim:12.08.2012].
- Ayvaz G., Kan E., 2010. Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diyabetes mellitus tedavisi. *MİSED.*, 23-24, 8-13.
- Barter PJ., Rye KA., 2008. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28, 39-46.
- Bolu ŞE., 2008. Diyabetes mellituslu hastaların tedavisinde hipoglisemi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics.*, 1(1), 92-100.
- Büyüktuncer Z., Köksal G., Erbaş T., 2009. Metabolik sendrom ve diyet. *Journal of Dialog in Endocrinology.*, 6, 220-225.
- Can S., 2005. Hiperlipideminin ilaç tedavisi: Fibratlar. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, 1, 49-56.
- Çakmak N., Çam N., 2005. Metabolik sendrom önemi ve tedavisi. *MN Cardiology.*, 12(2), 133-138.
- Çorakçı A., 2002. Tip II diabetes mellitusda ilaç seçimi. In "İç Hastalıklarında Karar Verme", Ed., İH Koçar, S Erikçi, Y Baykal, 427-434, GATA Basımevi, Ankara.
- Day C., 1999. Thiazolidinediones a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Med.*, 16, 179-192.
- Durak MS., Akbıyık F., Demirpençe E., 2007. Obezite patogenezi. *Hacettepe Tıp Dergisi.*, 38, 167-172.
- Erbaş T., 2006. Metabolik sendrom tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, 2, 84-88.
- Ersanlı M., 2007. Dislipidemi tedavisinde statinlerin önemi. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.*, 35, 1-7.
- Field BCT., Chaudhri OB., Bloom SR., 2009. Obesity treatment novel peripheral targets. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 68, 830-843.
- Frank N., Geor RJ., Bailey SR., Durham AE., Johnson PJ., 2010. Equine Metabolic Syndrome., *J Vet Intern Med.*, 24(3), 467-475.
- German AJ., 2006. The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr.*, 136, 1940-1946.
- Gören B., Fen T., 2008. Metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, 28, 686-696.
- Grundy SM., 2004. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2595-2600.
- Grundy SM., 1998. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation.*, 97, 1436-1439.

- Gupta A., Guyomard V., Zaman MJS., Rehman HU., Myint PK., 2010. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv. Ther.*, 27, 348-364.
- Gülçelik NE., Gürlek A., Usman A., 2007. Obezitenin medikal tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi.*, 38, 212-217.
- Gültekin H., Şahin S., 2005. Oreksinler (hipokretinler): Antiobezite tedavisinde yeni hedef moleküller. *Genel Tıp Derg.*, 15, 85-90.
- Halford JCG., Boyland EJ., Blundell JE., Kirkham TC., Harrold JA., 2010. Pharmacological management of appetite expression an obesity. *Nature Reviews Endocrinol.*, 6, 255-269.
- Harte AL., Mcternan PG., Mcternan CL., Smith SA., Barnett AH., Kumar S., 2003. Rosiglitazone inhibits the insulin-mediated increase in PAI-1 secretion in human abdominal subcutaneous adipocytes. *Diabetes Obes Metab.*, 5, 302-310.
- He K., Liu K., Daviglius ML., Morris SJ., Loria CM., Van Horn L., Jacobs Jr., Savage PJ., 2006. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation.*, 113, 1675-1682.
- Hollander P., 2003. Orlistat in the treatment of obesity. *Prim. Care Clin. Office Pract.*, 30, 427-440.
- Hsu YW., Chu DC., Ku PW., Liou TS., Chou P., 2010. Pharmacotherapy for obesity past, present and future. *J. Exp. Clin. Med.*, 2, 118-123.
- Inzucchi SE., 2002. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diyabetes. *J. Am. Med. Assoc.*, 287, 360-372.
- Inzucchi, SE., Mcguire D., 2008. New drugs for the treatment of diyabetes : Part II: Incretin based therapy and beyond. *Circulation.*, 117, 574-584.
- Kalak S., Akkuş İ., Çağlayan O., Can ÜG., Zeren EM., 1996. Diyabetes mellitus ve serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, 16, 206-211.
- Kansra UC., Sircar S., 2000. Insulin therapy practical points. *J. Indian Acad. Clin. Med.*, 1(3), 285-293.
- Karakoç MA., Konca C., 2010. Diyabetes mellitusta insülin tedavisi. *MİSED.*, 23-24, 14-18.
- Kaya A., 2003. Obezite ve hipertansiyon. *Türk Jem.*, 7(2), 13-21.
- Kayıçoğlu M., Can HL., Özerkan F., Kültürsaray H., Payzin S., Soydan İ., 2002. Tip II kombine hiperlipidemili olgularda fibrat tedavisinin lipid profili, c-reaktif protein ve fibrinojen düzeylerine etkisi. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.*, 30, 88-92.
- Kern PA., Di Gregorio GB., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G., 2003. Adiponectin expression from human adipose tissue. *Diabetes.*, 52, 1779-1785.
- Knowler WC., Barrett-Connor E., Fowler SE., Hamman RF., Lachin JM., Walker EA., Nathan DM., 2002. Reduction in the incidence of type 2 diyabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl. J. Med.*, 346, 393-403.
- Lalloyer F., Staels B., 2010. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 30, 894-899.
- Lamarche B., Lemieux I., Despres JP., 1999. The Small Dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.*, 25, 199-211.
- Lebovitz HE., 2002. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes-Metab. Res.*, 18, 23-29.
- Leo VD., Marca A., Petraglia F., 2002. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary sendrome. *Endocr. Rev.*, 24, 633-667.
- Marsh JD., Keyrouz SG., 2010. Stroke prevention and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56, 683-691.
- Meigs JB., 2003. The metabolic sydrone. *Brit. Med. J.*, 327, 61-62.

- Nachimuthu S., Raggi P., 2006. Novel agents to manage dyslipidemias and impact atherosclerosis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.*, 6, 209-217.
- Oğuz A., 2008. Metabolik sendrom. *Klin. Psikofarmakol. B.*, 18, 57-61.
- Pacheco CA., Parrott MA., Raskin P., 2002. The Treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.*, 25, 134-147.
- Padwal R., Laupacis A., 2004. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.*, 27, 247-255.
- Pişkinpaşa S., Yıldız BO., 2005. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.*, 36, 168-174.
- Sağkan O., Aykın A., 1991. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde ilaç seçimi. *Turkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, 11(3), 166-170.
- Sarafidis PA., Bakris GL., 2006. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Q. J. Med.*, 99, 431-436.
- Sarti C., Gallagher J., 2006. Metabolik sendrom prevalansı, KKH riski ve tedavisi. *J Diabetes Complicat.*, 2, 106-120.
- Schoonjans K., Auwerx J., 2000. Thiazolidinediones an update. *Lancet.*, 355, 1008-1010.
- Siscovick DS., Raghunatan TE., Psaty BM., Koepsell TD., Wicklund KG., Lin X., Cobb L., Rautaharju PM., Copass MK., Wagner EH., 1994. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1852-1857.
- Song Y., Ridker PM., Manson JE., Cook NR., Buring JE., Liu S., 2005. Magnesium intake, c-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes Care.*, 28, 1438-1444.
- Soyuer F., Ünlühızarıcı K., 2010. Diyabetes mellitus ve fiziksel aktivite. *Journal of Dialog in Endocrinology.*, 7(2), 72-76.
- Stafylas PC., Sarafidis PA., 2008. Carvedilol in hypertension treatment. *Vasc. Health. Risk. Manag.*, 4, 23-30.
- Şahin M., Delibaşı T., 2010. İnsülin direncinde farmakoterapi. *Journal of Dialog In Endocrinology.*, 7(1), 42-46.
- Tanakol R., 2003. Obezite tedavisinde orlistat. *Türk Jem.*, 7(2), 87-97.
- Tsilchorozidou T., Overton C., Conway GS., 2004. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.*, 60, 1-17.
- Tuğrul A., 2002. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon. *Balkan Med J.*, 19(1), 44-54.
- Turner RC., Cull CA., Frighi V., Holman RR., 1999. Glicemic control with diet, sulfonilurea, metformin or insulin patients with type 2 diyabetes mellitus. *J. Am. Med. Assoc.*, 281, 2005-2012.
- Uygun A., 2007. Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığında 2008 de tedavi nasıl olmalıdır. *Güncel Gastroentoloji.*, 11, 240-247.
- Van Bortel LMAB., Struijker-Boudier HAJ., Safar ME., 2001. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension.*, 38, 914-921.
- Verges B., 2004. Clinical interest of PPARs ligands. *Diabetes Metab. J.*, 30, 7-12.
- Yetkin İ., Çimen AR., 2010. Obezite ve güncel tedavi yöntemleri. *MİSED.*, 23-24, 68-77.
- Yüksel H., 2005. Statin-Fibrat kombinasyon tedavisi. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.*, 33, 170-176