

METABOLİK SENDROM

OBEZİTE, DİYABET

HİPERTANSİYON, DİSLİPİDEMİ

VE

EGZERSİZ

Editör

Dr. Hakan Gür

Yazarlar

Dr. Bedrettin Akova

Dr. Ufuk Şekir

Dr. Banu Keleş

Metabolik Sendrom
Obezite, Diyabet, Hipertansiyon, Dislipidemi
Ve
Egzersiz

1. Baskı, 2011

Editör

Prof. Dr. Hakan Gür

Yazarlar

Prof. Dr. Bedrettin Akova

Doç. Dr. Ufuk Şekir

Uzm. Dr. Banu Keleş

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Bursa

ISBN: 978-975-97989-8-7

Yayınevi

Yağmur Tanıtım

Hacıılyas Mah. 3. Din. Sk. No: 10-A Osmangazi -Bursa

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakóltesi
Spor Hekimliği Anabilimdalı 20. kuruluş yılı anısına..

ÖNSÖZ

Değerleri meslektaşlarım derleme olarak hazırlanan bu kitapla sizlere, günümüzde maddi ve manevi etkileri ile toplumumuzda önemli bir sağlık sorun haline gelen bazı kronik hastalıklar üzerine egzersizin koruyucu ve tedavi edici etkilerini içeren bir kaynak kitap sunmayı hedefledik. Umarım hazırladığımız bu kitap bilgi dağarcığınıza ek bilgi sağlamanın yanı sıra hastalarınızı, yakınlarınızı egzersize motive etmek açısından sizlere yol gösterici bir kaynak olacaktır.

Hazırladığımız bu kitapla bir parçası olmaktan onur duyduğumuz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı'nın 20. kuruluş yıl dönümünü de anmak istedik. Bu vesile ile bölümümüzün bu güne gelmesinde önemli katkıları olan başta kurucu başkanımız Prof. Dr. Selçuk Küçükoğlu olmak üzere geçmiş dönem rektör ve dekanlarımız Prof. Dr. Ayhan Kızıl, Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran, Prof. Dr. Mete Cengiz, Prof. Dr. Mufit Parlak, Prof. Dr. Sadık Kılıçturgay'a ve şu anki rektörümüz Prof. Dr. Kamil Dilek ve dekanımız Prof. Dr. Mustafa Gülül'ye, bölümümüze verdiği katkılardan dolayı Sayın Özhan Canaydın'a ve desteğini esirgemiyen bütün meslektaşlarımıza, dostlarımıza şükran ve saygılarımızı sunmak isteriz.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Hakan Gür

Aralık 2011

Metabolik Sendrom

Dr. Banu Keleş

1. Tanımı ve epidemiyolojisi

Metabolik sendrom; patogenezinde sedanter yaşam stili, sağlıksız beslenme, aşırı kilo/obezite ve genetik faktörlerin yer aldığı kısmen tarif edilmiş bir hastalıktır (1-4). Metabolik sendrom; erken dönemlerinde abdominal obezite, insülin, glikoz ve lipid metabolizmalarında değişik düzeylerde anormallikler ve hipertansiyon ile karakterizeyken yıllar içinde aşikar Tip 2 DM (Diyabetes Mellitus) ve aterosklerozla karşımıza çıkmaktadır (2, 3, 5-7). Major risk faktörleri; obezite, kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM riskini arttıran insülin direncidir (8). Aşırı kilo ve sedanter yaşam stiline yaygın epidemisi sebebiyle metabolik sendrom tüm dünyada ciddi ve ilerleyen bir sağlık problemi olarak görülmektedir (9).

Metabolik gruplaşma ilk olarak 1923 yılında Kylin tarafından hiperglisemi, hiperüremi ve hipertansiyon birlikteliği olarak tanımlanmıştır (10). Daha sonra değişik araştırmacılar tarafından değişik şekillerde tanımlanan metabolik gruplaşma, 1988 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin 'Sendrom X' tanımlaması yapana kadar fazla dikkat çekmemiştir (1). Sendrom X; bozulmuş glikoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve Tip 2 DM ve de kardiyovasküler hastalık risk artışı ile karakterize bir hastalıklar grubu olarak tanımlanmıştır (1). İnsülin direnci öncelikli olarak iskelet kasında meydana gelir ve non-oksidatif glikoz kullanımı ile sınırlıdır. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi diğer lipid ve non-lipid anormalliklerinin meydana gelmesinde zemin oluşturur (1, 11, 12). İnsülin direncinin bu sendromun ana özelliği olduğu De Fronzo (13, 14) ve Ferrannini ve ark.'larının (15) çalışmaları ile desteklenmiştir. Diğer bazı araştırmacılar ise vücut yağ dağılımının metabolik riski tetikleyen önemli bir faktör olduğuna işaret etmişlerdir (16, 17). Kaplan (18) ise hiperinsülinemi ile ilişkili metabolik anormallikleri; üst vücut bölgesinde yağ birikimi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon birlikteliği ile "ölümcül dördlü" olarak tanımlamıştır. Yıllar boyunca çeşitli isimler alan metabolik gruplama için en sık kullanılan tanımlar; çoklu metabolik sendrom (2), metabolik sendrom (19, 20), kardiyovasküler metabolik veya kardiyometabolik sendrom (21, 22) ve dismetabolik sendrom olmuştur (23).

Günümüzde, metabolik sendromun en uygun tanımın ne olduğu, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların yüksek riskini tanımlamadaki klinik kullanılabilirliği konusunda tartışmalar devam etmektedir. En çok kabul gören tanımlardan iki tanesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bir tanesi de "the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" tarafından yapılmıştır (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (24) tanımlamasına göre "Metabolik Sendrom"; bozulmuş glikoz toleransı, Tip 2 DM ve/veya insülin direnci ile aşağıda ifade edilen risk faktörlerinden iki ya da daha fazlasını içinde barındıran bir hastalıktır.

- 1) Arterial kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg;
- 2) Dislipidemi, plazma trigliserid (TG) konsantrasyonu ≥ 150 mg/dL ve/veya yüksek yoğunlukta lipoprotein kolesterol erkeklerde (HDL-C) ≤ 35 mg/dL, kadınlarda ≤ 39 mg/dL olarak tanımlanır;
- 3) Santral obezite, kalça/bel oranı erkeklerde >0.90 , kadınlarda >0.85 ve/veya vücut kitle indeksi (BMI) >30 kg/m²;
- 4) Mikroalbuminüri, üriner albümin atılım hızı ≥ 20 µg/dk veya albümin / kreatinin oranı ≥ 30 mg/g.

"the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III" tanımlaması (25) ise şu 3 risk faktöründen herhangi birinin varlığını kapsar;

- 1) Abdominal obezite, bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm;

2) Plazma TG $\geq$ 150 mg/dL; erkeklerde HDL-C $<$ 40 mg/dL, kadınlarda HDL-C $<$ 50 mg/dL;

3) Kan basıncı $\geq$ 130/85mmHg; açlık glikozu $\geq$ 110mg/dL.

Bu tanımlamalarda abdominal yağlanma tarifi için kullanılan bel çevresi ölçüsü veya eşığı ırka ve/veya topluma özgü bir değerdir (26). Dolayısı ile metabolik sendrom görülme sıklığı tanımlanmanın yapıldığı topluma veya topluluğa göre değişebilir. Bundan dolayı metabolik sendrom çalışmalarında görülme sıklığı değerlerinin topluluklar arası direk karşılaştırılması doğru değildir (27).

“European Group for the Study of Insulin Resistance” (28) araştırmacıları, sekiz popülasyon üzerinde yaptıkları çalışmalarında, insülin direnci sendromu sıklığını orta yaştaki erkeklerde %7-36, aynı yaştaki kadınlarda %5-22 olarak rapor etmiştir. Ferrannini ve ark.’ları (29) metabolik sendromu tanımlayan major risk faktörlerinin en az birinin görülmediği yetişkin oranının sadece %30 olduğunu göstermiştir. Randomize bir takipte hipertansif hastaların %90’ından fazlasının, hipertansiyona ek olarak en az bir metabolik risk faktörüne sahip olduğu tespit edilmiştir (30). İnsülin direnciyle ilişkili metabolik sorunları olan bireyler, bu fenotipe sahip olmayan bireylerle karşılaştırıldığında Tip 2DM riski 4-11 kat, koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riski 2-4 kat fazladır (31). Bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 DM olan hastaların çoğunda metabolik sendrom vardır ve genelde metabolik sendrom bu durumlara öncüdür (32). Genetik predispozisyon (10) ve çevresel faktörlerin kombinasyonu insülin direnci gelişimini ve/veya metabolik sendromun kliniğinin ortaya çıkışını etkilemektedir.

Metabolik sendromla ilişkili çevresel risk faktörleri;

- fetal ve yenidoğan dönemi gelişimi (33-37),
- çocukluk döneminde düşük sosyal durum (37),
- çocukluk ve preadölesan dönemde ilerleyici kilo alımı (38,39),
- gençlik ve orta yaşta ilerleyici kilo alımı (19, 40-43),
- rafine karbonhidrat ve doymuş yağdan zengin, düşük lifli beslenme (44-48),
- sigara (49-51),
- psikososyal faktörler, sosyal çevre, iş ve eğitim durumu (52-54) ,
- depresyon, anksiyete, tükenmişlik, kızgın ve kavgacı mizaçtır (53-58).

462 diyabetik olmayan orta yaşta Kafkas erkeğin katıldığı çalışmada, düşük doğum ağırlığı olan bireylerin çocukluk çağı veya yetişkinlikte sosyoekonomik durum ve BMI düzelmesine rağmen, metabolik sendrom gelişimi (WHO tanımına göre) en az iki kat artmış bulunmuştur (59).

Egzersiz vücut ağırlığını ve visceral yağ birikimini azaltır (60, 61, 62, 63), insülin duyarlılığını artırır (61, 62, 63), HDL kolesterolü yükseltir, trigliserit seviyesini azaltır (60, 64) ve kan basıncını düşürür (60, 65). Bu istenen değişiklikler çoğunlukla kilo kaybından bağımsızdır ve altında yatan sebepler açık ve net değildir (60). Epidemiyolojik çalışmaların kanıtlarına göre, yetişkinlere tercihen her gün en az 30 dakikalık orta şiddette fiziksel aktivite önerilir (60, 66, 67). Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, egzersizin metabolik sendromun bireysel özelliklerine etkisini gösterse de hangi egzersizin metabolik sendromu önlediği ya da tedavi ettiği konusu netlik kazanmamıştır. Birçok çalışma yüksek şiddetli dayanıklılık aktivitelerine odaklansa da, hızlı yürüyüş ve aktif yaşam stiline faydaları da kabul görmektedir. Kuvvet/ağırlık çalışmaları ise metabolik sendromda aerobik egzersizlerin faydalarını tamamlayıcı olarak tarif edilmiştir.

2. Fiziksel aktivite ve metabolik sendromun önlenmesi

Düzenli fiziksel aktivitenin, metabolik sendroma yol açan ya da ilişkili Tip 2 DM’i (68, 69), kardiyovasküler hastalıkları(70-73), erken ölümü (74) önlediği değişik çalışma sonuçları ile ortaya konmuştur. Düşük kardiyorespiratuar kondisyonun yetişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar ve diğer ölüm sebeplerinin güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğu prospektif epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (6, 75-82). Birçok araştırmacı (83, 84) kardiyorespiratuar kondisyonun Tip 2 DM ve metabolik sendrom riskini vücut ağırlığından bağımsız olarak düşürdüğünü rapor etmesine karşın bazı araştırmacılar (85-87) obezitenin kalp dolaşım sistemi hastalıkları ile bağlantılı olduğunu ifade

etmişlerdir. Diğer bazı çalışmaların (88-91) bulguları ise Tip 2 DM veya metabolik sendromlu hastalarda kardiyorespiratuar kondisyonun kalp dolaşım sistemi hastalıkları ve diğer ölüm sebeplerinin bağımsız bir göstergesi olduğu ve bu ilişkinin vücut kitle indeksinden (BMI) bağımsız olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM ve diyabet ilişkili kalp dolaşım sistemi olumsuzluklarının fiziksel aktiviteye bakılmaksızın BMI ve BMI'e bakılmaksızın fiziksel inaktivite ile arttığı da gösterilmiştir (92).

Fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine olan etkisi insülin direnci, glikoz intoleransı, Tip 2 DM, dislipidemi ve yüksek kan basıncı üzerinedir ve eğer kilo kaybıyla ilişkili ise bu etkiler daha güçlüdür (93). Düzenli egzersizin metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine etkisinin miktarı, büyük oranda bireysel farklılıklar gösterir. Bu etki yaş, cinsiyet, sağlık durumu, vücut ölçüsü ve genetik faktörlerden etkilenir (94, 95).

Fiziksel aktivitenin metabolik sendromun önlenmesi üzerine olan etkileri epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur. Kanseri, diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 1069 orta yaşlı Finli erkekten haftada 1 saatten daha az orta-yüksek şiddette boş zaman aktivitesi yapanların, en az 3 saat yapanlardan %60 daha fazla metabolik sendroma yakalandığı tespit edilmiştir (82). Düşük şiddette boş zaman fiziksel aktivitesi ise metabolik sendromla ilişkili değildir (96). Maksimal oksijen tüketiminin ($VO_{2\text{ maks}}$) $29\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ 'nin altında olan erkek bireylerde metabolik sendrom, $VO_{2\text{ maks}}$ değeri $35,5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ üzerinde olanlardan 7 kat daha fazla görülür (96). Bu da zayıf kardiyorespiratuar kondisyonun metabolik sendroma yol açabileceğine işaret etmektedir. Amerikalı (97-99), İngiliz (100) ve Kanadalı (74, 83) erkek ve kadın bireylerde tespit edilen düşük kardiyorespiratuar kondisyon ile metabolik sendrom görülme sıklığı arasındaki ilişki de bu düşünceyi destekler niteliktedir. Literatürde sadece metabolik sendromdan korunmada fiziksel aktivitenin etkisine odaklanan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalardan birinde (6) metabolik sendrom ve diyabeti olmayan 612 orta yaşlı Finli erkek 4 yıl süre ile takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre haftada en az 3 saat orta-yüksek şiddette boş zaman fiziksel aktivitesi yapanlarda metabolik sendrom gelişim riski yapmayan sedanterler ile karşılaştırıldığında yarı yarıya azalmış bulunmuştur. $VO_{2\text{ maks}}$ değeri $35,5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ üzerinde olanlarda metabolik sendrom gelişimi, $VO_{2\text{ max}}$ değeri $28,8\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ altında olanlardan %75 daha azdır (6).

İngilterede, 605 erkek ve kadın katılımcının dahil olduğu prospektif bir çalışmada (101), 5,6 yıllık takipte temel metabolik risk faktörleri, vücut yağı, $VO_{2\text{ maks}}$ ve diğer faktörlerden bağımsız olarak, düşük fiziksel aktivite düzeyi ve enerji tüketiminin metabolik sendrom gelişimine öncülük ettiği tespit edilmiştir. Metabolik sendromu olmayan bireylerde metabolik sendrom gelişim riskine düzenli fiziksel aktivitenin bağımsız etkisini ortaya koyan uzun süreli randomize kontrollü çalışma sayısı kısıtlı olmasına karşın birçok kurum/kuruluş (Amerikan Spor Hekimliği Koleji, Kanada Halk Sağlığı Ajansı vd.) özellikle risk gruplarında orta-yüksek şiddette fiziksel aktiviteye katılımı artırılması ve iyi kardiyorespiratuar kondisyonun sağlanması ile metabolik sendrom gelişim riskini belirgin olarak azaltılabileceğine işaret etmektedir.

3. Metabolik sendrom tedavisi ve fiziksel aktivite

Kanıt dayalı rehberlere göre, metabolik sendrom yönetiminde 2 ana hedef vardır. Bunlar, altta yatan potansiyel sebepleri azaltmak ve metabolik sendrom ilişkili lipid ve non-lipid risk faktörlerini tedavi etmektir (25). Klinik çalışmaların sonuçları sendromun üç major bileşeninde (atherojenik dislipidemi, hipertansiyon ve protrombotik durum) yapılacak olumlu değişiklik ile kardiyovasküler hastalığa yakalanma riskinin azaltacağına işaret etmektedir (25). Bozulmuş glikoz düzenlenmesinde yapılacak olumlu değişim ile Tip 2 DM riski azaltılabilmektedir (61). NCEP-ATP III kılavuzuna göre (25), metabolik sendromla ilişkili tüm lipid ve non-lipid risk faktörlerinin birincil tedavisi fiziksel aktivitenin artırılması ve kilo vermektedir.

Düzenli egzersizin metabolik yararlar için öncelikli olarak kardiyorespiratuar kondisyonun geliştirilmesi gerekmektedir ki bunun sağlanması için daha sık (haftada 3-5 gün), daha uzun süre (60 dakikaya kadar), orta şiddette (maksimalin % 40–60) egzersiz yapılması önerilmektedir (102-104). Egzersizin metabolik komorbiditelere kronik etkisinin kilo kaybı, özellikle de abdominal yağ dokusu kaybının bir sonucu olabileceği varsayılmıştır (102, 104). Birçok araştırmacı tarafından metabolik sendrom tedavisinde kilo kaybının önceliği ve öneminin altı çizilmiştir (104-106). Aşırı kilonun

tedavisinde egzersizin kullanıldığı randomize çalışmalarda, diyet kısıtlamasının etkilerinden bağımsız olarak çok az kilo kaybı (yaklaşık 1-2 kg) gözlenmiştir (107). Ayrıca, birçok çalışmada, tek başına egzersizin, sadece diyetle kilo kaybı olan çalışmalarla karşılaştırıldığında daha fazla kilo kaybına neden olmadığı gözlemlenmiştir (bu konu “Obezite ve Egzersiz” başlığı altında ileri ki sayfalarda detaylı bir şekilde incelenecektir).

Kontrol grubu olmaksızın yapılan bazı çalışmalarda, metabolik sendrom tedavisinde egzersizin etkin olduğu savunulmuştur. “*HERITAGE, Health Risk Factors Exercise Training and Genetics, Family Study*”, çalışmasında 105 sedanter katılımcıdan 32’sinde 20 haftalık aerobik egzersizden sonra metabolik sendromun düzeldiği rapor edilmiştir (81). NCEP ATP III tanımına göre metabolik sendrom görülme sıklığı %16,9 olarak bulunan 621 Afriko-Amerikan ve Kafkas sedanter katılımcıda sendromun görülme sıklığı egzersiz programını takiben %11,8’e gerilemiştir (81). Metabolik sendromlu olarak kabul edilen 105 katılımcıdan 32’si (%30,5) egzersiz programından sonra metabolik sendrom sınıflamasından çıkmıştır. Bu 32 kişide NCEP ATP III eşik değerlerine göre trigliserid değerlerinde % 43, kan basıncı değerlerinde % 43 ve bel çevresi ölçüm değerinde %28 azalma, HDL-K da % 16 ve açlık kan şekeri ise %9 iyileşme tespit edilmiştir. Metabolik sendrom tedavisinde egzersizin etkinliğinde cinsiyet ve ırk farkı ise gözlemlenememiştir (81). “*Diabetes Prevention Program Research Group*” çalışmasında (108) ise NCEP ATP III tanımına göre metabolik sendrom görülme sıklığı tüm katılımcılarda % 53, Kafkas katılımcılarda ise % 57 olarak tespit edilmiştir. 3 yıllık takipte metabolik sendromu olmayan 1523 katılımcıdan yaşam stili aktif olanlarda sendrom insidansı önemli ölçüde (% 41) azalmıştır.

Metabolik sendromlu bireylerde fiziksel aktivitenin tedavi modalitesi olarak kullanımı randomize kontrollü çalışmalarla net bir şekilde ortaya konmamıştır (96). Fakat, aşırı kilolu ve bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde Tip 2 DM’i önlemeye odaklanan randomize kontrollü çalışmalar, metabolik sendrom korunması ve tedavisine uyarlanabilir. Çünkü hem aşırı kilo hem de bozulmuş glikoz toleransı metabolik sendromlu bireylerde gözlemlenen bir durumdur. İsveç’te yapılan bir çalışmada (109), bozulmuş glikoz toleransı olan 260 orta yaşta erkekten 181’i gönüllü olarak diyet ve egzersiz programına alınmıştır. Geri kalan 79’u ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. 5 yıl sonunda diyet-egzersiz grubunda Tip 2 DM insidansı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında % 50 azaldığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar katılımcılarda gözlemledikleri VO_{2maks} gelişiminin diyabet riskindeki düşüşle ilişkili olduğu ve fiziksel aktivitedeki artışın diyabete karşı koruyucu olduğu yorumunu yapmışlardır. Pan ve ark.’ları (110) çalışmalarını dahil ettikleri katılımcıları diyet ve egzersiz grubuna ayırmıştır. Araştırmacılar, diyetle tedavi edilen grupta Tip 2 DM riskinin % 31, egzersiz grubunda % 46, diyet + egzersiz grubunda ise % 42 düştüğünü tespit etmişlerdir. Kilo kaybının ise diyabet gelişen kişilerde beklenmedik şekilde daha fazla olduğunu gözlemlenmişlerdir. Tuomilehto ve ark.’larının (79) çalışmasında ise bozulmuş glikoz toleransı olan 522 obez kişi uygulama ve kontrol grubu olarak değerlendirmiştir. Uygulama grubunda fiziksel aktivite $\geq 3,5$ saat/hafta, kilo kaybı ≥ 5 , lif alımı >15 g/1000 kkal, toplam yağ alımı $<$ enerjinin % 30 ve doymuş yağ alımı $<$ enerjinin % 10 olarak hedeflenmiştir. Araştırmacılar 3,1 yıllık takipte uygulama grubunda Tip 2 DM riskinin %58 oranında düştüğünü gözlemlenmişlerdir. Benzer bir şekilde 4,1 yıllık takipte, boş zaman fiziksel aktivitesi artımının Tip 2 DM riskini belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir (69). Toplam boş zaman fiziksel aktivitesindeki artış diyabet risk düşüşü ile ilişkili bulunmuştur. Haftada ortalama 2,5 saatin üzerinde yürüyen kişilerde diyabet gelişimi, haftada 1 saatten az yürüyenlerin yarısı kadar bulunmuştur (69). Düzenli olarak işe haftada en az 30 dakika yürüyerek ya da bisikletle gitmek yine diyabet riskini düşürmüştür. Düşük şiddetli ve günlük fiziksel aktivitenin Tip 2 DM ile ilişkisi daha az araştırılmış olmakla birlikte artmış düşük şiddetli ve günlük fiziksel aktivitenin, diyabet gelişimine karşı koruyucu olduğu da gösterilmiştir (69). Yaşam stili değişikliği bile Tip 2 DM gelişim riskinde düşüşe neden olmaktadır (78). Diyabet ve egzersiz konusu ileri ki bölümlerde daha detaylı şekilde ele alınacaktır. En azından bozulmuş glikoz toleransı olan aşırı kilolu kişilerde yaşam stili değişiklikleri ile metabolik sendromdan korunulabileceğini söylemek mümkündür (96).

4. Metabolik sendromdan korunma ve tedavisinde egzersizin tipi/modelinin etkisi

4.1. Aerobik egzersiz ve şiddeti

Epidemiyolojik çalışmalar ile düzenli aerobik aktivitelerin metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı (66, 93) ve metabolik sendrom (6), Tip 2 DM (68, 69), kardiyovasküler hastalık (70-73) ve erken ölüm (74, 111, 112) gelişim riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Prospektif çalışmalar ile çoğu temelinde aerobik egzersiz olarak tarif edilebilecek olan mesleki aktiviteler, işe yürüme veya bisiklet ile gidiş-geliş ve boş zaman aktivitelerinin de Tip 2 DM (113), kardiyovasküler hastalık (77, 114, 115) ve ölüm (116) riskini azalttığı tespit edilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar ile de aerobik egzersizlerin metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini etkin şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (117, 118, 119).

1990'lı yıllara kadar kronik hastalıklardan korunmak için fiziksel aktivite önerileri şiddetli aerobik egzersizlere odaklanmışken günümüzde çoğu ülkede fiziksel aktivitenin en yaygın yapılan şekli olarak yürüyüş ön plana çıkmaktadır. Epidemiyolojik ve randomize kontrollü çalışmaların kanıtları, tempolu yürüyüş ve diğer orta şiddette aerobik fiziksel aktivite çeşitlerinin, metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini düzeltme ve kardiyovasküler hastalık ve de ölüm riskini düşürmede şiddetli egzersiz kadar etkin olduğunu göstermektedir (71, 112, 119, 120). Aşırı kilolu obez erkeklerde insülin aktivitesine egzersizin etkileri değişik araştırmacılar (63, 121, 122) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, aşırı kilolu obez sedanterlere orta şiddette (maksimal kalp atım hızının yaklaşık %50-80'i) aerobik egzersizler 3-10 ay süre ile, haftada 3-7 gün, 15-60 dk/gün uygulanmıştır. Ross ve ark.'ları (63), obez erkeklerde 3 aylık egzersizle, egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kilo kaybı olmaksızın insülin duyarlılığının %30 arttığını göstermiştir. Dengel ve ark.'ları (122) insülin aracılıklı glikoz kullanım hızında, egzersiz grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış saptamıştır. Bu çalışmalarda, glikoz cevabında değişim olmadan *Oral Glikoz Tolerans Testi* eğrisinin altındaki insülin alanında aşırı kilolu ve obez erkek bireylerde anlamlı şekilde düşüş (-%8- -%19) gözlemlenmiştir. Davey ve ark.'ları (123) yüksek insülin direnci indeksi olan sedanter Avrupalı ve Güney Asyalı aşırı kilolu kadın ve erkeklerde 3 aylık egzersizin (3,5 saatlik aralıklı yürüyüş/jog, % 65-75 VO_{2maks}) insülin duyarlılığında yaklaşık % 40'luk artış sağladığını saptamıştır.

Sedanter, aşırı kilolu/obez bireylerin katıldığı diğer bir çalışmada (124), tüm egzersiz gruplarında [düşük hacim/orta şiddet (% 40-55 maksimal oksijen tüketimi{ VO_{2maks} }), düşük hacim/yüksek şiddet (% 65-80 VO_{2maks}) ve yüksek hacim/yüksek şiddet (% 65-80 VO_{2maks})] kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin duyarlılığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. İnsülin duyarlılık indeksindeki rölatif düzelme, düşük hacim/orta şiddet ve yüksek hacim/yüksek şiddet gruplarında, düşük hacim/yüksek şiddet grubundan daha fazla bulunmuştur. Diğer birçok çalışmada (125, 126), tek başına uzun dönem (12 ay) egzersiz ve egzersizle kombine edilen diyet denemelerinde artmış metabolik risk faktörlerine sahip olan aşırı kilolu orta yaşlı kadın ve erkeklerde lipoprotein-lipidler, kan basıncı ve insülin/glikoz cevaplarında eş zamanlı anlamlı etki gösterilmiştir. Egzersiz ve/veya diyetle bel çevre ölçümünün azalmış olması bile karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki yararlı etkinin önemli bir göstergesidir (96). Dengel ve ark.'ları (127) obez, sedanter, insülin direnci olan erkeklerde 6 aylık aerobik egzersiz ve diyet kısıtlamanın vücut ağırlığını (%9), kan basıncını oldukça düşürdüğünü ve glikoz metabolizmasını anlamlı şekilde geliştirdiğini, VO_{2maks} değerinde %16 artışa neden olduğunu gözlemlenmiştir. Ayrıca, araştırmacılar egzersiz ve diyetin istenilen düzeyde lipoprotein-düzey yanıtı oluşturduğunu rapor etmişlerdir.

Diğer yandan bazı epidemiyolojik çalışmalar şiddetli egzersizin metabolik risk faktörlerinin iyileşmesi, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalıklarının önlenmesinde orta düzeyde fiziksel aktivitelerden daha etkin olduğunu savunmaktadır (6, 73, 128). Planlanmamış günlük yaşam fiziksel aktivitelerinin sağlığa faydaları henüz iyi bilinmemektedir. Bazı randomize kontrollü çalışmalarda, orta-yüksek şiddette fiziksel aktivite içeren günlük yaşam aktivitelerinin, planlanmış aerobik egzersizler kadar kilo ve serum trigliserid seviyesi (129), kan basıncı düşüşü ve kardiorespiratuar kondisyon (130) sağladığı gösterilmiştir. Düşük şiddetteki planlanmamış günlük yaşam aktivitelerinin sağlığa yararı konusundaki bilimsel veriler ise kısıtlıdır. Ayakta durmak ve ev etrafında yürümek gibi hafif aktivitelerin, obezite ve Tip 2 DM gelişim risk düşüşü arasında (113) ve artmış düşük şiddette boş zaman aktivitesi ile Tip 2 DM gelişim risk düşüşü arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (69).

4.2. Direnç/kuvvet egzersizleri

Aerobik fiziksel aktivite ve antrenmanın, kişisel metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine ve metabolik sendroma etkileri ile ilgili çok fazla kanıt olmasına karşın direnç egzersizlerinin sağlığa etkisi ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Yaşlanma, iskelet kasının hem kas kitlesi hem de metabolik niteliğinin kaybına neden olmaktadır. Sarkopeni, yaşla birlikte kas kitle kaybı ve ilerleyen yaşlarda kas güçsüzlüğünün ana sebebidir ve sonuçta insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimi riskinin artmasına yol açar (131). Sarkopeni etiyolojisinde, motor sinir kaybı ve kas hücre apoptozu gibi çok faktör vardır ve sonuç olarak kas kitlesi ve lifi sayısı yaştan ilerlemesi ile beraber anlamlı olarak azalır (132).

Yaşla ilişkili bu değişikliklerin büyük çoğunluğu fiziksel aktivite seviyesindeki düşüş ve metabolik sendromun bazı komponentleri ile ilişkilidir ve direnç egzersizleri/kuvvet çalışmaları ile bu olumsuz gidiş önlenebilir (133-135). 5. dekadadan sonra kuvvet çalışmaları ile her yıl yaklaşık 0,46 kg'lık yaşa bağlı iskelet kas kaybının önlenebildiği, hatta 10. dekada kadar kasın hipertrofi kapasitesinin korunabileceği değişik araştırmacılar tarafından savunulmaktadır (134, 136, 137). Kas; insülin direnci, yağ asidi metabolizması ve istirahat metabolizma hızının önemli bir belirleyicisidir (138) ve kuvvet egzersizleri ile artmış kas kitlesinin, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili risk faktörlerinde iyileşme sağladığı düşünülmektedir (139). İskelet kası, glikoz ve trigliserid kullanımı için primer hedef organdır ve istirahat metabolik hızının önemli bir göstergesidir (8). Yaşla bağlı iskelet kas kaybının potansiyel sonuçları, kas gücü ve kuvveti azalması, istirahat metabolizma hızında azalma, lipid oksidasyonu kapasitesinde düşüş ve abdominal yağlanma artışıdır. Yaşlanma ile yağlanma artışı ile birlikte iskelet kasına insüline bağımlı glikoz girişi azalır (8). Kas kitlesini büyük oranda korumak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili obezite, dislipidemi ve Tip 2 DM gibi metabolik risk faktörlerinin önlenmesine ciddi katkıda bulunur (140). Yaştan ilerlemesi ile hem istirahat hem de fiziksel aktivitlerdeki kalori harcama miktarımız azalır (141). Azalan kalori harcama miktarı kilo almayı kolaylaştırır (142). Aerobik egzersizin direnç egzersizlerinden daha fazla enerji harcanımına sebep olduğu net olarak bilinmesine karşın düzenli direnç egzersizlerinin obez kişilerde kilo kaybında etkinliği gösterilmiştir (62). Çalışmaların sonuçları direnç egzersizlerinin yağ kitlesinde azalma ile birlikte yağsız vücut kitlesindeki (kas) artıştan dolayı vücut ağırlığında oldukça az ya da hiçbir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur (143-151). Bundan dolayı direnç egzersizlerinin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisi yağdan kas kitlesine doğru bir kayma olarak isimlendirilebilir. Direnç egzersizleri, kas protein döngüsünü artırmasının bir sonucu olarak en azından istirahat metabolizma hızını arttırmaktadır (8, 151-153).

Direnç egzersizleri, Ad libitum diyeti ya da kalori kısıtlaması olmaksızın, kilo kaybına neden olmaz, ancak abdominal yağ kitlesini azaltır, yağsız vücut ağırlığını ise artırır (148, 154-156). Kontrol grubu olmayan çalışmalarda direnç egzersizlerinin, normal kilolu genç kadınlarda (157), yaşlı erkeklerde (158), obez Latin ergenlerde (159), obez yetişkinlerde (160), hipertansif hastalarda (161) ve Tip 2 DM hastalarında (156, 162) insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Direnç egzersizlerinin sağlıklı yaşlı bireylerde ve kronik hastalıklı bireylerde kas kuvvetini ve *Bozulmuş Glikoz Toleranslı* veya Tip 2 DM li hastalarda insüline bağlı glikoz alımını geliştirdiği gözlemlenmiştir (163). Direnç egzersizleri sonucunda kas kitlesinde gözlemlenen artış sağlıklı (158,164) ve diyabetik (144, 165, 166) erkek ve kadınlarda glikoz ve insülin cevabını arttırabilir. Diyabetik veya insülin direnci olan kadın ve erkeklerde ise insülin duyarlılığını geliştirebilir (166-170).

Direnç egzersizleri glisemik kontrolü geliştirmekte en az aerobik dayanıklılık egzersizi kadar etkindir (8). Glisemik kontrole pozitif etkisinden ayrı olarak, metabolik sendromla ilişkili dislipidemi ve hipertansiyon gibi durumlara direnç egzersizlerinin teröpatik etkisi net değildir. Günümüzde, direnç egzersizlerinin lipoprotein-lipid profilini geliştirdiğine dair çok az kanıt vardır (143, 145, 171). Direnç egzersizinin dislipidemiye olan etkileri ise tutarsızdır (172). Birçok çalışmada (144, 146, 156, 173-175) direnç egzersizleri sonrası lipid profilinde gelişme gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda bu durum çalışma başlangıcında deneklerin lipid profilinin normal olmasına bağlı olabilir (151, 164, 176). Düşük egzersiz şiddetinin uygulandığı çalışmaların birinde (% 50 1RM, 1RM = tüm eklem hareket açıklığı boyunca bir kerede kaldırılabilen maksimal yük) HDL-K'da daha büyük bir gelişim gözlenirken (143), yüksek egzersiz şiddetinin uygulandığı çalışmalarda (%70-80 1RM) HDL-K seviyelerinde hiç gelişim gözlenmemiş hatta düşüş bile görülmüştür (144-146). Bir çalışmada (177), haftada 2 kez egzersize katılım haftada 3 kez egzersize katılımı karşılaştırıldığında 3 kez katılımı LDL ve Trigliseridin daha fazla etkilediği tespit edilmiştir. Direnç egzersizlerinin kan basıncını

etkinsini ise az olduğu ifade edilmiştir (178). Direnç egzersizlerinin orta ve yüksek düzeyde hipertansiyonu olan bireylerde istirahat kan basıncını düşürdüğüne dair genel bir kanı olsa da (179), hipertansif bireylerde hem izometrik (180, 181) hem de dinamik (143, 145) direnç egzersizlerinin istirahat sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğünü gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu durum iki meta analizle de ortaya konmuştur (178, 182). Yüksek hacimli egzersiz çalışmalarının (haftada her kas grubuna 9 set) (143, 144) istirahat sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine olan etkisi düşük hacimli çalışmalarla karşılaştırıldığında (haftada her kas grubuna 4-6 set) (145, 177) daha fazladır. Ayrıca direnç egzersizi sıklığındaki artış (haftada üç x haftada iki kez) ile istirahat sistolik ve diyastolik kan basıncında daha fazla düşüş gözlenir (143, 144, 177, 183). Dayanıklılık egzersizlerinin aksine kuvvet egzersizlerinin -en azından sağlıklı genç kişilerde- tek başına endotelial disfonksiyonları iyileştirmediği de gözlemlenmiştir (184). Diğer yandan kuvvet egzersizlerinin insülin duyarlılığını geliştirip ekstremita bazal kan akımı ve vasküler geçirgenliğini arttırdığı da gösterilmiştir (185). Metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine istenilen etkilerinin yanı sıra, direnç egzersizleri koroner kalp hastalığı, osteoporoz ve güçsüzlük gibi yaşlanma ile ilişkili durum ve hastalıklardan korunmak için de yararlıdır (73, 136, 186). Bazı bireylerde hastalıklar ve komplikasyonları aerobik egzersize katılımı sınırlayabilir. Dolayısı ile değişik gruplar (*US Surgeon General, the CDC, the ACSM ve the Public Health Agency of Canada*) dayanıklılık antrenman programına direnç egzersizlerinin eklenmesini önermektedir (60, 66, 67). Longitudinal bir çalışmada (187), yüksek seviyede kas gücü olan erkeklerin, daha az kas gücü olanlara göre metabolik sendroma daha az yatkın oldukları saptanmıştır. Başka bir çalışmada (188), 3233 erkek denek ortalama 6,7 yıl takip edilmiş ve daha fazla kas gücü olanların metabolik sendroma yatkınlıkları daha az bulunmuştur. Metabolik sendromun kas gücü ile ilişkisi kardiyorespiratuar kondisyon ile açıklanabilir. Direnç egzersizlerine katılım kas gücünün sağlanması ve metabolik sendromdan korunmak için faydalıdır denebilir. Bununla birlikte diyabetik olmayan metabolik sendromlu bireylerde dirençli egzersizin etkilerine ait randomize kontrollü çalışmalar hala sınırlıdır. Ancak Tip 2 DM'li bireylerde birkaç randomize kontrollü çalışma (144, 146) ile kuvvet antrenmanının vücut kompozisyonu, glisemik kontrol ve insülin duyarlılığına etkisi gösterilmiştir. Tip 2 DM'li yaşlı erkek ve kadınlarda, 4 aylık kuvvet egzersizi yağsız kitleyi 1,1 kg artırırken vücut kitlesinde anlamlı artış olmamıştır (144). Bu duruma klinik olarak HbA_{1c} değerinde % 1,1'lik iyileşme eşlik etmiştir. 36 yaşlı erkek ve kadında, 4 aylık kuvvet egzersizi diyet programına eklendiğinde toplam kilo kaybı etkilenmezken, yağsız vücut kitlesi diyet + kuvvet egzersizi grubunda hafifçe artarken, sadece diyet yapan grupta azalmıştır (146). Ayrıca diyet + kuvvet egzersiz grubunda HbA_{1c} değerinde %0,8 daha fazla düşüş tespit edilmiştir. HbA_{1c} değerindeki gelişmeler hem düşük şiddette (%50 1RM) (143, 189), hem orta şiddette (% 60–70 1RM'da) (144, 145) hem de yüksek şiddette (% 75–85 1RM) kuvvet egzersizinde (146, 183) gözlemlenmiştir. Glisemik kontroldeki gelişmeler, düşük hacimde (her hafta her kas grubuna dört set)(177), orta hacimde (her hafta her kas grubuna altı set) (145, 183) ve yüksek hacimde (her hafta her kas grubuna dokuz set) (143) direnç egzersizleriyle de ortaya çıkmıştır. Buna karşın toplam direnç egzersiz süresi ile HbA_{1c} değişiklikleri arasında zayıf bir pozitif ilişki gözlemlenmiştir. Egzersiz süresinin uzun olduğu (>10 hafta) çoğu çalışmada (143, 144, 177, 183) glisemik kontrol, kısa süreli (≤10 hafta) çalışmalardan (169, 174, 189) daha faydalı olduğu gösterilmiştir.

Metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski olan hastalarda direnç egzersizlerinin sıklığını karşılaştıran sistematik çalışmalarda, egzersiz sıklığı ile metabolik sendrom risk faktörlerindeki değişiklikler arasında belirgin bir bağlantı gözlemlenememiştir (190, 191). Dayanıklılık egzersizi ile birlikte kuvvet egzersizi yapan grupta insülin duyarlılığında sadece dayanıklılık egzersizi yapan gruptan ve kontrol grubundan daha fazla artış gözlemlenmiştir (156). Dayanıklılık egzersizi ile birlikte kuvvet egzersizi yapan grupta kilo ve abdominal obezite düşüşü kontrol grubundan oldukça fazladır. Çalışmalar, istasyon tarzı döngülü ya da çok tekrarlı egzersizlerin önemi vurgularken daha yeni randomize kontrollü çalışmalar, daha yüksek ağırlık ya da dirençte daha az tekrarlı egzersizleri önermektedir (192). Sonuç olarak çalışmaların bulguları ışığında kuvvet egzersizi tek başına ya da dayanıklılık egzersizi ile kombine şekilde metabolik sendromda etkindir denebilir. Ancak bunu destekleyen bilgiler hala sınırlıdır.

5. Sonuç

Randomize kontrollü çalışmalar, egzersizin metabolik sendromu ilişkili ya da metabolik sendroma yol açan metabolik ve kardiyovasküler çoğu risk faktörüne orta ya da yüksek düzeyde olumlu etki sağladığını göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, düzenli fiziksel aktivitelerin Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve erken ölümden koruduğu görüşünü destekler. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları ile düzenli fiziksel aktiviteleri içeren yaşam stili değişikliklerinin metabolik sendromdan korunma ve de tedavisinde, aşırı kilolu ve bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde Tip 2 DM'un önlenmesinde etkin olduğu güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. Aşırı kilolu/obez orta yaşlı ve yaşlı erkek bireylerde abdominal yağ, insülin hareketi ve glikoz toleransına egzersizin etkisi çoğu çalışmada gösterilmişken kadın bireyler için çalışma sonuçları kısıtlıdır. Uzun dönem egzersizle, aşırı kilolu/obez orta yaşlı ve yaşlı bireylerde klinik olarak anlamlı kilo kaybı olmaksızın dislipidemik profilin (HDL-K artımı ve trigliserid düşüşü ile) düzeldiği ispatlanmıştır.

Bilimsel çalışmalar orta şiddette fiziksel aktivitenin miktarını arttırma ve iyi kardiorespiratuar ve kas kondisyonu sağlamanın özellikle yüksek risk gruplarında metabolik sendrom yatkınlığını anlamlı ölçüde azaltılacağına işaret etmektedir. Metabolik anormalliklerde egzersizin etkinliği için uzun süreli (30-60 dakikalık), orta-yüksek şiddette (maksimal aerobik potansiyelin % 60'ı), aerobik dayanıklılık aktivitesi (haftada 3-5 gün) önerilebilir. Yürüyüş çoğu ülkede en yaygın fiziksel aktivitedir, sağlığa oldukça faydalıdır ve güvenlidir. Günlük en az 30 dk tempolu yürüyüş önerilebilir. Sağlığa daha fazla fayda amacıyla kontrendikasyon yoksa daha şiddetli fiziksel egzersiz ve/veya direnç egzersizleri de uygulanabilir.

Bazı çelişkili bulgular olsa da, anormal glikoz metabolizmalı hastalarda direnç egzersizlerinin HbA_{1c} seviyelerini anlamlı düzeyde düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca diyetsel kısıtlamadan bağımsız olarak, direnç egzersizlerinin toplam vücut yağı ve viseral yağ dokusunu azalttığına dair güçlü kanıtlar da vardır. Direnç egzersizlerinin istirahat sistolik kan basıncında anlamlı düşüş sağladığı ve lipoprotein-lipid profilini düzeltme eğilimi gösterdiği de ifade edilmiştir. Yaşla beraber yağlanma artışı ve kas kitle kaybı yaşlı kişilerde iskelet kasında insülin-bağı glikoz alımını ve trigliserid kullanımını azaltır. Dolayısı ile büyük kas kitlesini sürdürmek, kardiyovasküler hastalıkla ilişkili Tip 2 DM'den korunmaya yardım eder. Böylece, direnç egzersizleri metabolik sendrom major risk faktörlerinin azalmasına katkıda bulunur ve Tip 2 DM ve metabolik hastalıkların yönetiminde ve korunmada önerilmelidir.

Prospektif ve epidemiyolojik çalışmalar ile kadın ve erkeklerde, fiziksel aktiviteden bağımsız olarak, televizyon izlemek ve video oyunları oynamak gibi sedanter aktiviteler obezite (194) ve Tip 2 DM (194, 195) gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Televizyon izlemek, bilgisayar ve video oyunları oynamakla vakit geçirmenin çocuklarda obezite ile ilişkisi gösterilmiştir (135). Bu bulgular, sedanter davranışların metabolik sendrom gelişimine predispoze olacağına işaret etse de bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Tempolu yürüyüş, metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirip metabolik sendromdan koruyor gibi görülsede, daha şiddetli egzersiz, direnç egzersizleri ve yapılandırılmamış düşük şiddetli fiziksel aktivitenin göreceli faydaları hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Özel risk gruplarında ömür boyu metabolik sendrom ve komponentlerinden korunmak için gerekli fiziksel aktivite dozu ve şiddeti ne olmalıdır konusu da hala netlik kazanmamıştır. Öncelikle metabolik sendrom, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların genetik temeli iyi anlaşılmalı, genetik profil saptanarak, özellikle egzersize cevap verebilecek yüksek riskli bireyler tanımlanmalıdır. Egzersizin yararları iyi bilinse de orta şiddetli egzersiz programlarına uzun süreli uyum ile ilgili bilgiler yetersizdir. Metabolik sendroma odaklanan randomize kontrollü çalışmalar yakın gelecekte bu konularda daha fazla katkı sağlayacaktır. Günümüzdeki kanıtlar metabolik sendrom, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve tedavisinde fiziksel aktivite düzeyinin arttırılması ve yaşam stili değişikliklerinin yapılması ve devamlılığını önerilmektedir.

Tablo 1. Metabolik sendroma direnç egzersizlerinin etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar ve bulgular.

Katılımcı sayısı	Çalışma grupları	Egzersiz içeriği	Bulgular	Çalışma
18 T2D ♂ 9 DE, 9 K	DE X kontrol	3gün/hafta, 10 hafta 10 tekrar, 10–15 RM, 6 set	DE ile HbA _{1c} ↓, YVK ↑ Açlık glikoz ve insulin ↓	Baldi ve Snowling (174)
120 T2D 62 DE, 58 K	Kombine DE + ADE X kontrol	3 gün/hafta, 1 yıl DE: 6 tekrar, %40–60 1RM, 9 set ADE: %40–80 KH, 90 dk/hafta	DE + ADE ile HbA _{1c} ↓ BMI ↓, YVK ve HDL ↑ LDL, TG ↓	Balducci ve ark. (143)
31 T2D 16 DE, 15 K	DE X kontrol	2.6 gün/hafta, 2 yıl % 50–70 1RM, 6–9 set	Yağ kitlesi (YK) ↓	Brandon ve ark. (193)
62 T2D 31 DE, 31 K	DE X kontrol	3 gün/hafta, 16 hafta, 5 tekrar % 60–80 1RM, 9 set	DE ile HbA _{1c} , YK ↓ YVK ↑, SKB ↓	Castaneda ve ark. (144)
39 T2D 22 DE, 17 ADE	DE X ADE	3 gün/hafta, 16 hafta, DE: 8 tekrar, 10–15 RM, 3–6 set ADE: % 60VO ₂ maks, 45–90 dk/hafta	DE ile HbA _{1c} ve YK, YVK ↑, Açlık glikoz ve insulin ↓ HDL ↑, LDL ve TG ↓	Cauza ve ark. (145)
28 T2D ♀ 10 DE + ADE 9 ADE, 9 K	Kombine DE + ADE X ADE X kontrol	3 gün/hafta, 16 hafta DE: 5 tekrar, 12 RM, 6 set ADE: % 60–75% KH, 60 dk/hafta	DE +ADE HbA _{1c} değişiklik yok, glikoz kullanım hızı ↑, her iki grupta abdominal viseral ve subkutan doku ↓	Cuff ve ark. (156)
36 T2D 19 DE + DY 17 DY, K	Kombine DE + DY X sadece KK	3 gün/hafta, 6 ay DE: 9 tekrar % 75–85 1RM, 9 set	DE + KK ile HbA _{1c} ↓ Her iki grupta YK ↓	Dunstan ve ark. (146)
27 T2D 15 DE, 12 K	DE (İAğ) X kontrol	3 gün/hafta, 8 hafta DE: 10 tekrar, % 50–55 1RM, 6–9 set	DE ile HbA _{1c} değişmez 2. saat glikoz ve insulin ↓	Dunstan ve ark. (189)
22 BGT 8 DE, 7 ADE, 7 K	DE (İAğ) X ADE X Kontrol	DE:3 gün/hafta, 10 hafta, ADE: 6 ay DE:% 50–60% 1RM, 9 set ADE: %60 KH, 120–150 dk/hafta	DE ile YK değişmez Açlık glikoz ve insulin değişmez HDL ↑	Eriksson ve ark. (168)
38 T2D 18 DE, 20 K	DE (İAğ) X X Kontrol	DE: 2 gün/hafta, 5 ay, 8-10 tekrar 12-15 RM, 4 set	DE ile HbA _{1c} ↓, KOL, LDL, TG ↓	Honkola ve ark. (177)
17 T2D 9 DE, 8 K	DE X Kontrol	5 gün/hafta 4-6 hafta DE 9 tekrar % 50–60% 1RM;10 set	DE ile HbA _{1c} , YK, YVK değişiklik yok, glikoz kullanım hızı ↑	Ishii ve ark. (169)
49 T2D ♂ 24 DE + ADE 25 K	Kombine DE + ADE X Kontrol	2 gün/hafta, 1 yıl % 70-80 RM, 6 set ADE: % 65-75VO ₂ maks, 60 dk/hafta	DE ile HbA _{1c} ↓ DE +ADE ile SKB ↓	Loimaala ve ark. (183)
18 BGT 8 DE, 8 ADE, 10 K	DE X ADE X Kontrol	3 gün/hafta, 5 ay DE: 12-15 RM, 6 set ADE: %75-85 KH, 90 dk/hafta	DE ile YK ve YVK değişmez 2. saat glikoz ve insulin ↓	Smutok ve ark. (164)

T2D = Tip 2 DM, DE = direnç egzersizleri, ADE = aerobik dayanıklılık egzersizi, K = kontrol, DY = diyet, İAğ = istasyon ağırlık çalışması, RM =maksimum tekrar, HbA_{1c} = glikozillenmiş hemogloblin,YVK = yağsız vücut kitlesi, KH = kalp atım hızı rezervi, BMI = vücut kitle indeksi, SKB = sistolik kan basıncı , HDL = yüksek yoğunlukta lipoprotein, LDL = düşük yoğunlukta lipoprotein,TG = trigliserid, KOL = total kolesterol , VO₂max = maksimum oksijen tüketimi

Tablo 2. Metabolik sendromda tıbbi izlem çizelgesi (25, 105, 196).

1. Ziyaret	2. Ziyaret (6. hafta)	3. Ziyaret (12. hafta)	4. Ziyaret (18. hafta)	5. Ziyaret
• Kısa dönem (10 yıllık) KVVH riski değerlendirilmeli • LDL-K veya non-HDL-K tedavi hedefi belirlenmeli (TG<2,26 mmol/L) • Kan basıncı ölçülmeli • Beslenme ve fiziksel aktivite değerlendirilmeli • Psikolojik profil belirlenmeli	• LDL-K< 3,4 mmol /L • Bel çevresi • Kilo, BMI • Kan basıncı <130/85 mmHg • diyet ve egzersiz uyumu değerlendirilmeli	• LDL-K< 3,4 mmol /L • Bel çevresi • Kilo, BMI • Kan basıncı <130/85 mmHg • diyet ve egzersiz • takip çizelgesi değerlendirilmeli	• LDL-K< 3,4 mmol /L • Bel çevresi • Kilo, BMI • Kan basıncı >140/90 mmHg • diyet ve egzersiz takip çizelgesi değerlendirilmeli	İlk yıl 4-6 aylık takipler Uzun dönemde 6-12 aylık takipler devam etmeli
• Beslenme ve makul FA planı yapılmalı • Beslenme ve FA takip çizelgesi sağlanmalı • Diyetisyen konsültasyonu istenmeli • Metabolik sendrom bilgi formu verilmeli	Bel çevresi ve kiloda değişiklik yok, LDL-K veya non-HDL-K düşüş mevcut ise: • Diyet ve FA takviye edilmeli • Diyetisyen konsültasyonu istenmeli LDL-K veya non-HDL-K tedavi hedefinin üzerinde ise: • LDL-K düşürücü ilaç başlanmalı • Düşük doz aspirin başlanmalı • Doymuş yağ ve kolesterol alımı sıkı şekilde kısıtlanmalı • Bitkisel steroller eklenmeli Lif alımı artırılmalı	Bel çevresi ve kiloda değişiklik yok, LDL-K veya non-HDL-K düşüş mevcut ise: • Egzersiz uzmanı konsültasyonu istenmeli • Egzersizde EKG ve kondisyon değerlendirilmeli • Diyetisyen konsültasyonu istenmeli LDL-K veya non-HDL-K tedavi hedefinin üzerinde ise: • LDL-K düşürücü yeni ilaç eklenmeli • Düşük doz aspirin başlanmalı	LDL-K veya non-HDL-K tedavi hedefinin üzerinde ise: • Lipid düşürücü ilaç artırılmalı Kan basıncı hedefin üzerinde ise: • Antihipertansif tedavi başlanmalı	

KAYNAKLAR

1. Reaven, G.M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595–1607. 1988.
2. Liese, A.D., Mayer-Davis, E.J., and Haffner, S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol. Rev.* 20: 157–172. 1988
3. Laaksonen, D.E., Niskanen, L., Lakka, H.M., Lakka, T.A., and Uusitupa, M. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. *Ann. Med.* 36: 332–346. 2004.
4. Teran-Garcia, M., and Bouchard, C. Genetics of metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 32: 2007
5. Lakka, H.M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., ve ark. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288: 2709–2716. 2002.
6. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, ve ark. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* ; 25: 1612-8. 2002b
7. Ardern, C., and Janssen, I. Metabolic syndrome and its association with morbidity and mortality. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 32, 2007.
8. Siebert U, Schobersberger W, Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med.* 1;40(5):397-415. 2010.
9. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series, 894. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2000.
10. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* ; 83 Suppl. 1: S39-48, 2000
11. Reaven GM. Syndrome X: past, present, and future. In: Draznin B, Rizza R, editors. *Clinical research in diabetes and obesity*. Vol 2. Totowa (NJ): Humana Press Inc.: 357-82. 1997.
12. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* ; 44:121-31. 1993.
13. De Fronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharm* 20 Suppl. 11: S1-16, 1992
14. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for non-insulin dependent diabetes, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* ; 14: 173-94, 1991
15. Ferrannini E. The insulin resistance syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 1: 291-8, 1992
16. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, ve ark. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*; 54: 254-60. 1982.
17. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, ve ark. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*; 72: 1150-62. 1983.
18. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* ; 149: 1514-20 . 1989.
19. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* ; 18: 1-24, 1999.
20. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol*; 16: 779-89. 2000.
21. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* ; 105: 77S-82S, 1998.
22. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*; 37: 1053-9. 2001.
23. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med*; 250: 105-20, 2001
24. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: a report of a WHO consultation. Part 1. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization, 1999
25. NCEP ATP III. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* ; 285: 2486-97, 2001.
26. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* ; 366: 1059-62, 2005.
27. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risk in U.S. adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord*; 5: 331-42, 2007.
28. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*; 28: 364-76. 2002.
29. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, ve ark. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*; 34: 416-22 ,1991
30. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, ve ark.. Prevalence of the metabolic syndrome in drug treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* ; 245: 163-74. 1999.
31. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care*; 8 Suppl. 11: S283-92, 2002
32. Laaksonen, D.E., Lakka, H.M., Niskanen, L.K., Kaplan, G.A., Salonen, J.T., and Lakka, T.A. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 156: 1070–1077. 2002a.
33. McKeigue PM. Fetal effects on insulin resistance and glucose tolerance. In: Reaven G, Laws A, editors. *Contemporary endocrinology. Insulin resistance: the metabolic syndrome X*. Toto-Synwa (NJ): Humana Press Inc., 1999.
34. Martyn CN, Hales CN, Barker DJ, ve ark. Fetal growth and hyperinsulinemia in adult life. *Diabet Med*; 15: 688-94. 1998.
35. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, ve ark. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* ; 37: 150-4, 1994.
36. Phillips K, Barker DJ, Hales CN, ve ark. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia*; 36: 225-8, 1993
37. Davey Smith G, Hart C. Insulin resistance syndrome and childhood social conditions. *Lancet* ; 349: 284-5, 1997.
38. Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinonen-Kiukaanniemi SM, ve ark. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 23: 656-9. 1999.
39. Chen W, Bao W, Begum S, ve ark. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of Black and White subjects: the Bolalusa Heart Study. *Diabetes* ; 49: 1042-8, 2000.
40. Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, ve ark. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* ; 21: 1637-43, 1998.

41. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, ve ark. The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes*; 47: 699-713, 1998.
42. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, ve ark. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* ; 17: 961-7, 1994.
43. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, ve ark. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Ann Intern Med* ; 122: 481-6, 1995
44. Mayer-Davis J, Monaco JH, Hoen HM, ve ark. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr*; 65: 79-87 . 1997.
45. Tremblay A. Nutritional determinants of the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 19 Suppl. 1: S60-8. 1995.
46. Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, ve ark.. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmö Diet and Cancer Cohort. *Am J Epidemiol*; 154: 1150-9. 2001
47. Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* ; 83 Suppl. 1: S91-6, 2000
48. Wolever TMS. Dietary carbohydrates and insulin action in humans. *Br J Nutr* ; 83 Suppl. 1: S97-102. 2000.
49. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, ve ark. Cigarette smokers are relatively glucose intolerant, hyperinsulinemic and dyslipidemic. *Am J Cardiol*; 73: 904-5. 1994
50. Facchini F, Hollenbeck CB, Jeppesen J, ve ark. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* ; 339: 1128-30, 1992.
51. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, ve ark. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* ; 14: 1946-50, 1994
52. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, ve ark. Social inequality in coronary disease risk: central obesity and the metabolic syndrome: evidence from the Whitehall II Study. *Diabetologia* ; 40: 1341-9, 1997.
53. Rosmond R, Bjorntorp P. Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. *Obes Res*; 8: 445-50. 2000.
54. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, ve ark. Social relations and the metabolic syndrome in middle-aged Swedish women. *J Cardiovasc Risk* ; 6: 391-7 146. 1999.
55. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism*; 51: 1573-7. 2002.
56. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH, ve ark.. Anger, hostility, and visceral adipose tissue in healthy postmenopausal women. *Metabolism*; 48: 1146-51 148. 1999.
57. Keltikangas-Jarvinen L, Raikonen K, Hautanen A, ve ark. Vital exhaustion, anger expression, and pituitary and adrenocortical hormones: implications for the insulin resistance syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 16: 275-80. 1996.
58. Keltikangas-Jarvinen L, Ravaja N, Viikari J. Identifying Cloninger's temperament profiles as related to the early development of the metabolic cardiovascular syndrome in young men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 19: 1998-2006. 1996.
59. Laaksonen DE, Lakka HM, Lynch J, ve ark. Cardiorespiratory fitness and vigorous leisure-time physical activity modify the association of small size at birth with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*; 26: 2156-64. 2003.
60. US Department of Health and Human Services. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
61. Ivy, J.L. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med*. 24: 321-336, 1997
62. Rice B, Janssen I, Hudson R, ve ark. Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care*; 22: 684-91, 1999.
63. Ross, R., Dagnone, D., Jones, P.J., Smith, H., Paddags, A., Hudson, R., ve ark. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 133: 92-103. 2000a.
64. Haskell, W.L. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 12: 205-244. 1984
65. Arroll, B., and Beaglehole, R. Does physical activity lower blood pressure: a critical review of the clinical trials. *J. Clin. Epidemiol.* 45: 439-447, 1992.
66. Pate RR, Pratt M, Blair SN, ve ark. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 273: 402-407, 1995.
67. Public Health Agency of Canada. Canada's physical activity guide to healthy living. 2006.
68. Helmrigh, S.P., Ragland, D.R., Leung, R.W., and Paffenbarger, R.S., Jr. Physical activity and reduced occurrence of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 325: 147- 152, 1991.
69. Laaksonen, D.E., Lindstro'm, J., Lakka, T.A., Eriksson, J.G., Niskanen, L., Wikstro'm, K., ve ark. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 54: 158-165. 2005.
70. Lakka, T.A., Vena'la'inen, J.M., Rauramaa, R., Salonen, R., Tuomilehto, J., and Salonen, J.T. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 330: 1549-1554. 1994.
71. Manson, J.E., Hu, F.B., Rich-Edwards, J.W., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., ve ark . A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* 341: 650-658, 1999.
72. Sesso, H.D., Paffenbarger, R.S., Jr., and Lee, I.M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*, 102: 975-980. 2000.
73. Tanasescu, M., Leitzmann, M.F., Rimm, E.B., Willett, W.C., Stampfer, M.J., and Hu, F.B. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA*, 288: 1994-2000. 2002.
74. Katzmarzyk, P.T., and Craig, C.L. Independent effects of waist circumference and physical activity on all-cause mortality in Canadian women. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 31: 271-276. 2006.
75. Blair SN, Paffenbarger RS, Gibbons LW, ve ark. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* ; 262: 2395-401 , 1989.
76. Myers J, Prakash M, Froelicher V, ve ark. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*; 346: 793-801. 2002.

77. Hu, G., Eriksson, J., Barengo, N.C., Lakka, T.A., Valle, T., Nissinen, A. ve ark. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation*, 110: 666–673. 2004.
78. Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Lachin, J.M., Walker, E.A., ve ark. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346: 393–403. 2002.
79. Tuomilehto J, Lindstro m J, Eriksson JG, ve ark. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* ; 344 (18): 1343-50. 2001
80. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, ve ark. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*; 142: 611-19. 2005.
81. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, ve ark. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*; 35: 1703-9. 2003.
82. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, ve ark. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*; 35: 1279-86. 2003.
83. Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, ve ark. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care* ; 28: 895-901. 2005.
84. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, ve ark. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight and obese men. *JAMA* ; 282: 1547-53. 1999
85. Boule NG, Bouchard C, Tremblay A. Physical fitness and the metabolic syndrome in adults from the Quebec Family Study. *Can J Appl Physiol* ; 30: 140-56, 2005
86. Christou DD, Gentile CL, DeSouza CA, ve ark. Fatness is a better predictor of cardiovascular disease risk factor profiles than aerobic fitness in healthy men. *Circulation*; 111: 1904-14, 2005.
87. Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, ve ark. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome. *Am J Prev Med* ; 18: 9-18. 2005.
88. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med*; 164: 1092-107. 2004.
89. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, ve ark. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* ; 27: 83-8, 2004.
90. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, ve ark. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care*; 28: 391-7. 2005.
91. Hu G, Jousilahti B, Barengo NC, ve ark. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ; 28: 799-805, 2005
92. Sullivan PW, Morrao EH, Hill JO, ve ark. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002.
93. Thompson, P.D., Buchner, D., Pina, I.L., Balady, G.J., Williams, M.A., Marcus, B.H., ve ark. 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*, 107: 3109– 3116. 2003.
94. Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc* ;33(6 Suppl):S446-51; discussion S452-3, 2001.
95. Wilmore, J.H. Dose-response: variation with age, sex, and health status. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33: S622–S634, S640– S621. 2001.
96. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* ;32:76-88. 2007
97. Kullo, I.J., Hensrud, D.D., and Allison, T.G. Relation of low cardiorespiratory fitness to the metabolic syndrome in middle-aged men. *Am. J. Cardiol.* 90: 795–797. 2002.
98. Irwin, M.L., Yasui, Y., Ulrich, C.M., Bowen, D., Rudolph, R.E., Schwartz, R.S., ve ark. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289: 323–330. 2003
99. Rennie, K.L., McCarthy, N., Yazdgerdi, S., Marmot, M., and Brunner, E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int. J. Epidemiol.* 32: 600–606. 2003.
100. Franks, P.W., Ekelund, U., Brage, S., Wong, M.Y., and Wareham, N.J. Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness? *Diabetes Care*, 27: 1187–1193. 2004.
101. Ekelund, U., Brage, S., Franks, P.W., Hennings, S., Emms, S., and Wareham, N.J. Physical activity energy expenditure predicts progression toward the metabolic syndrome independently of aerobic fitness in middle-aged healthy Caucasians: the Medical Research Council Ely Study. *Diabetes Care*, 28: 1195–1200, 2005
102. Buemann B, Tremblay A. Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. *Sports Med* ; 21: 191-212, 1996.
103. Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* ; 40: 125-35, 1997
104. Despres J-P. Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. *Exerc Sport Sci Rev* ; 25: 271-300, 1997.
105. Bevis LC, Blackburn G. The obesity epidemic: prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Medscape* 2002 [online]. Available from URL: <http://www.medscape.com> [Accessed 2003 Oct 1]
106. Giles T. Reducing the risk of cardiovascular events through weight loss. *Medscape* [online]. Available from URL: <http://www.medscape.com> [Accessed 2003 Jan], 2002
107. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 21: 941-7. 1997.
108. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of intensive lifestyle Intervention (ILS) and metformin (MET) on the incidence of metabolic syndrome among the participants in the Diabetes Prevention Program. American Diabetes Association 63rd Scientific Session. Epidemiology: Predictors of Diabetes; Jun 16; New Orleans, abstract no. 250-OR, 2003
109. Eriksson, K.F., and Lindgarde, F. Prevention of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*, 34: 891–898. 1991.

110. Pan, X.R., Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, J.X., Yang, W.Y., An, Z.X., ve ark. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20: 537–544. 1997.
111. Paffenbarger, R.S., Jr., Hyde, R.T., Wing, A.L., and Hsieh, C.C. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N. Engl. J. Med.* 314. 1986.
112. Wannamethee, S.G., Shaper, A.G., and Walker, M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet*, 351: 1603–1608. 1998.
113. Hu, G., Qiao, Q., Silventoinen, K., Eriksson, J.G., Jousilahti, P., Lindstrom, J. ve ark. Occupational, commuting, and leisure- time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia*, 46: 322–329, 2003b.
114. Hu, G., Sarti, C., Jousilahti, P., Silventoinen, K., Barengo, N.C., and Tuomilehto, J. Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke*, 36: 1994–1999. 2005.
115. Hu, G., Jousilahti, P., Borodulin, K., Barengo, N.C., Lakka, T.A., Nissinen, A. ve ark. Occupational, commuting and leisuretime physical activity in relation to coronary heart disease among middle-aged Finnish men and women. *Atherosclerosis*, in press. 2006
116. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J* ; 25(24): 2204-11, 2004.
117. Ross, R., Freeman, J.A., and Janssen, I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 28: 165–170. 2000b
118. Ross, R., and Janssen, I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33: S521–S527discussion S528–529. 2001.
119. Jakicic, J.M., Marcus, B.H., Gallagher, K.L., Napolitano, M., and Lang, W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA*, 290: 1323–1330, 2003.
120. Irwin, M.L., Yasui, Y., Ulrich, C.M., Bowen, D., Rudolph, R.E., Schwartz, R.S., ve ark. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289: 323–330. 2003
121. Katzell LI, Bleeker ER, Colman EG, ve ark. Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary artery disease in healthy, obese, middle-aged and older men. *JAMA*; 274: 1915-21. 1995.
122. Dengel DR, Pratley RE, Hagberg JM, ve ark. Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men. *J Appl Physiol* ; 8: 318-25, 1996
123. Davey GJG, Roberts JD, Patel S, ve ark. Effects of exercise on insulin resistance in South Asians and Europeans. *J Exerc Physiol* [online]; 3 (2). 2000. Available from URL: <http://www.asep.org/JEPDavey.html> [Accessed 2004 Mar 23]
124. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, ve ark. The effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*; 96 (1): 101-6 , 2004
125. Torjesen PA, Birkeland KI, Anderssen SA, ve ark. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care*; 20: 26-31. 1997.
126. Anderssen SA, Holme I, Urdal P, ve ark. Associations between central obesity and indexes of hemostatic, carbohydrate and lipid metabolism: results of a 1-year intervention from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports*; 8: 977-86 109-15, 1998
127. Dengel DR, Galecki AT, Hagberg JM, ve ark. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens* ; 11: 1405-12, 1998
128. Coakley, E.H., Rimm, E.B., Colditz, G., Kawachi, I., and Willett, W. Predictors of weight change in men. Results from the Health Professionals Follow- up Study. *Int.J. Obes. Relat. Metap. Disord.* 22.89-96, 1998.
129. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC, Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA* ; 281: 335-40, 1999.
130. Dunn, A.L., Marcus, B.H., Kampert, J.B., Garcia, M.E., Kohl, H.W., 3rd, and Blair, S.N. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *JAMA*, 281: 327–334, 1999.
131. Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, ve ark. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM* ; 100: 707, 2007.
132. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of ageing atrophy? *NJ Neurol Sci*; 84: 275-94. 1988.
133. Evans, W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J. Nutr.* 127(Suppl. 5): 998S–1003S. 1997.
134. Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med* ; 30: 249-68. 2000.
135. Janssen, I., and Ross, R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J. Nutr. Health Aging*, 9: 408–419. 2005.
136. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* ; 34 (5): 329-48, 2004
137. Nelson ME, Fiatarone MA, Evans WJ, ve ark. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures: a randomized controlled trial. *JAMA*; 272: 1909-14. 1994.
138. Kelley, D.E. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J. Clin. Invest.* 115: 1699–1702. 2005.
139. Green, D.J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., and Taylor, R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.* 561: 1–25. 2004
140. Fiatarone Singh MA. Elderly patients and frailty. In: Graves JE, Franklin BA, editors. *Resistance training for health and rehabilitation*. Champaign (IL): Human Kinetics, 181-213, 2001
141. Westerterp KR. Daily physical activity and ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 3: 485-88. 2000.
142. Weinsier RL, Hunter GR, Desmond RE, ve ark. Free-living activity energy expenditure in women successful and unsuccessful in maintaining a normal body weight. *Am J Clin Nutr* ; 75: 499-504. 2002
143. Balducci S, Leonetti F, Fallucca F, ve ark. Is a long term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profile in type 2 diabetes? *Diabetes Care* ; 27: 841-2, 2004.
144. Castaneda C, Layne JE, Tucker KL, ve ark. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ; 25: 2335-41, 2002.
145. Cauza E, Strasser B, Haber P, ve ark. The relative benefits of endurance and strength training on metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes. *Arch Phys Med Rehab* ; 86: 1527-33, 2005.
146. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, ve ark. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ; 25: 1729-36, 2002.

147. Hunter GR, Wetzstein CJ, Fields DA, ve ark. Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *J Appl Physiol* ; 89: 977-84. 2000
148. Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, ve ark. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc*; 34: 1023-28, 2002
149. Schmitz KH, Jensen MD, Leon AS, ve ark. Strength training for obesity prevention in midlife women. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 27: 326-33. 2003.
150. Treuth MS, Ryan AS, Pratley RE, ve ark. Effects of strength training on total and regional body composition in older men. *J Appl Physiol*; 77: 614-20. 1994.
151. Treuth MS, Hunter GR, Kekes-Szabo T, ve ark. Reduction in intra-abdominal adipose tissue after strength training in older women. *J Appl Physiol*; 78: 1425-31. 1995a
152. Campbell WW, Crim MC, Young VR, ve ark. Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults. *Am J Clin Nutr* 1; 60: 167-75, 1994.
153. Prately R, Nicklas B, Rubin M, ve ark. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65-yr-old men. *J Appl Physiol*; 76: 133-7. 1994.
154. Garrow, J.S., and Summerbell, C.D. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 49: 1-10.1995
155. Treuth MS, Hunter GR, Weinsier RL, ve ark. Energy expenditure and substrate utilization in older women after strength training: 24 hour metabolic chamber. *J Appl Physiol*; 78: 2140-6. 1995b
156. Cuff DJ, Meneilly GS, Frohlich JJ, ve ark. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ; 26 (11): 2977-82, 2003
157. Dionne, I.J., Melancon, M.O., Brochu, M., Ades, P.A., and Poelh man,E.T. Age- related differences in metabolic adaptations following resistance training in women. *Exp. Gerontol.* 39: 133-138, 2004.
158. Miller JP, Ryan AS, Hurley BF, ve ark. Strength training increases insulin action in healthy 50-to 65-year-old men. *J Appl Physiol*; 77: 1122-7. 1994.
159. Shaibi, G.Q., Cruz, M.L., Ball, G.D., Weigensberg, M.J., Salem, G.J., Crespo, N.C., ve ark. Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight Latino adolescent males. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38: 1208-1215. 2006.
160. Polak, J., Moro, C., Klimcakova, E., Hejnova, J., Majercik, M., Viguerie, N., ve ark. Dynamic strength training improves insulin sensitivity and functional balance between adrenergic alpha 2A and beta pathways in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *Diabetologia*, 48: 2631-2640. 2005.
161. Reynolds, T.H., 4th, Supiano, M.A., and Dengel, D.R. Resistance training enhances insulin-mediated glucose disposal with minimal effect on the tumor necrosis factor-alpha system in older hypertensives. *Metabolism*, 53: 397-402. 2004.
162. Holten, M.K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J.F., and Dela, F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53: 294-305. 2004.
163. Dela F, Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem* ; 42: 75-88, 2006.
164. Smutok MA, Reece C, Goldberg AP, ve ark. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middleaged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism*; 42: 177-84. 1993.
165. Fenicchia LM, Kanaley JA, Ploutz-Snyder LL ve ark. Influence of resistance exercise training on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism*; 53 (3): 284-9, 2004
166. Ibanez J, IzquierdoM, Gorostiaga EM, ve ark. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ; 28 (3): 662-7, 2005.
167. Brooks N, Layne JE, Castaneda-Sceppa C, ve ark. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*; 4 (1): 19-27, 2007.
168. Eriksson J, Tuominen J, Tuomilehto J, ve ark. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* ; 30 (1): 37-41, 1998.
169. Ishii T, Yamakita T, Sato T, ve ark. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care*; 21 (8): 1353-5, 1998
170. Ryan AS, Hurley BF, Goldberg AP, ve ark. Insulin action after resistive training in insulin resistant older men and women. *J Am Geriatr Soc*; 49 (3): 247-53. 2001.
171. Fahlman MM, Boardley D, Flynn MG, ve ark. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 57 (2): B54-60, 2002.
172. Braith, R.W., and Stewart, K.J. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 113: 2642-2650, 2006 .
173. Maiorana A, Taylor R, Green D, ve ark. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* ; 56: 115-23, 2002
174. Baldi JC, Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. *Int J Sports Med* ; 24 (6): 419-23, 2003.
175. Elliott KJ, Sale C, Cable NT. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. *Br J Sports Med* ; 36 (5): 340-4, 2002
176. Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, ve ark. Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Prev Cardiol* ; 6: 197-203 .2003.
177. Honkola A, Forsen T, Eriksson J, ve ark. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 1997; 34 (4): 245-8, 1997
178. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* ; 23: 251-9, 2005
179. Whelton SP, Chin A, Xin X, ve ark. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* ; 136: 493-503. 2002.
180. Peters PG, Alessio HM, Hagerman AE, ve ark. Short-term isometric exercises reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: possible role of reactive oxygen species. *Int J Cardiol* ; 110 (2): 199-205. 2006.
181. Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, ve ark. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc*; 35 (2): 251-6. 2003.

182. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*; 35: 838-43. 2000.
183. Loimaala A, Huikuri HV, Vuori I, ve ark. Exercise training improves baroreflex in type 2 diabetes. *Diabetes* ; 52 (7): 1837-42. 2003.
184. Rakobowchuk, M., McGowan, C.L., de Groot, P.C., Hartman, J.W., Phillips, S.M., and MacDonald, M.J. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *J. Appl. Physiol.* 98: 2185–2190. 2005.
185. Anton MM, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. *J Appl Physiol.*;101(5):1351-5, 2006.
186. Kannus, P., Uusi-Rasi, K., Palvanen, M., and Parkkari, J. Non-pharmacological means to prevent fractures among older adults. *Ann. Med.* 37: 303–310. 2005
187. Jurca, R., Lamonte, M.J., Church, T.S., Earnest, C.P., Fitzgerald, S.J., Barlow, C.E., ve ark. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36: 1301–1307. 2004.
188. Jurca, R., Lamonte, M.J., Barlow, C.E., Kampert, J.B., Church, T.S., and Blair, S.N. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37: 1849–1855. 2005
189. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, ve ark. Effects of a shortterm circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* ; 40 (1): 53-61,1998
190. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, ve ark. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology*; 30: 1-19. 2008.
191. Treserras MA, Balady GJ. Resistance training in the treatment of diabetes and obesity. *J Cardiopulm Rehabil Prev*; 29: 67-75. 2009.
192. Willey, K.A., and Singh, M.A. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes Care*, 26: 1580–1588. 2003.
193. Brandon LJ, Gaasch DA, Boyette LW, ve ark. Effects of long-term resistive training on mobility and strength in older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 58 (8): 740-5 , 2003
194. Hu, F.B., Li, T.Y., Colditz, G.A., Willett, W.C., and Manson, J.E. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*, 289: 1785–1791. 2003a
195. Hu, F.B., Leitzmann, M.F., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., and Rimm, E.B. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch. Intern. Med.* 161: 1542–1548. 2001
196. Carroll S, Dudfield M , What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med*;34(6):371-418.2004

Obezite ve Egzersiz

Dr. Ufuk Şekir

1. Giriş

Obezite, vücuttaki yağ miktarının aşırı düzeyde birikim göstermesidir ve kalp hastalığı, diyabet, kanser, hiperlipidemi, hipertansiyon, inme, osteoartrit, hiperinsülinemi gibi birçok kronik hastalık veya sağlık sorunlarıyla yakın ilişkilidir (1-4). Bu önemli halk sağlığı sorununu önlemek ve tedavi etmek için değişik stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Her ne kadar etiyojisi konusunda farklı görüşler öne sürülmüş olsa da, obezitenin enerji alımı ile tüketimi arasındaki kronik dengesizlikten kaynaklandığı kabul edilmektedir (5). Bundan dolayıdır ki aşırı kalori alımı ve inaktivite obezite görülme sıklığındaki artışın altında yatan öncelikli nedenlerdir (6). Amerikan toplumunda 2002 yılı temel alındığında önceki 10 yıllık dönemde toplam kalori alımında önemli oranda artış olmadığı, buna karşılık fiziksel aktivite düzeyinde belirgin bir azalmanın olduğu rapor edilmiştir (7). Dolayısı ile Amerikan toplumunda bahsedilen 10 yıllık dönemdeki obezite oranlarında görülen artışın ağırlıklı olarak günlük enerji tüketimindeki azalmadan kaynaklandığı ifade edilmiştir (7). Bu da göstermektedir ki, fiziksel aktivite düzeyindeki yetersizlik (inaktivite) son yıllarda obez kişi sayısında gözlemlenen artışın en önemli nedenidir.

Bu derlemede, aşırı kilolu bireylerde (obezlerde) kilo verme ve/veya yeniden kilo alımını önlemek için egzersizin etkili bir tedavi seçeneği olup olmadığı literatür bilgileri ışığında tartışılmaktadır.

2. Kilo vermede egzersizin etkisi

Vücut ağırlığı kontrolü ile mücadelede kilit rol enerji dengesidir. Enerji alımının enerji tüketimini aştığı durumlarda kilo alımı söz konusu iken tersi bir durumda vücut ağırlığında azalma gözlemlenecektir. Bu süreçte egzersizin öncelikli rolü enerji tüketimini artırmaktır. Egzersizle harcanan kalori yerine konmadığı sürece egzersizle vücut ağırlığında azalmanın olması kaçınılmazdır. Enerji tüketiminin 3 unsuru olduğu bilinmektedir; a) bazal metabolizma, b) besinlerin termik etkisi ve c) fiziksel veya günlük aktiviteler sonucu olan enerji tüketimidir. Bazal metabolizma ve besinlerin termik etkisi nispeten sabit ve günlük enerji tüketiminin sırasıyla %60-70 ve %10-15' ini oluşturmaktadır (8). Buna karşılık fiziksel aktiviteye bağlı enerji tüketimi aktivite düzeyindeki farklılıklardan dolayı kişiler arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Dolayısı ile eğer enerji tüketimini arttırmak ve vücut ağırlığını kontrol etmek amaçlanıyorsa yapılması gereken yegâne işlem fiziksel olarak aktif olmaktır denilebilir. Kilo verme tedavilerinde enerji dengesini negatife çevirmek için kullanılabilecek yöntemlerden biri de egzersizle veya değişik fiziksel aktivitelerle enerji tüketimini artırmaktır. Bu anlamda egzersiz veya egzersiz ile birlikte diyet uygulamalarının kilo verme üzerine olan etkinlikleri önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır.

3. Kilo vermede diyetle egzersiz uygulamalarının etkinliği

Obezite ile mücadele veya tedavide diyet yapmadan sadece fiziksel aktivite düzeyinin artırılması çok sık kullanılan veya tercih edilen bir yöntem değildir. Buna rağmen herhangi bir diyet kısıtlaması yapılmadan sadece fiziksel aktivitenin kilo verme üzerine olan etkilerini inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur (9-21, Tablo 1). Bu çalışmalarda diyet yapılmaksızın egzersiz uygulaması sonrası verilen kilonun miktarı incelendiğinde kayda değer sonuçların alındığı gözlenmektedir. Singapurlu askerler üzerinde yapılan 5 ay süreli temel askeri eğitiminin vücut ağırlığında ortalama 12.5 kg, yağ miktarında ise 11.9 kg azalma ile ilgili bulguları egzersizin tek başına etkisini göstermek açısından dikkat çekicidir (10).

Bu çalışmada askerler haftada 5 gün, toplam 29 saat (%56'sı yoğun şiddette) fiziksel (silahlı-silahsız) antrenman yapmışlardır. Hadjiolova ve arkadaşları (11) ise obez kadınlarda 45 gün süre ile her gün günde yaklaşık 10 saat süreli yapılan ve tahmini enerji tüketimi 3.600-3.700 kkal/gün olan fiziksel aktiviteler (değişik egzersizler, jimnastik ve gezi aktiviteleri) ile vücut ağırlığında 45 gün sonra ortalama 12.4 kg (1.8 kg/hafta) ve yağ miktarında da 11 kg azalma tespit etmişlerdir. Bahsedilen bu çalışmalar uygulanan egzersiz miktarı açısından değerlendirildiğinde obez hastalarda uygulanabilirlik anlamında gerçekçi görülmemektedir.

Fiziksel aktivitenin vücut kompozisyonu üzerine değişimlerini inceleyen rastgele kontrollü araştırmaların meta-analiz sonuçları incelendiğinde haftada 2-5 gün, günde ortalama 40 dakika yürüme veya koşu sonucunda vücut ağırlığında haftada yaklaşık 0.1 kg azalma olabileceği anlaşılmaktadır (12, 13). Araştırmacılar diyet kısıtlaması yapmadan tek başına aerobik egzersiz (düşük şiddetli yürüyüş veya koşu) ile vücut ağırlığında düşük-orta düzeyde azalma elde edileceğini ifade etmişlerdir (12, 13).

Bu konuda yapılan derlemeler incelendiğinde (14, 15) egzersiz (diyet verilmeden) yapan ve yapmayan kontrol grupları karşılaştırıldığında kısa süreli egzersiz uygulamalarında (< 26 hafta) ortalama kilo azalmasının egzersiz yapan ve yapmayanlarda sırası ile 0.24 kg/hafta ve 0.05 kg/hafta düzeyinde olduğu görülmektedir. Uzun süreli egzersiz uygulamalarında (>26 hafta) ise egzersiz yapanlarda vücut ağırlığında haftada 0.03 kg azalmaya karşın egzersiz yapmayan kontrol grubundakilerde haftada 0.01 kg kilo artışı olduğu rapor edilmiştir (14, 15). Dolayısı ile diyetsiz egzersiz uygulamalarında süre artımının kilo vermeye bir etkisi olmadığı söylenebilir. Egzersiz yapmayan kontrol grubu ile egzersiz gruplarını (~60-180 dakika/hafta) karşılaştıran 16 adet araştırmanın (16) sonuçları incelendiğinde 4-16 aylık çalışma dönemini takiben egzersiz gruplarında kilo azalmasının 0.1-5.2 kg arasında olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmalarda katılımcıların günlük beslenme takipleri iyi yapılmadığından vücut ağırlığında gözlemlenen orta düzeydeki azalmaları yorumlamak güçtür. Çünkü beslenme takiplerinin daha titiz yapıldığı egzersiz çalışmalarında vücut ağırlığında daha ciddi düşüşler tespit edilmiştir (17-19). Bouchard ve arkadaşları (17) günlük kalori alımını sabit tuttukları ve günde iki kez maksimal oksijen kullanımının (VO_{2maks}) %55'i şiddetinde, haftada 6 gün olmak üzere 100 gün yaptırdıkları egzersiz programını takiben deneklerin vücut ağırlığında ortalama 8 kg azalma elde etmişlerdir. Benzer bir çalışmada Ross ve arkadaşları erkek (18) ve kadınlarda (19) enerji dengesini etkileyebilecek egzersiz dışı faktörler kontrol altına alındığında tek başına egzersizin vücut ağırlığında önemli oranda azalma yapabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar (18) enerji alımı sabit tutulduğunda, sadece egzersiz ile oluşturulan (erkeklerde 700 kkal/gün, kadınlarda 500 kkal/gün düzeyindeki) enerji açığının 3 ay sonunda vücut ağırlığında erkeklerde ortalama 7.6 kg (%8), kadınlarda ise ortalama 5.9 kg (%6.5) azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Donnelly ve arkadaşları (9, 20) aşırı kilolu ya da obez erkek ve kadınlarda 16 ay süresince haftada 5 gün ve günde de 45 dakika olacak şekilde orta şiddette dayanıklılık egzersizinin (yürüme ve/veya bisiklet) kilo ve yağ değişimi üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında erkekler yapılan bu egzersize bağlı günlük 660 kkal, kadınlar ise 440 kkal ek enerji tüketmişlerdir. 16 aylık bu programı takiben egzersiz yapan erkeklerde kontrol grubuna göre vücut ağırlığında (5.2 ± 4.7 kg) ve yağ kitlesinde (4.9 ± 4.4 kg) anlamlı azalmalar sağlanmıştır. Bu çalışmada egzersiz yapmayan kontrol grubundaki kadınların vücut ağırlığı (2.9 ± 5.5 kg) ve yağ kitlesinde (2.1 ± 4.8 kg) anlamlı artışlar gözlemlenirken egzersiz grubundaki kadınlar, 16 ayın sonunda bu programla ancak sahip oldukları vücut ağırlığını 0.6 ± 3.8 kg'lık ufak bir artış ile koruyabilme şansına sahip olabilmişlerdir. Irwin ve arkadaşları (21) ise günlük enerji alımlarını kontrol altında tutmak kaydı ile menopoz sonrası aşırı kilo alan obez kadınlara 12 ay, haftada 5 gün ve günde 45 dakika orta şiddette aerobik egzersiz (yürüme ve/veya bisiklet) yaptırmışlardır. 12 ayın sonunda egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırdığında egzersiz grubundaki kadınlarda vücut ağırlığında ortalama 1.4 kg, yağ miktarında ise 1.3 kg'lık bir azalma olmuş ve araştırmacılar yağ kitlesindeki azalmanın egzersiz süresi ile ilişkili olduğu ifade etmişlerdir. Araştırmacılar haftalık aktivite düzeyine göre değerlendirme yaptıklarında ise haftada 195 dakikadan daha fazla aktif olanlarda %4.2, 136 ile 195

dakika arasında aktif olanlarda %2.4 ve 135 dakikadan az aktif olanlarda ise %0.6 oranında düşüş tespit etmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda diyetsiz sadece egzersiz ile vücut ağırlığında orta, yağ miktarında ise orta-yüksek düzeyde kayıpların elde edileceği anlaşılmaktadır. Dolayısı ile ciddi kilo azalması hedeflenen bireylerde sadece egzersiz ile hedefe ulaşmanın güç olduğu, egzersizle birlikte diyetle (enerji kısıtlamasına) gereksinim olduğu söylenebilir.

Tablo 1. Diyet olmadan sadece egzersiz uygulamalarının etkinliği

Çalışma	Denekler	Egzersiz	Süre	Sonuçlar
Sum (10)	42 obez asker	Temel askeri eğitim (aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri)	5 ay	Vücut ağırlığı= -12.5 kg Yağ= -11.9 kg
Hadjiolova (11)	Obez kadınlar	Her gün, günde 10 saat fiziksel aktivite (değişik egzersiz, jimnastik, gezi)	45 gün	Vücut ağırlığı= -12.4 kg Yağ= -11.0 kg
Catenacci (2007)	16 çalışmaya ait derleme	Haftada 60-180 dakika fiziksel aktivite	4-16 ay	Vücut ağırlığı= (-0.1) – (-5.2) kg
Bouchard (17)	5 erkek	Haftada 6 gün, günde 2 kez bisiklet egzersizi (%55 VO_{2max})	100 gün	Vücut ağırlığı= -8.0 kg
Ross (18)	52 obez erkek	Aerobik egzersiz (700 kkal/gün tüketim)	3 ay	Vücut ağırlığı= -7.6 kg
Ross (19)	54 obez kadın	Aerobik egzersiz (500 kkal/gün tüketim)	3 ay	Vücut ağırlığı= -5.9 kg
Donnelly (20)	74 obez erkek ve kadın	Yürüme ve/veya bisiklet (haftada 5 gün, günde 45 dakika)	16 ay	Erkeklerde; Vücut ağırlığı= -5.2 kg, Yağ= -4.9 kg Kadınlarda kilo alımı engellenmiş
Irwin (21)	173 kilolu kadın	Yürüme ve/veya bisiklet (haftada 5 gün, günde 45 dakika)	12 ay	Vücut ağırlığı= -1.4 kg, Yağ= -1.3 kg

4. Kilo vermede egzersizle birlikte diyet uygulamalarının etkinliği

Kilo verdirmeye yönelik yürütülen programların en önemli amacı negatif bir enerji dengesi oluşturmaktır. Dolayısı ile fiziksel aktivitelerle enerji harcamasının artırılmasının yanı sıra yapılacak diyet ile günlük kalori alımının azaltılması negatif enerji dengesi oluşturulması açısından önemlidir. Van Loan ve arkadaşları (22) egzersiz ile birlikte diyet yapanlarda 3 ay sonrasında sadece egzersiz yapanlara göre vücut ağırlığında 3 kat (12.8 kg a karşı 4.3 kg) daha fazla azalma saptamışlardır. Bu çalışmada her iki gruba 12 hafta, haftada 6 gün, maksimal oksijen tüketiminin (VO_{2maks}) %65-85'i şiddetinde, 31-49 dakika yürüyüş yaptırılırken, diyet + egzersiz grubundakilerde ek olarak enerji alımları 15-17 kkal/kg/gün sınırlandırılmıştır. Keim ve arkadaşları (23) da 15-16 kkal/kg/gün enerji alım kısıtlaması yapılan grupta 12 hafta, haftada 6 gün, orta şiddette yürüme yapıldığında (-13.1±0.7 kg) diyet yapmayıp sadece egzersiz

yapanlara (-5.6 ± 0.6 kg) göre daha fazla kilo verildiğini tespit etmişlerdir. Kısa dönemli kilo verme programlarında (<6 ay) sadece diyet veya sadece egzersiz ile karşılaştırıldığında diyet + egzersizin kilo vermede daha büyük etkiye sahip olduğu gözlenmektedir. Hagan ve arkadaşlarının (24) 12 hafta süreli diyet + egzersiz, sadece diyet ve sadece egzersiz yapan gruplarda vücut ağırlığında sırası ile erkeklerde %11.4, %8.4 ve %0.3, kadınlarda ise benzer şekilde sırası ile %7.5, %5.5 ve %0.6'lık azalma yönündeki bulguları bu gözlemi destekler niteliktedir.

Miller ve arkadaşları (25) 1969 ile 1994 yılları arasında yayınlanan 493 çalışmanın (rastgele kontrollü ve kontrol grubu olmayan çalışmalar) meta-analizinde, çalışmaları diyet (224 çalışma), aerobik egzersiz (76 çalışma) ve diyet + aerobik egzersiz (119 çalışma) olarak 3 gruba ayırıp kilo verme üzerine etkileri açısından karşılaştırmıştır. Diyet yapanlarda gözlemlenen ortalama 10.7 kg kilo verme değeri ile diyet + egzersiz yapanlarda tespit edilen ortalama 11 kg kilo verme değeri arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu değerler sadece egzersiz yapan grupta elde edilen 2.9 kg kilo verme değeri ile karşılaştırıldığında ise anlamlı yüksektir. 13 rastgele kontrollü çalışmanın değerlendirildiği diğer bir meta analiz (14) sonuçları da diyet ile diyet + egzersiz uygulamasının kilo verme anlamında anlamlı bir farklılık göstermediğine işaret etmektedir. Menopoz öncesi 38 kadında sadece diyet (enerji alımlarında günlük 1000 kkal azalma yapılan) ve diyet ile birlikte egzersizin (haftada 5 gün, günde 15-60 dakika yürüme/bisiklet) etkisini inceleyen Janssen ve arkadaşları (26) 16 hafta süren çalışmalarında kilo verme anlamında egzersiz ilavesinin (-11.1 ± 4.4 kg) sadece diyet uygulamasına (-10.0 ± 3.9 kg) göre bir üstünlüğünün olmadığını rapor etmişlerdir. Buna karşın aşırı kilolu ve obez deneği kapsayan 6 randomize kontrollü çalışmayı inceleyen Curioni ve Lourenco (27) 10-52 haftalık programlar sonucunda diyetle ilave olarak egzersiz yapanlarda sadece diyet yapanlara göre %20 oranında (13 kg karşın 9.9 kg) daha fazla kilo azalması olduğunu ifade etmişlerdir. Fragala ve arkadaşlarının (28) diyet (-500 kkal/gün) + egzersiz (8 hafta, haftada 4-5 gün, günde 30-60 dakika, maksimal kalp atım sayısının %60-90'ında, yürüme/koşu/bisiklet) grubunda tespit ettikleri vücut ağırlığındaki 9.2 kg, yağ yüzdesindeki %7.3'lük düşüşe karşın sadece egzersiz yapan grupta gözlemledikleri vücut ağırlığında 4.2 kg, yağ yüzdesinde ise %3.7 düşüş Curioni ve Lourenco'nun bulgularını destekler niteliktedir. 17 çalışmayı inceleyen Catenacci ve arkadaşları (16), çalışmalarda besin kısıtlamasına egzersiz ilave eden araştırmacıların çoğunun 4-12 haftalık tedavi süresini takiben sadece diyet yapanlardan daha etkili kilo verdirdiklerini rapor etmişlerdir. Ayrıca enerji kısıtlamasına egzersiz tedavisi ilave etmenin kilo kaybına 1 ay için yaklaşık 1.5 kg'lık bir ek getiri sağlayacağı yorumunu yapmışlardır.

Tablo 2. Diyet ile birlikte egzersiz uygulamalarının etkinliği

Çalışma	Denekler	Egzersiz/Diyet	Süre	Sonuçlar (vücut ağırlık değişimi)
Van Loan (22)	10 obez ♀	Egzersiz: Yürüme (haftada 6 gün, günde 31-49 dakika, %65-85 VO _{2maks}) Diyet: enerji alımı 15-17 kkal/kg/gün	3 ay	Egzersiz=-4.3 kg Diyet+Egzersiz= -12.8 kg
Keim (23)	10 obez ♀	Egzersiz: Yürüme (haftada 6 gün, orta şiddette) Diyet: enerji alımı 15-16 kkal/kg/gün	3 ay	Egzersiz= -5.6 kg Diyet+Egzersiz= -13.1 kg
Hagan (24)	48 obez ♂ 48 obez ♀	Egzersiz: Yürüme/koşu (haftada 5 gün, günde 30 dakika) Diyet: enerji alımı 1200 kkal/gün	3 ay	Diyet+Egzersiz= ♂= -%11.4 ♀= -%7.5 Diyet= ♂= -%8.4 ♀= -%5.5 Egzersiz= ♂= -%0.3 ♀= -%0.6
Miller (25)	493 çalışmaya ait meta-analiz	-	15 hafta	Diyet+Egzersiz= -11.0 kg Diyet= -10.7 kg Egzersiz= -2.9 kg
Janssen (26)	38 menapoz öncesi obez ♀	Egzersiz: Yürüme/bisiklet (haftada 5 gün, günde 15-60 dakika) Diyet: enerji alımında 1000 kkal/gün kısıtlama	16 hafta	Diyet+Egzersiz= -11.1 kg Diyet= -10.0 kg
Curioni (27)	6 randomize kontrollü çalışmaya ait sistematik derleme	-	10-52 hafta	Diyet+Egzersiz= -13.0 kg Diyet= -9.9 kg
Fragala (28)	22 obez ♀	Egzersiz: Yürüme/koşu/bisiklet (haftada 4-5 gün, günde 30-60 dakika, %60-90 KAS _{maks}) Diyet: enerji alımında 500 kkal/gün kısıtlama	8 hafta	Diyet+Egzersiz= -9.2 kg Egzersiz= -4.2 kg Yağ yüzdesi: Diyet+Egzersiz= -%7.3 Egzersiz= -%3.7

KAS = Kalp atım sayısı

5. Egzersiz ve diyetin vücut kompozisyonu ve bazal metabolizma üzerine olan etkisi

Çok sayıda araştırma vücut kompozisyonundaki değişim açısından düşük kalorili diyetle egzersiz ilavesinin rolü üzerine odaklanmıştır. Bu doğrultuda Frey ve Hewitt (29) çalışmalarında aşırı kilolu erkek hastalara 1 yıl süresince enerji kısıtlaması olmaksızın, yürüme/koşu programı uygulamıştır. Bu çalışmada sadece diyet yapanlarda vücut ağırlığında ve yağ miktarında egzersiz yapanlara göre daha fazla azalma olmasına karşın yağsız vücut kitlesinde 1.2 kg ve bazal metabolizma hızında günlük 149 kkal azalma gözlemlenmiştir. Üç ay süreli diğer bir çalışmada (30) ise bazal metabolizma hızı, düşük kalorili bir diyet sonrası 247 kkal azalırken, haftada 3-5 gün koşu egzersizleri sonrası 202 kkal artış göstermiştir. Bu çalışmada her iki grup eş zamanlı değerlendirildiğinde bazal metabolizma hızındaki değişimlerin yağsız vücut kitlesindeki değişimler ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Obez kadın deneklerin çok düşük kalorili diyet ve diyet + egzersiz olmak üzere 2 grupta değerlendirildiği bir çalışmada (31) yağ kitlesi egzersiz grubunda daha fazla azalırken, bazal metabolizma hızı ve yağsız vücut kitlesindeki düşüşler gruplar arasında benzer kalmıştır. Obez erkekler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada (32) ise diyet + egzersiz ve diyet grubu olarak değerlendiren her iki gruptaki hastalarda 16 haftanın sonunda vücut ağırlığında (yaklaşık 12 kg) ve yağ dokusunda (yaklaşık 10 kg) benzer azalmalar tespit edilmiştir. Kas kitlesi açısından 2 grup değerlendirildiğinde ise diyet yapanlarda kas kitlesinde yaklaşık 2.5 kg düşüşe karşın egzersiz + diyet grubunda kas kitlesinin korunduğu gözlemlenmiştir. 12 hafta süreli diğer bir çalışmada aşırı kilolu menopoz sonrası kadınlarda enerji kısıtlanmalı bir diyet programına (1000 kkal/gün) egzersiz tedavisi ilave edildiğinde sadece diyet yapanlara göre vücut yağ kitlesinde daha fazla düşüş (9.6 kg karşın 7.8 kg) ve yağsız vücut kitlesinde ise koruyucu bir etki gözlemlenmiştir (33).

Araştırmalar incelendiğinde egzersiz ile oluşturulan vücut ağırlığındaki azalma ve vücut kompozisyonundaki değişimin araştırmaların çoğunda beklenenden daha az olduğu anlaşılmaktadır. Egzersizin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisinde gözlemlenen yetersizliğin nedeni sıklıkla egzersiz reçetesinin (egzersizin şiddeti, sıklığı ve süresi) yetersizliği ile ilişkilidir. Her ne kadar enerji alımı kısıtlanarak ya da enerji tüketimi artırılarak benzer oranda enerji açığı oluşturulduğunda vücut ağırlığında benzer değişimlerin sağlanabileceği araştırmacılar tarafından ortaya konmuş olsa da (18), bunu sağlamak için gerekli olan egzersiz miktarına çoğu kişinin ulaşması zordur. Örneğin enerji alımının günde 500-1000 kkal kadar azaltılması önerisi dikkate alındığında (34), beraberinde de enerji tüketimi sabit tutulduğunda, teorik olarak vücut ağırlığında haftada 0.45-0.90 kg azalma olacaktır. 90 kg ağırlığında bir kişinin 500-1000 kkal/gün miktarında enerji tüketimine veya vücut ağırlığında haftada 0.45-0.90 kg azalmaya yol açabilmesi için ise günde 80-165 dakika, hızlı/tempolu bir yürüyüş (4 MET, 1 MET = 3.5 ml/kg oksijen kullanılan egzersiz şiddeti) yapması gerekmektedir. Çoğu kişi için bu seviyedeki fiziksel bir aktiviteyi her gün yürütebilmek çok pratik olmayabilir. Bundan dolayı vücut ağırlığında haftada 0.45 ile 0.90 kg azalma hedefini yakalamak için gerekli olan 500-1000 kkal/gün enerji açığını, gerekli olan egzersiz süresini bir miktar kısaltıp beraberinde orta düzeyde enerji kısıtlamasını programa ilave ederek sağlamak en pratik ve de uygulanabilir yaklaşım olacaktır.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların bulguları ışığında, vücut kompozisyonu (kas kitlesi) korunup bazal metabolizmada artış sağlanarak kilo verdirilmek isteniyorsa tedavi programlarında orta düzeyde enerji kısıtlamasına egzersiz uygulamalarının ilave edilmesi gerektiği söylenebilir (35).

Tablo 3. Egzersiz ve diyet uygulamalarının vücut kompozisyonu ve bazal metabolizmaya etkileri

Çalışma	Denekler	Egzersiz/Diyet	Süre	Sonuçlar (vücut ağırlık değişimi)
Frey ve Hewitt (29)	121 fazla kilolu erkek	Egzersiz: Yürüme/koşu (haftada toplam ~16 km) Diyet: Enerji alımında önemli azalma	1 yıl	Sadece diyet yapanlarda kontrollere göre yağsız vücut kitlesinde 1.2 kg ve bazal metabolizma hızında 149 kkal/gün azalma
Sparti (30)	Normal kilolu 40 denek	Egzersiz: Koşu (haftada 3-5 gün) Diyet: Düşük kalorili diyet	3 ay	Bazal metabolizma hızı: Diyet= -247 kkal Egzersiz= +202 kkal
Kempen (31)	20 obez kadın	Egzersiz: Aerobik dans (haftada 3 gün, günde 60 dakika, %50-60 VO _{2maks}) Diyet: 480 kkal/gün	8 hafta	Yağ kitlesi: Diyet= -5.5 kg Diyet+Egzersiz=-7.8 kg Yağsız vücut kitlesi: Diyet= -1.6 kg Diyet+Egzersiz= -1.3 kg Bazal metabolizma hızı: Diyet= 1506 kkal/gün Diyet+Egzersiz= 1530 kkal/gün
Rice (32)	40 obez erkek	Egzersiz: Yürüme/bisiklet (haftada 5 gün, günde 19-60 dakika, %50-85 KAS _{maks}) Diyet: Enerji alımında 1000 kkal/gün kısıtlama	16 hafta	Vücut ağırlığı: Diyet= -12.1 kg Diyet+Egzersiz=-11.5kg Yağ kitlesi: Diyet= -8.5 kg Diyet+Egzersiz= -9.7kg Kas kitlesi: Diyet= -2.5 kg Diyet+Egzersiz= +0.3kg
Svendsen. (33)	Fazla kilolu menapoz sonrası 118 kadın	Diyet: Enerji alımı 1000kkal/gün	12 hafta	Vücut ağırlığı: Diyet= -9.5 kg Diyet+Egzersiz=-10.3kg Yağ kitlesi: Diyet= -7.8 kg Diyet+Egzersiz=-9.6 kg Yağsız vücut kitlesi: Diyet= -1.2 kg Diyet+Egzersiz= 0 kg Bazal metabolizma hızı: Diyet= +%4 Diyet+Egzersiz=+%11

KAS = Kalp atım sayısı

6. Kilo vermenin idamesinde egzersizin etkisi

Çoğu kişi kilo verdikten sonra bunu devam ettirmede başarısız olmakta, tekrar önceki kilolarına hatta daha üstü değerlere geri dönmektedir. Dolayısı ile obezite tedavilerinde elde edilen kiloyu uzun dönem korumak en az kilo vermek kadar önemli olmaktadır. Kilo verme üzerine egzersizin etkisinin orta düzeyde olduğu bilgisi yanı sıra diyetle egzersizin ilave edildiği programlar ile kilo vermenin devam ettirilmesinin daha kolay olduğu ve daha başarılı sonuçlar alındığı araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (34, 36). King ve Tribble (36) sadece egzersiz, sadece diyet ve diyet + egzersiz programı ile kilo verdirilen deneklerin tedavilerin sonlanmasını takiben 6. ay ile 3. yıl arası dönemde verdikleri kiloları ne oranda korunabildiğini araştırmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar egzersiz yapanların verdikleri kilonun 4.9 kg'ını, diyet yapanların 4.0 kg'ını ve her ikisini birlikte uygulayanların ise 7.2 kg'ını koruyabildiklerini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar diyet ile birlikte egzersiz yapmanın verilen kilonun uzun dönem korunabilmesi açısından sadece diyetle göre daha etkili bir yöntem olduğu önerisinde bulunmuşlardır. Weinstock ve arkadaşları (37) 48 hafta süresince sadece diyet (ilk 16 hafta 925 kkal/gün, daha sonra 1500 kkal/gün) veya diyet ile birlikte egzersiz (1-28. haftalara arasında haftada 3 gün, 29-48. haftalar arasında haftada 2 gün, 12-40 dakika step aerobik) yaptırdıkları obez kadınlarda bu tedavileri sonlandırdıktan sonra 96. haftada tekrar değerlendirmiştir. Araştırmacılar her iki gruptaki hastaların %64'ünün 5 kg dan daha fazla kiloyu geri aldıkları ve kilo alma açısından her iki grup arasında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.

Fogelholm ve arkadaşları (38) ise menopoza öncesi obez kadınları 12 hafta süresince düşük kalorili bir diyet programına almıştır. 12 haftalık diyet programını takiben denekler 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup 40 hafta süre ile diyet yapmaya devam ederken 2. grup haftada 1000 kkal, 3. grup ise haftada 2000 kkal tüketecek şekilde yürüyüş programına katılmıştır. İlk 12 haftanın sonunda vücut ağırlığında ortalama 13.1 kg azalma göstermiş olan deneklerden 40 hafta daha diyetle devam edenler 2 kg alırken, her iki egzersiz grubuna dahil olan deneklerin vücut ağırlığında ortalama 0.7 kg daha azalma tespit edilmiştir. Ancak toplam 52 haftalık (1 yıllık) bu programın ardından tüm tedavileri kesilen deneklerin 2 yıl sonraki takiplerinde 5.9-9.6 kg arasında tekrar kilo aldıkları gözlemlenmiştir. Bununla birlikte egzersiz gruplarında kilodaki geri alım diyet yapanlardan 3.5 kg daha az olmuştur.

Hensrud ve arkadaşları (39) kadın deneklere vücut ağırlığında 10 kg kilo azalma oluncaya kadar diyet programı uygulamışlar ve daha sonra obez olmayan kontrol denekleri ile eşleştirilip 1-4 yıl takip etmişlerdir. Takipleri sürerken deneklere egzersiz ya da herhangi bir yaşam biçimi değişikliği yapmaları konusunda bilgi verilmemiştir. 1. yılın sonunda deneklerin kilolarının ortalama olarak %42 ve 4. yılın sonunda ise %87'si oranında tekrar geri aldıkları tespit edilmiştir. Ancak bu dönemde düzenli egzersiz yapanların önemli oranda daha az kilo aldıkları tespit edilmiştir. Geri alınan kilonun %55'inin yağ dokusu, %45'inin ise yağsız vücut kitlesi olduğu gözlemlenmiştir. Denekler düzenli, arada sırada veya hiç egzersiz yapmayanlar olarak değerlendirildiğinde ise geri alınan kilonun sırasıyla %62'si, %42'si ve %36'sının yağsız vücut kitlesi olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar egzersiz yapanlarda geri alınan kilonun büyük bölümünün yağsız vücut kitlesi, egzersiz yapmayanlarda ise yağ kitlesi olduğunu ifade etmişlerdir.

Birçok meta-analiz veya sistematik derlemede araştırmacılar egzersizin sahip olunan kilonun korunması/idamesi üzerine olan etkileri üzerine odaklanılmışlardır (25, 27). Miller ve arkadaşları (25) 1 yıllık takipli 152 çalışmayı diyet, egzersiz ve diyet + egzersiz olmak üzere 3 grupta incelemişlerdir. Araştırmacılar tedavi programlarının tamamlanmasını takiben 1. yılda kaybedilen kilonun idame ettirilebildiği miktarın (diyet, egzersiz ve diyet + egzersiz yapıldığında sırası ile 6.6 kg, 6.1 kg ve 8.6 kg) istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte en fazla diyet ile egzersizin birlikte yapılmasında elde edildiğini ifade etmişlerdir. Curioni ve Lourenco (27) yaptıkları sistematik derlemede diyet ve diyet + egzersiz tedavilerinin sonlanmasını takiben 1. yıldaki kilo durumlarını karşılaştıran rastgele kontrollü çalışmaları ele almışlardır. Araştırmacılar bu özelliklere sahip 6 çalışmada ilk tedavilerin sonlanmasını takiben her iki

grupta da verilen kilonun yarıya yakınının 1. yılın sonunda tekrar geri alındığı gözlemlenmiştir. Ancak 1. yılda verilmiş olan kilonun diyet ile egzersiz beraber yapıldığında sadece diyetle göre %20 oranında daha fazla korunduğunu da tespit etmişlerdir.

Pavlou ve arkadaşları da (40) kilo vermenin idame ettirilmesinde düzenli fiziksel aktivitenin faydalarının altını çizmiştir. Araştırmacılar aşırı kilolu (ortalama 100 kg) 160 polis memurunu sadece diyet ve diyet + egzersiz (haftada 3 gün, toplam 90 dakika) olmak üzere 2 gruba ayırmıştır. Araştırmacılar 8 haftanın sonunda kilo verme anlamında sadece diyet (-10.2 kg) ile diyet + egzersiz (-12.2 kg) grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Ancak 8. ve 18. aylardaki takiplerde egzersiz yapmaya devam edenlerde yapmayanlara göre kiloyu geri alma miktarının anlamlı daha az olduğunu gözlemlenmiştir. Ewbank ve arkadaşları (41) ise obez deneklerde çok düşük kalorili diyet tedavisi sonrası 2. yıldaki takiplerde, egzersiz ile haftada 1575 kkal den daha fazla enerji tüketmeye devam edenlerin %76' sının kilolarını koruyabildiğini, buna karşılık haftada 1575 kkal den daha az enerji tüketenlerin sadece %25'inin kilolarını koruyabildiğini belirlemişlerdir. Ayrıca egzersize bağlı enerji tüketimi haftada 2000 kkal den fazla olanların %87'sinin tekrar kilo almadıklarını saptamışlardır. Egzersizin kilo kaybının idamesindeki pozitif rolü ile ilgili en etkileyici kanıt Klem ve arkadaşlarının (42) aşırı kilolu 784 (629 kadın ve 155 erkek) denek ile yaptıkları çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada denekler başlangıçta ortalama 30 kg kilo verdikten sonra 5 yıl süresince en azı 13.6 kg olacak şekilde kilo vermeye devam etmişlerdir. Haftada 5 gün, günde yaklaşık 1 saat orta-yüksek şiddette fiziksel aktivite yapan deneklerin egzersiz kaynaklı haftada ortalama 2682 kkal enerji tükettikleri belirlenmiştir. Bu süre boyunca deneklerin rapor ettikleri fiziksel aktivite miktarı ile idame ettirebildikleri kilo azalması arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Egzersize bağlı haftada 900 kkal enerji tüketenlerin (haftada yaklaşık 210 dakika hızlı yürüyüş ile) %40'ının tekrar kilo aldıkları, buna karşılık haftada 2400 kkal den fazla enerji tüketenlerin ise sadece %15' inin eski kilolarına geri döndükleri tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçları ışığında kilo verdikten sonra sahip olunan kiloyu koruyabilmenin en kolay yolu egzersiz yapmaktır denilebilir.

Tablo 4. Kilo vermenin idamesinde egzersizin etkinliği

Çalışma	Uygulama	Takip Süresi	Sonuçlar
King ve Tribble (36)	1. Egzersiz 2. Diyet 3. Diyet + Egzersiz	6. ay – 3 yıl	Korunan kilo: Egzersiz: 4.9 kg Diyet: 4.0 kg Diyet + Egzersiz: 7.2 kg
Weinstock (37)	48 hafta süre ile; 1. Diyet (925 – 1500 kkal/gün) 2. Diyet + Egzersiz (2-3 gün/hafta, 12-40 dakika/gün, step aerobik)	96. hafta	Tüm deneklerde 48. haftada ortalama 15.2 kg kilo azalması mevcut. 96. haftada deneklerin %76'ı kilo almış ve %64'ü 5 kg' dan fazla. Gruplar arasında farklılık yok.
Fogelholm (38)	İlk 12 hafta düşük kalorili diyet sonrası 40 hafta süre ile; 1. Kontrol (diyet önerisinde bulunulmuş) 2. Egzersiz (1000 kkal/hafta) 3. Egzersiz (2000 kkal/hafta)	52. hafta	İlk 12 hafta sonunda ortalama 13.1 kg kilo azalması. 52. haftada kontrol grubunda 2 kg artış, egzersiz gruplarında 0.6-0.7 kg azalma.
Hensrud (39)	Deneklere 10 kg azalma oluncaya kadar (BKİ = ortalama 22.9) diyet programı sonrası takip	1. ve 4. yıl	1 yılın sonunda kaybedilen kilonun %42' si ve 4. yılın sonunda da %87' si geri alınmış.
Miller (25) (Meta-Analiz)	15 hafta süre ile; 1. Egzersiz 2. Diyet 3. Diyet + Egzersiz	1. yıl	Korunan kilo: Egzersiz: 6.1 kg Diyet: 6.6 kg Diyet + Egzersiz: 8.6 kg
Curioni ve Lourenco (27) (Meta-Analiz)	10-52 hafta süre ile; 1. Diyet 2. Diyet + Egzersiz	1. yıl	Korunan kilo: Diyet: 4.5 kg Diyet + Egzersiz: 6.7 kg 1. yılın sonunda her iki grupta verilen kilonun yarısı geri alınmış.
Pavlou (40)	8 hafta süre ile; 1. Diyet 2. Diyet + Egzersiz	8. ve 18. ay	Egzersiz yapmaya devam edenlerde kiloyu geri alma daha az.
Ewbank (41)	Çok düşük kalorili diyet tedavisi sonrası 2. yılda takip. Bu süre zarfındaki fiziksel aktivite düzeyi sorgulaması.	2. yıl	Egzersiz ile enerji tüketimi 1575 kkal/hafta olanların %76' sı kilolarını koruyabilmiş. 1575 kkal/hafta olanların ise ancak %25' i kilolarını koruyabilmiş.
Klem (42)	Vücut ağırlığında başlangıçta 30 kg kilo kaybeden ve en az 13.6 kg vücut ağırlığını 5 yıl devam ettiren denekler.	5 yıl	Deneklerin 5 yıl süresince günde 1 saat, haftada 5 gün ortalama 2682 kkal enerji tüketimi ile kilo azalması idamesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

7. Verilen veya sahip olunan kilonun idamesinde gerekli olan egzersiz miktarı

Verilen kilonun idamesinin başarısı için egzersizin gerekli olduğu görüşü kabul görmesine rağmen, gerekli olan egzersiz miktarı konusundaki bilgiler net değildir. Schoeller ve arkadaşları (43) kilo vermeyi takiben kadın deneklerde tekrar kilo alımını önlemek için gerekli *Fonksiyonel Aktivite Seviyesini* (FAS) 1 yıl süreli takiple tahmin etmeye çalışmışlardır. Araştırmacılar FAS düzeyi 1.75’den yüksek olduğunda tekrar kilo alımı için riskin önemli oranda azaldığını tespit etmişlerdir. Bu seviyenin de günde 80 dakika orta şiddette (hızlı yürüyüş) veya günde 35 dakika yüksek şiddette (düşük tempo koşu) bir fiziksel aktivite olduğu belirtilmiştir. FAS istirahatındaki günlük metabolik enerji tüketim hızının katları olarak ifade edilmektedir. FAS’ın 2.0 olması fiziksel aktivite sırasındaki toplam enerji tüketiminin istirahattaki metabolik enerji tüketiminin iki katına çıkarılmış olması anlamına gelmektedir. Weinsier ve arkadaşları (6) da kilo alımını engellemek için gerekli olan fiziksel aktivite miktarını araştırmış ve verilen kilonun idamesinin başarısının yüksek bir FAS (1.73) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Jakicic ve arkadaşları (44) ise bu sınırı en az haftada 200 dakika egzersiz olarak ifade etmişlerdir. Jeffery ve arkadaşları (45) gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada aşırı kilolu erkek ve kadınları 18 ay süresince egzersiz ile 1000 kkal/gün (günde 30 dakika yürüme) ve 2500 kkal/gün (günde 75 dakika yürüme) enerji tüketimi hedeflenen 2 gruba ayırmışlardır. 18. ayın sonunda 1000 kkal/gün ve 2500 kkal/gün olarak planlanan grupları için gerçek rapor edilen enerji tüketimi sırasıyla 1629 ± 1483 kkal/gün ve 2317 ± 1854 kkal/gün olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında 6. ayda (ilk kilo kaybı) verilen kilonun miktarı farklılık göstermezken 12. ve 18. ayda (idame dönemi) kilo kaybı yüksek fiziksel aktivite grubunda (12. ayda -8.5 ± 7.9 kg, 18. ayda -6.7 ± 8.1 kg) düşük olan gruba (12. ayda -6.1 ± 8.8 kg, 18. ayda -4.1 ± 8.3 kg) göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Aynı araştırmacı grubu yukarıdaki çalışmanın tamamlanmasını takiben 1. yıldaki uzun dönem sonuçlarını (30. ay) başka bir çalışma ile yayınlamıştır (46). Araştırmacılar egzersize bağlı enerji tüketimi <1000 kkal/hafta olanlar ile 1000-2500 kkal/hafta olanlar arasında 18. aydan 30. aya kadar tekrar kilo alma açısından (>6 kg) bir fark gözlemleyememişlerdir. Buna karşın egzersiz kaynaklı enerji tüketimi haftada 2500 kkal den fazla olanlarda 18. aydan sonra 30. aya kadar tekrar kilo alma (2.9 kg) ve 30. ayda ulaştıkları kilo kayıpları (7.0 kg) açısından diğer iki gruptan (haftada 1000 kkal den az ve 1000-2500 kkal arası) daha avantajlı bir görünüme sahip oldukları tespit edilmiştir. Gerekli olan egzersiz miktarı açısından yukarıdaki çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde önemli oranda kaybedilen kilonun (~ 14 kg veya fazla) idamesini sağlayabilmek için yapılacak egzersizin enerji maliyetinin haftalık 2500-2800 kkal (günde 60-90 dakika orta şiddette fiziksel aktivite) olması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tablo 5. Kilo vermenin idamesinde gerekli olan egzersiz miktarı

Çalışma	Denekler	Sonuçlar
Schoeller (43)	32 kadın	Fiziksel aktivite ile 11 kkal/kg/gün enerji tüketimi olanlarda verilen kilo idame ettirilebilir (80 dakika/gün orta şiddette veya 35 dakika/gün yüksek şiddette aktivite).
Weinsier (6)	47 kadın	Kilo alımını engellemek için FAS 1.73 olmalı
Jakicic ve ark. (44)	Fazla kilolu 148 kadın	Kilo alımını engellemek için haftada en az 200 dakika egzersiz yapılmalı
Jeffery (45)	Fazla kilolu 202 kadın ve erkek	Egzersiz ile enerji tüketimi 2500 kkal/gün olanlarda 12. ve 18. aylardaki idame dönemindeki kilo azalması 1000 kkal/gün olanlara göre daha fazla.
Tate ve ark. (46)	Fazla kilolu 202 kadın ve erkek	30. ayda tekrar kilo alma ve ulaşılan kilo kayıpları egzersiz ile enerji tüketimi 2500 kkal/gün olanlarda en olumlu.

8. Direnç egzersizinin kilo verme üzerine olan etkisi

Bir kısım araştırmacılar aşırı kilolu ve obez kişilerde direnç egzersizlerinin (ağırlık çalışmalarının) muhtemel faydaları üzerine yoğunlaşmışlardır. Yağsız vücut kitlesinde ve kas kuvvetinde olası artışlar yapabileceği için kilo azaltmaya yönelik yürütülen programlara bu tür egzersizlerin eklenebileceğini düşünmüşlerdir. Buna karşın yakın zamanda Donnelly ve arkadaşları (47) tarafından gerçekleştirilen bir derlemede direnç egzersizinin diğer egzersiz formlarına göre belirgin bir avantajının olmadığı, enerji alımı kısıtlaması olmadan tek başına direnç egzersizi yapmanın vücut ağırlığındaki değişim üzerine etkisinin yetersiz olduğu ifade edilmiştir. Ballor ve arkadaşları (48) diyet (1200-1500 kkal/gün), diyet + direnç egzersizi, sadece egzersiz ve kontrol grubuna ayırdıkları hastalarını 8 haftalık süreç sonunda kilo verme açısından karşılaştırdıklarında hasta gruplarında sırası ile 4.5 kg, 3.9 kg, 0.5 kg ve 0.4 kg kilo azalması tespit etmişlerdir. Svendsen ve arkadaşları (33) da yaptıkları benzer bir çalışmada denekleri diyet (1000 kkal/gün), diyet + egzersiz (direnç ve aerobik egzersizler kombine şekilde haftada 3 gün) ve kontrol grubu olmak üzere değerlendirmiştir. 12 hafta sonra kontrol grubunda kilo artışı olurken (0.5 ± 1.7 kg), sadece diyet ve diyet + egzersiz grubunda vücut ağırlığı sırası ile 9.5 ± 2.8 kg ve 10.3 ± 3.0 kg azalmıştır. Her ne kadar sadece diyet ve diyet + egzersiz grupları 12 haftanın sonunda kontrol grubundan anlamlı farklı değerlere sahip olsa da kendi aralarında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Perna ve arkadaşları (49) ise 12 hafta süresince çok düşük kalorili diyet programına (800 kkal/gün) aerobik (haftada 4 gün, günde 20-60 dakika, yürüyüş, bisiklet, basamak çıkma) veya direnç (haftada 3 gün, 10 farklı kas grubu, 2-4 set 12-15 tekrar, bir kerede kaldırılabilir maksimum kuvvetin-1RM'in %75'i ile) egzersizinin ilavesinin vücut ağırlığı ve yağ kitlesi üzerine etkisini araştırmıştır. Kontrol grubuna (kilo = +2.5 kg, %yağ = -0.9) göre direnç (kilo = -14.8 kg, %yağ = -8.5) ve aerobik (kilo = -18.3 kg, %yağ = -7.4) egzersiz gruplarında kilo ve vücut yağ yüzdesi azalması daha fazla görülürken, her iki egzersiz grubu arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Geliebter ve arkadaşları (50) da sadece diyet, diyet + aerobik egzersiz ve diyet + direnç egzersizinin kilo vermeye etkisini araştırmışlardır. Her iki egzersiz grubunda da 150 kkal enerji tüketecek bir programın düzenlendiği çalışmada aerobik egzersiz grubu haftada 3 gün, ~30 dakika alt ve üst ekstremiteler için bisiklet ergometresi egzersizi yaparken, direnç egzersiz grubu haftada 3 gün, alt ve üst ekstremitelerdeki 8 kas grubu için 3 set 6 tekrarlı, ~60 dakika süren bir egzersiz yapmışlardır. Deneklere ayrıca bazal metabolizma hızının %70' i (1286 kkal) kadar bir diyet yaptırılmıştır. Sekiz haftanın sonunda vücut ağırlığındaki azalmanın direnç (-7.8 ± 3.8 kg), aerobik (-9.6 ± 4.5 kg) ve sadece diyet (-9.5 ± 3.1 kg) grubunda benzer olduğu gözlemlenmiştir. Vücut ağırlığındaki azalmanın kaynağı incelendiğinde ise yağsız vücut kitlesindeki azalmanın aerobik (-2.3 ± 2.4 kg, %20) ve sadece diyet (-2.7 ± 2.5 kg, %28) grubu ile karşılaştırıldığında direnç egzersizi (-1.1 ± 2.3 kg, %8) grubunda en düşük olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir değişle sadece diyet ve diyet + aerobik egzersizle karşılaştırınca direnç egzersizi ile yağsız vücut kitlesini (kas kitlesini) koruyarak zayıflama şansının daha yüksek olduğu söylenebilir. Direnç egzersizi ilavesi ile korunan yağsız vücut kitlesinin bazal metabolizma hızı üzerine yansıması ise anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak, araştırmacılar zayıflama programı içerisinde yapılan direnç egzersizlerinin yağsız vücut kitlesindeki azalmayı önemli oranda sınırlandırabilmesine karşın bazal metabolizma hızındaki düşmeye etkisi olmadığını ifade etmişlerdir. Benzer bir çalışma Kraemer ve arkadaşları (51) tarafından da yapılmıştır. Bu çalışmada 12 hafta süresince 1500 kkal'lık diyet programına alınan denekler sadece diyet, diyet + aerobik (haftada 3 gün fonksiyonel kapasitenin %70-80' inde 30-50 dakikalık egzersiz) ve diyet + direnç (haftada 3 gün, 11 farklı kas grubuna, 3 set 8-10 tekrarlı kuvvet çalışması) programına alınmıştır. 12 haftanın sonunda diyet + direnç egzersizi grubu, diyet ve diyet + aerobik egzersiz grubu ile karşılaştırıldığında kilo azalması farklı bulunamamıştır. Ayrıca diyete direnç egzersizi ilavesinin yağsız vücut kitlesindeki azalmayı engellemediği de tespit edilmiştir.

Bu çalışmalara benzer şekilde Jansen ve arkadaşları (26) menopoza öncesi obez 38 kadından oluşan çalışma grubunu, diyet (1000 kkal/gün), diyet + aerobik (haftada 5 gün, günde 15-60, maksimal kalp atım sayısının %50-85'i şiddetinde, yürüme, bisiklet, basamak çıkma) ve diyet + direnç (haftada 3 gün, 7 farklı kas grubu için 8-12 tekrarlı 1 set) egzersizleri yapan olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. 16 haftalık

programı takiben vücut ağırlığı ve toplam yağ dokusu miktarındaki değişimler diyet (kilo = -10.0 kg, yağ = -7.8 kg), diyet + aerobik (kilo = -11.1 kg, yağ = -9.9 kg) ve diyet + direnç (kilo = -10.0 kg, yağ = -8.6 kg) grupları arasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir. İskelet kas miktarı açısından da benzer bir görünüm elde edilmiştir (diyet = -1.1 kg, diyet + aerobik = -0.6 kg, ve diyet + direnç = -0.04 kg). Bryner ve arkadaşlarının (52) çalışması bu konudaki en etkileyici verilere sahiptir. On iki hafta süre ile çok düşük kalorili bir diyet programına (800 kkal/gün) aerobik egzersiz (haftada 4 gün, günde 20-60 dakika, yürüme, bisiklet, basamak çıkmak) ilave edildiğinde vücut ağırlığı (-18.1 kg), yağsız vücut ağırlığı (-4.1 kg) ve istirahat metabolizma hızı (-210 kkal/gün) anlamlı azalma göstermiştir. Direnç egzersizi (haftada 3 gün, 10 farklı kas grubu, 15 tekrarlı 1-4 set) ilave edildiğinde ise vücut ağırlığı -14.4 kg'lık değeri ile anlamlı azalırken yağsız vücut ağırlığında (-0.8 kg) ve istirahat metabolizma hızında (+63 kkal/gün) belirgin değişim gözlemlenmemiştir. Hunter ve arkadaşları (53) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da benzer bulgulara ulaşılmıştır. Diyet programına aerobik egzersiz ilave edildiğinde vücut ağırlığı (-13.0 kg), yağ dokusu miktarı (-11.9 kg), yağsız vücut ağırlığı (-1.0 kg) ve istirahat enerji tüketimi (-75 kkal/gün) azalırken, direnç egzersizi ile sadece vücut ağırlığı (-11.6 kg) ve yağ dokusu miktarı (-11.9 kg) azalmış, yağsız vücut ağırlığı (+0.4 kg) ve istirahat enerji tüketimi (-54 kkal/gün) ise benzer düzeylerde kalmıştır.

Yukarıda özetlenen çalışmaların bulguları kilo verme açısından direnç egzersizlerinin diyet veya aerobik egzersizlere bir üstünlüğü olmadığı, buna karşın yağsız vücut kitlesi ve istirahat metabolizma hızı üzerine koruyucu etkisi olabileceği ve kas kuvvet artışına katkı sağlayacağına işaret etmektedir. Obez kişilerin günlük yaşamlarındaki en büyük sorunlarının günlük işlerde (sandalyeden kalkma, marketten poşeti taşıma, ev işi yapma gibi) yaşadıkları zorluklar olduğu gerçeğinden hareketle, obezite tedavi programlarına aerobik ve/veya direnç egzersizlerinin ilave edilmesi obez kişilerin yaşam kalitesini artırmaya katkı sağlayacaktır.

Tablo 6. Direnç egzersizlerinin kilo vermeye etkisi

Çalışma	Denekler	Egzersiz	Süre	Sonuçlar (vücut ağırlık değişimi)
Ballor. (48)	40 obez kadın	8 hafta süre ile; 1. Kontrol 2. Diyet (1000 kkal/gün) 3. Egzersiz (8 kas grubuna, haftada 3 gün, 3x10 tekrar) 4. Diyet + Egzersiz	8 hafta	Kontrol= -0.4 kg Diyet = -4.5 kg Egzersiz= -0.5 kg Diyet + Egzersiz= -3.9 kg
Svendsen (33)	121 fazla kilolu kadın	12 hafta süre ile; 1. Kontrol 2. Diyet (1000 kkal/gün) 3. Diyet + Egzersiz (direnç ve aerobik, haftada 3 gün)	12 hafta	Kontrol= +0.5 kg Diyet = -9.5 kg Diyet + Egzersiz=-10.3 kg
Perna (49)	22 obez denek (4 erkek, 18 kadın)	12 hafta süre ile; 1. Kontrol 2. Diyet (800 kkal/gün) + Aerobik egzersiz (yürüme - bisiklet, 4 gün/hafta, 20-60 dakika/gün, %60-80 maksimal KAS) 3. Diyet (800 kkal/gün) + Direnç egzersizi (10 kas grubu, 3 gün/hafta, 2-4 x 12-15 tekrar, %75 1RM)	12 hafta	Kontrol= +2.5 kg Direnç = -14.8 kg Aerobik= -18.3 kg Yağ yüzdesi (%): Kontrol= -0.9 kg Direnç = -8.5 kg Aerobik= -7.4 kg

Geliebter (50)	65 obez denek (25 erkek, 40 kadın)	8 hafta süre ile; 1. Diyet (1286 kkal/gün) 2. Diyet + Aerobik egzersiz (bisiklet ergometresi, 3 gün/hafta, 30 dakika/gün) 3. Diyet + Direnç egzersizi (8 kas grubu, 3 gün/hafta, 3 x 6 tekrar, toplam 60 dakika)	8 hafta	Diyet= -9.5 kg Direnç = -7.8 kg Aerobik= -9.6 kg Yağsız vücut kitlesi: Diyet= -2.7 kg Direnç = -1.1 kg Aerobik= -2.3 kg
Kraemer (51)	35 fazla kilolu erkek	12 hafta süre ile; 1. Diyet (1500 kkal/gün) 2. Diyet + Aerobik egzersiz (3 gün/hafta, 30-50 dakika/gün, %70-80 fonksiyonel kapasite) 3. Diyet + Aerobik + Direnç egzersizi (11 kas grubu, 3 gün/hafta, 3 x 8-10 tekrar)	12 hafta	Diyet= - 9.6 kg Direnç+Aerobik = -9.9 kg Aerobik= -9.0 kg
Janssen (26)	38 obez kadın	16 hafta süre ile; 1. Diyet (1000 kkal/gün) 2. Diyet + Aerobik egzersiz (yürüme – bisiklet, 5 gün/hafta, 15-60 dakika/gün, %50-85 maksimal KAS) 3. Diyet + Direnç egzersizi (7 kas grubu, 3 gün/hafta, 1 x 8-12 tekrar)	16 hafta	Diyet= -10.0 kg Direnç = -10.0 kg Aerobik= -11.1 kg Yağ kitlesi: Diyet= -7.8 kg Direnç = -8.6 kg Aerobik= -9.9 kg Yağsız vücut kitlesi: Diyet= -1.1 kg Direnç= -0.04 kg Aerobik= -0.6 kg
Bryner (52)	20 obez denek (3 erkek, 17 kadın)	12 hafta süre ile; 1. Diyet (800 kkal/gün) + Aerobik egzersiz (yürüme – bisiklet, 4 gün/hafta, 20-60 dakika/gün) 2. Diyet (800 kkal/gün) + Direnç egzersizi (10 kas grubu, 3 gün/hafta, 1-4 x 15 tekrar)	12 hafta	Direnç = -14.4 kg Aerobik= -18.1 kg Yağsız vücut kitlesi: Direnç= -0.8 kg Aerobik= -4.1 kg İstirahat metabolizma hızı: Direnç= +63 kkal/gün Aerobik= -210 kkal/gün
Hunter (53)	94 fazla kilolu kadın	12 hafta süre ile; 1. Diyet (800 kkal/gün) 2. Diyet + Aerobik egzersiz (3 gün/hafta, 20-40 dakika, %67-80 maksimal KAS) 3. Diyet + Direnç egzersizi (10 kas grubu, 3 gün/hafta, 1-2 x 10 tekrar)	12 hafta	Diyet= -12.9 kg Direnç = -11.6 kg Aerobik= -13.0 kg Yağ kitlesi: Diyet= -11.4 kg Direnç = -11.9 kg Aerobik= -11.9 kg Yağsız vücut kitlesi: Diyet= - 1.5 kg Direnç= +0.4 kg Aerobik= -1.0 kg İstirahat metabolizma hızı:

9. Obezite tedavi programlarında yer alacak egzersizlerin miktarı ne olmalıdır?

Günümüzde sağlıklı yaşam için haftanın çoğu günü (tercihen her gün) en az 30 dakika orta şiddette bir egzersizin yapılması önerilmektedir (54). Bu öneri (haftada en az 150 dakika, 5 gün, günde 30 dakika) egzersizin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara olan yararlı etkileri temel alınarak yapılmıştır. Dolayısı ile bu düzeyde bir aktivite, kilodan bağımsız olarak daha sağlıklı olmak ve kronik hastalıklardan korunmak için her bireye önerilmektedir. Ancak bilimsel araştırmalar incelendiğinde kilo kontrolü ile mücadele ve sahip olunan vücut ağırlığını koruyabilmek için bu miktardan daha fazlasına ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Örneğin diyet düzenlemesini de içeren bir kilo verme programına alınan aşırı kilolu kadınlarda gerçekleştirilen rastgele kontrollü bir çalışmada, 18 ay, haftada 150 dakikadan daha az egzersiz yapıldığında vücut ağırlığında 3.5 kg, 150-200 dakika egzersiz yapıldığında 6.5 kg, ortalama 280 dakika ve üzeri egzersiz yapıldığında ise vücut ağırlığında ~13 kg azalma sağlanabilmiştir (44). Ayrıca bu çalışmada haftada ortalama 280 dakika egzersiz yapanlarda tedaviyi takip eden 6 - 18. aylar arasında kiloda hiçbir artış gözlenmezken, haftadan 200 dakika ve daha az egzersiz yapanlarda bu dönemde kiloda anlamlı artışlar saptanmıştır.

Bond Brill ve arkadaşları (55) menopoz öncesi aşırı kilolu kadınlara 3 ay süre ile diyet (1200-1400 kkal/gün), diyet + kısa süreli egzersiz (haftada 5 gün 30 dakika yürüme) ve diyet + uzun süreli egzersiz (haftada 5 gün 60 dakika yürüme) uygulamaları yaptırmıştır. Üçüncü ayın sonunda vücut ağırlığı, yağ dokusu miktarı ve yağsız vücut kitlesi açısından 3 grupta da benzer oranda azalmalar gözlemlenmiştir. Araştırmacılar haftanın çoğu günü 30 dakika yürüyüş yapmanın 60 dakika yürüyüş yapma kadar etkili olacağını ifade etmişlerdir.

Jeffery ve arkadaşları (45) ise egzersize bağlı düşük (1000 kkal/hafta, 30 dakika/gün) ve yüksek (2500 kkal/hafta, <75 dakika/gün) enerji tüketimi yapmanın kısa (6 ay) ve uzun (12 ve 18 ay) dönemde kilo verme üzerine etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar ilk 6 aylık dönemde Bond Brill ve arkadaşlarının (55) çalışmalarında da gözlemlendiği gibi düşük (-8.1±7.4 kg) ve yüksek (-9.0±7.1 kg) enerji tüketimi grubunda kilo azalması açısından anlamlı bir farklılık gözlemleyememiştir. Buna karşılık egzersizler yapılmaya devam edildiğinde vücut ağırlığındaki azalma uzun dönemde yüksek enerji tüketimi grubunda (12. ayda -8.5±7.9 kg, 18. ayda -6.7±8.1 kg) düşük enerji tüketimi grubuna göre (12. ayda -6.1±8.8 kg, 18. ayda -4.1±7.3 kg) daha belirgin olmuştur. Araştırmacılar kilo vermedeki başarıyı uzun dönem devam ettirebilmek için egzersizin haftalık maliyetinin standart önerilen 1000 kkal yerine haftalık 2500 kkal olacak şekilde planlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Schoeller ve arkadaşları (43) da çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmış ve kilo vermenin uzun süre idame ettirilebilmesi için günde yaklaşık 65 dakika orta şiddette (yüksek tempo yürüme veya düşük tempo koşu) egzersiz yapmak gerektiğini vurgulamışlardır.

Kilo kontrolünün sağlanmasında egzersizin süresi kadar şiddeti de önemlidir. Duncan ve arkadaşları (56) aşırı kilolu kadınlarda farklı yürüme şiddetlerinin vücut ağırlığı üzerine etkilerini incelediği çalışmalarında toplam enerji tüketimi sabit tutulduğunda 24 haftalık bir tedavi sonunda kilo verme açısından egzersiz şiddetindeki değişikliklerin önemli bir farklılık yaratmadığını saptamışlardır. Grediagin ve arkadaşları (57) da antrenmansız ve aşırı kilolu 12 kadında uyguladıkları yüksek veya düşük şiddette egzersizler arasında 12 haftalık bir programı (haftada 4 gün, 300 kkal'lik koşu) takiben anlamlı bir farklılık elde edememiştir. Jakicic ve arkadaşlarının (58) 12 ay süreli çalışmalarında da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmada aşırı kilolu kadınlar enerji tüketimi (1000 kkal/hafta ve 2000 kkal/hafta) ve egzersiz şiddeti (orta ve yüksek) temel alınarak 4 gruba (yüksek şiddet/fazla süre, orta

şiddet/fazla süre, orta şiddet/orta süre, yüksek şiddet/orta süre) ayrılmıştır. Deneklere günde 1200-1500 kkal diyet programına ilave olarak haftada 5 gün yürüme egzersizleri yaptırılmıştır. 12 ayın sonunda vücut ağırlığındaki azalma yüksek şiddet/fazla süre grubunda 8.9 kg, orta şiddet/fazla süre grubunda 8.2 kg, orta şiddet/orta süre grubunda 6.3 kg ve yüksek şiddet/orta süre grubunda ise 7.0 kg olmuştur. İstatistiksel analiz sonuçları ışığında araştırmacılar kilo azalması açısından egzersiz şiddetinin değil süresinin daha anlamlı olduğu yorumunu yapmışlardır. Nicklas ve arkadaşları (59) enerji tüketimi eşit olacak şekilde diyet ile birlikte 5 ay süre ile haftada 3 gün orta (maksimal kalp atım sayısının %45-50'i) veya yüksek şiddette (maksimal kalp atım sayısının %70-75'i) yürümenin kilo ve abdominal yağ miktarındaki azalma açısından anlamlı farklılıklar oluşturmadığını rapor etmişlerdir. Sonuç olarak kilo verme amacı ile yapılacak egzersizlerde, egzersizin şiddetinden çok, süresinin ve egzersizle tüketilen toplam enerjinin miktarının önemli olduğu söylenebilir.

Çalışmaların bulguları ışığında aşırı kilolu veya obez hastalarda kilo kontrolünü sağlayabilmek için haftada en az 5 gün, günde 45-60 dakika, orta şiddette bir egzersiz önerilebilir. Egzersizlere haftada 5 gün ve günde 30 dakika (150 dakika/hafta) orta şiddetli yürüyüşlerle başlanması ve ilerleyen haftalarda tempoda fazla değişiklik yapmadan göreceli bir şekilde sürenin artırılarak günde 60 dakikaya (300 dakika/hafta) çıkarılması ideal olacaktır.

Tablo 7. Egzersiz miktarı nasıl olmalı

Çalışma	Denekler	Sonuçlar (Vücut ağırlığı değişimi)
Jakicic (44)	148 fazla kilolu kadın	Vücut ağırlığı: 150 dakika/hafta = -3.5 kg 150-200 dakika/hafta = -6.5 kg 280 dakika/hafta = -13 kg
Bond Brill (55)	56 fazla kilolu kadın	Vücut ağırlığı: 5 gün/hafta, 30 dakika/gün = -5.8 kg 5 gün/hafta, 60 dakika/gün = -5.9 kg Yağ kitlesi: 5 gün/hafta, 30 dakika/gün = -3.5 kg 5 gün/hafta, 60 dakika/gün = -4.4 kg Yağsız vücut kitlesi: 5 gün/hafta, 30 dakika/gün = -2.2 kg 5 gün/hafta, 60 dakika/gün = -1.4 kg
Jeffery (45)	202 fazla kilolu denek	12. ay: Enerji tüketimi 1000 kkal/hafta = -6.1 kg Enerji tüketimi 2500 kkal/hafta = -8.5 kg 18. ay: Enerji tüketimi 1000 kkal/hafta = -4.1 kg Enerji tüketimi 2500 kkal/hafta = -6.7 kg
Schoeller (43)	32 normal kilolu kadın	65 dakika/gün orta şiddette aerobik egzersiz
Jakicic (58)	201 obez kadın	Yüksek şiddet/fazla süre (200-300 dakika/hafta)=-8.9 kg Orta şiddet/fazla süre (200-300 dakika/hafta)=-8.2 kg Orta şiddet/orta süre (150-200 dakika/hafta)=-6.3 kg Yüksek şiddet/orta süre (150-200 dakika/hafta)=-7.0 kg

Nicklas (59)	112 fazla kilolu ve obez kadın	Enerji tüketimi eşit tutulduğunda yapılan egzersizin şiddetinin büyüklüğünden çok egzersiz süresi ve tüketilen toplam enerji miktarı önemlidir
--------------	--------------------------------	--

10. Sonuç

Günümüz toplumunda önemli bir halk sağlığı sorunu olan obeziteden korunma ve tedavisi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Değişik kronik hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini sınırlamadaki etkinliği yanı sıra kilo alımını önleme ve kilo vermeye katkı sağlaması açısından egzersiz, obezite tedavisinde yer alması gereken önemli bir yöntemdir. Obezite ile mücadelede en etkili yolun enerji alımını kısıtlamak ve fiziksel aktivitelere katılmak olduğu yönünde birçok bilimsel veri mevcuttur. Her ne kadar günde 30 dakika orta şiddette bir egzersiz sağlığımızda önemli iyileşmelere yol açsa da, obezite tedavi programlarında kilo azalmasını uzun dönem devam ettirebilmek için egzersiz süresini günde 60 dakikaya kadar çıkarmanın gerekliliği bilimsel çalışmalar ile gösterilmiştir. Egzersiz kilo vermeye yaptığı katkının yanı sıra sahip olunan kiloyu korumak için bilinen en etkili ve sağlıklı yöntemlerden birisidir.

Kaynaklar

1. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M: Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *Br Med J* 1997;314:1311-17
2. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34
3. Hershcopf RJ, Elahi D, Andres R, Baldwin HL, Raizes GS, Schocken DD, Tobin JD: Longitudinal changes in serum cholesterol in man: an epidemiologic search for an etiology. *J Chron Dis* 1982;35:101-14
4. Messier SP: Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Med Clin North Am* 2009;93:145-59
5. National Institutes of Health: Methods for voluntary weight loss and control. *Nutr Rev* 1992;50:340-5
6. Weinsier R, Hunter G, Desmond R, Bryne N, Zuckerman P, Darnell B: Free-living activity energy expenditure in women successful and unsuccessful at maintaining a normal body weight. *Am J Clin Nutr* 2002;75:499-504
7. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002
8. Tataranni PA, Ravussin E: Energy metabolism and obesity. In: Wadden TA, Stunkard AJ, eds, *Handbook of Obesity Treatment*, New York, NY, The Guilford Press, 2002
9. Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, Potteiger J, Sullivan DK, Johnson SL, Heelan K, Hise M, Fennessey PV, Sonko B, Sharp T, Jakicic JM, Blair SN, Tran ZV, Mayo M, Gibson C, Washburn RA: Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch Intern Med* 2003;163:1343-50
10. Sum CF, Wang KW, Choo DC, Tan CE, Fok AC, Tan EH: The effect of a 5-month supervised program of physical activity on anthropometric indices, fat-free mass, and resting energy expenditure in obese male military recruits. *Metabolism* 1994;43:1148-52
11. Hadjiolova I, Mintcheva L, Dunev S, Daleva M, Handjiev S, Balabanski L: Physical working capacity in obese women after an exercise programme for body weight reduction. *Int J Obes* 1982;6:405-10
12. Ballor DL, Keesey RE: A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 1991;15:717-26
13. Garrow JS, Summerbell CD: Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:1-10
14. Wing RR: Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S547-52
15. Ross R, Janssen I: Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S521-27
16. Catenacci VA, Wyatt HR: The role of physical activity in producing and maintaining weight loss. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:518-29
17. Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Dussault J, Després JP, Theriault G, Lupien PJ, Serresse O, Boulay MR, Fournier G: Long-term exercise training with constant energy intake. 1: Effect on body composition and selected metabolic variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1990;14:57-73
18. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92-103
19. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen-Duy TB, Lee S, Kilpatrick K, Hudson R: Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004;12:789-98
20. Donnelly JE, Kirk EP, Jacobsen DJ, Hill JO, Sullivan DK, Johnson SL: Effects of 16 mo of verified, supervised aerobic exercise on macronutrient intake in overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:950-6
21. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, Yukawa M, Aiello E, Potter JD, McTiernan A: Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:323-30

22. Van Loan MD, Keim NL, Barbieri TF, Mayclin PL: The effects of endurance exercise with and without a reduction of energy intake on fat-free mass and the composition of fat-free mass in obese women. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:408-15
23. Keim NL, Barbieri TF, Van Loan MD, Anderson BL: Energy expenditure and physical performance in overweight women: response to training with and without caloric restriction. *Metabolism* 1990;39:651-8
24. Hagan RD, Upton SJ, Wong L, Whittam J: The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:87-94
25. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ: A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941-7
26. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R: Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002;25:431-8
27. Curioni CC, Lourenço PM: Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1168-74
28. Fragala MS, Kraemer WJ, Volek JS, Maresh CM, Puglisi MJ, Vingren JL, Ho JY, Hatfield DL, Spiering BA, Forsythe CE, Thomas GA, Quann EE, Anderson JM, Hesslink RL Jr: Influences of a dietary supplement in combination with an exercise and diet regimen on adipocytokines and adiposity in women who are overweight. *Eur J Appl Physiol* 2009;105:665-72
29. Frey-Hewitt B, Vranizan KM, Dreon DM, Wood PD: The effect of weight loss by dieting or exercise on resting metabolic rate in overweight men. *Int J Obes* 1990;14:327-34
30. Sparti A, DeLany JP, de la Bretonne JA, Sander GE, Bray GA: Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. *Metabolism* 1997;46:1225-30
31. Kempen KP, Saris WH, Westerterp KR: Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:722-9
32. Rice B, Janssen I, Hudson R, Ross R: Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care* 1999;22:684-91
33. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C: Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med* 1993;95:131-40
34. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK: 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
35. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL: American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2145-56
36. King AC, Tribble DL: The role of exercise in weight regulation in nonathletes. *Sports Med* 1991;11:331-49
37. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA: Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med* 1998;158:2477-83
38. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Pasanen M: Effects of walking training on weight maintenance after a very-low-energy diet in premenopausal obese women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160:2177-84
39. Hensrud DD, Weinsier RL, Darnell BE, Hunter GR: A prospective study of weight maintenance in obese subjects reduced to normal body weight without weight-loss training. *Am J Clin Nutr* 1994;60:688-94
40. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP: Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1115-23
41. Ewbank PP, Darga LL, Lucas CP: Physical activity as a predictor of weight maintenance in previously obese subjects. *Obes Res* 1995;3:257-63
42. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO: A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
43. Schoeller DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:551-6
44. Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR: Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 1999;282:1554-60
45. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF: Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 2003;78:684-9
46. Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE, Wing RR: Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *Am J Clin Nutr* 2007;85:954-9
47. Donnelly JE, Jakicic JM, Pronk NP: Is resistance exercise effective for weight management? *Evidence-Based Preventive Medicine* 2004;1:21-9
48. Ballor DL, Katch VL, Becque MD, Marks CR: Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *Am J Clin Nutr* 1988;47:19-25
49. Perna F, Bryner R, Donley D, Kolar M, Hornsby G, Sauers J, Ullrich I, Yeater R: Effect of diet and exercise on quality of life and fitness parameters among obese individuals. *Journal of Exercise Physiology* 1999;2:1-6
50. Geliebter A, Maher MM, Gerace L, Gutin B, Heymsfield SB, Hashim SA: Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;66:557-63
51. Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Puhl SM, Koziris LP, McBride JM, Triplett-McBride NT, Putukian M, Newton RU, Häkkinen K, Bush JA, Sebastianelli WJ: Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1320-9
52. Bryner RW, Ullrich IH, Sauers J, Donley D, Hornsby G, Kolar M, Yeater R: Effects of resistance vs. aerobic training combined with an 800 calorie liquid diet on lean body mass and resting metabolic rate. *J Am Coll Nutr* 1999;18:115-21
53. Hunter GR, Byrne NM, Sirikul B, Fernández JR, Zuckerman PA, Darnell BE, Gower BA: Resistance training conserves fat-free mass and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity* 2008;16:1045-51
54. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7

55. Bond Brill J, Perry AC, Parker L, Robinson A, Burnett K: Dose-response effect of walking exercise on weight loss. How much is enough? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1484-93
56. Duncan JJ, Gordon NF, Scott CB: Women walking for health and fitness. How much is enough? *JAMA* 1991;266:3295-9
57. Grediagin A, Cody M, Rupp J, Benardot D, Shern R: Exercise intensity does not effect body composition change in untrained, moderately overfat women. *J Am Diet Assoc* 1995;95:661-5
58. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W: Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:1323-30
59. Nicklas BJ, Wang X, You T, Lyles MF, Demons J, Easter L, Berry MJ, Lenchik L, Carr JJ: Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009;Feb 11:[Epub ahead of print]

Diyabet ve Egzersiz

Dr. Ufuk Şekir

1. Epidemiyoloji

Diyabet günümüzde en hızlı büyüme gösteren halk sağlığı sorunlarından biridir. Etkili önleyici tedbirler alınmadığı takdirde epidemiyolojik veriler görülme sıklığının dünya çapında artmaya devam edeceğine işaret etmektedir (1). Dünya genelinde 2000 yılında 171 milyon olan yaşı 20 ve üzeri Tip 2 Diyabetli (Tip 2 DM) kişi sayısının 2030 yılında 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi verilerine göre ABD’de 2007 yılında 24 milyon kişinin diyabetli olduğu ve bunun 6 milyonunda tanının konulmamış olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca 60 milyon Amerikalının diyabet öncesi safhada olduğu ve diyabet gelişme riski taşıdığı da ifade edilmiştir (2). Aynı merkezin 1999 yılındaki verileri ele alındığında (tanı konulan 10.3 milyon, tanı konulmamış 5.4 milyon kişi) diyabetli kişi sayısında bu süre zarfında 2 katından fazla artış olduğu dikkat çekmektedir. Görülme sıklığı açısından ABD’de erişkinlerde 1995 yılında %7.4 olan oran (3) günümüzde %14’e ulaşmıştır (4). Gelişmiş batı ülkelerinde nüfus bağımlı insülin direnci görülme sıklığı yaklaşık %17 iken (5), Tip 2 DM görülme sıklığı erişkinlerde %5 (6) ile %8 (5, 7) arasında değiştiği görülmektedir. Araştırma verilerine göre yaşam boyu Tip 2 DM gelişme riskinin ABD’de %30 seviyesinde, Avrupa ve Asya ülkelerinde ise %40-50 dolaylarında bulunduğunu ortaya konulmuştur (8-10). ABD’de 2000 yılında doğan erkek çocuklarında yaşam boyu diyabet gelişme riskinin %32.8, kız çocuklarının ise %38.5 olacağı tahmin edilmektedir (11). Ülkemiz açısından 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I araştırmasına göre 20 yaş ve üzeri diyabetli kişi sayısı 2.6 milyon ve diyabet görülme sıklığı %7.2 olarak saptanmıştır (12). Bu hastaların %68’inde diyabet varlığı daha önce bilinirken, %32’sinde tanı yeni konulmuştur (12). Henüz verileri yayınlanmamış olan ve 2010 yılında tamamlanan TURDEP-II (13) çalışması rakamlarına göre ise Türk erişkin toplumunda diyabet görülme sıklığı %13.7’ye ulaşmıştır (13). Buna göre 12 yılda diyabet sıklığı Türkiye’de %90 artmış gözükmemektedir (13). Bilinen diyabet (%45) ve yeni diyabet (%55) oranları ise birbirine yakın bulunmuştur (13).

Diyabet, ekonomiye etkisi yönünden incelendiğinde ABD’de 2007 yılı itibari ile diyabet maliyetinin 174 trilyon \$ olduğu, bunun 116 trilyon \$’ının tıbbi harcamalar ve 58 trilyon \$’ın ise üretime katkı sağlanamamasından kaynakladığı belirtilmiştir (14). Gelişmiş ülkelerde sağlığa ayrılan bütçenin yaklaşık %10 - %15’i diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde harcanmaktadır (15). 1997 yılı ABD verilerine göre sağlıklı bireylerde kişi başı tıbbi harcama tutarı 2.669 \$ olurken, bu rakam diyabetli bireylerde 10.071 \$’a kadar çıkmaktadır (16).

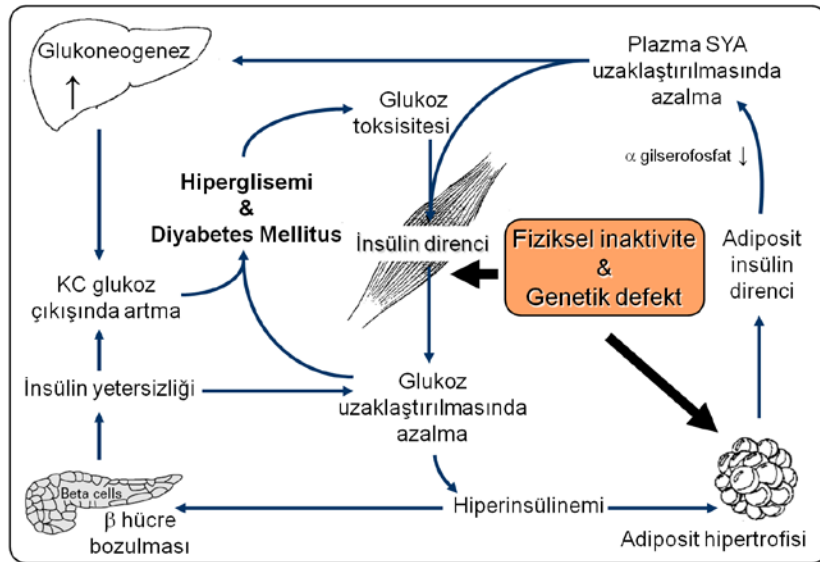
2. Risk faktörleri

Diyabet etiyolojisinde genetik ve çevre faktörleri etkili olmaktadır (17). Genetik bozukluğun kesin nedeni karmaşık ve tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen (18) genetik yatkınlığın olduğu bilinmektedir (18,19). Risk faktörleri içinde değişik araştırmalarda aile hikayesi, yaşlanma, obezite, zenci olmak ve düşük sosyoekonomik durumun etkili olduğu gösterilmiştir (20-22). Bunlar içinde yaşlanmanın etkisi ile birlikte obezite ve sedanter yaşam biçiminin diyabet gelişiminde en önemli belirleyiciler olduğuna dair kanıtlar vardır (23,24). Maalesef diyabeti olan veya diyabet gelişme riski altında olan çoğu kişi düzenli fiziksel aktivite yapmamaktadır. Morrato ve ark.’ları (25) tarafından 23.283 kişi üzerinde yapılan fiziksel aktif olma durumu (haftada 3 gün, günde en az 30 dakika orta veya yüksek şiddette egzersiz yapmak) ile ilgili araştırmada, diyabeti olan erişkin kişilerin sadece %39’unun fiziksel aktif

olduğu, diyabeti olmayanların ise %58 oranında bu düzeyde bir aktiviteye katıldıkları sonucuna varılmıştır. Kardiyovasküler veya diyabet risk faktörü sayısı arttıkça da fiziksel aktivite düzeyinde azalma olmuştur. Nelson ve ark.'ları (26) yaşı 17'den büyük 1480 diyabeti olan erişkinlerde yaptığı incelemede %31'inin hiç fiziksel aktivite yapmadığı, %38'inin istenen düzeyin altında fiziksel aktivitelere katıldıkları ve ancak %31'inde ise istenen düzeyde olduğunu saptamışlardır. Kadınlarda ve 65 yaş üstündeki kişilerde fiziksel aktif olmama durumu %40'a ulaşmıştır. Diğer bir araştırmada Plotnikoff (27) diyabeti olanlarda koşu bandında aerobik egzersiz veya direnç egzersizlerini düzenli uygulayanların oranının %12 - 16 olduğunu ve en yüksek fiziksel aktivite oranının %57 - 60 ile ev işlerini yerine getirmek olduğunu ifade etmiştir. İnaktif yaşam biçiminin genetik olarak diyabet yatkınlığı olan kişilerde, insülin direnci ve buna paralel bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet gelişimi ile ilgili olası iki mekanizma tarif edilmiştir (21, 28).

1) Fiziksel inaktivite pozitif kalori dengesine yol açarak yağ depolarında artma ve adiposit hipertrofisi ile sonuçlanır. Bu da insülin reseptör yoğunluğundaki sınırlamadan dolayı insülin direncinin gelişmesine ve plazmada serbest yağ asitlerinin (SYA) uzaklaştırılmasında azalmaya yol açar. Plazma SYA seviyesinin artması kan glikozu üzerine iki olumsuz etki yapar: (a) glukoneogenezin uyarılması ile karaciğerden glikoz çıkışında artış ve (b) insülin ile uyarılan kas glikoz uzaklaştırılmasında inhibisyon. Bu durum kan glikoz seviyesini kontrol altında tutabilmek için beta hücrelerinden insülin salgısında kompensatuar artışa neden olur. Neticede, insülin gereksinimindeki artış, beta hücrelerinde bozulmaya ve plazma insülin seviyelerinde azalmaya yol açar. Bu da insüline olan direnci şiddetlendirir ve diyabetin ortaya çıkmasına neden olur.

2) Fiziksel inaktivite kaslarda insülin direncine yol açan iskelet kasındaki genetik bir bozukluğu açığa çıkarır. Bu da kompensatuar olarak beta hücre insülin salgısında artış ve hiperinsülinemiye sonuçlanır. Artan hiperinsülinemi trigliserid deposunda artışa ve adiposit hipertrofisine yol açar. Devamında adipositler insüline dirençli hale gelirler ve insülinin plazmadan SYA'lerini temizleme yeteneğinde sınırlanmaya neden olur. Bu durumda karaciğerden glikoz çıkışında artma ve kaslardaki insülin direncinde ileri bir büyüme olur. Neticede de, kan glikozunu kontrol etmek için insüline olan bağımlılığın artması, durumun daha da kötüleşmesine ve diyabet gelişmesine yol açan beta hücrelerindeki bozulmayla sonuçlanır (Şekil 1).



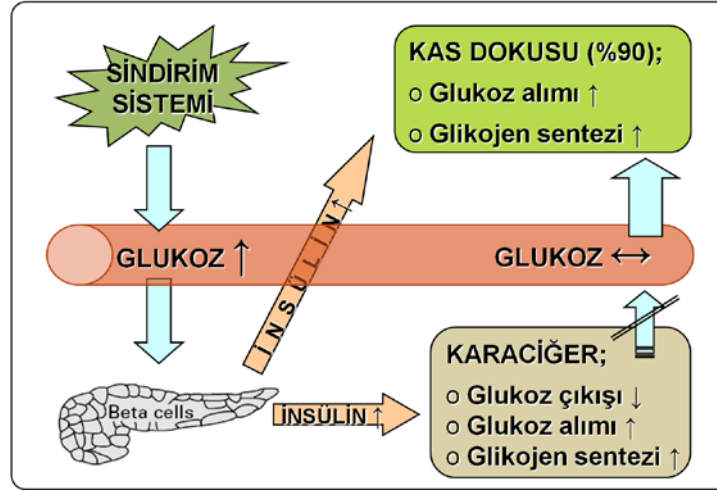
Şekil 1. İnaktif yaşam biçiminin diyabet gelişimine yol açması ile ilgili olası iki mekanizma

3. Kan glikoz düzenlemesi

3.1. İstirahatte

Yakın sınırlarda tutulması gereken kan glikozu dolaşıma glikozu veren ve uzaklaştıran süreçler tarafından düzenlenmektedir. İstirahat ve açlık durumunda karaciğerden dolaşıma verilen glikoz sinir

sistemi ve periferik dokular tarafından yapılan temizlenme ile dengede tutulur. Ancak beslenme sonrası sindirim sistemi tarafından dolaşıma dahil olan glikoz bu dengeyi bozar ve kan glikozunda yükselme olur. Kan glikozundaki oluşan bu artışı karşılayabilmek için karaciğer glikoz çıkışında azalma ile sonuçlanan pankreastan insülin hormonu salınır ve insüline duyarlı periferik dokulardan glikoz alımında artış olur. Her ne kadar kan glikozunu azaltmada karaciğer glikoz çıkışındaki azalma faydalı da olsa, glikozun temizlenmesindeki artış nicel olarak daha önemlidir. Dolaşıma olan glikoz yüklenmesi sonrası kan glikozunun uzaklaştırılmasından %90 oranında sorumlu olan doku kas dokusudur (Şekil 2) (28-32).



Şekil 2. İstirahat sırasında kan glikoz kontrolü düzenlemesi

3.2. Egzersiz sırasında

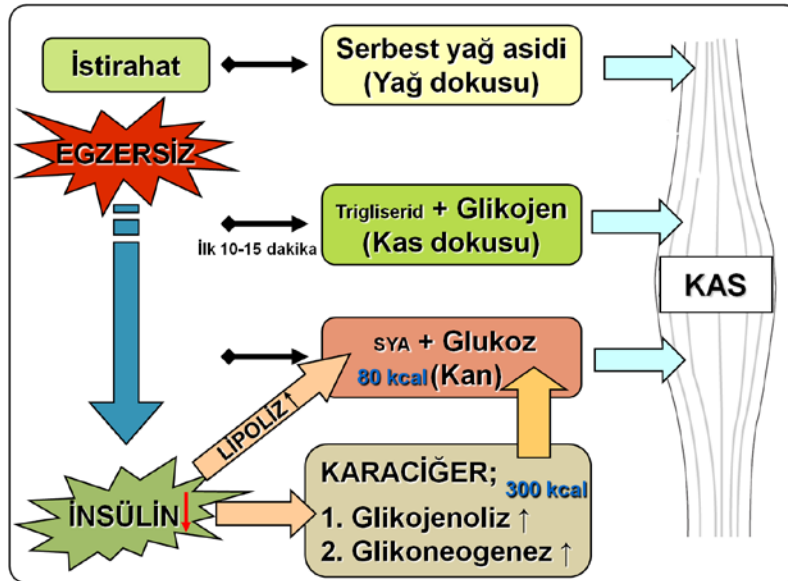
Diyabetli kişilerin düzenli egzersizin faydalarından güvenli bir şekilde yararlanabilmeleri için egzersize katılımları sırasında metabolik düzenlemede bazı engelleri aşmaları gerekmektedir. Diyabetlilerin karşılaşılabilecekleri komplikasyonları anlayabilmek ve yakıt metabolizmasındaki eksikliklerin düzeltilmesinde olası yaklaşımları belirleyebilmek için öncelikle diyabeti olmayan kişilerdeki glikoz düzenleme mekanizmalarının tarif edilmesi uygun olacaktır.

3.2.1. Diyabeti olmayanlarda

Egzersize bağlı artan metabolik talepler depo alanlarındaki yakıtın serbestleştirilmesinde ve çalışan kasların içinde yakıtın okside olmasında belirgin bir artışı gerektirir. Egzersiz ile kan glikoz konsantrasyonundaki değişimler egzersiz sırasında yakıt metabolizmasında meydana gelen geniş çaplı değişimlerin bir bölümüdür. Normalde oksidasyon için yakıt düzenlemesindeki artış nöroendokrin sistemin kontrolü altındadır. İstirahat sırasında iskelet kası için öncelikli ve baskın olan yakıt türü yağ asitleridir. İstirahat durumundan orta şiddette bir egzersize geçildiğinde yakıt türü olarak glikozun önemi artar ve çalışan kaslarda enerji kullanımı yağ dokusundan salınan ve ağırlıklı olarak kullanılan serbest yağ asitlerinden dolaşımda bulunan yağlar, kas trigliseritleri, kas glikojeni ve karaciğerden sağlanan kan glikozundan oluşan karmaşık bir karışıma geçiş olur. Kullanılan yakıt türü egzersiz şiddetine bağlı olarak belirgin şekilde farklılık gösterir. Hafif - orta şiddetteki egzersizde plazma kaynaklı serbest yağ asitleri okside olan substratın büyük bölümünü meydana getirir. Egzersiz şiddeti arttıkça karbonhidrata olan bağımlılık artar. Santral sinir sistemi fonksiyonlarını koruyup devam ettirebilmek için kandaki glikoz seviyesi fiziksel aktivite sırasında dikkat çekecek derecede çok iyi korunmaktadır. Başlangıçta yakıt olarak kas hücreleri glikojenden oluşan hücre içi depoyu yıkıma uğratar. Ancak kas glikojeni tükenmeye başladığında kaslardaki yakıt için serumdaki glikoz konsantrasyonu artan bir şekilde birincil kaynak durumuna gelir. Egzersiz sırasında serum glikozu 3 olası kaynaktan sağlanabilir: diyet (ancak sadece eğer bir kişi egzersiz sırasında beslenirse), karaciğer glikojenolizi ve karaciğer glukoneogenezi. İskelet kasında

olduğu gibi, karaciğer glikojen yıkımı birincil reaksiyondur ve erken safhada oluşur. Egzersizin ilerlemesiyle sınırlı olan kas glikojen kaynağı tükenmeye başlar, ona olan bağımlılık azalır ve karaciğer kan glikoz konsantrasyonunu sağlayan birincil kaynak durumuna geçer. Bu şekilde kas dokusu tarafından kandan glikoz alımı karaciğer kaynakları tarafından (glikojenoliz ve glukoneogenez) glikozun kana verilmesi arasındaki denge yakın olduğu sürece kanda öglisemi durumu sağlanmış olur (32-37).

Daha öncede bahsedildiği gibi fiziksel aktivite sırasında normoglisemiyi koruyan metabolik düzenlemeler büyük oranda hormonsal olarak yönlendirilmektedir. Sağlıklı kişilerde pankreas adacık hücrelerindeki α -adrenerjik reseptör aktivasyonu sonucu insülin salınımı azalır. Aynı zamanda sempatik sistem aktivasyonu ile birlikte “karşıt düzenleyici” hormonlar olan glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonunda artış olur. Böylece karaciğer üzerindeki glukagon/insülin oranı da artar ve karaciğer glukagon etkisine hassas duruma gelir. Plazma insülinindeki azalma ve glukagonun varlığı fiziksel aktivitenin başlarında karaciğer glikoz üretimindeki erken artış için gerekli gözükmemektedir. Egzersiz süresi uzadığında glukagon ve katekolaminlerdeki artış anahtar bir rol oynamaktadır. Bu hormonsal düzenleme ile hem kana sağlanan glikoz üretimi artar hem de lipolizin uyarılması ile yağ dokusu depolarından serbest yağ asitlerinin kana geçişi ve yakıt olarak kullanılması sağlanır (Şekil 3). Hayvan modelleri ve insan deneklerde gerçekleştirilen araştırmalar hafif-orta şiddetteki aerobik egzersizde endojen glikoz üretiminin uyarılmasında insülin ve glukagonun önemini belirtmiştir (38). Egzersizle uyarılan glukagon artışı glikojenoliz ve glukoneogenez uyarır (38). Glukagon aynı zamanda glukoneogenez için öncül maddeleri sağlamak amaçlı karaciğerde aminoasit metabolizmasını (39) ve yağ oksidasyonunu uyarır (38). Egzersiz sırasında insülindeki azalma tam glikojenolitik yanıt için gereklidir (38). Egzersiz sırasında insülindeki bu azalmaya rağmen kas dokusu içine glikoz girişi devam etmektedir. İnsülinin bağımsız bu mekanizma “*Kas Dokusu Glikoz Alım Mekanizmaları*” başlığı altında ayrıntılı anlatılacaktır. Karaciğer portal venindeki insülin konsantrasyonu elimine edildiğinde endojen glikoz üretimindeki artış yaklaşık %50 oranında sınırlanmaktadır (38). Egzersizin şiddeti fazla ve süresi uzun olmadıkça katekolaminlerdeki artış ılımlıdır (2-4 kat) ve glukoneogenez teşvik etmede çok büyük bir rol oynamaz. Ancak egzersiz süresi uzadığında (1 - 2 saat), egzersiz şiddeti arttığında ($>60-80 \text{ VO}_{2\text{maks}}$) veya anaerobik bir egzersiz yapıldığında katekolaminlerde 14-18 kat artış olmakta, bu da glikoz üretiminde 7 - 8 kat yükselmeye yol açmaktadır (Tablo 1) (32-37, 40, 41).



Şekil 3. Diyabeti olmayanlarda egzersiz sırasında kan glikoz kontrolü düzenlemesi

Tablo 1. Sağlıklılarda egzersiz sırasında rol alan kilit endokrin yanıtlar

	Dayanıklılık egzersizi	Anaerobik egzersiz
Egzersiz sırasında insülin	Azalır	Değişiklik yok veya hafif artar
Egzersiz sonrasında insülin	Yavaş artar	Hızlı artar
Katekolaminler	2 – 4 kat yükselme	14 – 18 kat yükselme
Glukagon	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Karaciğer glukagon:insülin oranı	Artar	Değişiklik yok veya hafif azalır
Plazma glikoz	Değişiklik yok	Değişiklik yok veya hafif artar

3.2.2. Diyabetlilerde

Egzersiz sırasında endojen insülin salgısının yokluğu veya eksikliği diyabetli kişileri diyabetli olmayanlara göre tamamen farklı bir konuma getirir. Egzersize katılan kaslara uygun glikoz girdisi için endojen insülin salgısının fizyolojik süpresyonu zorunlu bir mekanizmadır (42). Ancak, önceden enjekte edilen insülin miktarına bağımlı olan tip I diyabetli kişilerde veya sulfonilüre veya insülin tedavisi altındaki tip II diyabetli kişilerde bu hormonal uyum kaybolmuştur (35, 43). Dolayısı ile bu kişilerde bu fizyolojik düzenleme mekanizmalarının devreye girme olasılığı yoktur. Sonuç olarak, egzersize başlamadan önce diyabetli kişilerin dolaşımlarında yetersiz tedaviye bağlı çok az insülin bulunması durumunda fiziksel aktivite sırasında artan “karşıt düzenleyici” hormonların etkisi daha fazla ön plana çıkar. Bu da, zaten yüksek olan glikoz seviyelerinin daha fazla artmasına, keton cisimciklerinin oluşmasına ve hatta diyabetik ketoasidozun hızlanmasına neden olur (35, 43). Kan glikozundaki yükselme karaciğer tarafından sağlanan glikozun aşırı fazlalığına ve egzersize bağlı glikoz kullanımının bozulmasına bağlıdır (34). Çok yoğun aerobik ($>60-80 \text{ VO}_{2\text{maks}}$) veya anaerobik egzersiz bu durumu özellikle ağırlaştırır (37, 44).

Diğer yandan, diyabetli kişiler insülin fazlalığı ve etkisinin çok fazla olduğu durumlarda egzersize katılmaları durumunda, glikozun veya diğer substratların artmış mobilizasyonu azalır veya tamamen engellenir ki bu da bu kişilerin ciddi hipoglisemi riski ile karşı karşıya kalmasına neden olur (35, 45). Glukagon seviyesinde belirgin bir değişiklik olmayacağından dolayı karaciğerdeki insülin / glukagon oranı sağlıklılarda olduğu gibi azalma göstermez, aynı düzeyde kalır. Sonucunda da diyabetli kişilerde egzersiz sırasında periferik dokular tarafından artan yakıt taleplerini giderebilmek amaçlı karaciğerden glikoz çıkışı insülin fazlalığından dolayı baskılanır ve yeterince elde edilemez (37). İlave olarak, diyabetlilerde alışımlı portal/sistemik insülin oranının tersine dönmesi neticesinde (sağlıklılarda bu oran 1) periferik dokularda meydana gelecek insülin konsantrasyonundaki göreceli artıştan dolayı tüm vücut glikoz uzaklaştırılması da çoğalır ve sonucunda egzersize bağlı hipoglisemi riski kolayca artar (32, 35, 45, 46). Ayrıca, egzersiz öncesi insülin uygulamalarının egzersize katılan kaslara yapılması durumunda insülin emiliminde hızlanma olacağından hipoglisemi risk ihtimali unutulmamalıdır (34, 47).

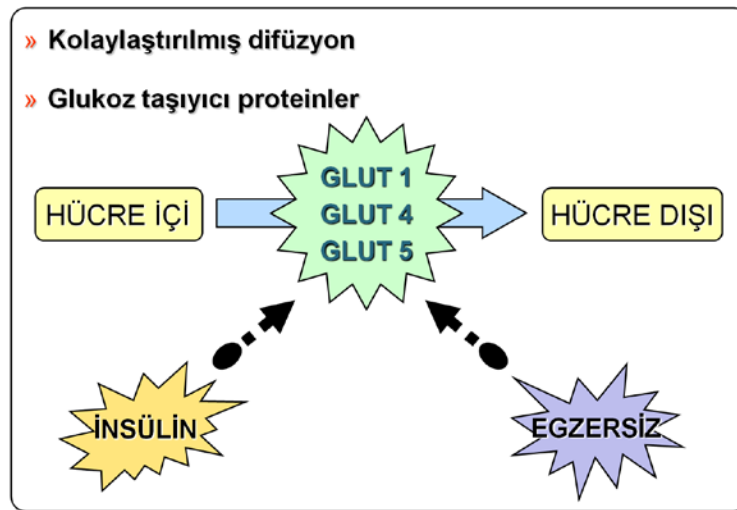
3.3. Egzersiz sonrasında

Egzersizin sonlanmasından sonra vücudumuz kas ve karaciğerdeki glikojen depolarının azaldığı ve karaciğer glikoz üretiminin arttığı niteliksel bir açlık durumuna geçer. “Karşıt düzenleyici” hormon seviyeleri kısa bir süre yüksek seyretmeye devam ettikten hemen sonra hızlı bir düşüş sergilerken, insülin seviyelerinde artış olur. Bunun neticesinde egzersiz bitimi sonrasında kaslardaki glikojen depolarının tekrar doldurulması bakımından ideal bir homeostatik durum temin etmek için hiperglisemi ve hiperinsülinemi birliktelik gösterir. Bu sayede hızlı toparlanmaya izin verilir ve bir sonraki egzersizdeki performansın olumsuz etkilenmemesi sağlanmış olur (32, 37 44).

4. Kas dokusu glikoz alım mekanizmaları

Normal fizyolojik şartlar altında glikoz kullanımında hız sınırlayıcı basamak glikozun hücre içine taşınması aşamasıdır (48). Glikozun iskelet kası içerisine taşınması birincil olarak kolaylaştırılmış difüzyon ile meydana gelmektedir (Şekil 4). Bu süreç enerjiden bağımsızdır ve glikoz göreceli olarak polar bir molekül olduğu için hücre zarından bir maddenin taşınması için kullanılan taşıyıcı proteinlerin

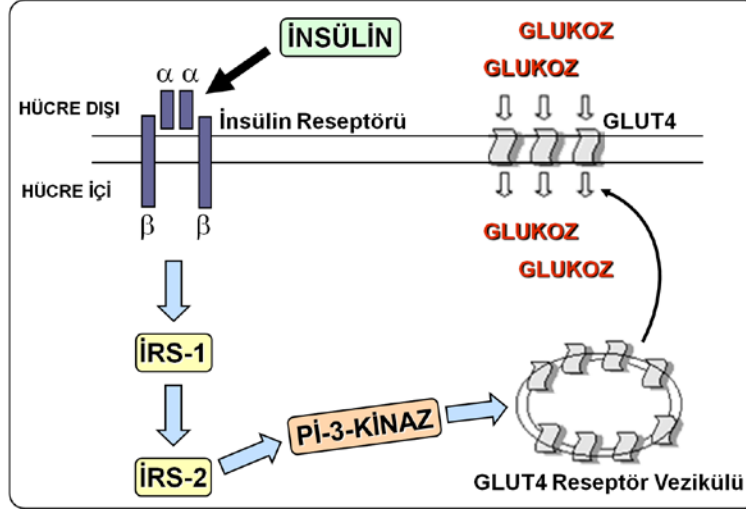
yardımlı altında gerçekleşir (49). Taşıyıcı proteinler yapısal olarak birbiri ile ilişkilidir ve değişik dokularda farklı tipte bulunurlar (50). İnsan dokularında GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 ve GLUT5'den oluşan 5 tip glikoz taşıyıcı protein izoformu mevcuttur (51). İnsan iskelet kasında bulunan majör izoform GLUT4 iken GLUT1 ve GLUT5 izoformları daha düşük bir miktarda belirgindir (52,53). GLUT5 glikozu taşıma kapasitesi daha düşük olan yüksek duyarlılıklı bir fruktoz taşıyıcısıdır (54). GLUT4'e göre iskelet kasında daha düşük miktarlarda bulunan GLUT1 izoformu asıl olarak plazma membranında bulunur ve bu taşıyıcı proteinin bazal düzeylerde glikozun taşınmasının düzenlenmesinde önemli olduğuna dair kanıtlar vardır (52, 55). İskelet kasında öncelikli olarak mevcut olan GLUT4 izoformu ise uyarım olmadığı sürece hücre içi yerleşim gösterir ve glikozun hücre zarından hücre içine taşınmasında görev alabilmesi için hücre zarına doğru translokasyon yapması gereklidir (52). GLUT4'ün hücre içi bölümden plazma membranına doğru yer değiştirmesi ve dolayısıyla glikozun taşıma aktivitesinde insülin ve egzersiz en büyük aracı unsurlardır. İnsülin ve egzersizin glikoz taşınmasında sinerjik bir etki sergileyerek GLUT4 translokasyonunu farklı sinyal mekanizmaları ile düzenlediği düşünülmektedir (46, 51).



Şekil 4. Taşıyıcı proteinler ile glikozun hücre içine taşınması

4.1. İnsülin bağımlı taşınım

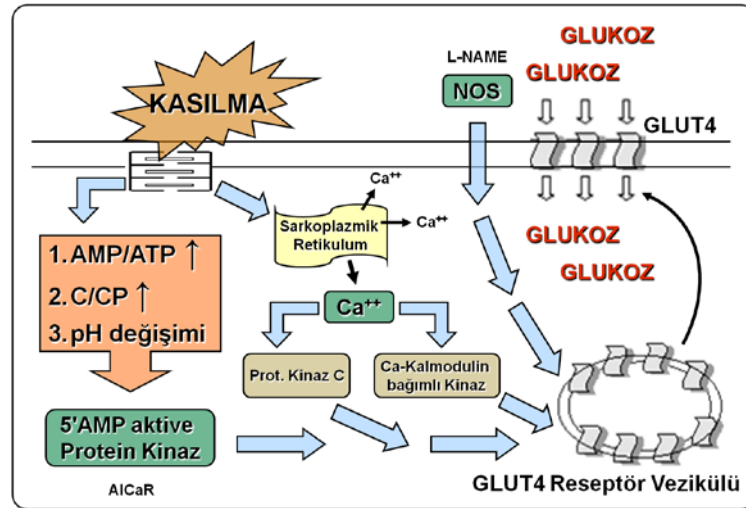
İnsülin ile uyarılma sonrası GLUT4 veziküllerinin plazma membranına hareketi insülinin reseptörüne bağlanmasını neticesinde başlar. Takiben hücre içinde özel sinyal olayları ateşlenmiş olur (Şekil 5). İnsülin reseptörü heterotetramer yapıda membran glikoproteinidir ve birbiri ile disülfid bağları ile bağlı olan 2 ligand bağlayan α -subüniti ve tirozin kinaz aktivitesi olan 2 β -subünitinden meydana gelir (51, 56, 57). İnsülin, reseptörüne hücre dışı lokalizasyonlu α -subüniti ile bağlandığında transmembran lokalizasyonlu β -subüniti aktive olur ve β -subünitindeki tirozin kalıntıların otofosforilasyonu oluşur (57, 58). Bunu takiben iskelet kaslarında bulunan insülin reseptör substrat-1 (İRS-1) ve İRS-2 fosforilize olur (57). İRS fosforilasyonu bu süreçte önemli bir ara basamaktır ve merkezi bir rol oynamaktadır (59). İRS'ler pek çok fosforilasyon alanları olan sitoplazmik proteinlerdir. İnsülin ile uyarıldıktan sonra kenetleyici bir protein olarak görev yapar ve fosfatidilinositolkinaz (PI 3-kinaz) gibi diğer hücre içi proteinlerin fosforilasyonunu kolaylaştırır (60-62). PI 3-kinaz GLUT4 taşıyıcı proteinlerin hücre içi bölümden hareket ederek plazma membranına yerleşim gösterdiği yolda önemli bir rol üstlenir (63).



Şekil 5. İnsülin uyarılı hücre içi glikoz taşınması

4.2. Egzersiz ile uyarılan taşıyım (insülin bağımsız)

Yukarıda bahsedilen insülin bağımlı basamakların hiçbirinin egzersizin glikoz alımını hızlandırdığı sinyal mekanizmalarının aşamalarında rol almadığı çalışmalarda açıkça gösterilmiştir. Kasılma aktivitesinin izole insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu (64), İRS tirozin fosforilasyonunu (65, 66) veya Pİ 3-kinaz aktivitesini uyarmadığı (65 ,66) ortaya konmuştur. Ayrıca, Pİ 3-kinaz inhibitörü olan Wortmannin invitro olarak kasılma ile uyarılan glikoz taşınmasını kısıtlamamıştır (67-69). Bu sinyal çalışmaları egzersiz ile uyarılan glikoz alımında rol alan ve altta yatan moleküler mekanizmalarının iskelet kaslarında insülin etkisinden farklı olduğunu ispatlamaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. İnsülin bağımsız olarak kasılma uyarılı hücre içi glikoz taşınması

Yapılan tek seferlik bir egzersize yanıt olarak glikoz taşınmasında meydana gelen akut artış kas hücresi içinde değişik sinyal olayları tarafından yönlendirilmektedir (70, 71). Kas kasılmasının glikoz taşınmasını aktive edebileceği yönündeki ilk önerilen mekanizma kalsiyumun rolüne bağlanmıştır (72, 73). Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasını uyarıcı veya engelleyen bileşimleri kullanan

çalışmaların bulguları bu görüşü desteklemektedir (74-76). Kasılma sırasında sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyumun Ca^{2+} /kalmodulin-bağımlı protein kinaz (CaMK) ve protein kinaz C'nin (PKC) uyarılması aracılığıyla GLUT4 taşıyıcı proteinlerin hücre zarına hareket etmesinde rol aldığı düşünülmüştür (70, 71).

Yapılan diğer araştırmalar (49, 72, 77) 5'AMP aktive protein kinazın (AMPK) egzersize yanıtındaki glikoz taşınmasındaki olası rolüne vurgu yapmıştır. Kas glikoz taşınması AMPK aktivitesi ile iyi bir bağlantı gösterdiği için AMPK'nın iskelet kası içerisine egzersiz/kasılma uyarılı glikoz taşınmasında bir sinyal olabileceği ifade edilmiştir (78, 79). Heterotetramerik yapıda olan AMPK iskelet kaslarında egzersiz/kasılma sırasında hızlıca fosforilize ve aktive olan bir "enerji algılayıcı" enzimdir (80, 81). Hücre içi AMP/ATP ve kreatin/fosfokreatin oranının artmasının yanında hücre içi pH'da değişimlerin olması durumunda AMPK hızlıca aktive olmaktadır (82). Kas kasılması fosfokreatin ve ATP konsantrasyonlarında azalma yapacağından ATP tüketen yolları kapatmaya ATP ve fosfokreatin üreten alternatif yolları da açmaya yönelik AMPK aktivasyonunda artış olmaktadır. AMPK aktivasyonu neticesinde de hücre içi veziküllerde bulunan GLUT4 taşıyıcı proteinleri hücre yüzeyine doğru yer değiştirerek glikozun hücre içine girişinde etkili olduğu ifade edilmiştir (78, 83, 84). Kasılma ile uyarılan glikoz taşınmasında AMPK'nın olası bir rolünün olabileceğini destekleyen kanıtlar 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleosid (AICAR) kullanan çalışmaların bulguları ile desteklenmiştir (78, 79). AICAR, AMPK'ın farmakolojik uyarıcısıdır ve AICAR uygulandığında insülin sinyal mekanizmasından bağımsız olarak glikoz taşınmasında hızlanma görülmüştür (78).

AMPK aktivasyonu kasılma ile uyarılan kas glikoz alımında tek mekanizma değildir. Nitrik oksidin (NO) de kasılma ile uyarılan glikoz alımından etkisinin olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (77, 85). Elektriksel kas uyarımı sonrası nitrik oksid sentaz aktivitesinde ve NO salınmasında hızlanma ve glikoz alımında artış bulunmuştur (86). Nitrik oksid sentaz inhibitörü olan N-omega-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) kullanımı sonrası egzersizle uyarılan glikoz taşınmasının tamamen durduğunun saptanması ile de nitrik oksidin etkisi desteklenmiştir (85).

5. Egzersiz ile diyabetin önlenmesi

Fiziksel inaktivite tip 2 diyabetin gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Son yıllarda fiziksel inaktivitenin artışı ile insülin direnci ve diyabeti içeren yaygın kronik hastalık durumlarının çoğunun dramatik artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi daha da kuvvetlenmiştir. Burada en uygun soru "*egzersiz tip 2 diyabetin öncüsü olan insülin direnci durumunu ve böylelikle de diyabeti önleyebilir mi?*" olmaktadır. Buna verilecek dikkat çekici yanıt "evet" olacaktır. Bu yönde literatürde pek çok araştırma yapılmıştır.

5.1. Fiziksel aktivite ve diyabet: Prospektif epidemiyolojik araştırmalar

Fiziksel aktivite ve tip 2 diyabet riski arasındaki ilişkiyi destekleyen kuvvetli kanıtları gösteren ilk prospektif çalışma 5990 erkek üniversite mezunu üzerinde yürütülmüştür (87). Bu çalışmada boş zaman fiziksel aktivitesinin artması ile tip 2 diyabet gelişme riskinde azalma olduğu gözlemlenmiştir. 14 yıllık takip döneminde boş zaman fiziksel aktivitesindeki her 500 kkal/hafta artış ile diyabet riski %6 azalma göstermiştir (87). Düzenli orta veya yüksek şiddetle egzersiz yapanlarda sedanter kişilere göre diyabet riskinin %35 daha düşük olduğu tespit edilmiştir (87). Ayrıca diyabet gelişme riski yüksek olanlarda (vücut kitle indeksi >25, hipertansiyon, ailede diyabet) fiziksel aktivite en güçlü koruyucu etkisini göstererek riski %24 azaltmıştır (87). Bu bulgular daha büyük çalışmalar (22, 88, 89, 90, 93, 94) ile desteklenmiştir. "*Nurses Health Study*" çalışması 34-59 yaşlarında, başlangıçta diyabeti, kardiyovasküler hastalığı ve kanseri olmayan 87.253 kadında gerçekleştirilmiştir (88). 8 yıllık takipte 1303 diyabet vakası rapor edilmiştir. Haftada en az 1 kere yoğun egzersiz yapan kadınlarda yapmayanlara göre yaş ile eşleştirilmiş diyabet riski %33 daha düşük bulunmuştur. Manson ve ark.'larının (89) yürüttüğü "*Physicians Health Study*" çalışmasına dahil edilen 40-84 yaşlarındaki 21.271 erkek doktora da fiziksel aktivite için kuvvetli koruyucu etki gözlenmiştir. 5 yıllık takip dönemi sonrası haftada en az 1 kez yoğun egzersiz yapan doktorların yapmayanlara göre diyabet riski, vücut kitle indeksi ve diğer değişkenler ile

eşleştirildiğinde %29 daha az olmuştur. Yaş ile eşleştirilmiş riskte de fiziksel aktivitenin yoğunluğunun artması ile diyabet riski arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Diyabet riski haftada 1 egzersiz yapanlarda %23, haftada 2-4 kez yapanlarda %38 ve haftada 5 ve üzeri egzersiz yapanlarda %42 daha az bulunmuştur. “*Nurses Health Study*” içerisinde bulunan deneklerin bir kısmının katılımı ile 70.102 kişide gerçekleştirilen 8 yıllık takip çalışmasında da Hu ve ark.’ları (90) vücut kitle indeksi, yaş ve diğer değişkenler ile eşleştirildiğinde en yüksek fiziksel aktivite düzeyinde bulunanlarda en alt seviyede olanlara göre diyabet gelişme riskini %26 daha az saptamıştır. 6 yıl süreli 45-68 yaşlarında 6.815 Japon-Amerikan erkekte gerçekleştirilen prospektif çalışmada (*Honolulu Heart Program*) fiziksel aktivitesi en yüksek durumda olanlarda en düşük olanlara göre yaş ile eşleştirilmiş kümülatif diyabet gelişme riski %45 daha düşük çıkmıştır (22). Yapılan araştırmalarda televizyon başında geçen zamanı kısaltmak ile diyabet gelişme riskinin düşürülebileceğine de işaret etmektedir (91, 92). Televizyon başında geçirilen günde her 2 saat artış diyabet gelişme riskini %14-20 oranında yükseltmektedir. Hu ve ark.’larının (93) yürüttüğü diğer bir araştırmada 35-64 yaşlarındaki Finli 6.898 erkek ve 7.392 kadında 12 yıllık takip sonrası 373 diyabet vakası görülmüştür. Sedanterlere göre orta veya yüksek düzeyde mesleki fiziksel iş aktivitesi gösterenlerde diyabet gelişme riski %30 ve %26 olarak daha düşük bulunmuştur. Boş zaman fiziksel aktivite için benzer durumlarda oranlar %19 ve %16 olmuştur. Bisiklet veya yürüyerek işe gitme süresi >30 dakika olanlarda dikkat çekici biçimde diyabet gelişme riski %36 azalmıştır. Farklı bir araştırmada tip 2 diyabet gelişme riski ile fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi ve plazma glikoz seviyesinin bağımsız ve birleşik ilişkisi Finli 2.017 erkek ve 2.352 kadında analiz edilmiştir (94). Denekler 3 farklı fiziksel aktivite düzeyine ayrılmıştır. 1. seviye: mesleki, boş zaman ve işe gidip gelme (<30 dakika) sırasındaki fiziksel aktivitesi düşük olanlar; 2. seviye: aktivitelerden sadece birinde orta-yüksek seviyede fiziksel aktivitesi olanlar ve 3. seviye: aktivitelerden en az ikisinde orta-yüksek seviyede fiziksel aktivitesi olanlar. 1. seviyede fiziksel aktivite yapanlara göre 2. ve 3. seviyede olanlarda diyabet gelişme riski sırası ile %15 ve %57 daha düşük saptanmıştır. Bu ters ilişki vücut kitle indeksi 30 kg/m² in altında ve üstünde olanlarda, normal ve bozulmuş glikoz homeostazlılarda da gözlenmiştir. Fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi, plazma glikoz ve diyabet riski arasındaki birleşik ilişki incelendiğinde; glikoz düzenlemesi bozulmuş ve düşük seviyede fiziksel aktivitesi olan obez kişiler, glikoz homeostazı normal, yüksek seviyede fiziksel aktif ve obez olmayan kişilerle karşılaştırıldığında diyabet gelişme riski 30 kat daha fazla bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan ve 10 prospektif çalışmaya dayanan bir meta-analizde (95) düzenli olarak orta yoğunlukta fiziksel aktiviteye katılmanın sedanterle karşılaştırıldığında riski %31 oranında düşüreceği rapor edilmiştir. Aynı analizde düzenli yürümenin (>2.5 saat/hafta, hareketli yürüme) yürümeyenlerle karşılaştırıldığında riski %30 azalttığı da ifade edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen prospektif epidemiyolojik araştırmalar işe yürüyerek veya bisikletle gidip gelme, boş zaman veya günlük hayattaki fiziksel aktivitelere düzenli olarak katılmanın diyabet gelişme riskini %15-60 oranında azalttığına işaret etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Fiziksel aktivite ve diyabetin önlenmesi ile ilgili prospektif epidemiyolojik araştırmalar

Çalışma	Denekler	Fiziksel Aktivite	Takip Süresi	Sonuçlar
Helmrich (87)	5.990 erkek	Orta - şiddetli egzersiz	14 yıl	Diyabet riski %35↓, Her 500 kkal/hafta↑ → risk %6↓
Manson (88) (Nurses Health Study)	87.253 kadın	Haftada en az bir yoğun egzersiz	8 yıl	Diyabet riski %33↓
Manson (89) (Physicians Health Study)	21.271 erkek	Haftada en az bir yoğun egzersiz	5 yıl	Diyabet riski %29↓, >5/hafta egzersiz → risk %42↓
Hu (90)	70.102 kişi	En yüksek fiziksel aktivite düzeyinde bulunanlar	8 yıl	Diyabet riski %26↓
Burchfiel (22) (Honolulu Heart Program)	6.815 erkek	En yüksek fiziksel aktivite düzeyinde bulunanlar	6 yıl	Diyabet riski %45↓
Hu (92)	6.898 erkek, 7.392 kadın	Bisiklet/yürüyerek işe gitme süresi >30 dakika	12 yıl	Diyabet riski %36↓
Hu (94)	2.017 erkek, 2.352 kadın	Mesleki, boş zaman ve işe gidip gelme aktivitelerinden en az ikisinde orta-yüksek seviyede aktif olmak	9.4 yıl	Diyabet riski %57↓
Jeon (95)	10 prospektif çalışmaya ait meta-analiz (301.221 denek)	Düzenli orta yoğunlukta fiziksel aktivite	4.2 - 16.9 yıl	Diyabet riski %31↓

5.2. Yaşam biçim değişikliği ve diyabet: Klinik çalışmalar

Tedavi uygulamasının bir bölümünde fiziksel aktiviteyi de içeren ilk büyük çaplı diyabet önlem çalışması 6 yıl takipli Malmö çalışmasıdır (96). Başlangıçta glikoz toleransı bozulmuş olan erkek denekler randomize edilmeden tedavi (n = 181) veya kontrol (n = 79) grubuna ayrılmıştır. Tedavi grubundaki deneklere yağdan ve kaloriden düşük bir diyet programının yanında haftada 2 kez 60 dakika süreli yürüme, koşu ve diğer rekreasyonel spor aktiviteleri uygulamaları istenmiştir. 6 yıllık takip dönemi sonrası tedavi grubundaki deneklerin %50' den fazlasında glikoz toleransı normale gelmiştir. Ayrıca bu kişilerde diyabet gelişme riski %11' e gerilerken, kontrol grubunda %29 oranında kalmıştır. Böylece yaşam biçimi değişimi yapanlarda, yapmayanlara göre diyabet gelişme riski %63 daha düşük olmuştur. En umut vaat edici ve bu alanda ilk randomize kontrollü çalışma olan Da Qing çalışmasıdır (97). Glikoz toleransı bozulmuş olan 577 kişi randomize olarak 4 gruba ayrılmış ve 6 yıl süresince takip edilmiştir (sadece diyet, sadece egzersiz, diyet + egzersiz, kontrol). Diyet grubuna dahil olan kişilerde vücut kitle indeksi <25kg/m² ise yüksek karbonhidrat (enerjinin %55-65' i) ve orta düzeyde yağ (enerjinin %25-30' u) içeriğine sahip, vücut kitle indeksi >25kg/m² ise 23'e düşürmek amaçlı yağdan ve kaloriden fakir bir beslenme programı önerilmiştir. Egzersiz grubuna katılanların ise boş zaman fiziksel aktivitelerini 1-2 "birim" yükseltmeleri hedeflenmiştir. 1 birim olarak 30 dakika yavaş yürüyüş, 10 dakika yavaş koşu veya 5 dakika yüzme kabul edilmiştir. 6 yılın sonunda diyabet insidansı kontrol grubuna göre diğer 3 grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (diyet = %44, egzersiz = %41, diyet + egzersiz = %46, kontrol = %68). Diyabeti önleme bakımından ele alındığında, başlangıçtaki vücut kitle indeksi ve açlık glikoz düzeyi ile eşleştirildiğinde tek başına diyet %31, diyet + egzersiz %42 diyabet gelişimini önlerken, tek başına egzersizin başarısı %46 dolaylarında olmuştur. Yaşam biçimi değişiminin etkinliğine dair daha ilgi uyandıran kanıtlar iki randomize kontrollü araştırmada ("*Fin Diyabet Önlem Çalışması*" ve "*ABD Diyabet Önlem Programı*") elde edilmiştir. *Fin Diyabet Önlem Çalışması*ndaki glikoz toleransı bozulmuş ve kilolu (vücut kitle indeksi = 31kg/m²) 522 erkek ve kadından randomize bir şekilde yaşam biçimi modifikasyonu grubuna ayrılanlara (n=257) sıkı bir program uygulanmıştır (98). Amaçlar içerisinde: (a) toplam kalori alımını düşürerek kiloyu %5-10 azaltmak, (b) toplam yağ alım oranını %30'un ve doymuş

yağ alım oranını %10'un altında tutmak, (c) lifli gıda alımını 25 gr/gün veya 15 gr/1.000 kalori'nin üzerine çıkarmak ve (d) günde 30 dakika ve/veya üzeri yürüme, koşu veya yüzme gibi egzersizleri yaparak fiziksel aktivitelerini arttırmak vardır. 4 yılın sonunda kümülatif diyabet insidansı yaşam biçimi modifikasyonu grubunda %11 bulunurken kontrol grubunda %23 olmuştur. Böylece tedavi grubundaki kişilerde diyabet gelişme riski %58 oranında azaltılabilmektedir.

Benzer şekilde diyabet gelişme riski yüksek olanlarda yaşam biçimi değişimi ile diyabet gelişme riskini araştıran randomize klinik çalışma ABD'de yürütülmüştür (*Diyabet Önlem Programı- DÖP*) (99). Diyabeti olmayan, ancak açlık ve tokluk glikoz seviyeleri yüksek olan 3224 kişi (ortalama yaş=51, ortalama vücut kitle indeksi=34 kg/m²) randomize olarak plasebo, ilaç (günde 2 kez 850 mg metformin) veya yaşam biçimi düzenlemesi gruplarına ayrılmıştır. Yaşam biçimi düzenlemesi grubundakilerde amaçlar *Fin Diyabet Önlem Çalışmasındaki* ile benzerdir: (a) toplam kalori alımını düşürerek kiloyu başlangıca göre en az %7 azaltmak, (b) toplam yağ alım oranını %30' un ve doymuş yağ alım oranını %10' un altında tutmak, (c) lifli gıda alımını 25 gr/gün veya 15 gr/1.000 kalori'nin üzerine çıkarmak ve (d) haftada 150 dakika ve/veya üzeri hızlı yürüme, bisiklet veya yüzme gibi egzersizleri yaparak fiziksel aktivitelerini arttırmak. Ortalama 2,8 yılın sonunda diyabet insidansı plasebo, metformin ve yaşam biçimi düzenlemesi grubunda sırasıyla %11, %7.8 ve %4.8 bulunmuştur. Bu sonuçlarla, plasebo ile karşılaştırıldığında metformin ile diyabet gelişme riski %31 azaltılabılırken yaşam biçimi düzenlemesi ile bu oran %58'lere kadar çıkmıştır ve yaşam biçimi modifikasyonu metformine göre daha etkili bulunmuştur.

Hint Diyabet Önlem Programında glikoz toleransı bozulmuş 531 kişi rastgele dört gruba (kontrol, metformin, yaşam biçimi modifikasyonu, yaşam biçimi modifikasyonu + metformin gruplarından oluşan) ayrılmıştır (100). Ortalama 30 ay süreli takip dönemi sırasındaki kümülatif diyabet insidansı kontrol grubuna (%55) göre yaşam biçimi modifikasyonu (%39), metformin (%41) ve yaşam biçimi modifikasyonu + metformin gruplarında (%40) anlamlı olarak daha düşük olmuştur. Böylece bu süre zarfında kontrol grubuna göre göreceli risk azalması yaşam biçimi modifikasyonu ile %28.5, metformin ile %26.4 ve yaşam biçimi modifikasyonu + metformin ile %28.2 çıkmıştır.

Japonya'da gerçekleştirilen bir çalışmada glikoz toleransı bozulmuş 458 kişi yoğun bir yaşam biçimi modifikasyonu ve kontrol gruplarına randomize edilerek ayrılmıştır (101). Yaşam biçimi modifikasyonunun amaçları şu şekildedir: (a) vücut kitle indeksi >22 kg/m² ise kilo azalması yapmak, (b) diğer besin tüketimini %10'lara düşürürken büyük oranda sebze tüketimine ağırlık vermek, (c) yağ tüketimini (50 gr/gün) ve alkol kullanımını (50 gr/gün) azaltmak ve (d) fiziksel aktiviteyi yükseltmek (>30-40 dakika/gün). 4 yıllık kümülatif diyabet insidansı kontrol grubunda %9.3 ve yaşam biçimi modifikasyonu grubunda %3 olarak saptanmıştır. Dolayısı ile yaşam biçimi modifikasyonu grubunda diyabet %67.4 oranında engellenmiştir. Japonya kaynaklı diğer bir araştırmada Sakane ve ark.'ları (102) glikoz toleransı bozulmuş, orta yaşlı ve vücut kitle indeksi=24,5 kg/m² olan 304 deneği randomize olarak yaşam biçimi müdahalesi veya kontrol gruplarına ayırmıştır. Yaşam biçimi düzenlemesi yapılan gruptakiler fazla kilolu veya obez iseler başlangıçtaki kilolarından %5 oranında kilo vermeleri ve haftada 700 kalori tüketecek şekilde boş zaman fiziksel aktivitelerini yaparak enerji tüketimlerini yükseltmeleri istenmiştir. Üç yıllık sürede tahmini kümülatif diyabet insidansı yaşam biçimi müdahalesi yapılan grupta %8.2 ve kontrol grubunda %14.8 bulunmuştur. Böylece müdahale yapılanlarda diyabet gelişiminin %53 oranında önüne geçilebilmiştir.

İran'da yürütülen diğer bir araştırmada sağlıklı ve herhangi bir problemi olmayan 4747 kişi yaşam biçimi modifikasyonu ve kontrol gruplarına ayrılarak 3.6 yıl süre ile takip edilmiştir (103). Yaşam biçimi modifikasyonu yapılan gruptaki kişilere diyet düzenlemesi, fiziksel aktivite seviyesinde artış ve sigara içiminde azalma yaptırılmıştır. Kontrol grubunda diyabet insidansı oranı 12.2/1.000 kişi/yıl bulunurken yaşam biçimi modifikasyonu yapılan grupta bu oran 8.2/1.000 kişi/yıl olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre de diyabet gelişimi yaşam biçimi modifikasyonu yapılan kişilerde %65 oranında azaltılmıştır.

6.366 kişiyi kapsayan 12 çalışmanın meta-analiz sonuçlarını yayınlayan bir araştırmada diyabet öncesi safhada olanlarda egzersizin farmakolojik tedavinin yerine geçebileceği ifade edilmiştir (104). Bu meta-analiz çalışmasında yaşam biçimi modifikasyonu ile diyabet insidansı yaklaşık olarak %50 oranında azaltılmıştır. Yakın zamanda sonuçları yayınlanan diğer bir meta-analiz çalışmasına en az 6 ay süren diyet

ve egzersiz tedavisi uygulayan 8 araştırma dahil edilmiştir (105). Diyabet riski altındaki denekler egzersiz + diyet (n=2.241) veya kontrol (n=2.509) grubuna ayrılmıştır. Egzersiz + diyet yapanlarda diyabet gelişiminin kontrol grubuna göre %37 oranında engellendiği saptanmıştır.

Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar doğrultusunda fiziksel aktivite artışı, beslenme düzenlemesi ve kilo kontrolünü içeren yaşam biçimi değişimi yaparak erişkinlerde tip 2 diyabetin %30 - %70 oranında engellenebileceği veya en azından geciktirilebileceğini söylemek mümkündür. Literatürdeki araştırmalar diyabet gelişme riskini azaltabilmek için orta şiddette bir aerobik aktiviteyi (hızlı yürüme gibi) haftada en az 2.5 saat (haftada 5 gün, günde 30 dakika) uygulamak gerektiği görüşünü desteklemektedir. (Tablo 3).

Tablo 3. Yaşam biçimi değişimi ve diyabetin önlenmesi ile ilgili klinik araştırmalar ve sonuçları

Çalışma	Denekler	Takip Süresi	Uygulama	Sonuçlar
Eriksson (96) (Malmö Çalışması)	260 GTB (+) kişi	6 yıl	1. Diyet ve egzersiz 2. Kontrol	Diyabet riski %63↓
Pan (97) (Da Qing Çalışması)	577 GTB (+) kişi	6 yıl	1. Diyet 2. Egzersiz 3. Diyet ve egzersiz 4. Kontrol	Diyabet riski; 1. Diyet: %31↓ 2. Egzersiz: %46↓ 3. Diyet ve egzersiz: %42↓
Tuomilehto (98) (Fin Diyabet Önlem Çalışması)	522 GTB (+) kişi	4 yıl	1. YBD 2. Kontrol	Diyabet riski %58↓
Knowler (99) (ABD Diyabet Önlem Programı)	3234 GTB (+) kişi	2.8 yıl	1. YBM 2. Metformin 3. Plasebo	Diyabet riski; 1. YBD: %58↓ 2. Metformin: %31↓
Ramachandran (100) (Hint Diyabet Önlem Programı)	531 GTB (+) kişi	30 ay	1. YBD 2. Metformin 3. YBD + Metformin 3. Plasebo	Diyabet riski; 1. YBD: %29↓ 2. Metformin: %26↓ 3. YBM + Metformin: %28↓
Kosaka (101) (Japon Diyabet Önlem Programı)	458 GTB (+) kişi	4 yıl	1. YBD 2. Kontrol	Diyabet riski %67↓
Sakane (102)	304 GTB (+) kişi	3 yıl	1. YBD 2. Kontrol	Diyabet riski %53↓
Harati (103)	4747 sağlıklı kişi	3.6 yıl	1. YBD 2. Kontrol	Diyabet riski %65↓
Gillies (104)	Meta-Analiz (12 çalışma, 6.366kişi)	1.8 - 4.6 yıl	1. YBD 2. Kontrol	Diyabet riski %50↓
Orozco (105)	Meta-Analiz (8 çalışma)	>6 ay	1. Diyet ve egzersiz 2. Kontrol	Diyabet riski %37↓

GTB: Glukoz toleransı bozulmuş, YBD: yaşam biçimi değişikliği.

5.3. Yaşam biçimi değişimi uygulamasının bitiminde diyabet gelişim riski

Da Qing çalışmasından sonra gerçekleştirilen takip çalışması (106) yaşam biçimi değişikliğinin faydalarının uygulama döneminden sonrada devam edebileceğine işaret etmiştir. Diyet ve egzersiz uygulamasına katılan kişilerde 20 yıl sonra da kontrol grubuna göre diyabet insidansı %43 daha düşük olmuştur. Her ne kadar diyet + egzersiz grubundakilerin %80'ininde diyabet gelişmiş olsada, kontrol grubundaki %93 diyabet gelişim oranına göre çok daha düşüktür. *Fin Diyabet Önlem Çalışmasının* takip sonuçları da çalışmadan 3 yıl sonrasında da faydanın devam ettiği yönündeki bulguları egzersizin etkisinin uzun dönem devam ettiği görüşünü desteklemektedir (107). Böylece, ortalama 7 yıl sonra egzersiz grubunda diyabet insidansı 100 kişi için yıllık 4.3 iken, kontrol grubunda bu oran 7.4 olmuştur. Bu da, göreceli diyabet riskindeki %43 azalmaya dikkat çekmektedir. Riskin azalması ile ilgili bulguların ileriki yıllarda devam etmesi kilo vermek, yağ ve doymuş yağdan fakir beslenme, fiziksel aktivite düzeyinde ve lifli gıda alımında artışın bir sonucu olabilir. Uygulama sonrasındaki takip döneminde diyabet insidansı kontrol grubunda 7.2 bulunurken, uygulama grubunda 4.6 seviyesinde kalmaya devam

etmiştir. *ABD Diyabet Önlem Programı* sonrasında 10 yıllık takip döneminde de yaşam biçimi değişiminin getirdiği avantajların devam ettiği ve yaşam biçimi değişimi grubundakilerde kümülatif diyabet insidansının hala en düşük seviyesini koruduğu tespit edilmiştir.

6. Diyabetin tedavisinde egzersiz

Egzersizin kan glikozu üzerine olan etkisi insülinin keşfedilmesinden önceki dönemlerde fark edilmiştir (109). 1921 yılında insülinin keşfedilmesinden sonra egzersizin insülin gereksinimlerini azalttığı ve enjekte edilen insülin sonrası gelişebilecek hipoglisemik reaksiyonların sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir (110). Her ne kadar egzersiz tip 1 ve tip 2 diyabetli kişilerde kan glikoz düzenlemesinde önemli problemlere yol açıyor olsa da, oral hipoglisemik ajanların bulunmasını takiben egzersizin oral tedavi alan tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde önemli olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde artık diyabetli hastalarda egzersizin kan glikozu üzerine olan faydalı etkileri çok iyi ortaya konmuştur ve fiziksel egzersizin diyabetin tedavisinde diyet ve ilaç tedavisi ile birlikte en önemli 3 köşe taşından birisi olduğu yönünde uluslararası fikir birliği mevcuttur (63,111-113). Diyabeti olan hiperglisemik hastalarda akut egzersizin genellikle kan glikoz konsantrasyonunda normal düzeylere doğru düşme yaptığı bilinmektedir (50,114-116). Egzersizin insülin uyarısı ile kan glikozunu uzaklaştırma sürecinde yaptığı pozitif etki tek bir egzersiz seansından saatler sonrada da devam eder (117). Dolayısı ile haftada 4-7 gün yapılan düzenli egzersizin ortalama kan glikoz ve glikolize hemogloblin konsantrasyonlarında düşüş ile sonuçlanması olasıdır. Böylece, düzenli şekilde tekrarlanan egzersizlere bağlı oluşacak net etki diyabetli hastalarda uzun dönem kan glikoz kontrolünün düzelmesi olacaktır.

6.1. Aerobik egzersizin etkisi

Glikoz toleransdaki bozulma ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki üzerine fiziksel antrenmanın etkisini inceleyen ilk çalışmalar 1979 yılında yayınlanmıştır (118,119). Bu çalışmalardan ilkinde bir grup tip 2 diyabetli obez deneye 6 hafta süresince egzersiz yaptırılmış ve son yapılan egzersizden 6 gün sonrasında intravenöz glikoz uzaklaştırılmasında anlamlı bir artış saptanmıştır (118). Ancak, intravenöz glikoz toleransındaki bu düzelme 2 hafta sonra kaybolmuştur. Bu çalışmalardan ikincisinde ise glikoz toleransı bozulmuş kişilerde 6 ay süreli egzersizin etkisi araştırılmıştır (119). Son egzersizden 4 gün sonrasında yapılan ölçümlerde oral glikoz toleransında düzelme olması egzersizin insülin duyarlılığında bazı düzeltilmeler sağlandığı şeklinde yorumlanmıştır. Diğer bir çalışmada (120), diyet veya diyet + fiziksel egzersiz gruplarına randomize edilen tip 2 diyabetli veya glikoz toleransı bozulmuş obez deneklerde fiziksel egzersizin karbonhidrat toleransı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın tamamlanmasından 6-9 gün sonra ölçümler tekrarlanmıştır. Her iki grupta benzer oranlarda hepatik insülin duyarlılığında artış ve bazal insülin üretiminde, açlık glikozda ve insülin seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir. Araştırmacılar sadece diyetle göre fiziksel antrenmanın glikoz metabolizmasındaki genel düzeltilmeler üzerine az miktarda avantajının olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak egzersizin glikoz metabolizması üzerine etkisi çoğunlukla egzersiz sonrası ilk 7 gün içinde ortaya çıktığından ölçümlerin yapıldığı 6-9. günlerde elde edilen sonuçlar ve yorumunu doğru kabul etmek doğru olmayabilir. Buna rağmen bu çalışmada son egzersizden 7 gün sonra yapılan ölçümlerde diyet + fiziksel egzersiz grubunda intravenöz glikoz uzaklaştırılmasında az ama anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Çalışmanın dikkat çekici diğer bir tarafı ise insülin duyarlılığındaki düzeltilmenin mekanizmasının gruplar arasında farklılık göstermesidir. Egzersiz yapmayan grupta insülin duyarlılığı glikoz oksidasyonunun artması ile olurken, egzersiz yapan grupta karbonhidrat depolama oranının artışı ile elde edilmiştir. Glikozun glikojene daha fazla dönüşmesini yansıtan karbonhidrat deposundaki artış, egzersiz yapmayan gruba göre egzersiz grubunda karbonhidrat toleransında daha fazla normalleşmenin bir göstergesi olarak ifade edilmiştir. İnsülin duyarlılığını iyileştirmede tek başına diyetle göre diyet + egzersizin etkinliği başka bir çalışmanın sonuçları ile de desteklenmiştir (121). Yamanouchi ve ark.'ları (121) tip 2 diyabetli obez kişilerde tek başına diyet tedavisine göre diyet ile birlikte günlük yürüme programının insülin duyarlılığı üzerine etkisini araştırmıştır. 24 denek yaş, cinsiyet ve kilo ile eşleştirilmiş olarak gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmada diyet + egzersiz grubundaki deneklerin günde en az 10.000 adım yürümesi istenmiştir. Sedece

diyet yapan grubun (alması istenen enerji 1.000 - 1.600 kkal/gün) ise mevcut aktivite seviyelerini korumaları öğütlenmiştir. 6-8 haftalık çalışma sırasında diyet + fiziksel aktivite grubunun günlük ortalama adım sayısı 19.200 iken, sadece diyet yapan grupta bu 4.500 adım dolaylarında olmuştur. Diyet + fiziksel aktivite grubunda (7.8 kg) sadece diyet yapan gruba (4.2 kg) göre vücut kilo azalması daha fazla olmuştur. Çalışmanın başında açlık kan glikoz veya insülin seviyeleri gruplar arasında farklılık yokken çalışmanın sonunda kan glikoz seviyeleri her iki grupta hafif ancak anlamlı olarak azalma eğilimi göstermiş, kan insülin seviyeleri ise sadece diyet + fiziksel aktivite grubunda anlamlı olarak azalmıştır. İnsülin duyarlılığı açısından bakıldığında çalışmanın sonunda sadece diyet + fiziksel egzersiz grubunda anlamlı bir artış saptanmıştır (%77↑). Ayrıca regresyon analizlerine göre vücut ağırlığındaki değişimlerden çok yürümenin insülin duyarlılığında önemli bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır.

Yıllar önce yapılan ve egzersizin diyabet üzerine etkileri olmadığı gösterilen çalışmalarda egzersiz süresinin kısa ve yoğunluğunun az olması dikkat çekmektedir (118, 119). Bu eksiklikliğin ortadan kaldırıldığı Holloszy ve ark.'ları (122) tarafından yürütülen bir çalışmada glikoz toleransı normal, bozulmuş ve tip 2 diyabetli kişilerde 12 ay süre ile yüksek şiddetli ve uzun süreli aerobik egzersiz sonrasında glikoz toleransında ve insülin etkilerinde anlamlı düzeltilmeler tespit edilmiştir. Hughes ve ark.'ları (123) da benzer sonuçları rapor etmiştir. Bu çalışmada glikoz toleransı bozulmuş erkek ve kadınlardan oluşan denek grubu %50-75 KAS_{maks}'da (maksimal *Kalp Atım Sayısı*, KAS)12 hafta süre ile aerobik bir egzersiz yapmışlardır. Vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut kitlesi egzersizler sonrası değişim göstermemekle beraber glikoz toleransında anlamlı düzeltilmeler sağlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre araştırmacılar düzenli yapılan dayanıklılık egzersizlerinin periferik insülin etkisini ve glikoz toleransını iyileştirdiği yorumunu yapmışlardır. Bu sonuçlar Reitman ve ark.'ları (124) tarafından da desteklenmiştir. 6-10 hafta süren yüksek şiddetli bir aerobik egzersiz programı sonrası diyabetli kişilerde açlık kan glikoz seviyesinde azalma ve glikoz toleransında düzeltilme tespit edilmiştir (124). Glikoz toleransındaki bu düzeltilmeler insülin yanıtının azalmasına rağmen olmuştur. Mourier ve ark.'ları (125) egzersizin insülin duyarlılığı, glisemik kontrol ve visseral yağ doku dağılımına etkisini değerlendirmiştir. Diyabeti olan 21 denek (ortalama yaş 45, vücut kitle indeksi= 30kg/m²) kontrol ve egzersiz grubuna dahil edilmiştir. 8 hafta süreli egzersiz programı iki farklı egzersiz şiddetinde düzenlenmiştir. 45 dakika süren ve VO_{2maks}'ın %75'inde yapılan sürekli egzersiz haftada 2 kez gerçekleştirilirken, 2 dakika VO_{2maks}'ın %85'inde 3 dakika VO_{2maks}'ın %50'sinde yapılan ve toplam 25 dakika süren aralıklı egzersiz haftada 1 kez gerçekleştirilmiştir. Egzersiz programının tamamlanması sonrası kontrollere göre egzersiz yapan grupta VO_{2maks}'da %41 artış, visseral abdominal dokuda belirgin azalma (%48) ve uyluk kas doku alanında artış (%23) gözlemlenmiştir. İstirahat metabolizma hızı ve açlık kan glikoz değerlerinde bir değişim olmazken, glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) seviyeleri %8.5'den %6.2'ye düşmüştür. İnsülin duyarlılığında da anlamlı bir düzeltilme (%46↑) bulunmuştur. Walker ve ark.'ları (126) ailesinde diyabet öyküsü olan 20 normoglisemik kadın ve tip 2 diyabeti olan menapoz sonrası dönemdeki 11 kadın çalışmalarına dahil etmiş ve diyabeti olan gruba 12 hafta süresince haftada 5 kez günde 60 dakika yürüyüş yapmaları önerilmiştir. Çalışmanın sonundaki takiplerde egzersiz grubundaki deneklerin haftada ortalama 6.0±2.4 yürüme seansı sonucunda 4.1±1.6 saat yürüdükleri görülmüştür. VO_{2maks}'da her ki grupta artış (kontrol=+%24, egzersiz=+%17) bulunurken, vücut ağırlığında özellikle yağ doku miktarında, lipid profilinde, açlık kan glikozunda (kontrol=-%4.8, egzersiz=-%11) ve HbA_{1c} düzeylerinde (kontrol=-%3.6, egzersiz=-%8) egzersiz grubunda anlamlı düzeltilmeler elde edilmiştir. Negri ve ark.'ları (127) ise tip 2 diyabetli 59 deneği randomize olarak kontrol ve egzersiz gruplarına ayırmış ve egzersiz grubundakilerin 4 ay süreyle, haftada 3 gün ve günde 45 dakika yürüyüş yapmaları sağlanmıştır. 4 ayın sonunda egzersiz grubunda kontrol gruba göre açlık kan glikoz, HbA_{1c} ve toplam kolesterol düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. Dikkat çekici olarak kan şekerini düzenlemek için antidiyabetik ilaç kullanım ihtiyacı kontrol grubunda sadece %5 azalırken, egzersiz grubundakilerin %33'ünde ilaç kullanmalarına gerek olmamıştır. Boule ve ark.'ları (128) tip 2 diyabetli kişilerde 8 haftadan uzun süren klinik çalışmalardaki planlanmış egzersiz uygulamalarının HbA_{1c} ve vücut ağırlığı üzerine olan etkilerini inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analiz araştırması yapmıştır. Meta-analizde kullanılan 12 çalışmada deneklere ortalama 18 hafta süresince, haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi uygulanmıştır. Egzersiz ve kontrol gruplarında başlangıç HbA_{1c} veya vücut

ağırlığı değerleri farklılık göstermezken egzersiz programları sonrası kontrol gruplarına göre egzersiz gruplarında HbA_{1c} seviyelerinde anlamlı azalma olmuştur (kontrol=%8.31, egzersiz=%7.65). Egzersiz programı sonrası vücut ağırlığı değerleri ise egzersiz ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir. Meta-regresyon analizleri egzersizin HbA_{1c} üzerine olan faydalı etkisinin vücut ağırlığının etkisinden bağımsız olduğuna işaret etmiştir. Bundan dolayı, planlanmış egzersiz programlarının glisemik kontrol üzerine istatistiksel ve klinik olarak anlamlı yararlı etkilerinin olacağı ve buna da birincil olarak kilo kaybının aracılık etmeyeceği yazarlar tarafından ifade edilmiştir. Tedavi uygulaması olarak aerobik egzersizi kullanan 7 araştırmada gerçekleştirilen yakın zamanlı bir meta-analiz çalışmasında (129) HbA_{1c} seviyesindeki azalma LDL kolesterolde gözlenen yaklaşık %5 düzeyindeki istatistiksel anlamlı azalma ile birliktelik göstermiştir (129). Buna karşılık toplam kolesterol, HDL kolesterol veya trigliserid düzeylerinde bir değişim olmamıştır.

Yukarıda bahsedilen meta-analizlerden de görüleceği üzere aerobik egzersizin HbA_{1c} (glisemik kontrolün en büyük belirteci) üzerine olumlu etkilerinin olduğu iyi bilinmektedir. En çok merak edilen soru egzersizin şiddetinin etkisi olmakta ve özellikle şiddetli egzersiz ve/veya orta düzeyde fiziksel aktivitenin (yürüme gibi) etkisinin ne olduğudur. Düşük veya yüksek şiddetli aerobik egzersizin faydalarına yönelik yapılacak en ideal çalışma diyabeti olan birkaç bin denegî orta düzeyde veya şiddetli aerobik egzersiz gruplarına ayırıp, egzersizin morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerini belirlemek için birkaç yıl takip etmek olacaktır. Literatürde böyle bir araştırmaya ulaşmak mümkün olmadığından, günümüzde sıklıkla diyabeti olmayan kişilerde yapılan randomize çalışmalar ve diyabeti olan kişilerde yapılan kohort çalışmalarında meta-regresyon analizlerinden elde edilen değerlere başvurmak durumunda kalınmaktadır. Egzersiz şiddetinin etkisine odaklanmış olan bir meta-analiz çalışmasında (130), araştırmacılar egzersiz şiddet, egzersiz volümü, kardiyο-respiratuar zindelikteki değişim ve HbA_{1c}'deki değişim arasındaki karşılıklı ilişkileri incelemiştir. Meta-analize dahil edilme kriteri olarak tip 2 diyabetli kişilerde denetim altında gerçekleştirilen aerobik egzersizlerin yapıldığı kontrollü klinik çalışmaların (>8 hafta) olması aranmıştır. Toplam 266 denegî içeren 7 araştırma bu kriterlere uygun bulunmuştur. 7 çalışma için ortalama egzersiz sıklığı 3,4 seans/hafta, süresi ortalama 20 hafta, bir egzersiz seansının süresi ortalama 49 dakika ve egzersiz şiddeti ortalama %55 olarak hesaplanmıştır. VO_{2maks} kontrol grubunda %1 azalırken, egzersiz grubunda %11.8 oranında anlamlı bir artış göstermiştir. Başlangıçta HbA_{1c} düzeylerinde gruplar arasında farklılık yokken, egzersiz programı sonrası egzersiz grubunda HbA_{1c} anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (gruplar arasındaki farklılık %0.71'dir). Kontrol ve egzersiz gruplarında HbA_{1c} ve VO_{2maks}'da gözlemlenen bu farklılık egzersiz volümünden çok egzersiz şiddeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular ışığında orta şiddet yerine daha yoğun şiddette aerobik egzersiz yapanlarda HbA_{1c}'de daha fazla düşme, VO_{2maks}'da ve insülin duyarlılığında ise daha fazla artış sağlamanın mümkün olacağı söylenebilir (Tablo 4).

Tablo 4. Diyabetli hastalarda aerobik egzersizlerin etkinliğini inceleyen araştırmalar ve bulguları.

Çalışma	Denekler	Egzersiz	Süre	Glisemik Kontrol	Lipidler	İnsülin Duyarlılığı
Ruderman (118)	Tip 2 DM+obez	Aerobik egzersiz (içerik belirtilmemiş)	6 hafta	İntravenöz glikoz uzaklaştırılmasında ↑	-	-
Saltin (119)	Glikoz toleransı bozuk	Fiziksel egzersiz	6 ay	Glikoz toleransında düzelme	-	↑
Bogardus (120)	Tip 2 DM + glikoz toleransı bozuk obez	1. Diyet 2. Diyet + Egzersiz	12 hafta	Açlık glikoz ↓ (gruplar arasında farklılık Ø)	-	↑ (gruplar arasında farklılık Ø)
Yamanouchi (121)	Tip 2 DM 24 obez	1. Diyet 2. Diyet + Yürüme (en az 10000 adım/gün)	6-8 hafta	Açlık glikoz ↓ (her iki grupta)	-	↑ (%77)
Holloszy (122)	Tip 2 DM + glikoz toleransı bozuk ve normal	Yüksek şiddet ve uzun süreli egzersiz	12 ay	Glikoz toleransında düzelme	-	↑
Hughes (123)	Glikoz toleransı bozuk 18 obez	%50-75KAS _{maks} aerobik egzersiz	12 hafta	Glikoz toleransında düzelme	-	↑
Reitman (124)	Tip 2 DM 6 obez	Yoğun aerobik egzersiz <u>Sürekli:</u> 45 dak, %75VO _{2maks} , 2 gün/hafta <u>Aralıklı:</u> 2 dak %85 VO _{2maks} , 3 dak. %50VO _{2maks} , 1 gün/hafta (toplam 25 dakika) Haftada 5 kez, günde 60 dakika yürüme Haftada 3 kez, günde 45 dakika yürüme Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	6-10 hafta	Glikoz toleransında düzelme	-	-
Mourier (125)	Tip 2 DM 21 obez	2 dak %85 VO _{2maks} , 3 dak. %50VO _{2maks} , 1 gün/hafta (toplam 25 dakika) Haftada 5 kez, günde 60 dakika yürüme Haftada 3 kez, günde 45 dakika yürüme Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	8 hafta	HbA _{1c} ↓ (%8.5→%6.2)	-	↑ (%46)
Walker (126)	Tip 2 DM menapoz sonrası 11 kadın	Haftada 5 kez, günde 60 dakika yürüme Haftada 3 kez, günde 45 dakika yürüme Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	12 hafta	Açlık glikoz ↓ (%11) HbA _{1c} ↓ (%8)	↓	-
Negri (127)	Tip 2 DM 59 denek	Haftada 3 kez, günde 45 dakika yürüme Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	4 ay	Açlık glikoz ↓ HbA _{1c} ↓	TK ↓	-
Boule (128)(Meta-Analiz)	12 araştırma	Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	18 hafta	HbA _{1c} ↓	-	-
Kelley (129) (Meta-Analiz)	7 araştırma	Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	10-26 hafta	HbA _{1c} ↓	LDL ↓	-
Boule (130) (Meta-Analiz)	7 araştırma	Haftada 3,4 gün, %50-60 egzersiz şiddetinde, 33 dakika süreli yürüme ve/veya bisiklet egzersizi Haftada 3-7 kez, %65-73VO _{2maks} , 30-75 dakika yürüme, bisiklet, yüzme 3,4 seans/hafta, %55 şiddette, 49 dakika	20 hafta	HbA _{1c} ↓	-	-

KAS_{maks} = Maksimal kalp atım sayısı, TK: Toplam kolesterol

6.2. Direnç egzersizlerinin etkisi

Diyabetli hastalarda direnç egzersizlerinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerini inceleyen araştırma sayısı aerobik egzersizleri içeren araştırmaların sayısı ile karşılaştırıldığında oldukça az ayardır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ile direnç egzersizlerinin bazı kronik hastalıkların tedavisinde, kardiyovasküler risk faktörlerin azaltılmasında ve diyabetin önlem ve tedavisinde etkili bir araç olduğu fark edilmiştir (131-138). Tip 2 diyabetli hastalarda direnç egzersizlerinin yararlı etkilerine ait kanıtları sunan ilk çalışmalar 10 yıl öncesinde yayınlanmıştır. Eriksson ve ark.'ları (139) kontrol grubu kullanmadığı çalışmada tip 2 diyabetli ve orta düzeyde obez 8 hastada üst ve alt ekstremitedeki toplam 11 kas grubuna 3 ay süreyle, haftada 2 gün, orta şiddette (%50 1RM), 1 set ve 15-20 tekrarlı direnç egzersizleri yaptırmıştır. Bu sürenin sonunda HbA_{1c} %8.8'den %8.2'ye inmiş (-%7) ve uyluk kası çapraz kesit alanında %21 ve kuvvetinde %32 oranında bir artış olmuştur. Ayrıca glisemik kontrolde gözlenen düzelme kas kitlesi ile kuvvetli ve anlamlı bir negatif ilişki göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak aynı araştırmacılar tarafından direnç egzersizlerinin süresinin 5 aya çıkartıldığı ve kontrol grubunun ilave edildiği başka bir çalışma gerçekleştirilmiştir (140). Tip 2 diyabetli 38 denekten egzersiz grubundaki 18'ine haftada 2 kez bir öncekine benzer bir direnç egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersiz grubunda toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. HbA_{1c} seviyesindeki mutlak değişiklik küçük olmasına rağmen (%7.5'den %7.4'e), kontrol grubunda artış olması (%7.7'den %8.1'e) 5 ayın sonunda iki grup arasındaki %0.5 farklılığın hem anlamlı hem de klinik olarak önemli olmasına yol açmıştır.

İshii ve ark.'ları (141) obez olmayan 9 orta yaşlı tip 2 diyabetli kişiyi 4-6 hafta süren, haftada 5 gün, orta şiddette (%40-50 1RM) ve yüksek tekrarlı (10-20 tekrar) bir direnç egzersizi programına almıştır. Bu denekler ortopedik nedenlerle egzersiz yapamayacak kontrol denekleri ile karşılaştırılmıştır. İnsülin duyarlılığı egzersiz yapanlarda %48 artarken kontrol grubunda bir değişiklik olmamıştır. HbA_{1c} seviyesinde egzersiz grubunda %9.6'dan %7.6'ya gerileme olmasına rağmen kontrol grubunda da açıklanamayan bir şekilde düşme gözlenmesi (%8.8'den %7.6) iki grup arasında istatistiksel bir farklılığın oluşmasını engellemiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda direnç egzersizlerinin glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen ilk randomize kontrollü çalışma Dunstan ve ark.'ları (142) tarafından yürütülmüştür. Denekler kontrol veya 8 hafta süresince orta şiddette (%50-55 1RM) direnç egzersizi yapan gruplara ayrılmıştır. Egzersiz grubundakilerde 8 haftanın sonunda oral glikoz tolerans testi sırasında insülin yanıtlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşılık HbA_{1c}'de anlamlı bir değişiklik elde edilememiştir. Hem Dunstan ve ark.'ları hem de İshii ve ark.'ları tarafından HbA_{1c}'de anlamlı değişikliğin saptanamaması egzersiz süresinin kısalığı (8 ve 6 hafta) veya şiddetinin azlığından dolayı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan geniş çaplı iki randomize kontrollü çalışmada ise yüksek şiddetli ve uzun süreli direnç egzersizlerinin etkisine bakılmıştır (143,144). Dunstan ve ark.'ları (143) sedanter ve fazla kilolu 36 tip 2 diyabetli hastayı 6 ay süreyle orta düzeyde kilo kaybı (diyet, 0.25 kg/hafta) ve yüksek şiddetli direnç egzersiz grubu ile orta düzeyde kilo kaybı (diyet, 0.25 kg/hafta) ve esneklik egzersiz grubuna ayırmışlardır. Direnç egzersizi grubundaki deneklere 9 farklı kas grubunda 6 ay süreyle, haftada 3 gün, günde 1 kez, yüksek şiddetli (%75-85 1RM) direnç egzersizleri, 3 set halinde ve 8-10 tekrarlı yaptırılmıştır. 6 ayın sonunda HbA_{1c} düzeyleri direnç egzersizi ile birlikte kilo kaybı hedeflenen grupta (%8.1'den %6.9) sadece kilo kaybı hedeflenen gruba (%7.5'den %7.1) göre anlamlı olarak daha fazla düşme göstermiştir. Ortalama bel çevresi, kilo ve yağ kitlesi azalması gruplar arasında benzer bulunmuştur. Buna karşılık kas kitlesi direnç egzersizi yapan grupta 0.5 kg artarken, kontrol grubunda 0.4 kg azalmıştır. Castaneda ve ark.'ları (144) tarafından gerçekleştirilen ve 62 tip 2 diyabetli yaşlı hastanın gözlem altında yapılan yüksek şiddetli progresif direnç egzersizi ve egzersiz yapmayan kontrol grubuna ayrılıp değerlendirildiği çalışmada da benzer bulgular rapor edilmiştir. Direnç egzersizleri üst ve alt ekstremitedeki toplam 5 kas grubuna 16 hafta süreyle, yüksek şiddette (ilk 8 hafta %60-80 1RM, sonra %70-80 1RM), haftada 3 gün, 3 set halinde ve 8-10 tekrarlı uygulanmıştır. Direnç egzersizlerine alınan grupta kas glikojen deposu %31 artarken, HbA_{1c} %8.7'den %7.6'ya gerilemiştir. Bununla birlikte, sistolik kan basıncında düzelme ve kas kitlesinde ortalama 1.2 kg artış tespit edilmiştir. HDL, LDL ve toplam kolesterol gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde bir

farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise HbA_{1c}' de değişim olmazken, kas glikojen depolarında %23 azalma olmuştur. Castaneda ve ark.'larının (144) çalışmasındaki diğer dikkat çekici bulgu direnç egzersizi yapan gruptaki deneklerin diyabet ilacı kullanımlarının %72 oranında azalmış olmasıdır. Kontrol grubunda ise bu oran sadece %3 düzeyinde kalırken, %42'inde ilaç artışı ihtiyacı doğmuştur. Diğer bir randomize kontrollü çalışmada Baldi ve ark.'ları (145) daha orta şiddette olan bir direnç egzersiz programı uygulamıştır. Araştırmacılar HbA_{1c} (%8.9'dan %8.4), açlık kan glikoz ve insülinde anlamlı azalma ve yağsız vücut kitlesinde ise anlamlı bir artış (%3.5) olduğunu bildirmişlerdir. Dunstan ve ark.'ları (143), Castaneda ve ark.'ları (144) ve Baldi ve ark.'ları (145) iskelet kas kitlesindeki artışın HbA_{1c} azalması ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır ve direnç egzersizlerinin glisemik kontrolü iskelet kasındaki glikoz depolarını arttırarak düzelttiği şeklindeki hipotezi desteklemişlerdir. Ancak günümüzde hala bu etkinin kas kitlesindeki artıştan mı ve/veya bazı kas fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Artmış kas kitlesinin kan glikozundaki artışı düzeltebileceği yönündeki fikir, genç erkeklerde 10 haftalık direnç egzersiz programı sonrasında direnç egzersizlerin etkisini inceleyen Miller ve ark.'ları (146) tarafından ifade edilmiştir. Araştırmacılar 10 haftanın sonunda oral glikoz tolerans testi sırasında glikoz yanıtını değiştirmeden benzer plazma glikoz konsantrasyonu etkisi elde edebilmek için, insülin duyarlılığındaki düzelmeyi işaret eden daha düşük düzeyde insülin seviyesine ihtiyaç duyulduğunu gözlemlemiştir. İnsülin duyarlılığındaki artışın kas kitlesindeki artış ile ilişkili bulunması direnç egzersizlerinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkilerinin kas kitlesindeki artışa dayandırılabilmesi sonucuna yol açmıştır. Diğer bazı araştırmacılar ise tek başına kas kitlesi miktarından çok, kas dokusundaki kalitatif değişikliklerin iskelet kası insülin duyarlılığını düzeltmede önemli olduğunu iddia etmişlerdir (147). İshii ve ark.'ları (141) da insülin duyarlılığının yağsız vücut kitlesinde değişiklik olmadan meydana geldiğini rapor etmiş ve iskelet kas fonksiyonundaki kalitatif düzelmelerin direnç egzersizine bağlı oluşan insülin duyarlılığındaki düzelmelerde bir rol oynayabileceğini işaret etmişlerdir. Yakın zamanda yürütülen iki ilgi çekici araştırma bu konuyu açıklamada yardımcı olmuştur (148, 149). Holten ve ark.'larının (148) bulguları düzelmiş insülin duyarlılığının kas fonksiyonundaki kalitatif düzelmeden çok kas kitlesindeki artıştan dolayı olduğunu iddia eden önceki çalışmalar ile çelişmektedir. Araştırmacılar sağlıklı denekler ve tip 2 diyabetli hastalarda tek bacağı kuvvet egzersizi uygulamışlardır. Kuvvet egzersizini takiben kas biyopsileri alınmış ve her iki bacağı izoglisemik-hiperinsülinemik klem ve arteriyofemoral venöz kateterizasyon uygulanmıştır. Tek bir bacağı yaptırılan direnç egzersizinin her iki grupta insülin uyarılı glikoz uzaklaştırılmasını arttırdığı tespit edilmiş ve bu etki kas kitlesindeki artıştan bağımsız olmuştur. Araştırmacılar iskelet kasının direnç egzersiz programına kalitatif olarak da uyum sağladığını ifade etmişlerdir. Bu çalışma direnç egzersizinin etkisinin arkasında olası başka mekanizmaların olabileceğine de işaret etmektedir (GLUT4 taşıyıcı protein, insülin reseptör, glikojen sentaz ve protein kinaz B- α/β miktarında ve glikojen sentaz aktivitesinde artış gibi). Abdominal yağlanma insülin direnci ile bağdaştırıldığı için (150 ,151) direnç egzersizlerinin visseral yağlanmayı azaltarak insülin duyarlılığını düzeltmiş olması olasıdır. İbanez ve ark.'ları (152) direnç egzersizlerinin insülin duyarlılığını artırırken (+%46.3) visseral (-%10.3) ve subkutanöz (-%11.2) yağ miktarını azalttığını göstermişlerdir. İlginç olarak insülin duyarlılığındaki düzelmeler ile visseral veya subkutanöz yağlanmada oluşan azalma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Denek sayısının az ve kontrol grubunun olmamasından dolayı bu sonuçları yorumlarken dikkat edilmesi gerekmektedir.

Literatürdeki mevcut kanıtlara göre diyabetli hastalarda direnç egzersizlerinin glisemik kontrolü düzeltmede etkili bir yardımcı tedavi uygulaması olabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca, randomize kontrollü çalışmalarda (143-145) rapor edilen direnç egzersizinin HbA_{1c} üzerine olan etkileri aerobik egzersiz (128) ile rapor edilenler ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Yakın zamanda yayınlanan ve 4 ay süreyle tip 2 diyabetli kişiyi direnç egzersizi veya aerobik egzersiz gruplarına ayıran randomize kontrollü bir çalışmada HbA_{1c} seviyesinde direnç egzersizi ile anlamlı bir azalma (%8.3' den %7.1'e) olurken, aerobik egzersiz ile farklılık (%7.7'den %7.4'e) bulunmamıştır (153). HbA_{1c}'de direnç ve aerobik egzersiz grupları arasındaki değişimde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca direnç egzersizi ile açlık kan glikoz ve insülin direnci azalmış ve lipid profili düzelmişken aerobik egzersiz ile bu değişiklikler elde edilmemiştir. Bu bulgular bu hasta popülasyonu için direnç egzersizlerinin yararlarını vurgulamaktadır. Ancak, glikoz

dengeğini düzenlemede hem direnç egzersizlerinin hem de aerobik egzersizlerin etkilerini destekleyen mevcut kanıtlar sayesinde bu iki egzersiz tipinin kombine edilmesinin en ideal tedavi yöntemi olabileceği söylenebilir (Tablo 5).

Tablo 5. Diyabetli hastalarda direnç egzersizlerin etkinliğini inceleyen araştırmalar ve bulguları.

Çalışma	Denekler	Egzersiz	Süre	Glisemik Kontrol	Lipidler	İnsülin Duyarlılığı	Vücut Ağırlığı
Eriksson (139)	8 obez	11 kas grubu, 2 gün/hafta, 1 set 15-20 tekrar, %50 1RM	3 ay	Açlık glikoz ↔ HbA _{1c} ↓ (-%7)	HDL, LDL ve TG ↔	-	BKİ ↔
Honkola (140)	38 (18E, 20K)	8-10 kas grubu, 2 gün/hafta, 2 set 12-15 tekrar, %50 1RM	5 ay	HbA _{1c} ↔ , iki grup arasındaki farklılık (-%0.5) anlamlı	TK, LDL ve TG ↓	-	BKİ ↔
İshii (141)	17 (9E, 8K)	9 kas grubu, 5 gün/hafta, 2 set 10-20 tekrar, %40-%50 1RM	4-6 hafta	HbA _{1c} ↓ (ancak iki grup arasında anlamlı değişiklik yok)	-	↑ (%48)	BKİ ↔
Dunstan (142)	27 (15E, 12K)	10 kas grubu, 3 gün/hafta, 2-3 set 10-15 tekrar, %50-%55 1RM	8 hafta	HbA _{1c} ↔	-	↑	BKİ ↔
Dunstan (143)	36 fazla kilolu (19E, 17K)	9 kas grubu, 3 gün/hafta, 3 set 8-10 tekrar, %75-%85 1RM	6 ay	HbA _{1c} ↓	HDL, LDL ve TG ↔	-	Her iki grupta bel çevresi, kilo ve yağ kitlesi ↓
Castaneda (144)	62 yaşlı (31E, 31K)	5 kas grubu, 3 gün/hafta, 3 set 8-10 tekrar, %60-%80 1RM	16 hafta	Açlık glikoz ↔ HbA _{1c} ↓	HDL, LDL ve TG ↔		Kas kitlesi ↑ BKİ ↔
Baldi (145)	18 (9E, 9K)	10 kas grubu, 3 gün/hafta, orta şiddet	10 hafta	Açlık glikoz ↓ HbA _{1c} ↓	-	↑	Yağsız vücut kitlesinde ↑
İbanez (152)	9	7-8 kas grubu, 2 gün/hafta, 3-5 set 5-15 tekrar, %50-%80 1RM	16 hafta	Açlık glikoz ↓ HbA _{1c} ↔	-	↑ (%46.3)	BKİ ↔ Abdominal yağ ↓ Subkutanöz yağ ↓

E: Egzersiz, K: Kontrol, TK: Toplam kolesterol, TG: Trigliserid, BKİ: Beden kitle indeksi

6.3. Kombine aerobik ve direnç egzersizin etkisi

Kombine aerobik + direnç egzersizlerinin diyabetli kişilerde etkileşimli ve artan etki ortaya çıkartıp çıkartmadığı bazı çalışmalarda üzerinde durulmuş olan bir konudur (154-159). Bunun yanında, kombine edilen direnç ve aerobik egzersizinin etkisinin bu egzersizlerin ayrı ayrı olduğunda elde edilenden daha fazla olup olmayacağı da çalışmalarda araştırma konusu olmuştur (160-162). Maiorana ve ark.'ları (154) 8 hafta süreli kombine aerobik + direnç egzersizlerinin etkisini egzersiz yapmayan bir grup ile karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonunda kombine egzersizleri yapan grupta kas kuvveti ve zirve oksijen tüketimi artarken vücut yağ yüzdesi azalmıştır. Bu çalışmada HbA_{1c} (%8.5'den %7.9'a) ve açlık kan glikozu da anlamlı azalmıştır. Araştırmacıların benzer denek gruplarında yaptıkları ileri bir çalışmada da, kombine egzersizin akım aracılı brakiyal arter genişlemesinde ve asetil kolin tatbiki sonrası ön kol kan

akım oranında düzelme ve damar endotelial yüzeyinin iletkenliği ve de direncini geliştirdiğini saptamışlardır. Her ne kadar bu bulgular kombine egzersizin faydaları konusunda kanıt sağlamış olsa da, bu iki çalışma sadece kombine egzersiz ve egzersiz yapmayan kontrol grubunun karşılaştırmasına izin vermektedir. Cuff ve ark.'ları (160) kombine aerobik + direnç egzersizlerini sadece aerobik egzersizler ve egzersiz yapmayan kontroller ile karşılaştırmıştır. Menapoz sonrası dönemde olan tip 2 diyabetli 28 kadından egzersiz gruplarında olanlar 16 hafta süreyle, haftada 3 gün, günde 75 dakika jimnastik egzersizlerine katılmışlardır. Aerobik egzersizler maksimal kalp hızının (KAH_{maks}) %60-75'inde gerçekleştirilirken direnç egzersizleri 5 kas grubunda, 2 set ve 12 tekrarlı uygulanmıştır. Aerobik egzersiz yapan gruptakiler ayrıca glikoz metabolizmasını etkileyeceği düşünülmeyen çok düşük şiddette ısınma ve soğuma aktiviteleri yapmışlardır. Muhtemelen egzersizlere katılmadan önce deneklerin HbA_{1c} seviyesi normal seviyelerde (%6.3 - %6.9) olduğu için çalışmanın sonunda tüm gruplarda bir değişim gözlemlenmemiştir. Buna karşılık her iki egzersiz programı vücut ağırlığı ve abdominal yağlanmada anlamlı azalmaya neden olmuştur. Kombine aerobik + direnç egzersizleri yapan grupta ise insülin duyarlılığı ve glikozun uzaklaştırılmasında pozitif iyileşmeler tespit edilmiştir. Kombine egzersiz yapan grupta ayrıca sadece aerobik egzersiz yapan gruba göre kas yoğunluğunda belirgin bir artış sağlanmıştır. Egzersizlere bağlı olarak glikoz uzaklaştırılmasındaki düzelme, abdominal subkutanöz ve visseral yağ doku ve de kas kitlesi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular daha önce bahsedilen İbanez ve ark.'larının (152) bulgularından farklı bir şekilde glikoz uzaklaştırılmasındaki düzelmenin hem visseral yağlanmanın azalması hem de kas kalitesinin iyileşmesinin bir sonucu olduğunu göstermektedir. Ancak, bunun direnç veya aerobik egzersizin veya bunların kombinasyonunun bir etkisi olup olmadığı net değildir. Bu çalışmada başlangıçtaki HbA_{1c} 'nin düşük (%6.7) ve denek sayısının az olması (her bir grupta 9-10 kişi) net bir farklılığın görülmesini engellemiş olabilir.

Kombine egzersiz yaklaşımına başka bir destek geniş denek grubunu kapsayan (n=120) bir çalışmadan gelmiştir (155). Balducci ve ark.'ları (155) 1 yıl süreyle haftada 3 gün orta şiddette aerobik egzersiz ile kombine edilen düşük-orta şiddetteki direnç egzersizinin lipid ve metabolik görüntüyü olduğu kadar yağlanmayı ve kan basıncını anlamlı olarak iyileştirdiğini göstermiştir. Egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HbA_{1c} %8.3'den %7.1'e anlamlı olarak gerilemiş, yağ kitlesi %2.5 oranında azalmış ve yağsız vücut kitlesi ise 0.4 kg artmıştır. İlave olarak, açlık kan glikozu, LDL kolesterol ve toplam kolesterol anlamlı olarak düşerken HDL kolesterolde anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları sadece direnç egzersizleri uygulayan çalışmalarda şu ana kadar rapor edilen bilgilere ek olarak kardiyovasküler risk faktörlerinde de bir düzelmeye işaret etmektedir. Bunlar, HbA_{1c} 'deki belirgin düzelme ile birleştirdiğinde kombine egzersizin tip 2 diyabetli kişilerde potansiyel yararlarını daha anlaşılır kılmaktadır. Bu bulgular ayrıca glikoz dengesini sağlamada ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmada uzun süreli ve orta şiddetli direnç egzersizlerinin, kısa süreli ve yüksek şiddetli direnç egzersiz programları kadar yararlı olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, Eves ve Plotnikoff (163) tarafından yapılan bir derleme yazıda da belirtildiği gibi deneklerin hangi grupta (egzersiz veya kontrol) olacakları deneklerin tercihinin bırakıldığı çalışmalarda sonuçların yorumlanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Tokmakidis ve ark.'ları (156) çalışmalarında menapoz sonrası 9 kadında haftada 2 aerobik ve 2 direnç egzersizi seansından oluşan kombine bir egzersiz programının kısa (1 ay) ve uzun (4 ay) süreli etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Dört haftalık egzersiz sonrası glikoz ve insülin seviyelerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır. Bu uyumlar 16 hafta sonunda daha da artış göstermiştir. HbA_{1c} seviyesinde ise egzersizden 4 ve 16 hafta sonra anlamlı azalma görülmüştür. Ayrıca, kardiyovasküler dayanıklılık ve kas kuvvetinde de 4 ve 16 hafta sonunda anlamlı iyileşme olmuştur. Ancak, vücut kitlesi ve kitle indeksinde çalışma süresince bir değişim gözlemlenmemiştir. Sonuçlar, kuvvet ve aerobik egzersizden oluşan bir kombine egzersiz programının tip 2 diyabetli kadınlarda glikoz kontrolü, insülin etkisi, kas kuvveti ve egzersiz toleransı üzerine olumlu değişimlere yol açabileceğine işaret etmektedir.

Yakın zamanda yapılan ve çalışma tasarımı ile literatürde dikkat çekici olan DARE ("*Diabetes Aerobic and Resistance Exercise*") çalışmasında kombine direnç + aerobik egzersizlerinin, bu egzersizlerin tek başına yapılması durumuna veya bir kontrol grubuna göre, daha fazla artan bir etki ortaya çıkartıp çıkartmadığının incelenmesi hedeflenmiştir (161). Tip 2 diyabeti olan ve başlangıç HbA_{1c}

düzeyi %7.5 olan toplam 251 sedanter denek randomize olarak 4 gruba (aerobik egzersiz, direnç egzersizi, kombine egzersiz, kontrol) ayrılmıştır. Çalışma süresi 6 ay gibi uzun bir süre tutulmuş ve tüm egzersizler haftada 3 gün olacak şekilde uygulanmıştır. Aerobik egzersiz grubundaki denekler yürüme veya bisiklet egzersizlerine 15 dakika ile başlayıp ilerleyen haftalarda 45 dakikaya kadar çıkmış ve egzersiz şiddeti de %60 KAH_{maks}'dan %75 KAH_{maks}'e yükseltilmiştir. Direnç egzersizleri ise 7 farklı kas grubunda %70-%80 1RM şiddetinde, 2-3 set, 7-9 tekrar şeklinde uygulanmıştır. Çalışmada aerobik (-%0.51) ve direnç (-%0.38) egzersizlerinin her birinin glisemik kontrolü iyileştirdiği, ancak, egzersizler kombine (-%0.97) edildiğinde bu etkinin daha da büyük olduğu tespit edilmiştir. Glisemik kontrolde sağlanan egzersiz uyarılı düzeltilmeler HbA_{1c} seviyesi başlangıçta yüksek olanlarda daha fazla olmuştur. Başlangıç HbA_{1c} seviyesi düşük olan deneklerde sadece kombine aerobik ve direnç egzersizi etkili olurken aerobik veya direnç egzersizlerinin tek başına yapılması bir etki göstermemiştir. Bundan dolayı araştırmacılar, glisemik kontrolü iyi olan ve HbA_{1c} düzeylerini biraz daha iyileştirmek isteyen kişilerin aerobik ve direnç egzersizlerini birlikte yapmaları gerektiğini, glisemik kontrolü kötü olan kişilerin ise aerobik veya direnç egzersizlerinden herhangi birinden fayda sağlayacağını belirtmişlerdir. Ancak bu kişilerde de egzersizlerin kombine edilmesinin daha iyi olacağı da araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Bu çalışmada kan basıncı ve lipid değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Cauza ve ark.'ları (157) 8 ay gibi uzun süreli kombine egzersizlerin glisemik ve metabolik kontrol üzerine olan etkilerini bu egzersizleri 4 ay önce bırakanlar ile karşılaştırmayı amaçlamıştır. Tip 2 diyabeti olan 20 deneye 4 ay süre ile direnç veya aerobik egzersiz yaptırıldıktan sonra, denekler kombine direnç (3 gün/hafta, 10 kas grubu, %50-%60 1 RM, 1 set 10-15 tekrar) ve aerobik (3 gün/hafta, %60 VO_{2maks}, 20 dakika bisiklet) egzersiz (n=10) veya kontrol (n=10) gruplarına ayrılmış ve 4 ay süre ile takip edilmişlerdir. Çalışmanın başlangıcında her iki grubun HbA_{1c} düzeyleri benzer ölçülmüştür. Uzun dönemde glisemik kontrol egzersiz grubunda daha fazla iyileşmiş ve HbA_{1c} %6.9'dan %6.2'ye kadar inerken kontrol grubunda %7.5'den %8.7'ye kadar çıkmıştır. Açlık kan glikozunda HbA_{1c} gibi benzer bir değişim göstermiştir. Toplam kolesterol egzersiz grubunda 8 ayın sonunda %13.7 oranında gerileme sergilerken, kontrol grubunda %18.5 artmıştır. LDL ve trigliserid seviyelerinde de kontrol grubuna göre egzersiz grubunda anlamlı azalmalar olmuştur. Araştırmacılar, bu bulguların 4 ay süreli bir egzersize ilave olarak kombine bir egzersiz programı uygulamanın aterosklerotik lipid profili, açlık kan glikoz, HbA_{1c}, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridde daha fazla düşmeye, HDL kolesterolde ise daha fazla yükselmeye neden olacağı yorumunu yapmışlardır. 4 ay sonra egzersizi bırakan deneklerde ise aterosklerotik lipid profili ve glisemik kontrolde kötüleşme tespit edilmiştir. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçların ışığında uzun dönem kombine egzersizlerin tip 2 diyabet tedavisi ve kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli rol oynadığını vurgulamışlardır.

Salem ve ark.'ları (158) çalışmalarında kombine egzersizin tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrol, kan lipid seviyeleri, hipoglisemi görülme sıklığı ve insülin ihtiyacını iyileştirmede tedavi edici bir araç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmışlardır. Tip 1 diyabeti olan 196 deneye randomize olarak kontrol (n=48), egzersizleri haftada bir (n=75) ve üç (n=73) gün yapan olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Aerobik egzersizler bisiklet ergometresi veya koşu bandında KAH_{maks}'ın %65-85'inde 30 dakika sürekli ve koşu bandında KAH_{maks}'ın %85-95'inde 1-2 dakikalık interval koşudan oluşmuştur. Direnç egzersizleri ise alt ekstremitelere yönelik 5 kas grubuna, %50-100 10RM'de, 3 set ve 10 tekrarlı yapılmıştır. 6 ayın sonunda iki sıklıkta yapılan kombine egzersiz gruplarında kontrollere göre HbA_{1c}'de anlamlı düzeltilmeler elde edilmiştir. Ancak haftada 3 gün egzersiz yapılan grupta daha fazla düzeltilmenin olduğu görülmüş ve bu gruptaki HbA_{1c} seviyesi çalışmanın sonunda egzersizleri haftada bir yapanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hipoglisemi görülme sıklığı açısından çalışmanın sonunda egzersiz grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Lipid profili ise her iki egzersiz grubunda da benzer oranda düzeltilme göstermiştir.

Kucukarslan ve ark.'larının (159) araştırmasında evde yapılan kombine direnç + yürüme egzersizinin glisemik ve metabolik kontrol üzerine etkisi incelenmiştir. Tip 2 diyabetli 36 denek randomize olarak 8 hafta süreli kombine egzersiz veya kontrol gruplarına ayrılmıştır. Direnç egzersizleri üst ve alt ekstremitedeki toplam 8 kas grubuna, haftada 2 kez, %50-60 1RM'de, 2 set, 8-10 tekrarlı

yaptırılmıştır. Yürüme egzersizi ise haftada 2 gün, başlangıçta 15 dakika ile başlayıp ilerleyen haftalarda artış yaparak 45 dakikaya kadar çıkarılmıştır. Çalışmanın sonunda kombine egzersiz yapan grupta kontrol gruba göre açlık kan glikozu, HbA_{1c} (%7.7'den %6.4'e), toplam kolesterol ve trigliserid seviyelerinde azalmanın olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığı ve kitle indeksi bakımından gruplar arasında bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Daha önce bahsedilen DARE çalışmasında (161) egzersizler kombine edildiğinde haftalık toplam egzersiz süresi, egzersizlerin ayrı ayrı yapılmasına göre daha uzun olmasından dolayı faydalı etkinin uzamış egzersiz zamanından mı, yoksa egzersizlerin gerçekten kombinasyonundan mı kaynaklandığı konusu netlik kazanmamıştır. Geniş denek grubunu (n=262) içeren HART-D (*Health Benefits of Aerobic and Resistance Training in Type 2 Diabetes*) çalışmasında bu konunun aydınlatılması hedeflenmiştir (162). Sedanter 262 tip 2 diyabetli hasta rastgele kontrol, aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve bunların kombinasyonundan oluşan 3'ü egzersiz 4 gruba ayrılmış ve 9 ay süre ile takip edilmiştir. Haftalık ayrılan toplam egzersiz süresi 3 egzersiz grubunda benzer olacak şekilde oluşturulmuştur. Kombine egzersiz grubundaki hastalar sadece bir egzersiz tipini uygulayan gruptakilere göre daha düşük miktarda aerobik ve direnç egzersizi yapmıştır. Çalışmada egzersiz reçetesi vücut ağırlığına göre standardize edilmeğe çalışılmış ve haftalık 150 dakika orta şiddette egzersizin haftalık 10-12 kkal/kg enerji tüketimine eşdeğer olduğu tahmin edilmiştir. Sadece aerobik egzersiz yapanlarda VO_{2maks}'ın %50-80 şiddetindeki egzersiz, haftalık 12 kkal/kg dozunda (3 gün/hafta, günde 50 dakika hızlı yürüyüşe eşdeğer) gerçekleştirilmiştir. Sadece direnç egzersizi yapan grupta 9 kas grubuna, haftada 3 gün, 2-3 set, 10-12 tekrarlı egzersiz yaptırılmıştır. Kombine egzersiz grubuna dahil olan denekler aerobik egzersizleri VO_{2maks}'ın %50-80'i şiddetinde, haftalık 10 kkal/kg dozunda (3 gün/hafta, günde 42 dakika hızlı yürüyüşe eşdeğer, sadece aerobik egzersiz %83'ü) uygularken direnç egzersizleri 9 kas grubuna, haftada 2 gün, 1 set 10-12 tekrarlı yapmışlardır. Sonuçta, HART-D çalışmasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece kombine egzersiz grubunda HbA_{1c} seviyesinde istatistiksel anlamlı azalma (%0.34) saptanmıştır. Sadece aerobik veya sadece direnç egzersizi grubunda ise anlamlı olmayan sırasıyla %0.24 ve %0.16 düzeyinde azalmalar tespit edilmiştir. Hipoglisemik ilaç kullanımında da en fazla azalma kombine egzersiz grubunda gözlemlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ışığında ortaya çıkan farklı etkinin egzersiz için harcanan süreden kaynaklanmadığı yorumunu yapmışlardır (Tablo 6).

Tablo 6. Diyabetli hastalarda kombine aerobik + direnç egzersizin etkinliğini inceleyen araştırmalar ve sonuçları.

Çalışma	Denekler	Egzersiz	Süre	Glisemik Kontrol	Lipidler	İnsülin Duyarlılığı	Vücut Ağırlığı
Maiorana (154)	16	3 gün/hafta; Direnç: 7 kas grubu, %55-65 1RM, 15 tekrar Aerobik: %70-85 KAH _{maks} , 3x45 saniye aralıklı egzersiz	8 hafta	HbA _{1c} ↓ (%8.5' den %7.9) Açlık glikoz ↓	HDL, LDL ve TG ↔	-	Vücut yağ yüzdesi ↓ BKİ ↔
Cuff (160)	28 kadın (9A, 10AD, 9K)	3 gün/hafta; Direnç: 5 kas grubu, şiddet ?, 2 set 12 tekrar Aerobik: %60-75 KAH _{maks} , süre ?	16 hafta	HbA _{1c} ↔ Glikoz uzaklaştırılması ↑ (AD' de)	-	↑ (AD' de)	Abdominal visseral ve subkutanöz yağ doku ↓ (A ve AD' de) Kas yoğunluğu ↑ (AD' de)
Balducci (155)	120 (62AD, 58K)	3 gün/hafta; Direnç: 6 kas grubu, %40-60 1RM, 3 set 12 tekrar Aerobik: %40-80 KAH _{maks} , 30 dakika	1 yıl	HbA _{1c} ↓ (AD' de) Açlık glikoz ↓	HDL ↑ LDL ve TG ↓	-	BKİ ↓ Yağ kitlesi ↓ Yağsız vücut kitlesi ↑
Tokmakidis (156)	9AD	2 gün/hafta; Direnç: 6 kas grubu, %60 1RM, 3 set 12 tekrar Aerobik: %70-85 KAH _{maks} , 40-45 dakika yürüme / jogging	4 ay	HbA _{1c} ↓	-	↑	BKİ ↔
Sigal (161)	251 (60A, 64D, 64AD, 62K)	3 gün/hafta; Direnç: 7 kas grubu, %70-80 1RM, 2-3 set 7-9 tekrar Aerobik: %60-75 KAH _{maks} , 15-45 dakika yürüme / bisiklet	6 ay	HbA _{1c} ↓ (en fazla AD' de)	↔	-	-
Cauza (157)	20 (10AD, 10K)	3 gün/hafta; Direnç: 10 kas grubu, %50-%60 1 RM, 1 set 10-15 tekrar Aerobik: %60 VO _{2maks} , 20 dakika bisiklet	8 ay	HbA _{1c} ↓ (AD' de) HbA _{1c} ↑ (K' da) Açlık glikoz ↓ (AD' de)	TK, LDL ve TG ↓	-	-
Salem (158)	196 tip 1 diyabetli (75ADx1, 73ADx3, 48K)	1 gün/hafta veya 3 gün/hafta; Direnç: 5 kas grubu, %50-%100 10RM, 3 set 10 tekrar Aerobik: %65-85 KAH _{maks} , da 30 dakika sürekli ve %85-95 KAH _{maks} , da 1-2 dakika interval	6 ay	HbA _{1c} ↓ (ADx1 ve ADx3' de, ADx3' de daha fazla)	↓ (ADx1 ve ADx3' de)	-	-
Kucukarslan (159)	36 (18 AD, 18K)	2 gün/hafta; Direnç: 8 kas grubu, %50-%60 1 RM, 2 set 8-10 tekrar Aerobik: 15-45 dakika yürüme	8 hafta	Açlık glikoz ↓ HbA _{1c} ↓	TK ve TG ↓	-	Vücut ağırlığı ve BKİ ↔

Church (162)	262 (72A, 73D, 76AD, 41K)	Sadece aerobik: 3gün/hafta, %50-80 VO _{2maks} , 50 dakika yürüme Sadece direnç: 3 gün/hafta, 9 kas grubu 2-3 set 10-12 tekrar Kombine: %50-80 VO _{2maks} ’da 42 dakika yürüme ve 9 kas grubuna 1 set 10-12 tekrar	9 ay	HbA _{1c} ↓ (sadece AD’ de)	-	-	-
--------------	---------------------------------	--	------	--	---	---	---

A: aerobik, D: direnç, AD: kombine aerobik + direnç, KAH: kalp atım hızı, TG: trigliserid, TK: toplam kolesterol, BKİ: beden kitle indeksi, x1: haftada 1 kez, x3: haftada 3 kez

7. NASIL BİR EGZERSİZ YAPILMALI?

Diyabeti olan erişkin kişilerin sadece %39’u fiziksel aktifken sağlıklı kişilerde bu oran %58’dir (25). Günümüzde diyabeti olanlara tedavi amaçlı egzersiz önerilmektedir. Diyabetlilere önerilen egzersiz programları kardiyo-respiratuar performansı, vücut kompozisyonunu, kas kuvvet ve dayanıklılığı geliştirmesi amacı ile dayanıklılık ve direnç egzersizlerini içermelidir. Vücut kilo kontrolünü kolaylaştırmak ve sağlıkla ilgili faydaları elde etmek için diyabetli kişilerin haftada en az 1.000 kkal’yi fiziksel aktivite ile tüketmeleri şiddetle önerilmektedir (164, 165).

7.1. Aerobik Egzersiz

7.1.2. Sıklık

Tek bir seans aerobik egzersizle insülin duyarlılığının arttığı (166, 167) ve egzersizle elde edilen kan glikoz düzeyindeki iyileşmelerin (168, 169) aktivitenin süre ve yoğunluğuna bağlı olarak 24-72 saat içinde kaybolduğu değişik çalışma sonuçları ile ortaya konmuştur. Dolayısı ile Amerikan Diyabet Cemiyeti (170) aerobik aktivitelere 2 günden daha fazla ara verilmemesi gerektiğini önermiştir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Diyabet Cemiyeti’nin ortaklaşa yaptıkları son açıklamada da egzersizlerin haftada en az 3 gün yapılması ve egzersizler arasında 2 günden fazla ara verilmemesi gerektiği bildirilmiştir (17). Diyabetli kişilerde egzersiz uygulamalarının etkinliğini değerlendiren çoğu klinik çalışmada da haftada 3 günden oluşan bir egzersiz sıklığı kullanmıştır (128, 161, 171). Ancak, yakın zamanda yayınlanan kılavuzlara göre erişkinlere haftada 5 gün/seans egzersiz yapmaları salık verilmektedir (172-174).

7.1.3. Yoğunluk

Aerobik egzersizin en az VO_{2maks}’ın %40-60’ında ve/veya KAH_{maks}’ın %50-70’inde orta şiddette bir yoğunlukta olması gerektiği ifade edilmektedir (17). Diyabeti olan çoğu kişi için hızlı yürüyüş orta şiddette bir egzersiz sayılabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti’nin daha önceki bir açıklamasında (170), egzersiz süresi kısa olmak kaydıyla, aerobik egzersizin VO_{2maks}’ın %60’ından daha fazla (>%70 KAH_{maks}) şiddette de yapılabileceği bildirilmiştir. Bunu destekleyecek şekilde, bir meta-analiz çalışmasında genel kan glikoz kontrolündeki iyileşmelerin egzersizin volümünden çok egzersizin şiddeti tarafından belirlendiği gösterilmiştir (130). Bu bulgudan yola çıkılarak orta şiddette egzersiz yapan diyabetli kişinin ilave kan glikoz ve belki de kardiyo-vasküler fayda sağlayabilmek için egzersiz şiddetini biraz daha arttırabileceği söylenebilir.

7.1.4. Süre

Diyabeti olanların orta veya daha yüksek şiddette bir egzersizi haftada en az 150 dakika süre ile uygulaması gerektiği görüşü Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından bildirilmiştir (17). Aerobik aktivitenin en az 10 dakikalık sürelerde olacak şekilde yapılması ve haftanın

tümüne yayılması düşüncesi yaygındır. Bunun için haftada 5 gün ve günde 30 dakika (gerekirse 3x10 dakika da olabilir) şeklindeki bir programın uygun olabileceği de belirtilmiştir (51). Tüm popülasyon yönelik gözlemsel çalışmalarda yaklaşık haftada 150 dakika orta şiddette yapılan bir egzersizin morbidite ve mortalite azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). Yüksek şiddette aerobik egzersizleri içeren meta-analiz çalışmalarında (128, 171, 175) diyabetli kişilerde uygulanan egzersizlerin haftalık ortalama süreleri benzerlik göstermektedir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin yeni kılavuzuna göre orta şiddette bir aktivitenin haftada 150 dakika (5 gün/hafta, 30 dakika) veya yüksek şiddette bir egzersizin haftada 60 dakika (3 gün/hafta, 20 dakika) uygulanması gerektiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte Amerikan Diyabet Cemiyeti (170) orta şiddette aerobik egzersizin haftada 150 dakika, yüksek şiddette aerobik egzersizin ise haftada 90 dakika yapılması gerektiği görüşünü bildirmiştir.

7.1.5. Tip

Büyük kas gruplarını kullanan ve kalp atım hızında devamlı bir artışı sağlayan herhangi tipteki bir aerobik egzersizin faydalı etkileri olacağı söylenmiştir (176). Bunlara; hızlı yürüme, jogging, bisiklet, yüzmeye ve düşük etkili aerobik tarzı grup egzersizleri örnek olarak verilebilir.

7.2. Direnç egzersizleri

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (63) ve Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin son teknik derlemesi (170) kontrendikasyon olmadığı sürece diyabetli kişilerin çok iyi dengelenmiş fiziksel aktivite programlarının içerisinde direnç egzersizlerinin eklenmesi gerektiği konusunda görüş beyan etmişlerdir.

7.2.2. Sıklık

Düzenli aerobik egzersizlerin yanı sıra, diyabetli kişilerin egzersiz programının bir bölümünde direnç egzersizlerini en az haftada 2 (36, 63, 170, 172-174) ve ardışık olmayan günlerde yapması önerilirken, bunun daha da idealinin haftada 3 gün (175 ,177) olacağı belirtilmiştir.

7.2.3. Yoğunluk

Kuvvette ve insülinin etkisinde optimal kazanç elde edebilmek için çoğu araştırmada orta (%40-50 1RM) veya yüksek (%75-80 1RM) şiddette bir egzersiz yoğunluğu kullanılmıştır (36, 63, 170, 178, 179). Yüksek şiddetteki bir egzersiz yoğunluğunun kullanılabileceği yönündeki Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin görüşü, iki randomize kontrollü çalışmada (143, 144) yüksek şiddette direnç egzersizinin HbA_{1c}'yi iyileştirdiğini göstermesi, buna karşılık düşük şiddet kullanan çalışmalarda (140, 141) bu parametrede tutarlı iyileşmelerin bulunamamış olmasına dayanmaktadır. Balducci ve ark.'larının (155) orta şiddette aerobik egzersiz ile kombine düşük şiddetteki (%40-50 1RM) bir direnç egzersizinin HbA_{1c}'yi yüksek şiddetteki bir direnç egzersizi (144) kadar arttırabileceği yönündeki bulgularıda bu anlamda önem taşımaktadır. İskelet kas uyumu ve glikoz denge kontrolü açısından yararlı etki oluşturacak direnç egzersizinin ne olduğu konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikârdır.

7.2.4. Süre (tekrar sayısı)

Gövde, üst ve alt ekstremitedeki 8-10 farklı büyük kas grubuna yönelik egzersizlerin 3 set halinde yapılması diyabetli kişilerde en büyük metabolik yararı sağlayacağı Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından kabul edilmiştir (170). Daha ölçülü olması bakımından, diyabetli kişilerde direnç egzersizlerine birkaç hafta 1 set, 10-15 tekrar şeklinde başlanması, ilerleyen haftalarda 2 set 10-15 tekrara çıkarılması ve en son aşamada da 3 set halinde 8-10 tekrara çıkarılıp bu şekilde devam edilmesi önerilmektedir (170).

8. Egzersiz öncesi değerlendirme/fizik muayene

Diyabetli hastalarda egzersiz programı düzenlemeden önce bu kişilerin tıbbi öykü, muayene ve tetkiki içeren kapsamlı bir egzersiz öncesi değerlendirmeye alınması gerekmektedir. Çünkü egzersize

katılım olası kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, nöropati veya mikrovasküler değişikliklere sahip diyabetli kişide komplikasyonları karmaşık bir duruma getirebilir (36). Değerlendirme süreci, egzersiz ile daha da olumsuz duruma gelebilecek olan mikrovasküler, makrovasküler ve nörolojik komplikasyonların varlığını belirlemeye yönelik olmalıdır. Bunun sonucunda egzersiz şiddeti ve tipi uygun şekilde planlanabilir. Yüksek şiddette bir egzersiz yapmayı planlayan sedanter ve yaşlı diyabetlilerde ciddi periferik nöropati, ciddi otonomik nöropati ve preproliferatif veya proliferatif retinopati gibi kardiyovasküler risk ile ilişkili sorunlar bazı aktivitelere katılımı engel teşkil edebilir veya yaralanmalara yatkınlık oluşturabilir, dolayısı ile bu hastalar ön değerlendirmeden ciddi yarar görebilirler (170). Dolayısı ile özellikle yüksek şiddette bir egzersize başlamadan önce bu kişilere detaylı tıbbi değerlendirme ve kan şekeri kontrolü, fiziksel kısıtlılıklar, ilaçlar ve mikro- ve makro-vasküler komplikasyonlar için tarama yapılması önerilir (180). Egzersiz öncesi tıbbi değerlendirmenin ana bileşenleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Egzersiz öncesi tıbbi değerlendirmenin genel içeriği.

Anamnez, Yaş, Diyabet süresi, Aile anamnezi
Fizik Muayene
Kardiyovasküler
Kan Basıncı
Retina Muayenesi
Nöropati
Vasküler
Ayak
Egzersiz stres testi
Açlık kan glikoz, HbA _{1c} , Lipid profili, Tiroid fonksiyon testi, Renal fonksiyonlar
Tam idrar tetkiki (glikoz, mikroalbumin, protein, keton)

8.1. Kardiyovasküler sistem

Yürüme gibi daha düşük şiddetteki bir fiziksel aktiviteye katılımı arzu eden egzersiz öncesi stres testi yapıp yapmamaya karar verirken klinik yargılar kullanılmalıdır (180). Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Diyabet Cemiyeti sadece basit yürüme egzersizi öncesi stres testi yapmanın gereksiz olduğunu bildirmiştir (17). Hızlı yürümeden daha yüksek şiddette veya günlük yaşamın gereksinimlerini aşan bir egzersizden önce yapılabilecek stres testi uygulaması hastanın yaşı, diyabet süresi ve ilave kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (170, 180). Diyabetlilerde semptomatik ve/veya asemptomatik koroner arter hastalığının varlığı fazladır (181, 182) ve ciddi koroner arter darlığı bulunan az sayıdaki asemptomatik kişide maksimal stres testi ile bu durum saptanabilir (183). Düşük oranda koroner arter hastalık riski taşıyan genç kişiler egzersiz öncesi stres testinden fayda görmeyebilirler. “Look AHEAD” çalışmasında her ne kadar 1303 (%22.5) katılımcıda egzersiz uyarılı anormallik tespit edilse de sadece ileri yaşlılarda maksimal test sırasında tespit edilen anormallikler için artmış prevalans ile ilişki saptanmıştır (183). Araştırmacılar, yanlış pozitif bir test sonucu sonrası yapılan invaziv girişimlerin getirdiği risklerin koroner arter hastalık tespitinden sağlanacak faydalardan daha ağır basacağı için EST’nin düşük koroner arter hastalık riski taşıyan asemptomatik kişilerde iskemiye tespit etmek için rutin olarak yapılmasını önermemektedir (184, 185). Günümüzdeki kılavuzlar egzersiz öncesi stres testinin birincil olarak *önceden sedanter* olan ve *hızlı yürüyüşten daha şiddetli* bir egzersize başlamak isteyen diyabetli kişilere uygulanması gerektiğini önererek düşük risk altındaki diyabetli kişilerin otomatik olarak bu teste alınmasını engelleme çabası içindedir (17). Amaç kardiyovasküler risk faktörleri için yüksek riskteki kişileri daha etkili şekilde tespit etmektir (36). Genel olarak egzersiz öncesi stres testi aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlası bulunan kişiler için gerekmektedir:

- Yaş >40 (diyabet dışında kardiyovasküler hastalık olsun veya olmasın)
- Yaş >30 ve
 - o Tip 1 veya tip 2 diyabet süresi >10 yıl
 - o Hipertansiyon

- o Sigara kullanımı
- o Proliferatif veya preproliferatif retinopati
- o Nefropati (mikroalbuminüri içeren)
- Yaştan bağımsız olarak aşağıdakilerin varlığı
 - o Periferik arter hastalığı
 - o Bilinen kardiyovasküler hastalık
 - o Otonomik nöropati
 - o Renal yetmezlik ile birlikte olan ilerlemiş nefropati

Düşük kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya düşük şiddette egzersiz yapmayı planlayan kişilerde bu kriterleri kullanarak egzersiz öncesi stres test olasılığının dışlanmaması gerektiği de ifade edilmiştir (186). Kontrendikasyonların yokluğunda dahi diyabetli olan herhangi bir kişi için maksimal stres testinin düşünülebileceği vurgulanmıştır (17). Her ne kadar klinik kanıtlar kime egzersiz öncesi stres testi yapılması gerektiğini kesin olarak belirlemese de testin olası faydalarını gereksiz prosedürlerden doğacak risklerle birlikte tartıp ona göre karar verilmesi gerektiği de hatırlatılmıştır (36, 182).

8.2. Nefropati

Renal hastalığı olan kişilerde aerobik ve direnç egzersizlerinin fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (187-189). Ancak, fiziksel aktivitenin idrar protein atılımını (mikroalbuminüri) akut olarak arttırabileceği ve bunun kan basıncındaki akut artışın büyüklüğü ile benzer oranda olacağının fark edilmesi üzerine bazı araştırmacılar diyabetik renal hastalığı olan kişilerde egzersiz sırasında kan basıncının 200 mmHg'nın üzerine çıkarmayan hafif-orta şiddette egzersiz yapmaları önerisine neden olmuştur (190). Bununla birlikte, klinik veya kohort çalışmalarında şiddetli egzersizin diyabetik renal hastalığın ilerleme hızını arttırdığı yönünde kanıtlar bulunmamaktadır. Normalde direnç egzersizleri ileri dönem renal hastalığı olanlarda bozulmuş kas fonksiyonlarını ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmede önemli etkiye sahiptir (187).

Belirgin nefropatisi olan kişilerde egzersiz programına başlamadan önce kişilerin dikkatli bir şekilde taramadan geçirilmesi, hekim onayı alması ve kardiyovasküler hastalık, egzersize anormal nabız ve kan basıncı yanıtlarını tespit etmek için belki de egzersiz öncesi stres testine girmesi gerekebileceği ifade edilmektedir (17, 63, 191). Aerobik kapasite ve kas fonksiyonu zayıflamış olduğu için bu kişilerde egzersizlere düşük şiddette ve volümde başlanması ve kan basıncında aşırı yükselmeleri engellemek için valsava manevrası ve de yüksek şiddette egzersizen kaçınılması gerektiği ifade edilmiştir (17, 63). Diyaliz seansları sırasında gözetim altında yapılan orta şiddette aerobik egzersizlerin ev egzersizleri kadar etkili olduğu ve kompliyansı iyileştirdiği de gösterilmiştir (187, 192).

Diyabetli kişilerin yaklaşık %30'unda diyabetik nefropatinin geliştiği ve bu kişilerin ölümlerinde nefropatinin ana bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (193, 194). Mikroalbuminüri veya idrarda önemsiz miktarda albumin varlığı diyabetli kişilerde çok sık gözlenir ve belirgin nefropati (194) ve kardiyovasküler mortalite (195) için bir risk faktörüdür. Egzersiz + diyet (196, 197) ile birlikte sıkı bir kan glikoz ve kan basıncı kontrolü mikroalbuminürinin ilerlemesini geciktirebileceği ifade edilmiştir (17, 198, 199). Hayvan çalışmalarında (200, 201) egzersizin diyabetik nefropatinin ilerlemesini geciktirdiği belirlenmiş olmasına rağmen bu konuda insan çalışmalarının yokluğundan dolayı nefropati varlığında egzersizin faydaları veya riskleri hakkında kesin bir kılavuz günümüzde hala bulunmamaktadır (32). Ancak, Amerikan Spor Hekimliği Cemiyeti'nin bildirisine göre tek başına mikroalbuminüri varlığı egzersiz kısıtlaması için yeterli bir neden değildir (17).

8.3. Retinopati

Egzersizin görme, nonproliferatif diyabetik retinopati veya maküler ödemin ilerlemesine herhangi olumsuz bir etkisinin olmadığı bilinmektedir (202). Bunun yanında, proliferatif veya preproliferatif retinopati veya maküler dejenerasyon bulunan diyabetik kişilerde bir egzersiz programına başlamadan önce dikkatli bir tarama ve hekim onayının alınması önerilmektedir (17). Kontrolsüz proliferatif hastalığı

olanlarda yüksek şiddetli aerobik veya direnç egzersizi, göz içi basıncını büyük oranda yükselten baş aşağı yapılan aktiviteler, sıçrama ve sarsıcı aktivitelerin hepsi vitröz hemoraji ve dekolman riskini arttırdığı için yapılması önerilmemektedir (63, 202). Gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati körlüğün en büyük nedenidir ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (203, 204). Retinopatisi olan kişiler düşük-orta şiddette egzersiz ile iş kapasitesinde artış gibi bazı ek yararlar da elde edebilirler (205, 206). Yaş ilişkili maküler dejenerasyon gelişimini önleme bakımından fiziksel aktivitenin etkili olduğu gösterilmiş olsa da (207), diyabetli hastalarda bu konuda yapılmış araştırma sayısı kesin hüküm vermek için yetersizdir. Amerikan Spor Hekimliği Cemiyeti kontrolsüz proliferatif retinopatisi olan kişilerin göz içi basıncını ve hemoraji riskini artıran aktiviteleri uygulamamaları gerektiğini bildirmiştir (17).

8.4. Periferik Nöropati

Hafif-orta şiddette egzersizler periferik nöropatinin oluşmasını önlemede yardımcıdır (208). Bununla birlikte mevcut bir periferik nöropati ayaklarda duyu algı kaybına neden olduğu bilinmektedir (35). Ciddi bir periferik nöropatinin varlığında duyu algısı olmayan ayak üzerinde yapılacak tekrarlayıcı aktiviteler ülser ve kırık gelişimine neden olabileceğinden ayağa yük bindiren aktivitelerin kısıtlanması gerekmektedir (35). Periferik nöropatisi olup akut ayak ülseri olmayan kişilerin orta şiddette yük biner tarzındaki egzersizleri yapabileceği, buna karşılık ayak yaralanması, açık yara veya ülseri olanlarda ise yük biner tarzındaki tüm aktivitelerin kısıtlanması gerektiği Amerikan Spor Hekimliği Cemiyeti'nin bildirisinde de ifade edilmiştir (17). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan araştırmalarda (209, 210) periferik nöropatisi bulunanlarda orta şiddette yapılan bir yürüme aktivitesinin ayak ülser riski veya yeni ülser oluşumunu arttırmadığı da gösterilmiştir. Yara veya ülser tespitini erken yapabilmek için her gün düzenli bir şekilde ayaklar incelemeli ve uygun silikon tabanlı veya polyester karışımı çorap kullanılmalıdır (17, 35).

9. Egzersiz yaparken nelere dikkat edilmeli?

Egzersiz sırasında kan glikoz konsantrasyonunu sabit tutmak için yapılabilecek bazı stratejiler vardır (34). Ancak fiziksel aktif olmak isteyenlere kesin bir diyet ve insülin tedavisi uygulama prensibi belirtmek mümkün değildir (34). Egzersiz sırasında oluşabilecek hipoglisemi veya hiperglisemi tehlikelerinden korunmak için diyabetli hastaların kan glikoz kontrolü, insülin enjeksiyon miktarı ve bölgesi ve alınan besin desteği gibi bazı basit kurallara dikkat emesi gerekir. Egzersiz sırasında kan glikoz dalgalanmasını en fazla etkileyen faktörler dolaşımdaki plazma insülin seviyesi, egzersizin şiddeti, süresi ve tipi (aerobik-anaerobik) olduğu bilinmektedir (34).

9.1. Egzersiz öncesi yapılacaklar

Performansı en üst düzeyde tutabilmek için egzersize başlamadan 3-6 saat önce glisemik indeksi düşük ve karbonhidrattan zengin (200-350 gr) besin alınmalıdır (211). Egzersiz öncesi yapılacak metabolik kontrol egzersiz sırasındaki hiperglisemi veya olası hipoglisemi durumlarını sınırlamaya yöneliktir. Egzersize başlamadan önce kan glikoz düzeyi 100-250 mg/dl arasında olmalıdır (170). Amerikan Diyabet Cemiyeti kan glikozu 250 mg/dl'nin üzerinde ve idrarda keton cisimlerinin olması durumunda egzersize başlanmaması gerektiğini ifade etmiştir (170). Benzer durum idrarda keton cisimleri varlığına bakılmaksızın kan glikoz düzeyinin 300 mg/dl'nin üzerinde olduğunda da geçerlidir. Tip 2 diyabetli hastalarda ise yemek sonrası (postprandial) idrar keton cismi yokluğunda kan glikozunun 300 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda ise egzersize engellemek yerine biraz daha tedbirli olunabilir (170). Bu durumda egzersizin glikozu düşürme etkisinden dolayı kısa etkili insülininden 1-2 ünite yapılarak insülin seviyesi kontrol altına alınabilir ve 10-15 dakika bekledikten sonra egzersize başlanabilir. Eğer kan glikozu 80 mg/dl'nin altında ise yine egzersize izin verilmez ve karbonhidrattan zengin besin veya sıvının alınması sağlanarak glikozun 100 mg/dl'nin üzerine çıkması beklenir (170). Hipoglisemi riski insülin veya insülin sekretagogu ile tedavi olmayan diyabetli kişilerde daha azdır (170). Bu nedenle insülin veya sekretagogu dışında sadece diyet, metformin, α -glukosidaz inhibitörü ve/veya tiazolidinedion

ile tedavi olan kişiler için tamamlayıcı karbonhidrat desteğinin genellikle gerekli olmadığı ifade edilmiştir (170). Egzersiz sırasında hipoglisemi riskini en aza indirebilmek için bir seçenek de insülin tedavisi altındaki kişilerin insülin dozunda egzersizden 1 saat öncesinde sınırlama yapmasıdır (34, 212). Orta şiddette ve kısa süreli (30 dakika) bir egzersiz planlanıyorsa insülin dozunda %10-20, uzun süreli (60 dakika) ve yüksek şiddette bir egzersiz planlanıyorsa %50'ye kadar varan azaltma yapılabilir (212). Daha uzun süreli (>90 dakika) bir egzersiz düşünüldüğünde insülin dozunda daha da büyük oranda sınırlama yapılması gerekmektedir (34). Tip 1 diyabeti olan kuzey disiplini kayakçıları insülin dozunda %80 oranlarında azaltma yapıldığında hipoglisemi gelişmeden birkaç saat süre ile egzersiz yapabildikleri gösterilmiştir (213). İnsülin emilimini hızlandırabileceğinden üst ve alt ekstremite kasları gibi egzersize daha fazla katılan kas bölgelerine insülin enjeksiyonlarının yapılmaması tavsiye edilmektedir (34, 170, 212). Eğer egzersize kısa bir süre sonra başlanacaksa ve 1 saat öncesinde insülin dozu ayarlaması yapma imkanı yoksa veya egzersiz uzun süreli olacaksa hipoglisemi riskini azaltabilmek için egzersiz öncesi, sırası veya sonrası ilave karbonhidrat desteği söz konusu olabilir (170, 212). Eğer egzersiz süresi <30 dakika ise sadece insülin veya insülin sekretagogu ile tedavi olan kişilerde 20-30 gr basit karbonhidrat alınması önerilmiştir (212). Buna karşılık egzersiz süresi >30 dakika ise alınan tedaviye bakılmaksızın tüm diyabetli kişilerin 20-30 gr basit bir karbonhidrat desteği alması gerekir (212).

9.2. Egzersiz sırasında yapılacaklar

Özellikle tip 1 diyabet ve insülin tedavisi altındaki tip 2 diyabetli kişilerde 30 dakika ara ile kan glikoz seviyesi monitorize edilmelidir (212). Sportif performansın olumsuz etkilenmemesi için plazma glikoz seviyesinin 100-180 mg/dl arasında olması önemlidir (34). Bu dengeyi sağlayabilmek için gerek görüldüğünde egzersiz sırasında da karbonhidrat desteğine ihtiyaç olabileceği belirtilmiştir (34). Bu anlamda uzun sürecek olan egzersizlerde, özellikle de egzersiz öncesi insülin dozu yeterli oranda azaltılmamışsa kan glikoz konsantrasyonunu idame ettirebilmek için karbonhidrat desteği çok önemlidir (34). Performansın olumsuz etkilenmemesi ve hipoglisemi riskinin ortaya çıkmaması için 30 dakika ara ile 20-40 gr karbonhidrat alınması yeterli olacaktır (34, 170). Bunun yanında, egzersiz sırasında oluşabilecek muhtemel sıvı kayıpları da yerine konulmalıdır. Bunun için egzersiz süresi <30 dakika ise sadece su desteği (250 ml) almak yeterli olacaktır (34, 170, 212). Eğer egzersiz süresi 30 dakikayı aşacak ise %6-8 karbonhidrat içerikli bir sıvının alınması tavsiye edilmektedir (34, 170). Uzun süreli egzersiz sırasında yapılan glikoz monitorizasyonunda glikoz seviyesi <70 mg/dl olursa egzersizi hemen sonlandırmak gerektiği vurgulanmıştır (170).

9.3. Egzersiz sonrasında yapılacaklar

Egzersiz sonrası toparlanma döneminde karaciğer ve kas glikojen depolarının doldurulması için karbonhidrat alımı zorunludur (34,214). 12-24 saat süren bu dönemde insülin duyarlılığı artmıştır (34) ve insülin yokluğunda dahi iskelet kaslarında glikojen re-sentezi olmaktadır (214). Ancak glikojen depolarını tam anlamıyla doldurmak için yine de insüline ihtiyaç vardır (215). Kas glikojen depolarını hızlıca doldurmak için egzersiz bitiminden sonraki ilk birkaç saatte karbonhidrat alımına başlanmalıdır (34). İvy (216) glikojen sentez oranını en yüksekte tutabilmek için ilk 4-5 saat içinde 1.2-1.5 gr/kg/saat karbonhidrat alımını önermiştir. Bunun yanında egzersiz sonrası olası hipoglisemi riskini engellemek için egzersiz sonrası ilk 6-12 saat içinde yapılacak insülin dozunda %10-20 oranında azaltma yapılabileceği de belirtilmektedir (170). Geç başlangıçlı hipoglisemi riski söz konusu olabileceğinden, öğleden sonrası geç saatlerde ve uzun süreli egzersiz yapanlarda gece boyunca kan glikoz monitorizasyonu ihmal edilmemelidir (214). Bu amaçla ayrıca yatmadan önce kompleks bir karbonhidrat veya yağ ve protein içerikli hafif yemek alımının da yapılabileceği ifade edilmektedir (34).

10. Sonuç

Son yapılan araştırmaya göre ülkemizde son 12 yılda diyabet görülme sıklığının %90 oranında artmış olduğu anlaşılmaktadır. Değişik düzeylerde fiziksel aktiviteye katılımın diyabet gelişimini %30-50 oranında engelleyebileceği de araştırma sonuçları ile gösterilmiştir. Bunun yanında diyabetli kişilerde

egzersiz uygulamalarının glikoz toleransını ve insülin etkisini düzeltebileceği de gösterilmiştir. Araştırmacılar, haftada en az 3 gün 30 dakika hızlı yürüme yapmanın diyabet önlem ve tedavisinde yeterli olabileceğini ifade etmişlerdir. Aerobik ve direnç egzersiz uygulamalarının kombine edilmesi ile etkinin daha fazla olduğunun gösterilmesinden sonra günümüzde kombine egzersiz programları tercih edilmeye başlanmıştır. Yararlarının fazlalığına rağmen fiziksel aktivite diyabet tedavisinde az kullanılan bir tedavi yaklaşım olmuştur. Bu anlamda, diyabet tedavisi yapan hekimlerin hastalarını fiziksel aktivitelere yöneltmesi ve düzenli egzersizlere katılmaları konusunda onları daha fazla cesaretlendirmeleri önem teşkil etmektedir. Egzersiz yapacak olan diyabetli kişiler egzersiz öncesi, sırası ve sonrası kan glikoz seviyesini en uygun düzeyde tutabilmek ve gerekli olan önlemleri alma konusunda bilinçlendirilmeli ve bunlara uymaları sağlanmalıdır

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053
2. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; 2008
3. American Diabetes Association: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:21S-24S
4. Boyle JP, ve ark.: Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics* 2010;8:29
5. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, ve ark.: The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834
6. Warram JH, Rich SS, Krolewski AS: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, eds, Joslin's Diabetes Mellitus, Philadelphia, Lea and Febiger, 1995
7. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, ve ark.: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-524
8. Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults – United States, 1999-2000. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003;52:833-837
9. DECODE Study Group: Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69
10. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Ramachandran A, Mohan V, ve ark.: Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:1770-1780
11. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290:1884-1890
12. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Özcan C, King H: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556
13. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Gedik S, Çolak N, Boztepe H, Genç S, Çakır B, Tuomilehto J, Türker F, Canbaz B, Dinççag N, Karşıdag K, Telci AG, Yılmaz T, Keskinkılıç B, İmamecioglu R, Yardım N: Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II (TURDEP-II: ön sonuçlar). 33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, Antalya, 12-16 Ekim 2010
14. Dall T, Mann SE, Zhang Y, ve ark.: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596-615
15. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C: assessing the impact of complications on the costs of type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:S13-S17
16. American Diabetes Association: Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* 1998;21:296
17. American College of Sports Medicine; American Diabetes Association: Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:2282-2303
18. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(1 suppl):S62-S69
19. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: A report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
20. Hickey MS, Carey JO, Azevedo JL, ve ark.: Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E453-E457
21. Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL: Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35
22. Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, ve ark.: Physical activity and incidence of diabetes: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1995;141:360-368
23. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, ve ark.: Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1989;1:1356-1359
24. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, Jakicic JM, Sallis JF Jr, Smith-West D, Jeffery RW, Surwit RS: Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care* 2001;24:117-123
25. Moratto EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW: Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007;30(2):203-209
26. Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ; NHANES III: Diet and exercise among adults with type 2 diabetes: findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002;25:1722-1728

27. Plotnikoff RC: Physical activity in the management of diabetes: population-based perspectives and strategies. *Canadian Journal of Diabetes* 2006;30:52-62
28. Ivy JL: Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-336
29. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, ve ark.: Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 1988;255:E769-E774
30. DeFronzo RA, Jacot E, Jequir E, ve ark.: The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. *Diabetes* 1981;30:1000-1007
31. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, ve ark.: Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983;32:675-679
32. Peirce NS: Diabetes and Exercise. *Br J Sports Med* 1999;33:161-172
33. Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L: Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001;19:489-505
34. Riddell MC, Perkins BA: Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian Journal of Diabetes* 2006;30:63-71
35. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH; American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S73-S77
36. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C: Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10):2518-2539
37. Lumb AN, Gallen IW: Diabetes management for intense exercise. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:150-155
38. Wasserman DH, Cherrington AD: Regulation of extramuscular fuel sources during exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT, eds. *Handbook of Physiology*. Columbia, MD, Bermedica Production, 1996
39. Krishna MG, Coker RH, Lacy DB, Zinker BA, Halseth AE, Wasserman DH: Glucagon response to exercise is critical for accelerated hepatic glutamine metabolism and nitrogen disposal. *Am J Physiol* 2000;279:E638-E645
40. Sigal RJ, Fisher S, Halter JB, ve ark.: The roles of catecholamines in glucose regulation in intense exercise as defined by the islet cell clamp technique. *Diabetes* 1996;45:148-156
41. Goodyear LJ, Horton ES: Signal transduction and glucose transport in muscle. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 101-124
42. Williams C: Physiological responses to exercise. In: Burr B, Nagi D, eds. *Exercise and Sport in Diabetes*. Chichester, John Wiley & Sons, 1999, pp. 1
43. Grimm JJ: Exercise in type 1 diabetes. In: Burr B, Nagi D, eds. *Exercise and Sport in Diabetes*. Chichester, John & Wiley, 1999, pp. 25
44. Marliss EB, Vranic M: Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes* 2002;51:S271-S283
45. Santeusanio F, Di Loreto C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Piccioni F, De Feo P: Diabetes and exercise. *J Endocrinol Invest* 2003;26:937-940
46. Goodyear LJ, Kahn BB: Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 1998;49:235
47. Koivisto VA, Felig P: Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978;298:79-83
48. Kubo K, Foley JE: Rate-limiting steps for insulin-mediated glucose uptake into perfused rat hindlimb. *Am J Physiol* 1986;250:E100-E102
49. Hamdy O, Goodyear LJ, Horton ES: Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:883-907
50. Bell GI, Burant CF, Takeda J, Gould GW: Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. *J Biol Chem* 1993;268:19161-19164
51. Creveston T, Quinn L: Exercise and physical activity in the treatment of type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2001;36:243-271
52. Klip A, Paquet MR: Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care* 1990;13:228-243
53. Kayano T, Burant CF, Fukumoto H, Gould GW, Fan Y, ve ark.: Human facilitative glucose transporters. Isolation, functional characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT6). *J Biol Chem* 1990;265:13276-13282
54. Burant CF, Takedo J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO: Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT-5. *J Biol Chem* 1992;267:14523-14526
55. Zisman A, Peroni OD, Abel ED, ve ark.: Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nat Med* 2000;6:924-928
56. White MF, Kahn CR: The insulin signaling system. *J Biol Chem* 1994;269:1-4
57. Zierath JR: Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002;93:773-781
58. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR: Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982;215:185-187
59. Kahn BB: Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998;92:593-596
60. Franklin B: ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000
61. Cheatham B, Vlahos CJ, Cheatham L, Wang L, Blenis J, ve ark.: Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 S6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation. *Mol Cell Biol* 1994;14:4902-4911
62. Clarke JF, Young PW, Yonezawa K, Kasuga M, Holman GD: Inhibition of the translocation of GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 cells by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, wortmannin. *Biochem J* 1994;300:631-635
63. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS: American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(7):1345-1360
64. Treadway JL, James DE, Burcel E, Ruderman NB: Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989;256:E138-E144
65. Goodyear LJ, Giorgino F, Balon TW, Condorelli G, Smith RJ: Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995;268:E987-E995
66. Wojtaszewski JFP, Hansen BF, Urso B, Richter EA: Wortmannin inhibits both insulin- and contraction-stimulated glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1996;81:1501-1509

67. Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O: Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5817-5821
68. Lee AD, Hansen PA, Holloszy JO: Wortmannin inhibits insulin-stimulated but not contraction-stimulated glucose transport activity in skeletal muscle. *FEBS Lett* 1995;361:51-54
69. Yeh JI, Gulve EA, Ramch L, Birnbaum MJ: The effects of wortmannin on rat skeletal muscle. Dissociation of signaling pathways for insulin- and contraction-activated hexose transport. *J Biol Chem* 1995;270:2107-2111
70. Sakamoto K, Goodyear LJ: Invited review: intracellular signaling in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002;93:369383
71. Jessen N, Goodyear LJ: Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99:330-337
72. Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR: Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2001;171:249-257
73. Hawley JA, Lessard SJ: Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008;192:127-135
74. Youn JH, Gulve EA, Holloszy JO: Calcium stimulates glucose transport in skeletal muscle by a pathway independent of contraction. *Am J Physiol Cell Physiol* 1991;260:C555-C561
75. Holloszy JO, Narahara HAT: Enhanced permeability to sugar associated with muscle contraction: Studies of the role of Ca^{++} . *J Gen Physiol* 1967;50:551-562
76. Valant P, Erlij D: K^{+} -stimulated sugar uptake in skeletal muscle: role of cytoplasmic Ca^{2+} . *Am J Physiol Cell Physiol* 1983;245:C125-C132
77. Mu J, Brozinick JT, Valladares O, Bucan M, Birnbaum MJ: A role of AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell* 2001;7:1085-1094
78. Hayashi T, Hirshman MF, Kurth EJ, Winder WW, Goodyear LJ: Evidence for 5' AMP-activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glucose transport. *Diabetes* 1998;47:1369-1373
79. Bergeron R, Russell RR III, Young LH, et al.: Effect of AMPK activation on muscle glucose metabolism in conscious rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999;276:E938-E944
80. Winder WW, Hardie DG: Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996;270:E299-E304
81. Vavvas D, Apazidis A, Saha AK, et al.: Contraction-induced changes in acetyl-CoA carboxylase and 5'-AMP-activated kinase in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1997;272:13255-13261
82. Ponticos M, Lu QL, Morgan JE, Hardie DG, Partridge TA, Carling D: Dual regulation of the AMP-activated protein kinase provides a novel mechanism for the control of creatine kinase in skeletal muscle. *EMBO J* 1998;17:1688-1699
83. Mui N, Goodyear LJ: AMP-activated protein kinase and muscle glucose uptake. *Acta Physiol Scand* 2003;178:337-345
84. Kemp BE, Mitchellhill KI, Stapleton D, Michell BJ, Chen ZP, Witters LA: Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem Sci* 1999;24:22-25
85. Roberts C, Barnard R, Scheck S, et al.: Exercise-stimulated glucose transport in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am J Physiol* 1997;273:E220-225
86. Balon TW, Nadler JL: Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol* 1994;77:2519-2521
87. 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
88. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al.: Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-778
89. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, et al.: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992;268:63-67
90. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al.: Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 1999;282:1433-1433
91. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB: Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1542-1548
92. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE: Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-1791
93. Hu G, Qiao Q, Silventoinen K, Eriksson JG, Jousilahti P, Lindström J, Valle TT, Nissinen A, Tuomilehto J: Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for Type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia* 2003;46:322-329
94. Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, et al.: physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-896
95. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM: Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744-752
96. Eriksson KF, Lindgrade F: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia* 1991;34:891-989
97. Pan XP, Li GW, Hu YH, et al.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:537-544
98. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.: 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. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
100. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP): The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297
101. 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
102. Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tsuzaki K, Tominaga M, Kawazu S, Sato Y, Usui T, Kamae I, Yoshida T, Kiyohara Y, Sato S, Kuzuya H, Research Group for the Japan Diabetes Prevention Program (JDPP): Prevention of type 2 diabetes in a primary

- healthcare setting: Three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health* 2011;11:40
103. Harati H, Hadaegh F, Momenan AA, Ghanei L, Bozorgmanesh MR, Ghanbarian A, Mirmiran P, Azizi F: Reduction in incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention in a middle eastern community. *Am J Prev Med* 2010;38:628-636
 104. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K: Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-302
 105. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque I, Figuls M, Richter B, Mauricio D: Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. 2008:CD003054
 106. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH: The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789
 107. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Manninen M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; 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;368:1673-1679
 108. 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
 109. Allen FM, Stillan E, Fitz R: Total dietary regulation in the treatment of diabetes. In: *Exercise*. New York, Rockefeller Institute, monograph II, Chap 5, 1919
 110. Lawrence RH: The effects of exercise on insulin action in diabetes. *BMJ* 1926;1:648
 111. Joslin EP, Root EF, White P: *The treatment of diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1959
 112. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2002;S1-S147
 113. Pedersen BK, Saltin B: Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16:3-63
 114. Devlin JT, Hirshman M, Horton ED, et al.: Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after a single bout of exercise. *Diabetes* 1987;36:434
 115. Kjaer M, Hollenbeck CB, Frey-Hewitt B, et al.: Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin-dependent diabetes. *J Appl Physiol* 1990;68:2067
 116. Rogers MA, Yamamoto C, King DS, et al.: Improvement in glucose tolerance after 1 week of exercise in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care* 1988;11:613
 117. Derlin JT, Horton ES: Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men. *Diabetes* 1985;34:973
 118. Ruderman NB, Ganda OP, Johansen K: The effects of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1979;28:89-92
 119. Saltin B, Lindgarde F, Houston M, Horlin R, Nygaard E, Gad P: Physical training and glucose tolerance in middle-aged men with chemical diabetes. *Diabetes* 1979;28:30-32
 120. Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, et al.: Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33:311
 121. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al.: Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995;18:775
 122. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Eshani AA: Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance: brief review and some preliminary results. *Acta Med Scand* 1986;711:55-65
 123. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, Kahn BB, Ferrara CM, Shepherd P, Fisher EC, et al.: Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol* 1993;264:E855-E862
 124. Reitman JS, Vasquez B, Klimes I, Nagulesparan M: Improvement of glucose homeostasis after exercise training in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1984;7:434-441
 125. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, et al.: Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997;20(3):385-391
 126. Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K: Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:555-561
 127. Negri C, Bacchi E, Morgante S, Soave D, Marques A, Menghini E, Muggeo M, Bonora E, Moghetti P: Supervised walking groups to increase physical activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:2333-2335
 128. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286(10):1218-1227
 129. Kelley GA, Kelley KS: Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007;121(9):643-655
 130. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ: Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46(8):1071-1081
 131. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, Fielding RA, Singh MAF: Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2001;90:2341-2350
 132. Hare DL, Ryan TM, Selig SE, Pellizzer A-M, Wrigley TV, Krum H: Resistance exercise training increases muscle strength, endurance, and blood flow in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1674-1677
 133. Haykowsky M, Eves N, Figgures L, McLean A, Koller M, Taylor D, Tymchak W: Effect of exercise training on VO2peak and left ventricular systolic pressure in recent cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2005;95:1002-1004
 134. Ghilarducci LE, Holly RG, Amsterdam EA: Effects of high resistance training in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:866-870
 135. Kongsgaard M, Backer V, Jorgensen K, Kjaer M, Beyer N: Heavy resistance training increases muscle size, strength and physical function in elderly male COPDpatients: a pilot study. *Respir Med* 2004;98:1000-1007
 136. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M: Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19:1072-1078

137. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D: Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulinlike growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1672-1680
138. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, Venner PM, Quinney HA, Jones LW, Slovinec D'Angelo ME, Wells GA: Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1653-1659
139. Eriksson J, Taimela S, Eriksson K, ve ark.: Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Sport Med* 1997;18:242-246
140. Honkola A, Forsen T, Eriksson J: Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 1997;34:245-248
141. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S: Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 1998;21:1353-1355
142. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG: Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:53-61
143. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P: High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-1736
144. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME: A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-2341
145. Baldi JC, Snowling N: Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. *Int J Sports Med* 2003;24:419-423
146. Miller WJ, Sherman WM, Ivy JL: Effect of strength training on glucose tolerance and post-glucose insulin response. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:539-543
147. Miller JP, Pratley RE, Goldberg AP, ve ark.: Strength training increases insulin action in healthy 50–65 year old men. *J Appl Physiol* 1994;77:1122-1127
148. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewsky JF, Dela F: Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signalling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:294-305
149. Yaspelkis BB: Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 2006;34(1):42-46
150. Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO: Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993;42:273-281
151. Virtanen KA, Iozzo P, Hallsten K, Huupponen R, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T, Ronnema T, Lonnroth P, Knuuti J, Ferrannini E, Nuutila P: Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study. *Diabetes* 2005;54:2720-2726
152. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia- Unciti M, Idoate F, Gorostiaga EM: Twice weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older man with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:662-667
153. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, Wagner O, Georg P, Prager R, Kostner K, Dunky A, Haber P: The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1527-1533
154. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D: The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:860-866
155. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F: Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? (Letter). *Diabetes Care* 2004;27:841-842
156. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM: The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2004;92:437-442
157. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Kostner K, Dunky A, Haber P: The metabolic effects of long term exercise in Type 2 Diabetes patients. *Wien Med Wochenschr* 2006;156:515-519
158. Salem MA, Aboelasar MA, Elbarbary NS, Elhilaly RA, Refaat YM: Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:47
159. Kucukarslan A, Daskapan A, Sayinalp S, Tuzun EH, Alaca R: The effect of combined resistance and home-based walking exercise in type 2 diabetes patients. *Int J Diab Dev Ctries* 2009;29:159-165
160. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewsky A, Tildesley HD, Frolich JJ: Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2977-2982
161. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle H, Phillips P, Jennings A, Jaffey J: Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in Type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-369
162. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP: Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-2262
163. Eves N, Plotnikoff RC: Resistance training and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1933-1941
164. Blair SN, Kohl HW, Gordon NF, Paffenbarger RS: How much physical activity is good for health? *Ann Rev Public Health* 1992;13:99-126
165. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S: Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. *Circulation* 1992;86:340-344
166. Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR: Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1998;25:25-35
167. Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, ve ark.: Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE family study. *Diabetes Care* 2005;28(1):108-114
168. Ivy, J: Exercise physiology and adaptations to training. In: *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1995, pp. 7-26
169. Vranic M, Wasserman D: Exercise, fitness, and diabetes. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, Sutton J, MacPherson B, eds, *Exercise, Fitness, and Health*, Champaign, IL: Human Kinetics, 1990, pp. 467-490

170. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD: Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(6):1433-1438
171. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA: Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002968
172. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al.: Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423-1434
173. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al.: Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1435-1445
174. Physical Activity Guidelines Advisory Committee: Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington (DC), US Department of Health and Human Services, 2008, pp.683
175. Snowling NJ, Hopkins WG: Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29(11):2518-2527
176. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al.: Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134(2):96-105
177. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al.: High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1729-1736
178. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF.: Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(2):157-175
179. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, et al.: Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6):1100-1107
180. American Diabetes Association: Physical activity / exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(90001):S58-S62
181. Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K: The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(2 suppl):S5-S10
182. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al.: UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002;33(7):1776-1781
183. Curtis JM, Horton ES, Bahnson J, et al.: Prevalence and predictors of abnormal cardiovascular responses to exercise testing among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010;33(4):901-907
184. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN: Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(7):W9-W24
185. US Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140(7):569-572
186. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM: The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671-679
187. Johansen KL: Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med* 2005;35(6):485-499
188. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J: Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):600-608
189. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J: Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3):482-492
190. Mogensen CE: Nephropathy: early. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 433-449
191. Braden C. Nephropathy: advanced. In: *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria (VA): American Diabetes Association, 1995, p. 177-180
192. Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD: Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(1):88-99
193. Bo S, Ciccone G, Rosato R, et al.: Renal damage in patients with type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med* 2005;22(3):258-265
194. Coccheri S: Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(7):997-1026
195. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ: Microalbuminuria and clinical proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes [in Spanish]. *Rev Clin Esp* 2003;203(11):526-531
196. Fredrickson SK, Ferro TJ, Schutrumpf AC: Disappearance of microalbuminuria in a patient with type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the setting of an intense exercise and dietary program with sustained weight reduction. *Diabetes Care* 2004;27(7):1754-1755
197. Lazarevic G, Antic S, Vlahovic P, Djordjevic V, Zvezdanovic L, Stefanovic V: Effects of aerobic exercise on microalbuminuria and enzymuria in type 2 diabetic patients. *Ren Fail* 2007;29(2):199-205
198. John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS: Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. Five-year prospective study from south India. *Diabetes Care* 1994;17(8):888-890
199. Klein R, Klein BE, Moss SE: Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care* 1993;16(10):1325-1330
200. Ghosh S, Khazaei M, Moien-Afshari F, et al.: Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(4):F700-F708
201. Tufescu A, Kanazawa M, Ishida A, et al.: Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy. *J Hypertens* 2008;26(2):312-321
202. Aiello LP, Wong J, Cavallerano JD, Bursell S-E, Aiello LM: Retinopathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 401-413
203. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30(2):292-299
204. Klein R, Klein BE, Moss SE: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15(12):1875-1891
205. Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD: Exercise training in individuals with diabetic retinopathy and blindness. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70(8):605-611
206. Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD, Drimmer A: Cardiovascular conditioning in individuals with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1989;12(10):740-742
207. Knudtson MD, Klein R, Klein BE: Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(12):1461-1463

208. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, ve ark.: Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20(4):216-223
209. Lemaster JW, Mueller MJ, Reiber GE, Mehr DR, Madsen RW, Conn VS: Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Phys Ther* 2008;88(11):1385-1398
210. Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C: Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(7):1093-1099
211. Jensen J, Leighton B: The diabetic athlete. In: Maughan RJ, ed. *Nutrition in Sport*, edn 1. Oxford, Blackwell Science; 2000:457-466
212. Colberg S: The Diabetic Athlete. In: Colberg S, ed. *The Diabetic Athlete*. Champaign, IL, Human Kinetics, 2001
213. Sane T, Helve E, Pelkonen R, ve ark.: The adjustment of diet and insulin dose during long-term endurance exercise in type I (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia* 1988;31:35-40
214. Jensen J: Nutritional concerns in the diabetic athlete. *Curr Sports Med Rep* 2004;3:192-197
215. Mæhlum S, Høstmark AT, Hermansen L: Synthesis of muscle glycogen during recovery after prolonged severe exercise in diabetic subjects. Effect of insulin deprivation. *Scand J Clin Lab Invest* 1978;38:35-39
216. Ivy JL: Dietary strategies to promote glycogen synthesis after exercise. *Can J Appl Physiol* 2001;26(Suppl):S236-S245

Hipertansiyon ve Egzersiz

Dr. Banu Keleş

1. Genel bilgiler ve epidemiyoloji

Kan basıncı (KB), kalbin pompaladığı kan miktarı ya da kan akımına karşı direnç olarak tanımlanır (1) ve yaşla değişim gösterir (2). Sistolik kan basıncı (SKB) erişkin yaşlarda ilerleyici arteriyel sertleşme ile giderek artarken, diyastolik kan basıncı (DKB) altıncı dekada plato yapıp daha sonra düşer (3). Hipertansiyon; kardiyovasküler mortalite, inme, koroner kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, periferik arteriyel hastalıklar ve renal yetmezliğin görülme sıklığındaki artış ile ilişkilidir (3). Kan basıncı kardiyovasküler risk ile pozitif ilişki gösterir ve kan basıncı ne kadar yüksek ise inme ve koroner hastalık görülme riski o kadar artar (4). Sistolik KB'daki her 20 mmHg veya diyastolik KB'daki her 10 mmHg'lık artış hem iskemik kalp hastalığı hem de inme nedeni ile ölüm riskinde iki kat artışa neden olur (5).

Günümüz toplumlarında hipertansiyon veya yüksek kan basıncı görülme sıklığı erişkin popülasyonda %15-25 gibi yüksek değerlerdedir (6). Esansiyel hipertansiyon, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin erişkin nüfusunun %25-35'ini etkiler ve bunların %60-70'i 70'li yaşlarındadır (7). 2000 yılı için Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş ve üzerindeki 65 milyon (%31.3) bireye hipertansiyon tanısı konmuştur (8). 18-39 yaş, 40-59 yaş ve ≥60 yaş gruplarında hipertansiyon görülme sıklığı sırası ile erkeklerde yaklaşık %15, %30 ve %55, kadınlarda ise %5, %30 ve %65'tir (2). Bu konuda 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada (9) 60 yaş üzerindeki bireylerde hipertansiyon görülme sıklığının %60-80 civarında olduğu bildirilmiştir (9). Lloyd-Jones ve ark.'ları (10) yetişkin Amerikan nüfusun üçte birinde yüksek kan basıncı, 20 yaş üzeri nüfusun ise yaklaşık %25'inde pre-hipertansiyon olduğunu rapor etmişlerdir.

2000-2025 yılları arasında hipertansiyon yaygınlığının %26'dan %29'a yükseleceği öngörülmektedir (11). 2000'li yılların başı itibari ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 23 milyon (%12.6) kişinin antihipertansif ilaç kullandığı (12) ve hipertansiyon tedavilerinin Amerika'ya maliyetinin 15.6 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir (13). Bir başka çalışmada ise hipertansiyonun maliyetinin üçte ikisinin hastane, fizik muayene ve tıbbi tedaviye ayrılacağı göz önünde bulundurularak, 2005 yılı itibari ile ABD'ne maliyetinin yaklaşık olarak 60 milyar doları bulacağı iddia edilmektedir (14). 2009 yılı için ise hipertansiyonun ABD'ne direk ve indirek maliyetinin 73.4 milyar doları bulunduğu açıklanmıştır (10).

2003 yılı için Türkiye'de hipertansiyon görülme sıklığının %31.8 olduğu ve kadınlarda (%36.1) erkeklerden (%27.5) daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (15). Bu çalışmada kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranının %40.7, ilaçla tedavi olma oranının %31.1 ve kan basıncını kontrol ettirme oranının ise %8.1 olduğu rapor edilmiştir. 2004 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı, Türkiye Hastalık Yükü Çalışmasında, hipertansiyonun kontrol altına alınması ile önlenen ölüm sayıları iskemik kalp hastalıkları için 50717, serebrovasküler hastalıklar için ise 39731 olduğu ifade edilmiştir (16). Türkiye geneli için bu sayılar bahsi geçen yıllar için tüm ölümlerin %25.2'sine denk gelmektedir (16).

Sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da daha yüksek, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da daha yüksek olduğu kronik kan basıncı (KB) yüksekliği veya antihipertansif ilaç kullanımı "Hipertansiyon" olarak tanımlanır (5). 140/90 mmHg'yı aşmayan kan basıncı değerleri daha önceki yıllarda normal kabul edilmesine karşın 2003 yılında yayınlanan JNC-7 "Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" raporuna göre sadece 120/80 mmHg altındaki kan basıncı değerleri normal, 120-139/80-90 mmHg aralığındaki değerler ise pre-hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (5). Pre-hipertansiyon, hastalık kategorisinde kabul edilmese de hipertansiyon gelişimi riskinin yüksek olduğu bireyleri tanımlar (17). Bu bireylere hipertansiyon risklerini azaltmak amacıyla ilaç tedavisi yerine yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (17). Hipertansiyon ise kan basıncı düzeylerine göre 2 evreye ayrılmıştır (5). Kan basıncı düzeyi 140-159/90-99 mmHg olduğunda Evre 1 Hipertansiyon, 160/100 mmHg ve üzeri ise Evre 2 Hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (5).

Klinik olarak kan basıncı (mmHg) seviyelerinin tanımlama ve sınıflaması değerleri Tablo 1’de verilmiştir (5, 18).

Tablo 1. Klinik kan basıncı (mmHg) seviyelerinin tanımlama ve sınıflaması (5, 18).

JNC-6	SKB / DKB	JNC-7
EN UYGUN/OPTIMAL	< 120/80	NORMAL
NORMAL	120-129/80-84	PRE-HİPERTANSİYON
YÜKSEK NORMAL	130-139/85-89	
HİPERTANSİYON	≥ 140/90	HİPERTANSİYON
EVRE 1	140-159/90-99	EVRE 1
EVRE 2	160-179/100-109	EVRE 2
EVRE 3	≥ 180/110	

Hipertansiyon 2 ana kategoriye ayrılır (19). Esansiyel hipertansiyonun etiyolojisinin ne olduğunu net bir şekilde ortaya koymak zor olmakla birlikte, hastaların büyük bölümünde (yaklaşık %95’inde) fazla kilo, aşırı tuz alımı, aşırı alkol tüketimi, fiziksel inaktivite gibi yaşam stilini ilgilendiren faktörler ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (19). Sekonder hipertansiyonun sebepleri ise renovasküler (renal arter stenozu, aort koarktasyonu), renal ve adrenal anormalliklerdir (19).

Hipertansiyon, rekreasyonel ve profesyonel sporcularda en sık gözlenen kardiyovasküler durumdur (3). Hipertansif sporcularda kan basıncı artırıcı ergojenik yardımcıların kullanımı mutlaka değerlendirilmelidir (2). Sporcu, anabolik steroid, eritropoetin ve/veya uyarıcı gibi yasaklı maddeleri fazla miktarda kullanıyor olabilir (2). Bu ajanların kontrolsüz kullanımı hipertansiyon dahil olmak üzere bir çok sağlık sorununa yol açmaktadır (20).

Normal kan basıncına sahip 55 yaşındaki bir bireyde, hayat boyu hipertansiyon gelişim riski %90’dır (21). Prospektif gözlem çalışmalarında DKB’daki 5-6 mmHg’lık artışın inme riskini % 35-40, iskemik kalp hastalığı riskini ise % 20-25 arttırdığı saptanmıştır (4, 22). Kan basıncı 180/100 mmHg’nın üzerindeki hastalarda koroner arter hastalığı gelişim riski, kan basıncı 120/80 mmHg olan bireylerle karşılaştırıldığında 5 kat daha yüksek bulunmuştur (5). Bir başka çalışmada (23), yüksek-normal kan basıncı (SKB 130-139 mmHg veya DKB 85-89 mmHg) olan bireylerde kardiyovasküler hastalık görülme oranı optimal kan basıncı olanlardan daha yüksek bulunmuştur (23). Önemli başka bir bulgu ise özellikle yaşlı kişilerde kan basıncının kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir gösterge olmasıdır (24-26). Bununla beraber, yetişkin nüfusun %30’u sahip olduğu hipertansiyonun farkında değildir veya farkında olanların %40’ı tedavi almamaktadır ki bu da hipertansiyon hastalarının sadece üçte birinin kan basınçlarını 140/90 mmHg’nın altında kalmasının sağlanabildiği anlamına gelmektedir (5, 12,18).

Fiziksel inaktivite, kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür ve fiziksel kondisyon olarak daha zayıf olanlar, daha zinde ve aktif olan bireylerden %30-50 oranında daha fazla yüksek kan basıncı riskine sahiptirler (27). Fiziksel aktivite artışı, yüksek kan basıncı olanlarda tıbbi tedaviye ek veya tek başına yaşam stili değişikliğinin parçası olarak güçlü bir şekilde önerilmektedir (5).

2. Egzersiz ile Kan Basıncı Değişimi

2.1. Normal Yanıt

Kas kasılması ve gevşemesi içeren yürüyüş, koşu ve bisiklet gibi dinamik egzersizler ile karşılaştırıldığında kasların gevşemeden birkaç saniyeden fazla kasıldığı izometrik/statik egzersizlere (ağırlık çalışması veya direnç egzersizleri gibi) kan basıncı yanıtı farklılıklar gösterir (28). Dinamik egzersizde, SKB egzersiz şiddeti arttıkça düzenli olarak artarken DKB çok az değişir (28). İstirahat kan basıncı 120/80 mmHg olan sağlıklı bir kişide yüksek şiddetli bir egzersizde kan basıncı 190/75 mmHg’ya ulaşabilir. Dinamik bir egzersizde SKB’daki artış, istirahat kan basıncı, aktivite şiddeti ve kişisel

özelliklere bağlıdır (28). Yüksek şiddetli dinamik bir egzersizde sağlıklı birinde SKB 160-200 mmHg aralığına rahatlıkla ulaşır. Eğer SKB 240 mmHg üzerine çıkar, egzersiz şiddetinin artmasına rağmen yükselmez ya da egzersiz kesilmesi ile istirahat seviyesine düşmez ise kardiyovasküler sistemin egzersiz yanıtında sorun var demektir, egzersiz sonlandırılmalıdır (28). DKB istirahat değerlerinin 20 mmHg üzerine çıkar veya 120 mmHg değerine ulaşırsa benzer bir şekilde egzersiz sonlandırılmalıdır (28).

Statik egzersizler veya direnç egzersizlerinde ise (örneğin kaldırılabilen maksimal ağırlığın %25'inden daha büyük bir ağırlık kaldırma sırasında) kas kompartman basıncı artar ki bu da kas içindeki küçük damarlarda (arteriyol ve kapiller) kollapsa neden olur (28). Bu durumda, oksijenden zengin kan çalışan kasa ulaşamaz ve çalışan kasta kan akımının azalması kasta geçici ağrıya sebep olur (28). Oksijen eksikliği nedeni ile oluşan doku hipoksisi kasılma boyunca SKB ve DKB da artışa neden olur (28). Artan kan basıncı ile arteriyollerin açılmasının ve böylece çalışan kaslara oksijen gönderilmesinin sağlandığı düşünülür (28). SKB ve DKB'nın artış hızı ve büyüklüğü kas kasılma şiddeti ve süresi ile ilişkilidir ve şiddet ve süre arttıkça artar (28). Eğer kasılmalar sadece birkaç saniye sürer ya da kas tekrar kasılmadan önce birkaç saniye gevşeme şansına sahip olur ise bu durum gerçekleşmeyebilir (28).

Yüksek KB kalpteki iş yükünü hızla artırır ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde kalp kasına yetersiz kan akımına (myokard iskemisi) neden olur (28). Çok yüksek KB şiddetli egzersizde risk altındaki hastalarda inme ve aort diseksiyonuna da sebep olabilir (28). Egzersiz yapanlar egzersizin kasılma fazında nefeslerini tutmaktan (Valsalva manevrasından) kaçınmalıdır (28). Valsalva manevrası kalbe kan akımını dolayısı ile kalbin pompaladığı kan miktarını azaltır ve beyin kan akımı potansiyel olarak kısıtlanmış olur. Ağırlık kaldırma veya yük altında kalındığında, zorlanma fazında (kaldırma sırasında) nefes verip, gevşeme fazında nefes alınmalıdır.

2.1.1 Normotansif kişilerde

Normotansif kişilerde egzersiz ile oluşan fizyolojik yanıtlar, aktivitenin dinamik ya da statik olmasına göre değişmektedir. Genel olarak, dinamik egzersizler sırasında total periferik direnç azalmakta, DKB değişmezken, SKB aşamalı olarak artmaktadır (29, 30). Maksimal koşu bandı testinde sağlıklı erkeklerde SKB 160-220 mmHg arasında değişirken kadınlardan yaklaşık 20 mmHg daha yüksek bulunmuştur, DKB ise çok az düşmüş ya da değişmeden kalmıştır (31). Statik egzersizlerle kombine edilen dinamik egzersizler sadece dinamik olan egzersizlerle karşılaştırıldığında ise DKB artışına ve ona bağlı subendokardial perfüzyon artışına neden olur ki bu durum da egzersize iskemik yanıtın azalmasına katkı sağlar (32, 33). Yaygın olarak kullanılan egzersiz sonlandırma kıstası SKB'nın 250 ve/veya DKB'nın 115 mmHg'ın üstüne çıkmasıdır (34). Bu durumun olası oluşma nedenleri; aortik akım obstrüksiyonu, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu veya myokardiyal iskemidir (35). Bu değerlere ulaşıldığında veya bu değerler aşıldığında hipertansiyona bağlı ne tür kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkacağı konusunda net bir bilgi olmamakla birlikte egzersizleri nispeten daha düşük kan basınçlarında sürdürmek gerektiği önerilmektedir (3).

2.1.2 Hipertansif kişilerde

Hipertansif kişilerde dinamik ve statik egzersizlere hemodinamik yanıtlar genel olarak değerlendirildiğinde normotansif bireylerle benzerlik göstermektedir (36). En önemli farklılık, hipertansif kişilerde egzersiz sırasında total periferik direnç ve miyokard oksijen tüketim miktarında gözlemlenen artıştır (36). Ayrıca, hipertansif kişilerde egzersiz sırasında ortaya çıkan vazodilatasyon yanıtı, normotansifler ile karşılaştırıldığında daha yetersizdir ki bu da kan basıncının aşırı yükselmesine neden olmaktadır (36). Majahahme ve ark.'ları (37) 27 normotansif, 24 sınırda ve 28 hafif hipertansif olup ilaç almayan denekte dinamik ve izometrik egzersize bağlı oluşan kan basıncı yanıtlarını araştırmışlardır. Genel olarak değerlendirildiğinde egzersize kan basıncı yanıtının 3 grup için benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (37). Dinamik egzersiz sırasında çalışan kaslara yeterli perfüzyonun sağlanması için kalp debisi dramatik olarak artmaktadır (38). Parasempatik tonusun çekilmesi (kalp atım hızı ve kontraktileti artırır), sempatik aktivite artışı (direk ve indirek olarak kalp atım hızı ve kontraktileti artırır) ve venöz yapılarda vazokonstriksiyon (venöz dönüş artırarak stroke volümü artırır) bu artışın sebepleri olarak

görülmektedir (38). Egzersiz yapmayan damar yataklarında kalp debisi ve vazokonstriksiyon artışının ortaya çıkardığı sistolik KB artışı egzersiz yapan kasların damar yataklarında meydana gelen anlamlı vazodilatasyon ile tamponlanır ki bu da diyastolik KB’da minimal artışa sebep olur (38). Dayanıklılık egzersizleri sırasında (bisiklet, koşu gibi) sistolik KB egzersiz yoğunluğu ile sıkı ilişkilidir. Yoğunluk artışı ile SK basıncı 200 mmHg değerlerine kadar yükselebilirken, diyastolik KB egzersiz şiddetinden çok fazla etkilenmez (38). Direnç egzersizlerinde ise yoğunluk/yük artışı hem sistolik hem de diyastolik KB’da daha fazla artışa neden olabilir (38). MacDougall ve ark.’ları (39) ağırlık antrenmanı yapan bireylerde çift bacak itme (leg press) egzersizi ile ortalama pik kan basıncının 320/250 mmHg değerlerine ulaştığını raporlamışlardır. Kan basıncındaki bu değişikliklerin sebepleri; egzersiz yapmayan damar yataklarındaki sempatik vazokonstriksiyon, egzersiz yapan kas damar yataklarındaki kan damarlarının mekanik kompresyonu ve Valsalva manevrasıdır (38).

2.2ç Normal olmayan yanıt

Bazı çalışmaların (40-47) bulguları egzersize aşırı kan basıncı yanıtı veren normotansif bireylerde ilerleyen yıllarda hipertansiyon gelişimi riskinin normal kan basıncı yanıtı verenlerden daha yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Singh ve ark.’ları (47) 8 yıllık takip ile 1026 erkek ve 1284 kadın normotansif katılımcıda yaş ve cinsiyete göre hipertansiyon gelişim (yeni gelişen) riskini Bruce protokolüne (3’er dakikalık 5 aşamalı koşu bandı testi) kan basıncı yanıtı ile incelemiştir. Bu çalışmada, egzersiz süresi ve fiziksel kondisyon düzeyinin sonuçlara olası etkisini sınırlandırmak ve egzersiz protokolünü standardize etmek için egzersizin 2. aşamasındaki kan basıncı değerleri kullanılmıştır. Egzersizin 2. aşamasında ve toparlanmanın 3. dakikasında sistolik ve diyastolik kan basıncının 95. persantil üzerinde olması egzersize aşırı sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmiştir. 8 yıl takip sonrasında 228 (%22) erkek ve 207 kadın (%16) katılımcıda yeni hipertansiyon gelişimi saptanmıştır. Egzersiz ve toparlanma döneminde tespit edilen sistolik ve diyastolik KB yanıtları ile hipertansiyon gelişimi arasında ise pozitif ilişki gözlemlenememiştir. Egzersizin 2. aşaması ve toparlanmanın 3. dakikasında gözlemlenen aşırı sistolik ve diyastolik kan basıncı yanıtları hem kadın hem de erkeklerde hipertansiyon gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Hem kadın hem de erkeklerde hipertansiyon gelişim riski ile en çok ilişkili olan faktörün egzersizin 2. aşamasındaki diyastolik kan basıncı olduğu rapor edilmiştir (47).

Miyai ve ark.’ları (48) 239 yüksek-normal KB olan erkeğe (ortalama yaş 42.3) semptom sınırlı bisiklet ergometresi testi uygulamış ve 5.1 yıl takip sonucunda katılımcıların 73’ünde (%30.5) hipertansiyon geliştiğini saptamışlardır. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), istirahat sistolik ve diyastolik KB, total kolesterol, trigliserid, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve aile hipertansiyon öyküsü düzenlendiğinde yüksek risk grubunda yer alanlarda hipertansiyon gelişimi riski, düşük risk grubunda yer alanlardan 2.87 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları, egzersize aşırı kan basıncı yanıtının hipertansiyon gelişimi riski ile anlamlı ilişkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Bu çalışmada yüksek-normal KB sahip olan bireylerde egzersiz testleri ile gelecekte hipertansiyon gelişim riski konusunda doğru bilgi sağlanabileceği de rapor edilmiştir. Ayrıca, hem izometrik, hem de dinamik egzersize kardiyovasküler yanıtın hipertansiyon belirteçlerinden en önemlilerinden biri olduğu da vurgulanmıştır. Bu çalışmada uygulanan egzersiz testi sırasında oluşan kan basıncı değişim miktarı ile hipertansiyon olasılığı arasında aşamalı ilişki de gözlemlenmiştir.

Tsumura ve ark.’ları (49) 6557 sağlıklı normotansif erkekte Master 2 basamak testi sonrası 4. dakikadaki kan basıncı yanıtlarını değerlendirip, 5-16 yıl süre ile takip etmişlerdir. Araştırmacılar bu zaman dilimi sonrasında 660 kişide hipertansiyon geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada, çalışmaya katılan denekler egzersiz sonrası SKB ve DKB değerlerine göre beş gruba ayrılıp risk faktörleri standardize edildikten sonra tekrar değerlendirilmiştir. Egzersizden 4 dakika sonrasındaki SKB’na göre 5. grupta (SKB =130-176 mmHg) yer alanlar, 1. grupta (SKB = 80-110 mmHg) yer alanlarla karşılaştırıldığında rölatif hipertansiyon gelişim riski 11.72, egzersizden 4 dakika sonraki SKB’ndaki her 10 mmHg artış için hipertansiyon çoklu-düzeltilmiş rölatif riskinin ise 1.99 olduğu tespit edilmiştir. 5. gruptakiler (DKB =77-137 mmHg) DKB için 1. gruptakiler (DKB = 8-59 mmHg) ile karşılaştırıldığında egzersizden 4 dakika

sonrası DKB için hipertansiyon gelişim rölatif riski 11.55, egzersizden 4 dakika sonraki DKB'ndaki her 10 mmHg artış için hipertansiyon rölatif risk 2.02 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, elde ettikleri bulgular ışığında çalışmalarında kullandıkları egzersiz test yönteminin hipertansiyon (HT) belirteci olarak kullanılabileceği görüşünü ifade etmişlerdir.

Nakashima ve ark.'ları (50) yaşları ortalama 19 olan 138'i erkek, 76'sı kadın, 214 normotansif Japon'a bisiklet ergometresinde 5 dakika egzersiz tolerans testi uygulamıştır. Araştırmacılar katılımcıların KB'larını egzersizden hemen sonra ve %50 egzersiz şiddetinde ölçüp 12 yıl takibe etmiş ve erkeklerde egzersizden hemen sonraki SKB, kadınlarda ise istirahat sistolik KB değerlerinin en kuvvetli takip belirteci olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar gelecekteki hipertansiyon riski değerlendirilirken, erkeklerde egzersiz tolerans testine KB cevabı değerlerinin, kadınlarda ise istirahat sistolik KB değerlerinin daha iyi belirteçler olduğunu savunmuşlardır.

2.2.1 Normal olmayan yanıtın muhtemel nedenleri

Bazı çalışmalarda, kişiler normotansif kan basıncı aralığında kaldıklarında dahi hipertansiyona doğru ilerledikçe son organ hasarı gelişebildiği gösterilmiştir (51-53). Hastalığın etkilerini azaltmak için hipertansiyon riski olan bireylerin erken tanımlanması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir (40). Aşamalı egzersiz testi, artmış hipertansiyon riskini tanımlamak için kullanışlı olabilir, çünkü koroner arter hastalıklarında tarama için sık kullanılan yaygın bir yöntemdir. Kan basıncı ölçümü birçok egzersiz testi protokolünde standarttır (54, 55) ve aşamalı egzersize kadın ve erkeklerdeki normal kan basıncı yanıtı detaylı olarak tanımlanmıştır (56, 57).

Yapılan çalışmalarda, egzersize aşırı kan basıncı cevabı olan normotansif bireylerin, egzersize normal kan basıncı cevabı olan normotansif bireylerle karşılaştırıldığında hipertansiyon riskinin 2-3 kat arttığı gözlemlenmiştir (43, 45, 46, 58-61). Ancak, bu çalışmalarda yaş, vücut kompozisyonu, alkol tüketimi ve fiziksel kapasite düzeyi gibi bazı kan basıncı üzerinde etkili olabilecek faktörler kontrol edilmemiştir (42, 61-63).

Egzersize aşırı kan basıncı cevabının erken hipertansiyon gelişim riski ile ilişkisinin altında yatan olası mekanizmaların başında kardiyovasküler sistem yapılarındaki anormallikler gelmektedir (40, 48). Normotansif orta yaşlı erkeklerde ekokardiyografi ile tanımlanmış sol ventrikül hipertrofisi gelecekteki hipertansiyonun belirteci olarak görülmektedir (64) ve maksimal koşu bandı egzersizinde pik SKB ile yüksek derecede ilişki göstermektedir (65, 66). Wilson ve ark.'ları (67) bisiklet ergometresinde yapılan egzersize yüksek kan basıncı yanıtı veren (>230/100 mmHg) hipertansiyon riski altındaki bireylerde körleşmiş total periferik direnç gözlemlenmiştir. Bu durum yüksek kan basıncı yanıtı ile gelecekte hipertansiyon olma riski arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Pre-hipertansiflerde egzersize bağlı KB artışı, yüksek riskli olarak tanımlanan bireyler (yüksek-normal kan basıncı ve ailede hipertansiyon hikayesi olanlar)(67) ve sınırdaki hipertansiflerle (68) benzerdir. Bu durum, istirahatte periferik vasküler dirençte artış (69) ve egzersizde vazodilatasyon kapasitesinde bozulma (67, 68, 70, 71) ile açıklanabilir. Hipertansiyonun erken evrelerinde kan basıncının otonomik düzenlemesinde bozulma olduğu tanımlanmıştır (69). Egzersizden sonraki dönemde sempatik tonusun hızlı geri çekilmesi veya vagal tonustaki geri sıçrama ("*rebound*" artışı) (72) sebebiyle otonomik kontrol ve vazoreaktivite anormallikleri egzersizin erken toparlanma fazında da sürebilir. Sonuçta, periferik vasküler dirençteki körleşmiş düşüş, hipertansiyona yatkın erkeklerde toparlanmadaki yüksek sistolik kan basıncını açıklayabilir (47). Egzersize kan basıncı yanıtındaki cinsiyet farklılığı ve bunun hipertansiyonla ilişkisi egzersize kardiyovasküler yanıtta, fizyolojik (73) veya hormonal (74) farklılıklarla ilişkili olabilir.

Wilson ve ark.'ları (67) egzersize yüksek KB cevabı olanlarda egzersiz sırasında kalp debisindeki artışı karşılayabilmek için total periferik direncin yeterince düşmediğini gözlemlenmiştir. Bu yüzden, egzersize yüksek KB yanıtı, artmış periferik vasküler direnç ve egzersize bağlı vazodilatasyon kapasitesinde bozulma ile kısmen açıklanabilir (48). Periferik vasküler fonksiyonun bu yanıtları arteriyol kalınlıkla açıklanabilir (75). Arteriyol kalınlık, sempatik sinirin hiperreaktivitesi, adrenerjik stimülasyona artmış vasküler yanıt ve vazokonstriktör uyarıya cevap yeteneğini de değiştirir. Bu karakteristiklere sahip

hastalarda, yüksek kalp debisi sadece SKB'nı yükseltmez, aynı zamanda DKB'da da artışa neden olur (48).

Matthews ve ark.'larının çalışmalarında (40) 5386 sağlıklı normotansif erkek 1971-82 yılları arasında takip edilmiş ve bu süre sonunda hipertansiyon gelişen 151 kişi ve de aynı koşullarda hipertansiyon gelişmeyen 201 kişi kontrol grubu olarak ele alınmıştır. 9 yıllık takipte HT gelişen hastalar, normotansif kalanlarla karşılaştırıldığında egzersize yüksek kan basıncı yanıtlarının 2.4 kat daha fazla olduğu görülmüştür (40). Yüksek kan basıncı yanıtı olarak; egzersizin ilk 5 dakikasında SKB'da 60 mmHg'dan fazla artış (6.3 MET), egzersizin ilk 10 dakikasında SKB'da 70 mmHg'dan fazla artış (8.1 MET) veya egzersizin herhangi bir anında DKB'da 10 mmHg'dan daha fazla artışı kabul edilmiştir. Bu çalışmada, egzersize yüksek kan basıncı yanıtının gelecekte HT olma riski ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğu yorumu yapılmıştır (40). Yüksek kan basıncı yanıtı ile istirahat durumundan egzersize geçildiğinde SKB ve/veya DKB'da gözlemlenen akut yüksek kan basıncı artışı tanımlanmaktadır. Hipertansiyon görülme sıklığı ile ilişkili diğer faktörler (yaş, istirahat kan basıncı, ailede hipertansiyon öyküsü, yetişkinlik-orta yaşta kilo değişimi, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite düzeyi) kontrol edildiğinde egzersize yüksek kan basıncı yanıtı, gelecekte hipertansiyon görülme riskini belirlemede anlamlı bir faktördür (40). Matthews ve ark.'larının çalışmalarının (40) daha önceki çalışmalardan en önemli farkı, istirahat kan basıncı seviyesinden itibaren kan basıncı artışının değerlendirmiş olmasıdır (40).

Stewart ve ark.'ları (76) 55-75 yaşları arasındaki 82 (38 erkek, 44 kadın) hipertansif hastada egzersiz testi ile endotelial vazodilatör fonksiyonlarını brakial arter akım-aracılıklı vazodilatasyon yöntemi, aort sertliğini ise nabız dalga hızı testi ile değerlendirmiş ve endotelial vazodilatör fonksiyonların bozulduğunu tespit etmiştir. Bozulmuş endotelial fonksiyonlar damar düz kaslarında değişime ve sonuçta arteriyel sertliğe sebep olabilir (77). Arteriyel sertlik ise arteriyel ağacın sistolik KB'daki artışı tamponlama yeteneğini azaltır (78). Bu durum istirahat hipertansiyonuna yol açabilir (76). Genç bireylerde, egzersize yüksek kan basıncı yanıtının en önemli nedeni, egzersiz sırasında total periferik direnci azaltma kapasitesinde görülen yetersizlik (67) ve erken yaşlarda görülen yapısal damarsal değişikliklerdir (79). Yaşlı bireylerde ise periferik direncin göstergesi olan ortalama istirahat KB ile egzersiz KB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (76). Yaşın ilerlemesiyle birlikte ilerleyen arteriyel sertlik, yüksek sistolik KB ve nabız basıncında dalgalanmayı neden olmaktadır (80). Arteriyel sertleşmenin göstergeleri olan aortik nabız dalga hızı veya istirahat nabız basıncının herhangi birinin egzersiz KB cevabı ile ilişkisi gösterilememiştir (76). Bazı çalışmalarda (81, 82) ise arteriyel sertleşme ile endotelial vazodilatör fonksiyonlar arasında negatif ilişki saptanmıştır. Küçük damarlardaki bozulmuş endotelial fonksiyonlar, hipertansif bireylerdeki büyük damarlardaki vazoreaktiviteye paralel olarak (83) artmış egzersiz kan basıncı yanıtına katkıda bulunuyor olabilir (76). Hipertansiyon tedavi stratejilerini geliştirmek adına özellikle endotel ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır.

2.2.2 Normal olmayan yanıt ilerde gelişebilecek hipertansiyon için bir gösterge mi?

Normotansif bireylerde gelecekte hipertansiyon gelişim riskinin doğru değerlendirilmesi bu riskin azaltılması veya engellenmesi açısından önemlidir (3). Ailede istirahatte HT öyküsü, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite ve kondisyon düzeyi gelecekteki HT'un kabul edilmiş en önemli belirteçleridir (3). Gelecekte HT gelişim riskini belirlemede kullanılacak en önemli belirteçlerden biri de egzersiz sırasında ve/veya sonrasında yüksek KB yanıtıdır (3).

Orta yaşlı normotansif erkeklerde yapılan bir çalışmada (84), 4.7 yıllık takipte egzersize yüksek KB yanıtı olanların normal yanıt olanlardan 3 kat daha fazla HT riskine sahip olduğu tespit edilmiştir. Manolio ve ark.'larının (85) 18-30 yaş arasındaki kadın ve erkeklerde yaptığı çalışmada da (85) 5 yıllık takip sonucunda egzersize yüksek kan basıncı yanıtı olanların normal yanıt olanlardan 1.7 kat daha fazla HT gelişim riskine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Ancak multivaryant analizler sonrası bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Orta yaşlı normotansif bireyleri içeren "*Framingham Offspring*" çalışmasında, 8 yıllık takipte yüksek DKB yanıtı olan erkeklerde 4.2, kadınlarda ise 2.2 kat daha fazla hipertansiyon gelişimi gözlemlenmiştir (47). Matthews ve ark.'ları (40) hipertansiyon tanısı almış 151

hastayı, yaşça eşit 201 normotansif bireyle karşılaştırmış ve çoklu regresyon analizleri sonucunda hipertansif bireylerin normotansif bireylerden egzersize 3 kat fazla yüksek kan basıncı yanıtı verdiklerini tespit etmiştir. Bazı çalışmalarda (47, 60), egzersizden sonraki toparlanma döneminde kan basıncı değerleri araştırılmış ve akut egzersiz sonrası toparlanma döneminde yüksek kan basıncı değerlerinin gelecekteki HT'un önemli bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir.

Yaklaşık 6 MET (Metabolik eş değer, 1 MET = 3,5 mlO₂/kg/dk) egzersiz şiddetinde SKB'nın 200 mmHg üzerinde olması, istirahat kan basıncından daha güçlü bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite göstergesidir (86, 87). Orta yaşlı normotansif ve hipertansif kadınlarda, 6 dakikalık egzersizde, egzersiz süresi ile kan basıncı ters orantılı bulunmuştur (89). Düzenli bir şekilde orta şiddette aerobik egzersizlere katılmak akut bir aktivite sırasında oluşabilecek yüksek kan basıncı yanıtını azaltabilir (88). 16 haftalık aerobik egzersizi takiben hipertansif hastalarda submaksimal ve maksimal yüklenmelerde SKB ve DKB değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (90). Postmenapozal kadınlarda 8 haftalık aerobik egzersizi takiben submaksimal egzersize SKB yanıtı anlamlı düşük bulunmuştur (91). Egzersiz KB'nın tanısallık gücü çocuklarda da araştırılmış (92) olmakla birlikte egzersiz testlerinin gelecekteki HT riskini belirlemede bir yöntem olarak kullanılabilmesi için etkili faktörlerin iyi standardize edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Egzersiz ile ilerde gelişebilecek hipertansiyon önlenbilir mi?

Düzenli fiziksel aktivite, erkeklerde ve kadınlarda, yaştan, alkol tüketiminden, eğitim düzeyinden, sigara alışkanlığından, diyabet geçmişi, vücut kitle indeksinden ve bazal sistolik KB'ndan bağımsız olarak düşük hipertansiyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (93). Hem aşırı, hem de normal kilolu deneklerde fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi teyit edilmiştir (93). Kesitsel araştırmalardaki (94-96) analizler, fiziksel aktivitenin KB seviyesi ve hipertansiyon prevalansı ile ters ilişkili olduğunu göstermiştir.

ABD'nde 1995 yılı itibari ile fiziksel aktivitelere katılan kişi sayısı 12 yaşlarında %70 iken bu oran 21 yaşına gelindiğinde erkeklerde %42'ye, kadınlarda ise %30'a gerilediği yapılan bir çalışma ile gösterilmiş ve yaşın ilerlemesi ile fiziksel aktivite düzeyinde bir düşüş olduğu rapor edilmiştir (97). 1991 yılı itibari ile ABD'deki yetişkinlerin %54'ü boş zaman aktivitelerinin hiç olmadığı ya da çok az düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir (98).

Hangi düzeyde yapılan fiziksel aktivitenin koruyucu olduğunu bulmak amacıyla farklı etnik gruplardaki kadın ve erkeklerde fiziksel aktivite ve kan basıncı ilişkisi araştırılmıştır (99). 2500'den fazla Finli kadın ve erkekte 10 yıllık takipte hipertansiyon için yaşa göre düzenlenmiş risk faktörleri en az aktif olan erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (100). Kadınlarda ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (100). Yürüyüş gibi orta düzey aktivitelerin hipertansiyonu önlemedeki etkisini inceleyen bir çalışmada (101) yaklaşık 6000 Japon erkekte iş ve yürüyüş aktiviteleri 6-16 yıl süresince takip edilmiştir. Bu çalışmada, işe 20 dakikadan fazla yürüyüş yaparak giden her 26 kişiden birinde hipertansiyonun önlenemediği gösterilmiştir. Beyaz erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada (102) boş zaman aktiviteleri fazla olanlarda hipertansiyon riskinin, boş zaman aktiviteleri az olanlardan anlamlı daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın, kadınlarda hipertansiyon gelişim riski ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki de gösterilememiştir (100, 102, 103). Hu ve ark.'ları ise yüksek seviyede fiziksel aktivite yapan normal kilodaki kadınlarda %46, erkeklerde ise %56 hipertansiyon gelişim risk düşüşü saptamıştır (93).

ABD'de yapılan iki büyük epidemiyolojik çalışmada (*Harvard Alumni Study* ve *Aerobics Center Longitudinal Study*) fiziksel aktivite veya kondisyon düzeyi düşük olan normotansif bireylerde HT gelişim riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (61, 104). 7685 Pensilvanya Üniversitesi mezunu (105) ve 14998 Harvard mezunu (104, 106) üzerinde yapılan ileri gönük çalışmada fiziksel aktivite düzeyi ile hipertansiyon görülme oranı arasında ters ilişki saptanmıştır. Erkeklerde üniversite yıllarında yapılan yüksek şiddette egzersizin üniversite bittikten yıllar sonrasında hipertansiyon görülme riskini düşürdüğü gösterilmiştir (104). İleri dönük yapılan diğer bir çalışmada (61) başlangıçta normotansif olan 4820 erkek ve 1219 kadında düşük kondisyon seviyesine sahip olanlarda gelecekte hipertansiyon gelişme rölatif riskinin, yüksek kondisyon seviyesinde olanlarla karşılaştırıldığında 1.52 (1.08-2.15) olduğu tespit

edilmiştir. Sawada ve ark.'ları (107) Japon erkeklerde yaş, başlangıçtaki KB, vücut yağı ve diğer faktörler düzenlendikten sonra, kondisyon seviyesi en fazla olan grubun gelecekteki rölatif hipertansiyon riskinin kondisyon seviyesi en az olduğu grupla karşılaştırıldığında 1.9 kat düşük olduğunu gözlemlemiştir. Folsom ve ark.'ları (103) 55-69 yaş arasındaki 41837 kadın katılımcıda yaptıkları kohort çalışmalarında hipertansiyon görülme sıklığını 2 yıl boyunca incelemiş ve boş zaman aktiviteleri yüksek seviyede olan bireylerde hipertansiyon görülme sıklığının %30 az olduğunu raporlamışlardır (103).

Barengo ve ark.'ları (108) prospektif kohort çalışmalarında, 25-64 yaşları arasındaki 5935 erkek ve 6227 kadın gönüllüde yaş, alkol tüketimi, eğitim, sigara, diyabet, vücut kitle indeksi ve bazal sistolik KB gibi birçok faktör düzenlendiğinde düşük boş zaman aktiviteleri, mesleki fiziksel aktivite ve işe gidiş-geliş aktivitelerinin hipertansiyon gelişim risk artışı ile ilişkisini araştırmış ve ortalama 11.3 yıllık takip sonrasında 1146 (%9.4) hipertansiyon olgusu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, hem erkeklerde hem de kadınlarda boş zaman aktivitelerinin seviyesi arttıkça hipertansiyon gelişim riskinde gözlemlenen düşüş dikkat çekici bulgulardan biridir. Erkeklerde, hipertansiyon risk faktörlerinin düzeltilindiğinde, boş zaman aktivitesi ve diğer aktivite formlarında HT ile olan bu ilişki anlamlılığını korurken kadınlarda vücut kitle indeksi ve bazal sistolik KB düzeltimi sonrası bu ilişki anlamsız hale gelmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmaların (109, 110) sonuçları da kan basıncı ile fiziksel aktivite veya fiziksel kondisyon düzeyi arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir.

1990'larda düzenli egzersizin kan basıncına etkisi, bazı meta-analiz ve kontrollü deneysel çalışmalar ile sunulmuştur (110-115). Bu meta-analizlerin sonuçları, aerobik egzersizin istirahat sistolik ve diyastolik KB'nı düşürdüğü yönündedir. Sadece randomize çalışmaları içeren meta-analizlerdeki (112, 114) ortalama KB düşüş miktarı (4-5/3-4 mm Hg), daha az kısıtlı dahil edilme kriterleri olan meta-analizlerden (3-10/3-8 mmHg) daha azdır (110, 111, 113) (Tablo 2).

Tablo 2. İstirahat KB'na düzenli egzersizin etkilerini meta-analizler ve bulguları.

Yazar	Kan Basıncına Etkileri		
	Çalışma sayısı	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Arroll (111)	13	-6	-7
Fagard (110)	36	-10	-8
Kelley (112)	9	-7	-6
Hagberg 1995 (113)	47	-10	-8
Halbert (114)	27	-4	-3
Kelley (115)	9	-4	-3

Günlük (ambulator) KB, HT ilişkili hedef organ hasarı ile istirahat KB'dan daha fazla ilişkilidir (36). Fagard ve ark.'ları (116), egzersizle gün içinde sistolik ve diyastolik KB'nda belirgin değişiklik olmasına karşın gece değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını saptamışlardır. Hagberg ve Brown (113) egzersizle günlük (ambulator) KB'da gözlemlenen düşüşünün, istirahat KB'daki düşüşten daha az olduğunu iddia etmektedir. Günlük KB kayıtlarındaki doğal değişkenlik göz önünde bulundurulduğunda, bu durum şaşırtıcı olmayabilir. Fagard (110) ve Hagberg (113) tarafından yapılan çalışmalarda aerobik egzersizin HT üzerine pozitif etkilerinden bahsedilse de Halbert'in (114) bulguları bunu desteklememektedir. Diğer yandan, hipertansif ve normotansif bireylere aynı egzersiz programı uygulandığında hipertansif bireylerde KB değişimi başka bir çalışmada normotansif bireylerden belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (110).

Hipertansif hastalara düzenli egzersiz önermenin asıl amacı, hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır (6). Hipertansif bireylere düzenli egzersizin yararlarına dair önemli bir çalışma da Blair ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (117). Bu çalışmada 20-88 yaşları arasında yaklaşık 25000 erkek ve 7000 kadın katılımcı ortalama 8 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında kadın ve erkekler uygulanan maksimal egzersiz testi sonuçlarına göre 3 kardiyorespiratuar seviyeye ayrılmıştır: düşük (%20'den az), orta (yaklaşık %40) ve yüksek (%40 üzeri) seviyede kondisyonlu. Bu çalışmada SKB $\geq$ 140 mmHg olan yüksek seviyede kondisyonlu erkekler düşük seviyedekilerle karşılaştırıldığında %32 daha az mortalite oranına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Kadınlarda ise bu karşılaştırmada oldukça

büyük bir fark saptanmıştır (%81). Blair ve ark.'ları iki ya da üç risk faktörü (sigara, yüksek kolesterol, yüksek kan basıncı) olan yüksek seviyede kondisyonlu erkeklerin, risk faktörü olmayan düşük kondisyonlulardan %15 daha düşük ölüm oranına sahip olduklarını da gözlemlemiştir. Benzer değerlendirmeyi kadınlar için yaptıklarında ise bu farkın %50 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada düzenli egzersizin hipertansif bireylere katkısı ispatlansa da, düzenli egzersizin direk olarak kardiyovasküler hastalıklar kaynaklı mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

Dayanıklılık sporcuları (özellikle iyi seviyede antrene olanlar) düzenli aerobik egzersizin KB kontrolüne etkisi araştırmak için örnek bir çalışma grubu olabilir. Bu anlamda iyi antrene genç yetişkinler ve profesyonel atletlerin istirahat KB'ları incelendiğinde, bu kişilerde KB'nın <120/80 mmHg ile 120-139/80-89 mmHg aralığında olduğu gözlemlenmiştir (118). Diğer bir çalışmada, 19 iyi antrene genç yetişkin erkek atletin ortalama istirahat KB'ı 116/78 mmHg olarak bulunmuştur (119). Bir başka çalışmada ise 40-70 yaş arasında (ortalama 50 yaş) olup yaklaşık 20 yıldır haftada ortalama 42-67 km koşan, 128 erkek atlette ortalama istirahat KB 120/77-140/83 mmHg aralığında, aktivite sırasında maksimal KB'ları ise 185/81-199/88 mmHg aralığında bulunmuştur (120). Genç ve orta yaşlı koşucular, yaşları eşleştirilmiş sedanter kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik KB'ları ortalama 6 mmHg daha düşük bulunmuştur (121). Bu çalışmaların sonuçları düzenli egzersizin KB'nı normal seviyelerde tutup, hipertansiyon insidansını düşürdüğü görüşünü desteklemektedir.

4. Akut egzersizden sonra kan basıncı nasıl değişiyor? (Egzersiz sonrası hipotansiyon)

Kraul ve ark.'ları (122) 1960'lı yıllarda dinamik egzersizin hemen sonrasında KB düşüşünü ilk raporlayanlardır. Bundan yaklaşık 20 yıl sonra Fitzgerald (123) tesadüfi olarak kendi yüksek KB'nın koşu sonrasındaki 4-10 saatte normotansif değerlerine düştüğünü fark etmiştir. Tek bir egzersiz seansının yüksek kan basıncını egzersizi takiben düşürdüğü görüşü başka çalışmaların sonuçları ile de desteklenmiş ve tek bir egzersizi takiben sistolik kan basıncında 11-12 saat boyunca 5-8 mmHg ve diyastolik kan basıncı da ise 6-8 saat boyunca 6-8 mmHg düşük bulunmuştur (124, 125). "*Egzersiz sonrası hipotansiyon*" terimi tek bir egzersiz seansı sonrası oluşan kan basıncı düşüşü fenomenini tanımlamaktadır (126, 127). Araştırmacılar, bu terimle normal hipotansiyonu değil, tek bir egzersiz sonrası rölatif kan basıncı düşüşünü kastetmektedirler (128).

Yapılan çeşitli çalışmaların (129-139) bulguları ile egzersiz sonrası hipotansiyon gösterilmiştir. Egzersiz sonrası sistolik/diyastolik KB düşüşü, normotansif bireylerde yaklaşık 8/9 mmHg, sınırda hipertansiflerde yaklaşık 14/9 mmHg (140-145), hipertansiflerde ise yaklaşık 10/7 mmHg (124, 125, 134, 146-151) olarak bulunmuştur (145). Genel kanı, tek bir egzersiz ile hipertansiyonu olan hastalarda sistolik KB'da egzersiz sonrasında saatlerce düşüş sağlanabileceği (152), diyastolik kan basıncında ise anlamlı değişim olmayacağıdır (127, 146).

Pescatello ve ark.'ları (3) orta yaşlı sedanter 49 erkek hipertansif hastada, VO_{2maks} 'ın %40 ve %60 şiddetlerinde tek bir dayanıklılık egzersiz sonrasındaki 24 saatlik ambulatuvar KB değerlerini, egzersiz yapılmayan daha önceki değerleri ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, tüm deneklerde egzersizi takiben ilk 9 saatte ortalama sistolik KB'nda 6.9 mmHg, ortalama diyastolik KB'nda ise 2.6 mmHg düşüş saptanmıştır. Egzersizi takiben ilk 5 saatte %60 VO_{2maks} şiddetindeki grupta daha fazla egzersiz sonrası hipotansiyon gözlenmiştir. 9. saatte ise %40 VO_{2maks} şiddetindeki egzersizin %60 VO_{2maks} şiddetindeki egzersiz kadar etkin KB düşüşü sağladığı da gözlemlenmiştir (3).

Guidry ve ark.'ları (153) orta yaşlı sedanter erkek hipertansif hastalarda, %40 veya %60 VO_{2maks} şiddetlerindeki, 15 dakikalık (kısa süreli) ve 30 dakikalık (uzun süreli) tek bir dayanıklılık egzersizlerinin egzersiz sonrası hipotansiyona etkisini incelemiştir. Bu çalışmada, ortalama sistolik KB'da kısa ve uzun süreli egzersizlerde egzersiz şiddetinden bağımsız olarak 4-6 mmHg düşüş gözlenirken, ortalama diyastolik KB'da %40 VO_{2maks} şiddetindeki egzersizde kısa ve uzun süreli egzersizler sonrası bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak %60 VO_{2maks} şiddetindeki uzun süreli egzersiz sonrasında 9. saate kadar 2.5 mmHg düşüş tespit edilmiştir.

Brownley ve ark.'ları (148) başlangıç sistolik/diyastolik KB değerleri ortalama 136/94 mmHg olan orta yaşlı kadın ve erkeklerin orta şiddette tek bir egzersiz denemesi (yaşa göre maksimal kalp atım

hızının %60-70'inde, 20 dakikalık bisiklet ergometre egzersizi) sonrasında ambulatuvar KB'larında birkaç saatlik anlamlı düşüş saptamıştır. Bu çalışmada, egzersizi takiben ilk 5 saatte hem sistolik hem de diyastolik KB'da anlamlı düşüş gözlemlenirken 5-9. saatler arasındaki değerler egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında önemli bir kan basıncı düşüş eğilimi gözlemlenememiştir. Başka bir çalışmada, orta yaşlı ve yaşlı sedanter erkek hipertansif hastalarda, 45 dakikalık VO_{2maks} 'ın %70 şiddetindeki dayanıklılık egzersizinden sonraki 24 saatlik ambulatuvar KB değerleri, egzersiz yapılmayan daha önceki bir gündeki değerlerle karşılaştırılmıştır (154). Bu çalışmada egzersizi takiben ilk 16 saatte sistolik KB'da 6-13 mmHg, 24 saatlik sistolik KB'da ise ortalama 7.4 mmHg, diyastolik KB'da egzersizi takiben ilk 12 saatte yaklaşık 5 mmHg, 24 saatlik diyastolik KB'da ise ortalama 3.6 mmHg düşüş saptanmıştır. Bir bakışa çalışmada (155) başlangıç ortalama KB değerleri 147/94 mmHg olan bireylerde egzersizden saatler sonra laboratuvar da alınan ölçümlerinde sırasıyla 15 ve 4 mmHg düşüş tespit edilmiştir (155). Tek bir egzersiz seansı sonrası egzersiz sonrası hipotansiyonun yaklaşık 22 saate kadar sürdüğü de ifade edilmiştir (156). Egzersiz sonrası KB değerlerinde gözlemlenen değişikliklerin miktarı üzerinde en etkili faktör egzersiz öncesi KB değerleridir (127, 155, 157).

MacDonald ve ark.'ları (129), ortalama 35 yaşlarındaki 10 normotansif (ortalama KB 132/75 mmHg) rekreasyonel sporcuda, 2 farklı günde, VO_{2maks} 'ın %50 ve %70 şiddetinde, 30 dakikalık bisiklet ergometri testinden sonra istirahat, 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki KB'larını monitörize etmişlerdir (129). Sistolik KB değerleri her iki test sonrasında benzer bulunurken hipotansif etkinin egzersiz sonrası 5-15 dakika arasında olduğu tespit edilmiştir. Sistolik KB değerlerindeki en fazla düşüş (8 mmHg) egzersiz sonrasındaki 5. dakikada gözlemlenmiş, 5. dakikadan sonraki 55 dakika süresince SKB aşamalı olarak yükselerek başlangıç değerlerine dönmüştür. Egzersiz şiddetinin diyastolik KB değerlerine anlamlı etkisi olmadığı, diyastolik KB değerlerindeki en fazla düşüşün ise (5 mmHg) egzersiz sonrasındaki 30. dakika olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar normotansif bireylerde hafif (%50 VO_{2maks}) ve orta (%70 VO_{2maks}) şiddetteki egzersizlerde benzer miktarda hipotansiyon oluştuğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar hematokrit değerlerinin egzersizden 10 dakika sonrasında istirahat değerlerine döndüğünü, hipotansiyonun sürdüğü egzersiz sonrası 45. dakikaya kadar plazma hacmindeki kaymanın total kan hacminde düşüşe neden olduğu, ancak bu düşüşün KB düşüşünden sorumlu olmadığını da iddia etmişlerdir (129). Hipotansiyonun egzersiz sonrası 17. saate kadar uzayabileceği başka bir çalışmada ifade edilmiştir (158). Bu çalışmaların sonuçları ışığında hafif şiddetteki (%50 VO_{2maks}) düzenli egzersizlerin antihipertansif tedavide önemli rol oynayacağı söylenebilir.

Başka bir çalışmada (142) ortalama bazal KB 126/71 mmHg olan 13 normotansif bireye VO_{2maks} 'ın %70'i şiddetinde 15, 30 ve 45 dakikalık bisiklet ergometre egzersizi uygulandıktan sonra 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda KB takip edilmiştir. Egzersizi takiben sistolik KB üç egzersiz süresi için benzer bir görünüm içinde 5-60. dakikalar arasında başlangıç KB değerlerinden belirgin şekilde düşüş göstermiştir. Diyastolik KB'nın ise egzersiz süresinden etkilenmediği, egzersiz sonrası 30-45. dakikalar arasında başlangıç KB değerlerinden belirgin şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın 2. bölümünde ise ortalama bazal KB 133/79 mmHg olan 8 sınırdaki hipertansif katılımcıda yine VO_{2maks} 'ın %70'i şiddetinde 10 ve 30 dakikalık bisiklet ergometre egzersizi uygulanıp sonrası 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda KB takip edilmiştir. Egzersizi takiben sistolik KB iki egzersiz süresi için benzer olmakla birlikte 5-60. dakikalar arasında başlangıç KB değerlerinden belirgin şekilde düşük bulunmuştur. En fazla sistolik KB düşüşü (14 mmHg) egzersiz sonrası 15. dakikada gözlemlenmiştir. Diyastolik KB'nın ise egzersiz süresinden etkilenmediği, egzersiz sonrası 5. ve 15-45. dakikalar arasında başlangıç KB değerlerinden belirgin şekilde düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama KB'nın ise egzersiz süresinden bağımsız olarak 1 saat boyunca düşüş gösterdiği, en fazla düşüşün (9 mmHg) ise egzersizden sonraki 15. dakikada olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, 10 dakikalık egzersizle bile istirahat KB'nda düşüş sağlanabileceği ve hipertansiyonun nonfarmakolojik tedavisinde egzersizin potansiyel faydaları olduğu görüşünü desteklemektedir.

Diğer bir çalışmada (143), 9 rekreasyonel sınırdaki hipertansif katılımcıda, 30 dakikalık kol ergometre (%65 VO_{2maks} şiddetinde) ve bacak ergometre (%70 VO_{2maks} şiddetinde) egzersizlerinden önce ve 1 saat sonra KB takip edilmiştir. Egzersizden sonraki 1. saatte sistolik, diyastolik ve ortalama KB anlamlı düşük bulunmuştur. Bu düşüşün egzersiz tipinden bağımsız olduğu, dolayısı ile egzersiz sonrası

hipotansiyon miktarının çalışan kas kitlesinden direk etkilenmediği, ancak çalışan kas kitlesinin miktarının bu yanıtın süresini etkileyebileceği yorumu yapılmıştır. Egzersiz sonrası hipotansiyondan, beyin ve kardiyovasküler kontrol merkezleri veya azalmış vasküler cevapsızlığın sorumlu olduğu düşünülmüştür (143). Merkezi opioid ve serotonerjik sistemler sempatik sinir aktivite değişikliklerine yol açarak bu etkiyi gösteriyor olabilir (159-161). Egzersize bağlı vasküler duyarlılığın azalması teorisini destekleyen yeterli insan çalışması henüz mevcut değildir (143). Çalışmalarda (10, 127, 162) egzersiz sonrası hipotansiyon sebepleri olarak; stroke volüm ve kalp debisinde azalma, ekstremit vasküler direnci, total periferik direnç ve kas sempatik sinir deşarjında azalma, grup III somatik aferent aktivasyonu, baroreseptör refleks kontrol değişimi, α -adrenerjik reseptör aracılıklı stimulasyona vasküler yanıtın azalması, endojen opioid ve serotonerjik sistemlerin aktivasyonu sayılmaktadır. Chen ve ark.'ları (162) egzersiz sonrası hipotansiyonun merkezi mekanizmalarını incelemiştir. Egzersiz sırasında, yüksek kan basıncına barorefleks cevabını durdurmak için, kas aferent liflerinden substans P salınarak nükleus traktus soliterideki (NTS) spesifik GABA (γ -amino bütirik asit) internöron grubunu aktive eder. Egzersizde, substans P NK-1 R (nörokinin 1 reseptör) aktivasyonu, reseptör internalizasyonu (penetrasyon) tetikler ve NTS'de 2. sıradaki baroreseptif nöronların uzamış disinhibisyonuna sebep olur (162). NTS'deki baroreseptör nöronların disinhibisyonuna karşılık kaudal ventral lateral medulladaki GABAerjik nöronların aktivasyonu, RVLm'da (rostral ventral lateral medulla) daha fazla inhibisyona yol açarak kan basıncı düşüşü (egzersiz sonrası hipotansiyon) meydana getirir (162).

16 hipertansif ve 16 normotansif katılımcının KB'ları semptom sınırlı koşu bandı testleri sonrasında (VO_{2maks} 'ın %50 ve %75 şiddetlerinde, 30 dakika) 24 saat boyunca (1., 3., 6., 12. ve 24. saatte) takip edilmiştir (163). Normotansif bireylerde, her iki egzersiz şiddetinde anlamlı KB düşüşü izlenmezken, hipertansiflerde sistolik/diyastolik KB'nda VO_{2maks} 'ın %50'si şiddetinde 4/5 mmHg, VO_{2maks} 'ın %75'i şiddetinde 9/7 mmHg düşüş saptanmıştır (163). Hipertansif hastalarda sistolik KB'ndaki anlamlı düşüş, VO_{2maks} 'ın %75'i şiddetinde egzersiz sonrası 13. saatte, VO_{2maks} 'ın %50'si şiddetinde egzersiz sonrası 4. saatte gözlemlenirken diyastolik KB'nda VO_{2maks} 'ın %75'i şiddetinde egzersiz sonrası 11. saatte, VO_{2maks} 'ın %50'si şiddetinde egzersiz sonrası 4. saatte gözlemlenmiştir (163). Bu çalışmanın sonuçları, VO_{2maks} 'ın %50-75 şiddetinde bir egzersizle hipertansif hastalarda anlamlı sistolik ve diyastolik KB düşüşü sağlanabileceğini göstermektedir.

6 erkek hipertansif hastada, farklı günlerdeki 30 dakikalık VO_{2maks} 'ın %40 ve %70'i şiddetlerinde tek bir dayanıklılık egzersizi sonrası 24 saatlik KB izlenmiştir (124). 24 saatlik dönem için egzersiz şiddetinin anlamlı etkisi saptanmazken, ortalama sistolik/diyastolik KB düşüşü 5/8 mmHg olarak bulunmuştur (124). Forjaz ve ark.'ları (164) 45 dakikalık VO_{2maks} 'ın %30, %50 ve %80 şiddetlerindeki egzersiz sonrası benzer hipotansiyon değerleri gözlemlenmiştir. Sadece bir çalışmada (165) farklı egzersiz şiddetlerinde hipotansif cevap farklılığı belirtilmiştir. Bu çalışmada Piepoli ve ark.'ları normotansif sedanter bireylerde, maksimal bisiklet egzersizi (5 dakika, 25 Watt artışı) ile kaydedilen anlamlı KB düşüşünün, orta (5 dakika, 12.5 Watt artışı) ve düşük (sürekli 50 Watt) şiddetli egzersizle ortaya çıkmadığını rapor etmişlerdir. Sedanter hipertansif 8 erkek ve 1 kadın hastada, VO_{2maks} 'ın %50 ve %70'i şiddetlerindeki tek bir dayanıklılık egzersizi sonrası 24 saatlik KB takibinde egzersiz şiddetinden bağımsız olarak, hem sistolik ve hem de diyastolik KB'da 5'er mmHg düşüş saptanmıştır (166).

Rueckert ve ark.'ları (147) VO_{2maks} 'ın %70'i şiddetindeki koşubandı egzersizi sonrasındaki 2 saat boyunca KB'da anlamlı düşüş gözlemlenmiştir ancak bu düşüş ambulatuvar dönemde başlangıç değerlerine dönmüştür. Somers ve ark.'ları (167) 12 hipertansif hastada, istemli maksimum katılımlı aşamalı bisiklet ergometre testi sonrası hem sistolik ve hem de diyastolik KB'da 8'er mmHg düşüş saptadığı KB'ı egzersiz öncesi değerlere egzersizden 1 saat sonra dönmüştür.

9 ılımlı hipertansif hastada solunumsal eşiğin %80'inde 10, 20, 40 ve 80 dakika sürelerle yapılan bisiklet egzersizleri sonrasında 0., 30., 60. ve 90. dakikalarda KB takibi yapılmıştır (168). Tüm egzersiz gruplarında, 30. dakikada sistolik KB düşük bulunmuştur. KB kısa süreli egzersiz yapanlarda (10 ve 20 dakika), egzersiz sonrası 90. dakikada bazal değerlere geri dönmüş ve egzersiz sonrası hipotansiyonun miktarı ve de süresi daha uzun süre egzersiz yapan gruplarda (40 ve 80 dakika) daha fazla bulunmuştur. Uzun süre egzersiz yapan grupların (40 ve 80 dakika) tüm takiplerinde sistolik KB anlamlı olarak düşük bulunmuşken, diyastolik KB için hiçbir egzersiz grubunda herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Yaşça eşit 24 hipertansif ve 18 normotansif bireyde, 45 dakikalık VO_{2maks} 'ın %50 şiddetinde bir egzersizi takiben 24 saat boyunca KB takip edilmiştir (156). 22 saat boyunca ortalama, sistolik ve diyastolik KB'da gündüz ve gece değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu çalışmada egzersiz sonrası hipotansiyon, stroke volüm ve sol ventrikül diyastol sonu hacmindeki azalma ile açıklanmıştır.

Ciolac ve ark.'ları (169) tarafından yapılan bir çalışmada, uzun dönem HT tedavisi almış ortalama 46 yaşındaki 52 hipertansif hastada tek bir aerobik egzersizin KB'na olan akut etkisi araştırılmıştır. Kalp atım hızı rezervinin %60'ındaki egzersiz şiddetinde 40 dakikalık bisiklet ergometre egzersizi sonrası hastaların 24 saatlik ambulatuvar sistolik/diyastolik KB'ları monitorize edilmiştir. Hastaların egzersiz sonrası 24 saatlik ambulatuvar sistolik/diyastolik KB'ları yaklaşık 3/2 mmHg, gündüz sistolik/diyastolik KB'ları 2/1.5 mmHg, gece sistolik/diyastolik KB'ları da 4/3.5 mmHg düşük bulunmuştur. Ayrıca, hastaların egzersiz sonrası normal KB sağlama oranlarında, 24 saatlik sistolik KB için %58' den %76'ya, gündüz sistolik KB için %68' den %82 ye, gece sistolik KB için %58'den %80'e ve diyastolik KB'nda %56'dan %72'ye bir artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın bulguları, tek bir seferlik akut egzersizin uzun dönem tedavi alan hipertansif bireylerde KB düşüşü ve normal değerlere ulaşma yüzdesinde artıma neden olduğu dolayısı ile egzersizin antihipertansif tedavi alan bireylerin tedavisindeki katkı sağlayacağına işaret etmektedir.

Bazı çalışmalarda (170, 171), aralıklı (interval, hızlı-yavaş tempolu) tipte aerobik egzersizin sağlıklı ve kardiyovasküler hastalığı (172) olan bireylerde aerobik kapasiteyi sürekli aynı tempoda yapılan egzersizlerden daha çok artırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada (173), uzun süredir antihipertansif tedavi alan 52 hipertansif birey randomize olarak sürekli aynı tempoda egzersiz (SE, n=26) ve aralıklı (interval) egzersiz (İE, n=26) gruplarına ayrılmıştır. SE grubu kalp atım hızı rezervinin %60'ında 40 dakika aynı tempoda koşarken, İE grubu ise ardı ardına kalp atım hızı rezervinin %50'sinde 2 dakika, kalp atım hızı rezervinin %80'inde 1 dakikalık dönüşümleri içeren koşuyu 40 dakika süre ile yapmış ve egzersiz programı sonrası 24 saatlik ambulatuvar KB monitörizasyon yolu ile izlenmiştir. SE grubunda ortalama 24 saatlik ambulatuvar sistolik/diyastolik KB 2.6/2.3 mmHg, gece sistolik/diyastolik KB ise 4.8/4.6 mmHg düşük bulunmuştur. İE grubunda ise ortalama 24 saatlik ambulatuvar sistolik KB 2.8 mmHg, gece sistolik KB 3.4 mmHg düşük bulunmuştur. Her iki grupta da benzer sistolik, diyastolik ve ortalama ambulatuvar KB düşüşleri saptanmıştır. Aralıklı (interval) tip egzersizler; sistolik, diyastolik ve ortalama ambulatuvar KB'nda düşüş sağladığı, endotelial fonksiyonları geliştirdiği, aerobik kapasiteyi etkin bir şekilde artırdığı ve de günlük yaşam aktivitelerimiz ile (hızlı-yavaş, farklı tempolar) benzeşmesi sebebiyle araştırmacılar tarafından önerilmiştir.

Kuvvet çalışmalarının egzersiz sonrası KB'na olan akut etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda KB'da artış (133, 174-176) veya düşüş saptanırken (129, 133, 174, 177-182), bazılarında KB'nda anlamlı değişim gözlemlenmemiştir (176, 183, 184). Bu çelişkili bulguların en önemli nedenlerinden biri çalışmalarda kullanılan egzersiz şiddetidir (185). Çalışmaların (129, 133, 174, 177-182) çoğunda normotansif bireylerde düşük şiddetli direnç egzersizi (1 RM'in %40-65 şiddetinde, "1 RM = repetition maximum", bir kerede kaldırılabilen en büyük yük) sonrası kan basıncında düşüş saptanmıştır. Focht ve ark.'ları (174) farklı direnç şiddetlerini karşılaştırdığında sadece düşük şiddette egzersiz sonrası KB'nda düşüş saptamıştır. Benzer şekilde, normotansif bireylerde 1 RM'nin %40'ı şiddetindeki egzersizde, %80'i şiddetinde egzersizle karşılaştırıldığında daha fazla diyastolik KB düşüşü gözlemlenmiştir (182). Diğer önemli bir noktada akut direnç egzersiz sonrası kan basıncındaki düşüşün süresidir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların (177, 180, 184) sadece birinde (180) hipertansif hastalarda KB'daki düşük değerin 1 saat sürdüğü gösterilmiştir ki bu çalışmada ilaç kullanmayan hastalara yüksek şiddetli egzersiz uygulanmıştır. Melo ve ark.'ları (185), ACE inhibitörü (kaptopril) alan esansiyel hipertansiyonu olan 12 kadın hastada tek bir direnç egzersiz (1 RM'nin %40'ı şiddetinde, 3 set, 20 tekrarlı 6 farklı kas grubu) sonrası 10 saat süren egzersiz sonrası hipotansiyon gözlemlenmiştir. İlk 120 dakikadaki ortalama sistolik/diyastolik KB düşüşü $12 \pm 3/6 \pm 2$ mmHg'dır. En fazla düşüş egzersiz sonrası 60. dakikada olmuştur. Normotansif bireylerde yapılan bir çalışmada (182) düşük şiddetteki akut direnç egzersizi sonrası hipotansiyonun sebebinin kalp debisindeki düşüş olduğu iddia edilmiştir.

Queiroz ve ark.'ları (186) normotansif 15 sağlıklı bireyde tek bir akut direnç egzersiz (1RM'nin %50 şiddetinde, 3 set, yapabildiği kadar tekrar, 6 farklı kas grubu) denemesi sonrası ambulatuvar KB'nı 24

saat boyunca kaydetmişlerdir. Egzersiz sonrasında, diyastolik ve ortalama KB'ları sırası ile 3.6 ± 1.7 ve 3.4 ± 1.4 mmHg olarak düşük bulunurken sistolik ve osilometrik KB'ları değişmemiş ve ambulatuvar KB değerleri egzersiz ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur. Ayrıca klinik ve ambulatuvar hipotansif etkinin, egzersiz öncesi daha yüksek başlangıç KB olan bireylerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Oskülatör ölçümle en fazla KB değişiminin toparlanma döneminin 45. dakikasında ve 5.1 ± 1.7 mmHg olduğu, osilometrik ölçüm ile ise en fazla KB değişiminin toparlanma periyodunun 60. dakikasında ve 3.9 ± 1.7 mmHg olduğu gözlemlenmiştir (186). Oskülatör ölçümde sistolik ve diyastolik KB ölçülürken ortalama KB hesaplanır. Osilometrik ölçümde ise ortalama KB ölçülür, sistolik ve diyastolik KB'ları matematiksel algoritma ile hesaplanır (187-189).

Mota ve ark.'ları (190) 15 antihipertansif ilaç kullanan (42.9 ± 1.6 yaşlarında) hastada 2 farklı egzersiz modeli (%70-80 kalp atım hızı rezervinde koşu bandında 20 dakika koşu ve 20 dakikada 1RM'in %40'ında, 20 tekrarlı 13 egzersiz) öncesi ve sonrasındaki 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda, öğle yemeği sonrası 4. ve 7. saatte sistolik ve diyastolik KB, kalp atım hızı ve kan laktat düzeyleri ölçmüşlerdir. Koşu ve direnç egzersizinden sonraki en fazla sistolik KB düşüşü sırası ile 30. (11.1 ± 7.6 mmHg) ve 45. (12.6 ± 7.3 mmHg) dakikalarda, en fazla diyastolik KB düşüşü ise sırası ile 45. (4.0 ± 6.4 mmHg) ve 30. (9.0 ± 7.0 mmHg) dakikalarda gözlemlenmiştir. Diyastolik KB'da egzersiz sonrası hipotansiyon sadece direnç egzersizden 15 dakika sonrasında görülmüştür. Her iki egzersiz modelinden sonra egzersiz sonrası hipotansiyon (koşu sonrası 2.5 saat, direnç egzersiz sonrası 1 saat) saptanmış, egzersiz sonrası mesleki aktivitelerin 7 saati boyunca da KB'nın düşük kaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular ışığında araştırmacılar düşük şiddetli direnç egzersizinin aerobik egzersiz kadar etkin olduğu ve antihipertansif tedaviye katkı sağladığı görüşünü öne sürmüşlerdir.

Bu anlamda önemli bir soru da egzersiz sonrası hipotansiyonun sadece kısa süreli bir fizyolojik bir fenomen ve/veya kronik egzersizin KB'nı düşürücü etkisinde önemli bir faktör olup olmadığıdır (127). Düzenli egzersizle oluşan arteriyel kan basıncı düşüşünün sağlanabilmesi için egzersizin yeterli seviye ve sürede yapılması gerekmektedir (127). Dolayısı ile bu koşulları sağlayan akut egzersiz denemesi düzenli tekrarlandığında antihipertansif tedavide etkin nonfarmakolojik ajanlar arasında yer alabilir (127).

Tablo 3. Akut dayanıklılık egzersizlerine kan basıncı yanıtlarını içeren çalışmalar ve bulguları.

Çalışma	Katılımcılar	Egzersizin Özelliği	Bulgular
Pescatello (124)	6 HT	30 dk,%40/%70 VO _{2maks}	24 saatte ort SKB/DKB 5/8 mmHg↓
Somers (167)	12 HT	İstemli maksimal aşamalı bisiklet egzersizi	1. saatte ort SKB/DKB 8/8 mmHg↓
Marceau (166)	9 HT	%50 ve %70 VO _{2maks}	24 saatte ort SKB/DKB 5/5 mmHg↓
Brownley (148)	11 HT, 20 NT	%60-70 MKH	İlk 5 saatte SKB ve DKBda anlamlı↓
Macdonald (129)	10 NT	%50 ve %70 VO _{2maks}	Egzersiz sonrası En fazla SKB↓ 5. dk'da (8 mmHg) En fazla DKB ↓30.dk'da (5 mmHg)
Taylor (154)	11 HT	45 dk, %70 VO _{2maks}	İlk 16 saatte SKB 6-13mmHg↓ 24 saat ort SKB 7.4 mmHg↓ İlk 12 saatte DKB 5 mmHg↓ 24 saat ort DKB 3.6mmHg↓
MacDonald (142)	13 NT	%70 VO _{2maks} 15, 30, 45 dk	5-65.dk'da SKB'da belirgin↓ 30 ve 45dk'da DKB'da belirgin↓
Macdonald (143)	9 sınırda HT	30 dk, kol ergometresi (%65 VO _{2maks}), bacak ergometresi (%70 VO _{2maks})	Her iki grupta da ilk saatte belirgin SKB ve DKB↓
Quinn (163)	16 NT, 16 HT	30 dk, %50 ve %75 VO _{2maks}	NT grupta anlamlı değişiklik yok, HT grupta %50 VO _{2maks} da SKB/DKB 4/5 mmHg↓ %75 VO _{2maks} da SKB/DKB 9/7 mmHg↓
Pescatello (155)	12 NT, 22HT	-	Birkaç saat sonra SKB/DKB 15/4 mmHg↓
Ronda (156)	18 NT, 22 HT	45 dk, %70 VO _{2maks}	22 saat boyunca SKB, DKB, Ort KB anlamlı↓
Pescatello (3)	49 HT	%40 ve %60 VO _{2maks}	Egzersiz sonrası ilk 9 saatte SKB'da 6.9 mmHg↑ DKB'da 2.6 mmHg ↓
Mach (168)	9 HT	%80 VO _{2maks} 10, 20, 40, 80 dk	Tüm gruplarda 30.dk'da anlamlı SKB↓ Uzun süreli (40 ve 80 dk) gruplarda SKB daha çok↓
Guidry (153)	45 HT	%40 ve %60 VO _{2maks} , 15 ve 30 dk	9. saatte ort SKB 4-6 mmHg↓ %60 30 dk DKB 2.5 mmHg ↓
Ciolac (169)	AH alan 52 HT	40 dk, %60 MKH	24 saatlik ambulator SKB/DKB 3/2 mmHg↓ Gündüz SKB/DKB 2/1.5 mmHg↓ Gece SKB/DKB 4/3.5 mmHg↓
Ciolac (173)	AH alan 52 HT (CE=26, IE=26)	CE = 40 dk, %60 MKH IE = 2 dk %50 MKH,1 dk %80 MKH (toplam 40 dk)	CE = 24 saatte ort ambulator SKB/DKB 2.6/2.3mmHg↓ Gece SKB/DKB 4.8/4.6 mmHg↓ IE = 24 saatte ort ambulator SKB 2.8 mmHg↓, Gece SKB 3.4 mmHg↓

HT = hipertansif, NT = normotansif, dk = dakika, VO_{2maks} = maksimal oksijen tüketimi, ort = ortalama, SKB = sistolik kan basıncı, DKB = diastolik kan basıncı, MKH = maksimal kalp atım hızı, AH = antihipertansif CE = sürekli egzersiz, IE = interval/aralıklı egzersiz

5. Hipertansiyon tedavisinde egzersiz

Egzersizin kan basıncına etkisi konusunda genel kanı, aerobik aktivite çeşitlerinin (yürüyüş, koşu, bisiklet, yüzme ya da bunların kombinasyonları) istirahatte hipotansif etkiyi tetiklediği yönündedir (6). Egzersize yüksek kan basıncı yanıtının kondisyon seviyesinin gelişimi ile zayıfladığına dair kanıtlar mevcuttur (88). Iwane ve ark.'ları (191) her gün ya da daha sık yapılan 10.000 adımlık egzersizin, egzersiz şiddeti ve süresinden bağımsız olarak KB'nı etkin şekilde düşürüp, egzersiz kapasitesini arttırdığı ve sempatik sinir aktivitesini azalttığını göstermiştir. Kan basıncı düşüşü ile ilgili meta-analitik çalışmalarda çeşitli düzeylerde hem sistolik hem de diyastolik KB düşüşü gözlenmiş ise de iyi dizayn edilmiş çalışmalarda daha az KB düşüşü gösterilmiştir (4-5/3-4 mmHg x 3-10/3-8 mmHg) (99). Diyastolik KB artışı ise sadece bir çalışmada tespit edilmiştir (6).

Egzersize kan basıncı yanıtında, akut ve kronik etkiler etkileşim halindedir (13). Akut egzersizle karşılaştırıldığında egzersiz sıklığının artması ile yapısal ve fonksiyonel olarak daha kalıcı uyumlar gelişir ki bu durum "egzersiz yanıtı" (kronik veya uzun dönem etki) olarak tanımlanır (192). Yapı ve fonksiyonlardaki değişiklikler egzersiz sürdürüldüğü sürece devam eder (13).

Hipertansif hastalarda egzersizi takiben sistolik KB'nın 5-25 mmHg, diyastolik KB'nın ise 3-25 mmHg düştüğü, ortalama sistolik KB'ı düşüşü 11 mmHg, diyastolik KB'ı düşüşü ise 8 mmHg olduğu rapor edilmiştir (152). Buna karşın egzersiz tüm hipertansif yetişkinlerde etkin olmayabilir (126, 152). Normotansif yetişkinlerde egzersizin, sistolik KB'nı 3.2 mmHg, diyastolik KB'nı 3.1 mmHg düşürdüğü bir çalışmada gözlemlenmiştir (193). Normotansif ve hipertansif bireylerin aynı egzersiz programını takip ettiği 7 çalışmanın sonuçları, KB düşüşünün hipertansif hastalarda (-13/-8 mmHg) normotansif bireylerden (-3/-2 mmHg) daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır (194). Bu da, egzersizin hipertansiyonu önleyebileceği teorisini desteklemektedir (195-198).

Bir metanalizde (199) istirahat SKB'nda %2, DKB'nda ise %1' lik düşüş tespit edilirken, 2419 katılımcının dahil olduğu 54 çalışmadan oluşan bir başka meta-analizde (195) ortalama KB'ndaki düşüşün 3.8/2.6 mmHg olduğu tespit edilmiştir. 47 aerobik egzersiz yayınına içeren 2543 katılımcının dahil edildiği meta-analizlerde (200, 201) ise aynı egzersiz programını uygulayan hipertansif bireylerin istirahat KB'da (6/5mmHg) normotansif bireylerin istirahat KB'larından (2/1mmHg) anlamlı olarak daha fazla düşüş saptanmıştır. Egzersizle normotansif, prehipertansif ve hipertansif bireylerde beklenen sistolik ve diyastolik KB düşüşü sırası ile yaklaşık 3/3 mmHg, 6/7 mmHg ve 10/8 mmHg'dır (118).

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde egzersizin kan basıncına olan etkisi, kardiyovasküler risk faktörleri ve kan basıncını düzenleyen mekanizmalar açısından araştırılmıştır (202). Meta-analize dahil edilme kriterleri; egzersizin etkisi tek başına araştırılmış olması, sağlıklı sedanter normotansif ve hipertansif yetişkinler, egzersiz süresinin 4 haftadan daha uzun olması, sistolik ve diyastolik KB değerlerinin uygun olmasıdır. Dahil edilen 72 çalışmada, 105 çalışma grubu ve 3936 katılımcı mevcuttur (ortalama yaş = 47 yıl, ortalama egzersiz süresi = 16 hafta, ortalama egzersiz sıklığı = 3gün/hafta, ortalama egzersiz şiddeti = kalp atım hızı rezervinin %65'i, ortalama egzersiz süresi = 40 dakika). Analize dahil edilen çalışmalarda maksimal O₂ tüketimi (bazal değer = 31.1ml/dk/kg) ortalama 4.0 ml/dk/kg artmış, istirahat kalp hızı (bazal değer = 73/dakika) ise ortalama 4.8/dakika azalmış olarak bulunmuştur. Ortalama istirahat KB'da 3.0/2.4 mmHg, gündüz ambulator KB'da 3.3/3.5 mmHg, gece KB'da 0.6/1 mmHg düşüş saptanmıştır. Çalışma grupları ortalama bazal KB değerlerine göre değerlendirildiğinde, 30 hipertansif çalışma grubunda, 72 normotansif gruba göre daha fazla istirahat KB düşüşü tespit edilmiştir.

Pescatello ve ark.'ları (155) tarafından yapılan meta-analize dinamik egzersiz (ortalama egzersiz şiddeti = %50VO_{2maks}, süresi = 39 dakika, sıklığı = 3.2 gün/hafta, süre = 18 hafta) ve ambulator KB takibi yapılan 23 çalışma dahil edilmiştir (155). Bu çalışmanın katılımcıları genel olarak ilaç almayan, sedanter, kilolu, ortalama yaşları 44 olan kadın ve erkeklerdir. Meta-analizde egzersiz ile gün içi sistolik/diyastolik KB düşüşü 3.2/1.6 mmHg, gece sistolik/diyastolik KB düşüşü 3.4/3.0 mmHg, 24 saatlik sistolik/diyastolik KB düşüşü ise 3.2/1.8 mmHg olarak tespit edilmiştir. Egzersiz sonrası gündüz sistolik ve diyastolik KB değişiklikleri hipertansif bireylerde normotansif bireylerden daha fazla bulunurken, gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değerleri normotansif ve hipertansif bireyler

arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Çoklu regresyon analizleri ile egzersiz sonrası gündüz ve gece ambulatuvar KB değişikliklerinin egzersiz şiddeti ile değil, başlangıç kan basıncı değerleri ve kan basıncı sınıflaması ile ilişkili olduğu görüşü desteklenmiştir. Başlangıç KB değerlerinin egzersiz sonrası KB yanıtının güçlü bir belirleyicisi olduğu da ifade edilmiş ve en fazla KB düşüşünün başlangıç KB'ı en yüksek olan bireylerde olduğu saptanmıştır. Bu olgu yıllar önce Wilder tarafından "başlangıç değerleri kanunu" olarak tanımlanmıştır (203). Bununla uyumlu olarak bu meta-analizde de egzersizle hipertansiflerdeki ortalama ambulatuvar KB düşüşleri normotansiflerden anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (155).

168 hipertansif hastada haftada 3 gün yapılan 6 haftalık hızlı yürüme programları ile ortalama 24 saatlik ambulatuvar sistolik KB'nda 7.6, diyastolik KB'nda 6.3 mmHg düşüş saptanmıştır (204). Bu çalışmada 24 saatlik ortalama ve gündüz sistolik/diyastolik KB değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken, gece saatlerinde bu değerlerde anlamlı düşüş bulunamamıştır (204). Egzersiz öncesinde ortalama sistolik KB 180 mmHg, kalp atım hızı ise 124 atım/dk olan deneklere bisiklet ergometresinde ortalama 100 W (60-140 W arasında) iş yükünde egzersiz testi uygulandığı ve kan basıncı değişikliklerinin takip edildiği 8 randimozede çalışmada, egzersize bağlı sistolik KB ve kalp atım hızında düşüş sırası ile 7.0 mmHg ve 6.0 atım/dk olarak tespit edilmiştir (194). 25-63 yaş arasındaki tıbbi tedavi almayan 48 sedanter hipertansif hastaya uygulanan 6 haftalık (haftada 5 gün, orta şiddette 30 dakika yürüyüş) egzersiz program sonrası aynı özellikteki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gün içi ambulatuvar sistolik ve diyastolik KB'larında sırası ile 3.4 ve 2.8 mmHg düşüş tespit edilmiş, ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (205).

44 randomize kontrollü çalışmada, sağlıklı normotansif ve hipertansif bireylerde yürüyüş, koşu, bisiklet ve yüzme egzersizlerinin kan basıncına etkisi araştırılmıştır (yaş = 21-49 yıl, egzersiz şiddeti = % 30-87 VO_{2maks} , süresi = 30-60 dakika, sıklık = 1-7 gün/hafta, süre = 4-52 hafta) (206). Normotansif ve hipertansif bireylerdeki ortalama sistolik/diyastolik KB düşüşü sırası ile 2.6/1.8 mmHg ve 7.4/5.8 mmHg bulunmuştur. Egzersizle normotansif bireylerde küçük ancak anlamlı KB düşüşü gözlenirse de hipertansiflerdeki düşüş anlamlı ve büyük olmuştur. Bu analizde egzersiz şiddeti ile sistolik/diyastolik KB arasında ve egzersiz sıklığı ile sistolik/diyastolik KB arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (206). Tsai ve ark.'ları (207) randomize kontrollü çalışmalarında, 102 hipertansif hastada %60-70 kalp atım hızı rezervinde 10 hafta süre ile haftada 3 gün yapılan egzersizle 10 hafta sonrasında bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı kan basıncı düşüşü (sistolik/diyastolik KB düşüşü= 13.1/6.3 mmHg) ve egzersiz kapasite artışı (başlangıç = 8.2 ± 1.6 MET, 10 hafta sonra = 10.8 ± 2.2 MET) saptamışlardır.

Lee ve ark.'ları (208) randomize kontrollü çalışmalarında, 60 yaş üzerindeki 102 hipertansif hastada 6 aylık yürüme egzersizleri sonrası istirahat sistolik KB'nda anlamlı düşüş saptarken (egzersiz grubu 15.4 mmHg, kontrol grubu 8.4 mmHg) diyastolik KB'nda anlamlı farklılık gözlemleyememiştir (egzersiz grubu 6.4 mmHg, kontrol grubu 4.7 mmHg). 105 çalışma grubu (28 normotansif, 48 prehipertansif, 29 hipertansif) ve 3936 bireyden oluşan 72 randomize kontrollü çalışmanın analizinde yürüyüş, koşu ve bisiklet egzersizlerinin istirahat ve ambulatuvar kan basıncına etkisi, kan basıncı düzenleyici mekanizmalar ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri araştırılmıştır (yaş 21-83 yıl, egzersiz şiddeti % 30-87 kalp atım hızı rezervi, süresi 15-62 dakika, sıklığı 1-7 gün/hafta, toplam süre= 4-52 hafta) (209). Egzersiz dönemi sonrası istirahat ve gündüz ortalama ambulatuvar KB düşüşü sırası ile 3.0/2.4 mmHg ve 3.3/3.5 mmHg olarak tespit edilmiştir (209). Hipertansif çalışma gruplarında istirahat KB düşüşü diğer gruplardan belirgin olarak daha büyük bulunmuştur (hipertansif gruplarda 6.9/4.9 mmHg, normotansif gruplarda 1.9/1.6 mmHg, prehipertansif gruplarda 1.7/1.7 mmHg). Ayrıca sistemik vasküler dirençte %7.1, plazma noradrenalin düzeyinde %29, plazma renin aktivitesinde %20 azalma saptanmıştır. Araştırmacılar dayanıklılık egzersizleri ile sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin sistemleri ilişkili vasküler dirençte azalmayla birlikte kan basıncı düşüşü ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinde olumlu etkiler gözleminin olası olduğunu ifade etmişlerdir.

Westhoff ve ark.'ları (210) 60 yaş ve üzerinde 54 hipertansif hastaya 12 haftalık koşubandı egzersiz programı (haftada 3 kez, 30 dakika, hedef laktat değeri 2.5 mmol/l, aerobik eşiğin üzerindeki artışlı programla) uygulamış ve egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Egzersiz grubunda 24 saatlik ambulatuvar sistolik/diyastolik KB'nda 8.5/5.1 mmHg düşüş, kalp atım hızı ve laktat eğrilerinde

sağa kayma ile tespit edilen fiziksel performans artışı gözlemlenmiştir. Ambulatuvar sistolik KB'daki gündüz saatlerindeki düşüşün gece değerlerinden daha fazla olduğu da gözlemlenmiştir. Ayrıca arteriyel kompliyansda değişiklik gözlenmezken, akım-ilişkili dilatasyonla ölçülen endotelyum-ilişkili vazodilatasyon nabız basıncı %5.6'dan %7.9'a anlamlı artmış bulunmuştur.

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada (211) ise ortalama yaşları 66 olan 24 hastada 12 haftalık kol ergometresi ile hedef laktat eşiğinin 2 mmol/l olduğu üst ekstremitenin aerobik egzersizinin kardiyovasküler sisteme olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, egzersiz yapan grupta sistolik/diyastolik KB düşüşü 7.0/5.9 mmHg olarak tespit edilmiştir. Üst ekstremitedeki kas kitlesinin alt ekstremiteden daha az olması dolayısıyla, üst ekstremitede egzersizlerinde ulaşılan işyükünün alt ekstremiteden belirgin olarak daha az olmasına rağmen bu çalışmada üst ekstremitede egzersizleri ile yeterince sistolik ve diyastolik KB düşüşüne ulaşılmıştır. Araştırmacılar düzenli aerobik kol bisikleti egzersizlerinin sistolik ve diyastolik KB değerlerini anlamlı olarak düşürdüğü ve küçük arter kompliyansında gelişim sağladığı dolayısı ile gonartroz, koksartroz ve intermittan kladikasyon gibi alt ekstremitede hastalıklarına sahip hipertansif hastalarda KB kontrolü için iyi bir tercih olacağını ifade etmişlerdir.

Ortalama yaşları 59 olan 39 hipertansif hastanın 10'ar haftadan oluşan 3 döneme ayrılmış egzersiz uygulamaları sonrasında KB'ları takip edilmiştir (212). Egzersizler 1. ve 3. dönemlerde kalp atım hızı rezervinin %33 (düşük şiddet) veya %66'sındaki (yüksek şiddet) şiddetlerde haftada 3 kere, 1'er saat uygulanırken, 2. dönemde egzersiz yapılmadan geçilmiştir. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, yüksek şiddette egzersizle (3.7 ml/kg/dk) aerobik güç gelişimi düşük şiddetten (2.3ml/kg/dk) daha belirgin bulunmuştur (212). İstirahat ve submaksimal egzersizdeki sistolik KB her iki şiddetteki egzersizle de düşük bulunurken, diyastolik KB düşüşü sadece yüksek şiddetteki egzersizden sonra gözlemlenmiştir (istirahat sistolik/diyastolik KB düşüşü düşük şiddette 4.9/1.9 mmHg, yüksek şiddette 5.7/4.5 mmHg). Egzersiz şiddetleri arasında KB düşüşü açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ambulatuvar KB ise egzersiz sonrasında farklı bulunmuştur. Sadece yüksek şiddetteki egzersiz sonrası; vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, plazma trigliseritleri ve LDL de düşüş saptanmıştır.

55-71 yaşları arasındaki (ortalama yaş 59) olan 36 hipertansif ($SKB \geq 120$ mmHg, $DKB \geq 80$ mmHg) hastanın sistolik KB'ı ve kalp atım hızı (HR) egzersiz öncesi, egzersizde ve egzersiz sonrasında değerlendirilmiştir (213). Daha önce bahsedilen çalışmadakine (212) benzer şekilde 10'ar haftadan oluşan 3 döneme ayrılmış egzersiz uygulamaları (1. ve 3. dönemlerde kalp atım hızı rezervinin %33 ve %66'ındaki şiddetlerde uygulanırken, 2. dönemde tüm katılımcılar egzersiz yapmamıştır) sonrasında KB'ları her iki egzersiz şiddetinde de (düşük şiddette 3.8 mmHg, yüksek şiddette 6.0 mmHg) anlamlı olarak düşük ölçülmüştür.

Buchan ve ark.'ları (214) çalışmalarında yaş ortalaması 16.4 ± 0.7 olan 47 adolesanda 7 haftalık egzersiz programının (orta şiddet, yüksek şiddet ve kontrol) egzersizin genç yaşlarda genel sağlığa etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yüksek şiddette egzersizle kardiyorespiratör zindelik kapasitesi, kas zindeliği ve çeviklikte; orta şiddette egzersizle ise kardiyorespiratör zindelik kapasitesi ve kas zindeliğinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Sistolik KB yüksek şiddette egzersiz sonrasında 112 ± 10 mmHg'dan 106 ± 11 mmHg'ya düşmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, adolesanlarda yüksek şiddette egzersiz ile fiziksel zindeliğin yanı sıra KB üzerinde de önemli gelişim/değişim sağlanabileceğine işaret etmektedir.

Lee ve ark.'larının (215) 2010 yılında yaptıkları meta-analizde 27 çalışmanın 9'unda 16-88 yaşlarındaki bireylerde 10-60 dakika yürüyüşün (4 gün-26 hafta) KB kontrolüne etkisi (sistolik KB'ında 5.2-11.0 mmHg, diyastolik KB'ında 3.8-7.7 mmHg düşüş) gösterilmiştir. 9 çalışmanın 4'ünde sadece sistolik KB düşüşü (208, 216-218), 2'sinde sadece diyastolik KB düşüşü (219, 220) ve 3'ünde hem sistolik hem de diastolik KB düşüşü (221-223) saptanmıştır. Çalışma sonuçları arasındaki bu farklılıkların nedeni egzersiz modelleri (egzersiz şiddeti, süresi, sıklığı) veya katılımcıların özelliklerindeki (yaş, cinsiyet, başlangıç KB değerleri) çeşitlilik ile ilgili olabilir (215).

Tablo 4. Yürüyüş egzersizleri ile etkin KB düşüşü sağlanan çalışmalar

Çalışma	Yaş (yıl)	Başlangıç KB (mmHg)	Toplam Süre (hafta)	Egzersiz Süresi	Egzersiz Şiddeti	Egzersiz Sıklığı (haftada)	SKB/DKB Düşüş
Cononie (219)	ort 72	≤ 180/100	26	İlk 3 ay 20-30 dk Son 2ay35-45 dk	İlk 3 ay %50 VO _{2maks} Son 2ay %75-85 VO _{2maks}	3 kez	7/7 mmHg↓
Braith (221)	60-79	≤ 140/90	26	İlk hafta 20 dk 1-8 hafta 40 dk 8 hafta sonrası 45 dk	İlk 8 hafta %50 HRR sonra %70 HRR	3 kez	11/7 mHg↓
Palmer (220)	29-50	Normotansife yakın	8	İlk 2 hafta 20 dk, sonra her hafta 5'er dk artış	%60-70 HRmax	-	2.8/7.7 mmHg↓
Higashi (222)	53±10	Normotansif-Hipertansif	12	30 dakika	%52 ± 6 VO _{2max}	5-7 kez	7.8/3.8 mmHg↓
Lin (223)	16-18	≥ 140/90	12	30 dakika	130-140 atım/dk HR	3 kez	9.4/3.8 mmHg↓
Moreau (216)	54±1	130-159/85-89	24	1.4-3 km/gün	İsteğe bağlı	7 kez	12/4 mmHg↓
Murphy (217)	41±7	<160/100	8	25-45 dk	%62±7 HRmax	2 kez	7.0/0.2 mmHg↓
Lee (208)	71±6	SKB 140-179	26	20dk X 5 seans = 100 dk	İsteğe bağlı	5 kez	7.0/1.7 mmHg↓
Nemato (218)	63±6	Yüksek-normal ve Evre1 HT	26	61±1 dk	%50 VO _{2pik}	5.8 kez	1/1 mmHg↓

Ort = ortalama, HT = hipertansiyon, dk = dakika, km =kilometre, VO_{2maks} = maksimal oksijen tüketimi, HRR = kalp atım hızı rezervi, HRmax = maksimum kalp atım hızı, HR = kalp atım hızı

6. Egzersiz kimlerde daha etkili?

6.1 Cinsiyetin etkisi

Östrojenin kan basıncını düzenleyici etkisi dolayısıyla, egzersizin kan basıncına etkisinin kadın ve erkek cinsiyetler arasında farklılık gösterebileceği düşünülmektedir (152). Hipertansiyonu olan kadınların, egzersiz programlarına erkeklerden daha iyi yanıt verdiğini destekleyen bilgiler mevcuttur (152). Hipertansiyonu olan kadınlarda yapılan çalışmaların tümünde anlamlı kan basıncı düşüşü (sistolik KB'da ortalama 14.7 mmHg düşüş) ve kilo kaybı gözlenirken, erkeklerde çalışmaların %72'sinde kan basıncı düşüşü (sistolik KB'da ortalama 8.7 mmHg düşüş) saptanmıştır (152). Egzersizin diyastolik KB'na olan etkisi de benzerlikler göstermektedir. Hipertansiyonu olan kadınlarda egzersizle diyastolik KB'daki anlamlı düşüşün (%89, 10.5 mmHg) erkeklerle (%82, 7.8 mmHg) karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (152). Demografik alt grup analizinde, hipertansif adolesan kadınlarda diyastolik KB'ndaki düşüşün aynı özelliklerdeki erkek katılımcılardaki kadar olmadığı gözlenirken (224), bir meta-analizdeki başka bulgular egzersizle hipertansif kadınlarda erkeklerden daha fazla KB düşüşü geliştiği yönünde bulgular mevcuttur (113). Randomize kontrollü meta-analitik çalışmalarda ise normotansif ve hipertansif kadın ve erkek bireylerde dayanıklılık (200) ve direnç (196) egzersizlerinde cinsiyetler arasında istirahat KB cevabı açısından farklılık saptanmamıştır. Quinn ve ark.'ları (163) egzersiz sonrası hipotansiyona cinsiyetin etkisini araştırdıklarında çalışmalarında, kadın ve erkeklerin egzersiz sonrası KB yanıtlarının benzer olduğunu ifade etmişlerdir.

6.2 Yaşın etkisi

Çalışmalarda, hipertansiyonu olan orta yaşlı hastalarda (41-60 yaş) egzersizle sistolik KB düşüşünün kendilerinden daha genç ve yaşlı olan hastalardan daha büyük olduğu tespit edilmiştir (152). Bir meta-analizde, aerobik egzersizin istirahat sistolik ve diyastolik KB'nı düşürücü etkisi 50 yaş ve üzerindeki 802 hipertansif ve normotansif kadın ve erkek bireyde (563 egzersiz, 239 kontrol) araştırılmış, 50 yaş üzerindeki katılımcılarda istirahat sistolik ve diyastolik KB'da sırası ile 2 (%2, $p<0.05$) ve 1 (%1, $p>0.05$) mmHg'lık düşüş saptanmıştır (200). 31 farklı çalışma grubunu içeren değerlendirmede ortalama KB düşüşü; 40 yaşından genç hipertansiflerde 3.8/2.0 mmHg, 40-59 yaşları arasındaki hipertansiflerde 2.3/2.1 mmHg, 60 yaşın üzerindeki hipertansiflerde 5.4/3.3 mmHg olarak tespit edilmiştir (194, 225). Yaş artışı ile sistolik ve diyastolik KB'nda gözlemlenen yaş-KB ilişkisinin, yaştan çok daha yaşlı bireylerdeki başlangıç KB değerlerinin yüksekliği sebebiyle olduğu düşünülmektedir (12).

109 sedanter (74 erkek, 35 kadın) evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan bireyde haftada en az 2 kez yapılan %50VO_{2maks} şiddetindeki 40-60 dakikalık aerobik egzersiz programının 8 hafta uygulanması sonrasında, erkek katılımcıların 30-49 yaş arasında olanlarının %57'sinin; 50-69 yaş arasında olanlarının ise %43'ünün ve kadın katılımcıların 30-49 yaş arasında olanlarının %66'sının; 50-69 yaş arasında olanlarının ise %67'sinin hipertansiyon sınıflamasından çıktığı gözlemlenmiştir (226). Bu çalışmada egzersizle sistolik ve diyastolik kan basıncı değişimi için yaş-zaman etkileşimi bulunurken, cinsiyet-zaman etkileşimi saptanmamıştır. Ayrıca, bahsedilen çalışmada, yaşlı hipertansif bireylerde (50-69 yaş) aynı özellikteki daha genç yaşta hipertansif bireylerden (30-39) daha az KB düşüşü olduğu, yani egzersizin genç bireylerde KB düşüşünde daha etkin olduğu iddia edilmiştir. Kelley ve ark.'ları (200) 12 randomize kontrollü çalışmanın (10 aerobik dayanıklılık egzersizi ve 2 direnç egzersiz çalışması) meta-analizinde, çocuk ve adolesanlarda egzersizin sistolik ve diyastolik KB düşürücü (sırası ile %1 ve %3 düşüş) etkisinin çok az olduğunu göstermişlerdir (200).

6.3 Dipper / non-dipper hipertansiyon

Kan basıncı (KB), kalp atım hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir (227). Normal kişilerden elde edilen ambulator kan basıncı izleme verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir (228). Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşmasına yol açmıştır. Ambulator kan basıncı izlemesi ile

yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (229).

Park ve ark.'ları (230) dipper ve non-dipper hipertansiyonda, egzersizin kan basıncı düşürücü etkisi ile egzersizin gün içinde yapılma zamanının ilişkisini araştırmıştır. Hastaların dipper ve non-dipper hipertansiyon gruplarına sınıflandırılmaları monitördeki 2 ambulatuvar kan basıncı değerine göre yapılmıştır. Non-dipper bireylerde akşam yapılan egzersizlerin gece ölçülen KB değerlerini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır. Ayrıca, egzersizin sabah ya da akşam yapılması hesaba katılmaksızın, non-dipper bireylerin dipper bireylerle benzer gündüz sistolik KB düşüşüne sahip olduğu gözlemlenmiştir. Non-dipper bireylerde gündüz yapılan egzersizlerin gece ölçülen KB'nı önemli derecede düşürdüğü belirtilirken, dipper bireylerde ne sabah ne de akşam yapılan egzersizler anlamlı gece KB ölçümü değişikliği sağlamamıştır. Dipper bireylerde her iki zamanda yapılan egzersiz, gündüz ölçümlerinde ve ortalama 24 saatlik KB değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Gece saatlerinde, plazma noradrenalin seviyeleri düşer ve bunun sonucu olarak da sempatik sinir aktivitesi düşer (231). Gündüz boyunca sempatik sinir aktivitesi daha fazladır dolayısıyla egzersizin etkinliği de daha fazla ortaya çıkabilir (84).

Bir çalışmada (232), 32 ilaç almayan hipertansif hastadan 20 dipper hipertansif olanda 3 ay süresince %40-60 şiddette günde 1 saatlik bisiklet egzersizi sonrasında gün içi sistolik ve diyastolik KB'da düşüş gözlenirken, gece değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. 12 non-dipper hipertansif olanda ise gün içi ve gece sistolik ve diyastolik KB' a anlamlı değişiklik saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, egzersizin diüurnal KB düşüşüne faydasının (muhtemelen sempatik tonus azalımı ile) sadece dipper hipertansiyonu olan bireylerde olduğunu ortaya koymaktadır.

7. Nasıl Bir Egzersiz Yapılmalı?

Egzersizin 2 major tipi vardır; ritmik/dinamik ve dirençli (233). Ritmik veya dinamik egzersiz tekrarlayan düşük dirençli hareketleri (ör. yürüyüş, bisiklet) içerirken, direnç egzersizleri de tipik olarak az sayıda yüksek dirençli hareketleri (ör. ağırlık kaldırma) içermektedir. Çoğu hipertansiyon-egzersiz çalışmasında dinamik egzersizler incelenmiştir (115, 233). Egzersizi değerlendirirken, hem sıklık hem de şiddet önemlidir. Egzersiz genellikle; düşük şiddetli (maksimal oksijen tüketiminin %45'inden az), orta şiddetli (maksimal oksijen tüketiminin %45-60'ı), yüksek şiddetli (maksimal oksijen tüketiminin %61-75'i) ve çok yüksek şiddetli (maksimal oksijen tüketiminin %75'inden fazla) olarak sınıflandırılır. Orta şiddetli egzersiz, kadınlar için yaklaşık 4 MET, erkekler için 6 MET; yüksek şiddetli egzersiz ise kadınlar için yaklaşık 6 MET, erkekler için 8 MET enerji eşdeğerine denk gelir.

7.1 Egzersizin tipi

Çoğu çalışmada düzenli dinamik egzersiz araştırılmıştır (6). Bu çalışmalarda egzersiz modelleri bisiklet, yürüyüş, koşu veya bunların birleşimidir (6). Yüzme de HT için önerilen bir egzersiz formudur (19, 234, 235). Tanaka ve ark.'ları (236) yüzmenin hipertansif bireylerde KB'nı 6/5 mmHg düşürdüğünü saptamışlardır. Büyük kas gruplarının kullanıldığı, devamlı, ritmik ve aerobik özelliklerdeki tüm egzersizler hipertansif hastalara önerilecek birincil egzersiz modelidir (3). Direnç egzersizlerinin istirahat kan basıncı üzerine etkisini destekleyen kısıtlı bilgi mevcuttur, direnç egzersizlerinin sağladığı akut ve kronik kan basıncı düşüş miktarının aerobik egzersizden daha az olduğu raporlanmıştır (196). Randomize kontrollü bir çalışmada (237), kombine aerobik (yürüyüş, bisiklet, basamak çıkma ile haftada 3 gün 45 dakika süre ile %60-90 egzersiz şiddeti) ve direnç (değişik kas gruplarına 2x10-15 tekrarlı, 1RM'in %50'si yük) egzersiz bileşiminden oluşan 6 aylık programla 51 hipertansif hastada (yaş aralığı 55-75 yıl) sistolik/diyastolik KB'nda 5.3/3.7 mmHg düşüş, egzersiz yapmayan kontrol grubunda ise sistolik/diyastolik KB'nda 4.5/1.5 mmHg düşüş saptanmıştır. Yaşlı hipertansiflerde 6 aylık aerobik ve direnç kombine egzersiz programı ile sistolik KB'da anlamlı değişiklik olmadan diyastolik KB'daki belirgin düşüş saptanmasının bir sebebi olarak araştırmacılar aort katılığındaki iyileşme yetersizliği olduğu görüşlerini öne sürmüşlerdir (237). Yaşlanma ile arteriyel katılıktaki ilerleme sistolik hipertansiyona yol açmaktadır (238, 239). Arteriyel

katılma artışı öncelikle, büyük damarlardaki elastik liflerin, daha az elastik kollojen ve kalsiyumla yer değiştirmesi ile olmaktadır (237). Arteriyel yapıdaki bu yaşa bağlı değişiklikler, egzersizle modifiye edilmeye uygun olmayabilir (237). Günümüzdeki genel yaklaşım, direnç egzersizlerinin aerobik egzersiz ağırlıklı programlara eklenmesi yönündedir (3).

7.2 Egzersizin devamlılığı

Çalışmalar incelendiğinde egzersiz süreleri 4-52 hafta arasında değişmektedir (6). 2 çalışmada kan basıncındaki anlamlı düşüş, egzersiz başlangıcından sadece 4 ve 5 hafta sonra gözlemlenmiştir (240, 241). Başka bir çalışmada, egzersizin antihipertansif etkisinin %75'i, 20 haftalık egzersiz periyodunun ilk 10 haftasında bulunmuştur (242). Egzersizin, antihipertansif etkisi egzersiz programı sürdükçe devam eder (243, 244). Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncındaki düşüş ilk 1-10 hafta içinde başlar, egzersizin 11-20. haftaları arasında daha da artar (152). Sistolik kan basıncındaki düşüş, 20. hafta sonrasında daha da artarken, egzersiz süresindeki uzama diyastolik kan basıncını daha fazla değiştirmez (152). Egzersiz yapılmayan 10 haftalık dönemi takiben bu antihipertansif etki ortadan kalkar yani, antihipertansif etki geri dönüşümlüdür (166, 245).

7.3 Egzersizin sıklığı

Haftada 3-5 gün yapılan egzersiz sıklığı kan basıncını düşürmek için etkin bulunmuştur (206, 246). Bazı çalışmalarda (240, 247) her gün egzersiz yapılmasının haftada üç gün yapılmasından daha etkin olduğu gösterilse de haftalık egzersiz sıklığı ile kan basıncı düşüşü arasında ilişki olmadığını gösteren çalışma sonuçları da mevcuttur (248). Gettman ve ark.'ları (249) genç normotansiflerde, haftada 1, 3, ve 5 gün kalp atım hızı rezervinin %85-90'ında yapılan 30 dakikalık egzersiz programının KB'na olan etkisini araştırmışlar ve bu üç egzersiz sıklığı arasında anlamlı KB düşüş farklılığı saptayamamışlardır. Her gün egzersiz yaparak elde edilen % 75'lik antihipertansif etkiye haftada 3 kez egzersiz yapılarak da ulaşılabilir (240). Maksimal oksijen tüketiminin %50'sinde haftada 3 gün yapılan egzersizin (242) her gün yapılan egzersizle (241) karşılaştırılabilir olduğu çalışma sonuçları ile gösterilmiştir. Sıklığın daha fazla olması ile kan basıncı düşüşü artırılabilse de anlamlı fark oluşturmamaktadır (128). Bu bulgular ışığında antihipertansif etki için her gün egzersiz yapmak gerekmez yorumu yapılabilir. Bununla birlikte kan basıncı düşüşü haftada 1 (250) ve 2 (251) gün egzersiz ile gösterilmiş olsa da etkin kan basıncı düşüşü sağlamak için haftada en az 3 gün egzersiz yapılması önerilmektedir (109).

Whelton ve ark.'ları (195) meta-analitik yayınlarında kan basıncı düşüşünde egzersizin sıklığının etkisi olmadığını savunmakla birlikte yapılan egzersizin "haftalık toplam süresinin" sıklığından daha önemli olduğunu vurgulamışlardır.

7.4 Egzersizin süresi

Cleroux ve ark.'ları (233) egzersiz süresi 30-90 dakika arasında olan çalışmalarını bir meta-analiz ile değerlendirmiştir. Meta-analizde orta-yüksek şiddette bisiklet, yürüyüş ve koşu egzersizlerinin, katılımcılar tarafından haftada 2.5-4 kere yapıldığı 26 çalışmadan (166, 167, 240, 242, 243, 245, 252-268) bir seansın 45 dakikadan uzun sürdüğü 11 çalışmada (242, 245, 253-257, 263-265, 268) anlamlı sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşü gözlemlenmiştir.

Non-randomize bir çalışmada (248) evre I ve II hipertansiyonu olan sedanter 207 kişiye VO_{2maks} 'ın %50'si şiddetinde 8 haftalık egzersiz programı uygulanıp doz-yanıt ilişkisi araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyet ve bazal KB açısından benzer 5 gruptan (sedanter kontrol, 30-60 dk/hafta, 61-69 dk/hafta, 91-120 dk/hafta, 120 dk/hafta'dan uzun süreli egzersiz yapan) kontrol grubu haricindeki 4 grupta da egzersizin istirahat KB'nı etkin şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir. Sistolik KB'ndaki düşüş haftada 61-90 dk aerobik egzersizde, haftada 30-60 dk programdan daha fazla bulunmuş, ancak sürenin daha da uzamasının ek KB düşüşü sağlamadığı gözlemlenmiştir. Diyastolik KB'ndaki düşüşler 4 egzersiz grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Haftalık 30-60 dk egzersiz sistolik ve diastolik KB'nı evre I ve II hipertansiyon hastalarında etkin şekilde düşürmek için yeterli bulunmuş ve haftalık egzersiz süresi ile KB düşüşü miktarı arasında net ilişki gösterilememiştir. Benzer bir şekilde Whelton ve ark.'ları (195) da değerlendirdikleri 30 randomize kontrollü çalışmanın

bulguları ışığında süre ile kan basıncı ilişkisinin sıklık-kan basıncı ilişkisinde olduğu gibi güçlü olmadığını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte MacDonald ve ark.'ları (142) 10 dakika kadar kısa egzersiz süresinin bile kan basıncı düşüşü sağladığını gözlemlemiştir.

7.5 Egzersizin şiddeti

Orta şiddette (ortalama olarak maksimal oksijen tüketiminin %53'ü) egzersiz yapılan çalışmaların %88'inde sistolik ve diyastolik KB da anlamlı düşüş gözlenirken (242, 243, 245, 253, 255-258, 260, 264-266, 268); yüksek şiddette (ortalama olarak maksimal oksijen tüketiminin %70'i) egzersiz yapılan çalışmaların %64'ünde sistolik ve diyastolik KB da anlamlı düşüş saptanmıştır (219, 240, 245, 254, 257, 261-263, 268). Her iki egzersiz şiddetini karşılaştıran 3 çalışmada (257, 260, 268); orta şiddette egzersiz yapıldığında kan basıncı düşüşü eğiliminin yüksek şiddette egzersizden daha fazla olduğu, 1 çalışmada (245) ise iki egzersiz şiddeti arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir. Kingwell ve Jennings (269), normotansif kadın ve erkek katılımcıların 4 haftalık 3 farklı egzersiz şiddetindeki (maksimal iş yükünün %50, %60-70 ve %80-90'ı) program sonrasında KB değerlerini incelemiştir. Maksimal iş yükünün %80-90'ı ile egzersiz yapan grupta KB düşüşü %60-70'i ile yapan gruptan daha az bulunmuştur. Braith ve ark.'larının (221) çalışmasında ise kalp atım hızı rezervinin %70'i ve %80-85'inde yapılan iki ayrı şiddetteki egzersiz sonrasındaki değerler gruplar arasında benzerlik göstermiştir (yaklaşık 8 mmHg düşüş). Yapılan 3 çalışmada (166, 257, 268), VO_{2maks} 'ın %65-75'i şiddetinde egzersiz sonrası KB'daki düşüşü VO_{2maks} 'ın %40'ı şiddeti ile karşılaştırıldığında daha azdır. Marceau ve ark.'ları (166) orta ve yüksek şiddette egzersizin; supin, otururken ve egzersizdeki KB değişikliğine anlamlı etkisi olmadığını, bununla beraber 24 saatlik ambulatuar KB düşüşünün yaklaşık 5 mmHg olduğunu gözlemlemiştir. Moreira ve ark.'ları (270) maksimal iş yükünün %20 ve %60'ında yapılan egzersizlerden daha yüksek şiddette egzersizin sistolik KB'da daha fazla düşüş meydana getirdiğini ancak bu düşüşü farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır. Young ve ark.'ları (271) sedanter yaşlılarda, 12 haftalık kalp atım hızı rezervinin %40-60'ındaki aerobik egzersiz programı ve Tai Chi programını karşılaştırdıklarında benzer KB düşüşü tespit etmişlerdir.

Fagard ve ark.'ları (206) randomize kontrollü çalışmalarında, hipertansif ve normotansif bireylerde VO_{2maks} 'ın %40 ve %70 şiddetindeki dayanıklılık egzersizlerinin benzer değerlerde KB düşüşü meydana getirdiği gözlemlenmiştir (SKB 3.4/DKB 2.4 mmHg). Hagberg ve ark.'ları (152) istirahat KB'da VO_{2maks} 'ın %70 şiddetinin altındaki dayanıklılık egzersizleri ile daha yüksek şiddetteki egzersizle karşılaştırıldığında daha fazla düşüş saptamışlardır.

Sonuç olarak; orta şiddette egzersizin KB' nı akut (124, 146, 155, 164) ve kronik (166, 195, 221, 257, 263, 272, 273) olarak etkin şekilde düşürdüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Orta şiddette egzersiz (%40-60 VO_{2maks}); yüksek şiddette egzersizden daha fazla antihipertansif etkisi ve daha az yan etkisi olması dolayısıyla hipertansif hastalarda önerilebilecek en iyi seçenek olarak görülmektedir (3).

Tablo 5. Farklı egzersiz şiddetlerindeki dinamik egzersizler ile KB düşüş ilişkisini inceleyen çalışmalar ve bulguları.

Çalışma	Katılımcılar	Sıklık (haftada)	Süre	Şiddet	Sonuç
Gettman (249)	Genç NT	1/3/5 gün	30 dk	%85-90 HRR	3 grupta da KB değişikliği yok
Jennings (247)	HT	3/7 gün	30 dk	%60 ve %70 VO _{2maks}	Her 2 grupta benzer KB↓
Nelson (240)	HT	3/7 gün	-	-	Her 2 grupta benzer KB↓(7gün/hf grubunda daha belirgin)
Duncan (254)	postmenapoz ♀	5 gün	-	Aerobik yürüyüş(8km/saat) Hareketli yürüyüş (6.4km/saat) Gezinti (4.8km/saat)	İstirahatte oturarak yapılan ölçümde 3 grupta da anlamlı değişiklik yok
Kingwell (269)	NT	5 gün	30dk/15dk/ 1dk	%50, %60, %70, %80-90 VO _{2maks}	Yüksek şiddette egzersizle en fazla KB düşüşü
Braith (221)	Yaşlı NT	3 gün	40 dk	%70 ve %80-85 HRR	Her 2 şiddette de 8mmHg ↓
Hagberg (257)	Yaşlı HT	-	-	%50 ve %77 VO _{2maks}	Orta şiddette egzersizle daha fazla KB düşüşü
Matsusaki (268)	HT	3 gün	60 dk	%50 ve %75 VO _{2max}	Düşük şiddette egzersizle SKBda daha fazla düşüş.
Marceau (166)	HT	3 gün	İlk 2 hafta 30dk Sonraki 8 hafta 45 dk	%50 ve %75 VO _{2maks}	Her 2 şiddette de ort 24 saatlik KB'da 8mmHg ↓
Rogers (260)	HT	3 gün	-	%45 ve %75 VO _{2maks}	Düşük şiddette egzersizle istirahat KB'da daha fazla düşüş
Moreira (270)	HT	-	-	%20 ve %60 VO _{2maks}	Yüksek şiddette egzersizle daha fazla KB düşüşü istatistiksel fark yok

Ort = ortalama, HT = hipertansif, NT = normotansif, dk = dakika, km = kilometre, VO_{2maks} = maksimal oksijen tüketimi, HRR = kalp atım hızı rezervi, hf= hafta, SKB = sistolik kan basıncı, DKB = diyastolik kan basıncı

8. Egzersizle tek başına kan basıncı azaltılabilir mi?

Egzersize bağlı kilo kaybı ile kan basıncı düşüşünün ilişkisi merak uyandıran bir konudur (152). Bazı klinik çalışmalarda (110, 111, 274), fiziksel aktivitenin hem hipertansif hem de normotansif bireylerde kan basıncını kilo kaybından bağımsız olarak düşürdüğü gözlemlenmiştir. Whelton ve ark.'ları (195) aşırı kilolu, normal kilolu ve kilo kaybeden-kaybetmeyen bireyler arasında egzersizle KB düşüşü açısından anlamlı farklılıklar saptayamamış ve egzersizle kilo kaybı olmayan bireylerde dahi anlamlı KB düşüşü olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca aerobik egzersizle, ortalama KB düşüşünün kilo kaybından bağımsız olduğunu vurgulamışlardır. Aşırı vücut yağının (275) özellikle üst vücut bölgesinde (61, 276-278) hipertansiyon görülme sıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında kilo vermek, kan basıncının düşürülmesi için etkin bir farmakolojik olmayan tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (98, 128). Ancak, yapılan 30 longitudinal çalışmanın sadece 4'ünde (%13) egzersiz dönemi sonrasında anlamlı kilo kaybı (ortalama 2.6 kg [1.4-4.6 kg arasında]) gösterilmiştir (152). Diğer çalışma gruplarında (166, 167, 219, 236, 240, 242, 245, 252-257, 259-266, 268) ise anlamlı kilo kaybı olmaksızın kan basıncı düşüşü gözlenmiştir. Egzersizlerle, hipertansif hastalarda vücut ağırlığı değişimi 61 çalışmada (152) araştırılmış ve sistolik ve de diyastolik kan basıncı ile kilo kaybı arasındaki korelasyon katsayısı sırası ile 0.11 ve 0.07 (p>0.05) olarak bulunmuştur.

Hipertansif hastalarda, egzersizin kilo kaybı ile kombine edildiği çalışmalarda, sırası ile SKB'da 7.4-12.5 mmHg ve DKB'da 5.6-7.9 mmHg düşüş gözlemlenmiştir (279, 280). Orta yaşlı ve yaşlı obez hipertansif erkek hastalarda yapılan 9 aylık bir çalışmada (281) sadece diyet kısıtlaması ile VO_{2maks}'da değişiklik olmaksızın yaklaşık 9 kg kilo kaybı; sadece dayanıklılık egzersizleri ile VO_{2maks}'da %18 artışla beraber yaklaşık 1 kg kilo kaybı ve diyet kısıtlaması ve egzersizin kombinasyonu ile VO_{2maks}'da

%16 artışla beraber yaklaşık 9 kg kilo kaybı saptanmıştır. Bu çalışmada, egzersiz ve diyet+egzersiz gruplarında sırası ile sistolik/diyastolik KB'da ortalama 12.9/8.7 ve 11/9 mmHg düşüş gözlenmiştir (281).

Egzersizle anlamlı kilo kaybı sağlanabilse de regresyon analizleri kan basıncı cevabı farklılıklarının kilo kaybı ile açıklanamayacağına işaret etmektedir (202). Kilo kaybına egzersiz eklenmesinin toplam kan basıncı düşüş miktarına ek etkisi tanımlanmış olsa da egzersiz ve diyetin etkileri kişisel düşüş açısından benzer bulunmuştur (282). Egzersiz ve kalori kısıtlaması ile kilo kaybının bağımsız ve kombine etkileri değerlendirildiğinde, her iki komponentin ek etki değil sinerjik etki yaptığı saptanmıştır (99, 282). Bu gözlemler, egzersizin kan basıncı düşürücü etkisinin kilo kaybından bağımsız olduğunu düşündürmektedir (152, 233).

9. Hipertansif kişilerde egzersize yanıt farklılıkları: Genetik ile ilişkisi

Hipertansiyonu olan bireylerin, egzersizle tedavileri ile yaklaşık % 75'inde KB düşüşü gözlemlenmektedir (152). Kan basıncı düşüşü değişkenliklerinin çeşitli sebepleri olabilir (128):

- *Cinsiyet*. Kadınlarda kan basıncı düşüşü erkeklerden daha fazla olabilir (152).
- *İrk*. Asya ve Pasifik Adaları'nda yaşayanlarda kan basıncı düşüşü Kafkasyalılardan daha fazladır (152).
- *Na:K oranı*. Yüksek Na:K oranı olan hipertansif hastaların kan basınçları, düşük Na:K oranı olanlardan daha fazla bulunmuştur (256).
- *Periferik vasküler direnç*. Düşük periferik vasküler direnci olan yetişkin bireylerde yüksek direnci olanlardan daha fazla kan basıncı düşüşü mevcuttur (256, 283).
- *Kan basıncı düzeyi*. Sınırdaki (borderline) hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı kontrolünde esansiyel hipertansiflerden daha başarılı olunabilir (126, 146). Yüksek kan basıncı olan hipertansiflerin kan basınçları sınırdaki ya da normal basınçları olan bireylerden daha fazla düşüş gösterebilir (155, 193).
- *İlaç kullanımı ve kullanılan ilacın içeriği*. Non-selektif β -bloker ilaç alan hipertansifler diğer ilaçları alan bireylerden daha iyi yanıt alınabilir (284).
- *Hastalığın patofizyolojisi* (128).
- *Genetik farklılıklar* (128).

Hipertansiyonda egzersize KB yanıtı farklılıklarında etnik kökenin rol oynadığı düşünülmektedir (152). KB'nın genetik temeli vardır, kalıtsallığın %25-65 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (285). Polimorfik gen varyasyonları ile kişisel hipertansiyon gelişimi riski ilişkisi araştırılmıştır (152). Hipertansiyonun rölatif riskinin olduğu polimorfik varyasyonların gen listesi: anjiotensinojen, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), α -adducin, epitelyal sodyum kanalları, glukagon reseptör, transforming growth faktör β_1 , tirozin hidroksilaz β_2 ve β_3 adrenerjik reseptör, apolipoprotein B, renin, G protein β_3 alt ünitesi, aldosteron sentaz, eNOS, iNOS, endotelin-1, kallikrein, anjiotensin II tip 1 reseptör ve glikokortikoid reseptör lokalizasyonları olarak açıklanmıştır (152). Bu konudaki ilk çalışmalarda (286), ACE genotipinin, artmış hipertansiyon gelişimi riski veya prevelansı ile ilişkili olduğu raporlanmış olmakla birlikte daha sonraki iki çalışmada (287, 288) ACE genotipinin KB'nı yaş, cinsiyet ve vücut boyutuna bağlı olarak etkileyebileceği savunulmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise hipertansif bireylerde dayanıklılık egzersizleri ile en fazla KB düşüşünün kardiyovasküler sistem ilişkili gen lokalizasyonu ile tanımlanabileceği gösterilmiştir (289). 9 aylık dayanıklılık egzersizi ile hem sistolik hem de diyastolik KB'ları ACE II veya ID genotipi olan yaşlı obez hipertansif erkeklerde, ACE DD genotipindeki yaşlı obez hipertansif erkeklerden anlamlı olarak daha fazla düştüğü tespit edilmiştir (289). Bu çalışmada aynı hasta grubu için apoE3 ve E4 genotipi olanlar, apoE2 genotipi olanlardan anlamlı olarak daha fazla sistolik ve diyastolik kKB düşüş eğilimine sahip oldukları da tespit edilmiştir (289). Benzer olarak, lipoprotein lipaz (LPL) *Hind* III+/+ veya +/- genotipi olan erkeklerin sistolik ve diyastolik KB'ları LPL *Hind* III-/- genotipi olanlardan daha fazla düşmüştür. Ayrıca egzersizle, LPL PvuII +/+ genotipli bireylerde hem sistolik ve hem de diyastolik kan basınçları LPL PvuII +/- ve -/- genotipli bireylerden daha düşük bulunmuştur (289). Bu

bulgular, hipertansif bireylerin egzersize yanıtının kardiyovasküler sistem ilişkili genetik polimorfizmden etkilenebileceği görüşünü desteklemektedir (152).

Orta yaşlı ve yaşlı hipertansif Afrikan-Amerikan kadınlarda 7 ardışık günde yapılan orta şiddetteki egzersizin insülin duyarlılığı ve ambulator KB'na etkisi araştırılmıştır (290). ACE II kadınlarda, 24 saatlik diyastolik ve ortalama KB, gündüz sistolik KB, gece sistolik/diyastolik KB ve ortalama KB düşüşe eğilimliken, aynı özellikteki ACE ID genotipi olan kadınlarda ambulator KB'da anlamlı fark gözlenmemiştir (290). Bir başka çalışmada, AGT TT genotipi olan erkeklerde tek bir akut dayanıklılık egzersizi sonrası 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama KB'ları AGT MT genotipi olanlarla karşılaştırıldığında 7-11 mmHg daha düşük bulunmuştur (154). Ayrıca, LPL HindIII+/- genotipi, LPL Pvull +/- ve -/- genotipi veya ACE II veya DD genotipi olanların 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama KB'larını bu lokalizasyondaki diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır (154).

Blanchard ve ark.'ları (291) evre 1 hipertansiyonu olan 47 erkek hastada VO_{2maks} 'ın %40 (hafif) ve %60'ı (orta) şiddetlerinde 30 dakikalık akut egzersize KB cevabı ile RAAS (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi) polimorfizm ilişkisini incelemiştir. HT riski taşıdığı düşünülen genlerin alellerine bakılmış (ACE-D, AT1R-C,Int2-C) ve denekler buna göre 0-2 risk alel ve ≥ 3 risk alel olarak ayrılmıştır. Hafif (%40 VO_{2maks}) şiddetteki egzersizden 14 saat sonra ≥ 3 kombine varyant RAAS alel olanlar 0-2 RAAS varyant aleli olanlarla karşılaştırıldığında sistolik KB'da 5 mmHg, diyastolik KB'da 4 mmHg daha fazla düşüş tespit edilmiştir. Orta (%60 VO_{2maks}) şiddetteki egzersizden 14 saat sonra RAAS varyant/risk alel grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KB yanıtlarında farklılık saptanmamıştır.

Başka bir çalışmada, Pescatello ve ark.'ları (292) α -adducin Gly460Trp polimorfizminin VO_{2maks} 'ın %40 (düşük) ve 60 (orta) şiddetlerinde 30 dakikalık akut bisiklet egzersizlerine 9. saatteki KB yanıtı ile ilişkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar sistolik KB'da, α -adducin Gly460Gly homozigotlarda orta şiddette egzersizden sonra 5 mmHg düşüş, α -adducin Gly460Trp heterozigotlarda düşük şiddette egzersizden sonra 8 mmHg düşüş tespit etmişlerdir. Düşük şiddette egzersizden sonra sistolik KB düşüşü α -adducin Gly460Trp (8mmHg) ve α -adducin Gly460Gly (1mmHg) genotipleri arasında farklılık göstermiştir. Bu çalışmada, α -adducin Gly460Trp genotipine sahip bireylerin, antihipertansif tedavide düşük şiddette egzersize yanıt veren bireyler olduğu görüşü savunulmuştur. Bu sonuçlar, hipertansif hastalarda tek bir egzersiz uygulaması sonrası kan basıncında oluşacak düşüşün kişisel kardiyovasküler sistem lokalizasyonlu genotipten etkilenebileceği görüşünü destekler niteliktedir (152). Genetik bilgilerle hipertansiyonun ilişkisi konusunda edinecek ileri bilgilerin, gelecekte antihipertansif tedavinin kişiselleşmesi ve etkinliğinin artırılması konusunda faydalı olacağı düşünülmektedir (292).

10. Egzersizin kan basıncını düşürmedeki etki mekanizması

Egzersiz ilişkili kan basıncında gözlemlenen düşüşün altında yatan mekanizmalar konusunda fikir birliği olmamakla birlikte egzersizle kan basıncı düşüşünün, kilo kaybı ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerden bağımsız olduğu kabul edilmektedir (88). Egzersizi takiben kan basıncındaki düşüşünün olası nedenleri arasında; periferik direnç, sempatik sinir aktivitesi, plazma norepinefrin düzeyi ve kalp debisindeki düşüş düşünülmektedir (109, 293).

Ortalama arteriyel basınç, kalp debisi ve total periferik dirençle tanımlanır (3). Dolayısı ile dayanıklılık egzersizi sonrası arteriyel basıncındaki düşüş, bu iki değişkenden birinde veya ikisinde olan düşüşle ilişkilidir. Uzun dönem egzersize katılmak istirahat kalp debisinde düşüşe neden olmakla birlikte istirahat KB'nı düşüren birincil mekanizma total periferik dirençteki düşüş gibi görünmektedir. Damar çapındaki küçük değişiklikler dahi vasküler direnci önemli şekilde etkiler. Egzersiz sonrası vasküler direncin azalması, nörohormonal ve yapısal adaptasyonlar ve/veya vazodilatör uyarıya vasküler cevap değişikliklerine bağlıdır. Daha az sempatik nöral etkiyle periferik damarlardaki vazokonstriksiyon azalması ve lokal vazodilatör etkinin artışı (nitrik oksit) periferik direnç ve KB'nı düşüren nöral ve lokal değişikliklere örnektir. Damarsal yapılarıdaki gevşeme ve lümen çapındaki artış, egzersizde periferik direncin azalmasındaki önemli yapısal adaptasyonlardır.

Sistemik vasküler direnci kontrol eden önemli bir vasküler düzenleme mekanizması endotelial sistemdir (294). Bazı çalışmalarda (295-297) endotelial disfonksiyonun hipertansiyonun bir

karakteristiği olduğu gösterilmiştir. Brakiyal arterde akım-ilişkili dilatasyondaki bozulma, endotelial disfonksiyon indeksidir ve hipertansif hastalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (298). Aerobik egzersizin, sağlıklı orta yaşlı kadın ve erkeklerde (299) ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde (300, 301) akım-ilişkili dilatasyonu geliştirdiği raporlanmıştır. Hipertansif hastalarda, aerobik egzersizin kan basıncını düşürücü etkisinin endotelial fonksiyonun gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (222).

Egzersiz sırasında iskelet kasında dolaşım artmakta, kronik egzersiz ile ise iskelet kasında vaskülarizasyonunda artış meydana gelmektedir (302). Egzersize sekonder olarak serbest radikal salınımı değişiklikleri, hem periferik direnç hem de vasküler yapıdaki değişiklikleri etkileyerek hipotansif cevaba katkıda bulunuyor olabilir (302). Aşırı serbest radikal salınımının anjiogenezi inhibe edip, vasküler dilatasyon kapasitesini azalttığı bulunmuştur (302). Egzersizin, damarsal yapılarda antioksidan yolları kalp kasına benzer şekilde arttırabileceği düşünülmektedir (302).

Egzersize ikincil olarak, kan akımı ve makaslama stresi artışı meydana gelmektedir ve bunun periferik direnci iyileştirdiği (geliştirdiği) tahmin edilmektedir (99). Kan akımı, makaslama stresi ve artmış nitrik oksit salınımı arasında pozitif ilişkiler vardır (17). Egzersizde kan akımı artışı sonucunda vasküler makaslama stresinde meydana gelen artış, asetilkolin-ilişkili nitrik oksit salınımını artmaktadır (17). Bu ilişkiler endotele bağlı vazodilatasyona yol açmaktadır (222). 10 hipertansif hastada 12 haftalık aerobik egzersiz sonrası (5-7 gün/hafta, 30 dakikalık yürüyüş) asetilkolin infüzyonu yanıtı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış bulunmuştur (222). Bu bulgular, hem normotansiflerde hem de hipertansif bireylerde uzun dönem fiziksel aktivitelere katılmanın, nitrik oksit salınımının artışıyla gelişen endotel-ilişkili vazodilatasyonu geliştirdiği görüşünü destekler niteliktedir.

Japon araştırmacılar (265, 303), düzenli egzersizin hipotansif etkisinin renal kallikrein-kinin, dopamin ve prostoglandin sistemlerinin aktivasyonuna bağlı volüm deplesyonu sebebiyle olduğunu savunmaktadırlar. Diğer yandan, araştırmacılar (304, 305) öncelikli etki sebebinin endotel aracılıklı vazodilatasyondaki iyileşme ve büyük damarlarda sistemik arteriyel kompiyansın artımı (306, 307) olduğunu savunsa da, egzersizle arteriyel kompiyans artımı her zaman gözlenmeyebilir (308). Arteriyel kompiyansın artımı, arteriyel baroreseptörlere gelen girdileri değiştirir (309). Bu da, renal yatakta sempatik akım azaltarak (310), kan hacmi ve kan basıncında artışın dengelenmesini sağlar. Kouame ve ark.'ları (311), VO_{2max} 'ın %70'i ve %50'si şiddetindeki egzersizin iskelet kası vasküler direnci ve kardiyopulmoner barorefleks kontrolün azalmasına etkisini araştırmış ve yüksek şiddetteki egzersizin hipotansif etkisinin daha az olduğunu saptamışlardır.

Egzersizin hipotansif etkisinin asıl sebebinin sempatik şarjın azalması ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (99). Sempatik sinir aktivitesi ve norepinefrin salınımı, vazokonstriksiyon ve vasküler direnç artışına sebep olmaktadır. Bu yüzden sempatik uyarı azalımı ve norepinefrin salınımının azalması ile vazokonstriksiyon azalırken KB düşmektedir (3). Bu azalımın, düzenli egzersiz yapanlarda, egzersiz sırasında taşikardinin azalması ve istirahat bradikardisinden de sorumlu olduğu iddia edilmiştir (302). Sempatik aktivite ayarlaması ile ilgili bir başka delil de, plazma norepinefrin düzeylerinde düşüş ve s-taurin artışıdır (sempatolitik ve diüretik yollarda kan basıncı düşürücü olarak bilinir) (312). Egzersiz sonrası plazma norepinefrin düzeyinde düşüş ve sempatik aktivitede azalımı ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (240, 255, 310, 313). Meredith ve ark.'ları (310) dayanıklılık egzersizlerinin plazmada norepinefrinin yayılımını azaltarak sempatik sinir aktivitesini azalttığı görüşünü savunmuşlardır. Bir başka çalışmada, Brown ve ark.'ları (314), ılımlı hipertansif hastalarda egzersizle KB düşüşün, norepinefrin salınım hızının azalımı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde (202), egzersizin kan basıncına etkisi, kardiyovasküler risk faktörleri ve kan basıncını düzenleyen mekanizmalar araştırılmıştır (202). Bu analize 17 çalışma grubunda hemodinamik ölçümler değerlendirilmiştir. Kalp debisinde değişiklik olmaksızın, sistemik vasküler dirençte %7.1 düşüş, ortalama KB'da ise %4.3 azalma tespit edilmiştir. Bu da, aerobik dayanıklılık egzersizlerinin istirahat hemodinamikleri üzerinde etkili olduğunu ifade eden çalışma (202, 315) sonuçlarını desteklemektedir. Egzersiz dönemi sonrasında, egzersiz ilişkili kan basıncı ve sistemik vasküler direnç düşüşü ile birlikte gelişen otonomik sinir sistemi aktivitesi azalımı, plazma renin aktivitesi ve plazma noradrenalin seviyesindeki düşüş ile kanıtlanmaktadır (202). Dayanıklılık egzersizlerinin hipotansif etkisinde sempatik sinir sisteminin rolü, sempatik

aktivitenin düşük olduğu uyku döneminde kan basıncına etkisinin azlığı ile uyumludur (202). Bu bulgular da kronik egzersizin kan basıncı düşürücü mekanizmasında nöral yolların rolünü ön plana çıkarmaktadır.

11. Hipertansiyon tedavisinde direnç egzersizlerinin yeri

Progresif direnç egzersizleri (ağırlık çalışması vb.), çoğu egzersiz reçetesi önerisinde yer almamaktadır (99). Direnç egzersizlerine hemodinamik yanıtlar, dinamik ve izometrik (statik) kasılmalarla gelişen cevaplarla benzerdir (316). Düşük yüklerle yapılan direnç egzersizlerinde kalp hızı, sistolik KB, sistolik hacim ve kalp debisi artar, yüksek yüklerle yapıldığında ise diyastolik KB'da da artış gerçekleşir (317). Direnç egzersizleri tükeninceye kadar yapılması durumunda son tekrarlar da çok fazla KB ve kalp atım hızı artışı saptanmıştır ki bu durum, bu tip egzersizleri hipertansif hastalarda kontrendike hale getirir (318). KB yanıtını etkileyen faktörlerden bir diğeri ise egzersize katılan kas kitlesi miktarıdır ki ne kadar fazla ise bu yanıtlar o kadar fazla oluşur (319). Vücut geliştirme sporu ile uğraşanlarda, maksimalin %80-100'ünde yapılan yüklenmeler sırasında çok fazla KB artışı (yaklaşık 320/250 mmHg) gözlemlenir (39). Direnç egzersizlerinin vasküler distansiyona olan etkileri (yaşa bağlı arteriyel katılık ve arteriyel kompliance etkisi) araştırılmış olmakla birlikte bu konu da net bir görüş birliği sağlanamamıştır (316). Kesitsel çalışmalar da (320-321), direnç egzersizleri yapan bireylerde aynı yaş grubundaki sedanter bireylerden daha düşük arteriyel compliance tespit edilmiştir. Cortez ve ark.'ları (322) genç kadınlarda 11 haftalık yüksek şiddette direnç egzersizleri ile santral arteriyel sertlikte (karotid arter sistolik indeksi ve aortik nabız dalga hacminde) artış gözlemlenmiştir. Miyachi ve ark.'ları (323) 4 aylık yüksek şiddette (maksimum yükün %80'i) direnç egzersiz dönemi sonrasında arteriyel compliance düşüş ve arteriyel sertlikte artışın yanı sıra karotid compliance değişiklikleri ile kitle indeksi arasında anlamlı ilişki ve sol ventrikül hipertrofisi gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada (324) ise genç erkeklerde 3 aylık düşük şiddette egzersiz sonrası arteriyel sertlik ve kalp boyutlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. 4 aylık orta şiddette (%50 maksimum yükte) direnç egzersizleri ile arteriyel compliance düşüş ve arteriyel sertlik indeksi artış saptanmış, ancak antrenmansız geçen 4 ay sonrasında bu değişikliklerin kaybolduğu da tespit edilmiştir (325). Bu sonuçlar, direnç egzersizleri ile arterlerin yapısal komponentinde (elastin ve kollojen) meydana gelen değişikliklerin kalıcı veya uzun süreli olmadığı hipotezini desteklemektedir (316). Direnç egzersizlerinin sağlıklı genç erkeklerde 3 aylık direnç egzersizleri sonrası brakiyal arter çap artışı ile arteriyel yeniden yapılanma ve istirahat kan akımında artış gözlemlenirken, brakiyal endotelial fonksiyon değişikliği saptanmamıştır (324). Bu sonuçlar araştırmacılar tarafından, normal vasküler fonksiyonları olan bireylerde 3 aylık egzersizin yeterli adaptasyon ortaya çıkarmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Direnç egzersizlerinin asıl ve klasik kazanımları kas-iskelet fonksiyonlarında meydana getirdikleri gelişimlerdir (316, 318, 326). Başka bir faydalı etkisi ise kardiyovasküler risk profilindeki düzelmedir (326, 327). 65-73 yaş aralığındaki kadın ve erkek hipertansif hastalarda, yüksek yük/direnç ve yüksek hacimdeki direnç egzersizlerinin kan basıncını, egzersizden 48 saat sonrasına kadar düşürdüğü gösterilmiştir (sistolik KB için direnç egzersizlerinden 48 ve 72 saat sonra, diyastolik KB için direnç egzersizlerinden 24 saat sonra) (328). Cinsiyete göre analiz yapıldığında ise erkeklerde anlamlı KB düşüşü gözlenirken kadınlarda direnç egzersizlerinin anlamlı düşüş meydana getirmediği rapor edilmiştir (328). Smutok ve ark.'ları (329) 20 haftalık direnç egzersiz, aerobik egzersiz ve egzersiz yapmayan grupların hiçbirinde anlamlı istirahat KB değişikliği gözlemlenmezken, Blumenthal ve ark.'ları (259) 4 aylık egzersiz dönemi sonrası direnç egzersiz ve aerobik egzersiz gruplarında istirahat sistolik ve diyastolik KB'larında sırası ile 7-9 mmHg ve 5-6 mmHg düşüş saptamışlardır. Ancak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. İstirahat diyastolik KB'ları 80-90 mmHg olan yetişkinlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda statik (izometrik) egzersizin istirahat sistolik ve diyastolik KB'larına etkileri araştırılmıştır (330). 8 hafta, haftada 3 kere yapılan, 4 tekrarlı 2 dakikalık statik elle kavrama egzersizleri (kasılmalar arasında 3'er dakikalık istirahatler verilerek maksimum eforun %30'unda) ile istirahat sistolik KB'nın yaklaşık 13 mmHg, diyastolik KB'nın ise yaklaşık 15 mmHg düştüğü belirtilmiştir (330). Aynı yazarların yaptığı çalışmanın devamında, maksimalin %50'sinde, 5 hafta, haftada 5 gün, 1'er dakikalık dinlenmelerle yapıldığı 45 saniyelik el kavrama programını takiben istirahat sistolik ve diyastolik KB'larında sırası ile 10 ve 9 mmHg

düşüşler tespit edilmiştir (330). Taylor ve ark.'ları (331), ortalama yaşları 69 olan 9 hipertansif hastada (5 erkek, 4 kadın) direnç egzersizleri (10 haftalık, haftada 3 kere, 4 tekrar, 2 dakikalık maksimalin %30'unda statik elle kavrama egzersizleri) ile istirahat sistolik/diyastolik KB'da 19/7 mmHg düşüş saptanmıştır. Direnç egzersizleri ile istirahat KB'da anlamlı düşüşler gösterilse de egzersizden kısa bir süre sonra KB değerleri egzersiz öncesine dönmektedir (331).

Randomizasyonun yapılmadığı 2 çalışmada (332, 333) normotansif ve hipertansif bireylerde direnç egzersizlerinin KB'nı düşürücü etkisi araştırılmıştır. Kiveloff ve ark.'ları (332) hipertansif hastalarda 5-8 haftalık statik egzersiz programı (haftada 5 kez, tüm büyük kas gruplarına 3'er tekrarlı 6 saniyelik kasılmalar) ile istirahat sistolik ve diyastolik KB'larında sırası ile 16-43 mmHg ve 2-24 mmHg'lık düşüşler gözlemlerken, normotansif bireylerde anlamlı kan basıncı değişimi saptanmamışlardır. Ray ve ark.'ları ise (333) normotansif bireylerde maksimalin %30'unda, 5 hafta süresince haftada 4 gün, 3 dakikalık 4 tekrarlı statik el kavrama egzersizleri ile sistolik KB'ında değişim gözlemezken, diyastolik KB'da yaklaşık 5 mmHg düşüş saptamışlardır.

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde (320 kadın ve erkek katılımcı, 182'si egzersiz, 138'i kontrol grubu), progresif direnç egzersizlerinin (ortalama yaş 47 yıl, ortalama çalışma süresi 14 hafta, ortalama egzersiz sıklığı 3 gün/hafta, ortalama egzersiz şiddeti 1RM'nin %35'i), hem sistolik hem de diyastolik KB'nı etkin şekilde düşürdüğü (2-4/3-4 mmHg) tespit edilmiştir (196). Araştırmacılar (196) yüksek kan basıncını düşürmek için direnç egzersizlerinin kardiyorespiratuar egzersizler kadar etkin olduğu görüşünü savunsa da daha sonraki çalışmaların bulguları bu düşünceyi desteklememiştir (128). Egzersizi takiben direnç egzersiz grubundaki hipertansif hastalarda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değişimi sırası ile -2.1/-3.5 mmHg iken, kontrol grubunda da benzer değerler (-2.1/-2.3 mmHg) tespit edilmiştir (196). Wallace (128) direnç egzersizlerinin meydana getirdiği değişiklikler kontrol grubu ile aynı olması direnç egzersizlerinin hipertansif yetişkinlerde kan basıncı üzerine olan etkisini şüpheli hale getirdiğini ifade etmekte dolayısı ile direnç egzersiz programlarının, kan basıncını tek başına etkin şekilde düşüremediğini savunmaktadır. Sistolik ve diyastolik KB'da direnç egzersizleri ile elde edilen istirahat KB düşüşü sırası ile % 2 ve 4'tür (196). Bu düşüş miktarı klinik olarak çok önemli rakamlar değilmiş gibi görülse de sistolik KB'daki 3 mmHg kadarlık bir düşüşün bile koroner kalp hastalıklarını, inmeleri ve tüm mortalite sebeplerini sırası ile %5-9, %8-14 ve 4 oranında düşürdüğü saptanmıştır (195, 334). Tipton (126) ve Fagard (193) çalışmalarında, sadece direnç egzersizlerinin kan basıncını düşürücü etkisini, direnç-kardiyorespiratuar dayanıklılık egzersizlerinin kombine edildiğinde de göstermişlerdir.

Randomize kontrollü çalışmaların (9 çalışma, 12 çalışma grubu, 3 hipertansif, 9 normotansif) meta-analizinde orta şiddette direnç egzersizlerinin (ortalama yaş 69 yıl, ortalama çalışma süresi 16 hafta, ortalama egzersiz sıklığı 3gün/hafta, ortalama egzersiz şiddeti 1RM'nin %60'ı, ortalama set sayısı 1.8, 10 farklı egzersiz) sistolik KB'nı 3.2 mmHg ($p=0.10$) ve diyastolik KB'nı 3.5 mmHg ($p<0.01$) düşürdüğü tespit edilmiştir (335). Bir başka meta-analizde ise dinamik direnç egzersizleri sonrasında hem normotansif hem de hipertansiflerde kilo ve istirahat kalp atım hızı değişimi olmaksızın ortalama sistolik KB'nda %3, diyastolik KB'nda %4 düşüş gösterilmiştir (115).

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde (9 çalışma), 12 çalışma grubu ve 341 katılımcıda direnç egzersizlerinin (ortalama yaş 69 yıl, ortalama çalışma süresi 14 hafta, ortalama egzersiz sıklığı 2gün/hafta, ortalama egzersiz şiddeti 1RM'nin %70'i) KB'na etkisi incelenmiştir (202). Egzersizler sonrasında, diyastolik KB'da anlamlı değişiklik (-3.5 mmHg) saptanırken, sistolik KB'da ise istatistiksel anlamlı değişim (-3.2 mmHg) gözlemlenememiştir (202).

2000'li yılların başında direnç egzersiz programları, hipertansif hastalarda kalbe aşırı basınç yükü oluşturduğu düşünülerek kontraendike olarak değerlendirilmiştir (128). Ancak, Kelley (196) ve diğer araştırmacılar (126, 193, 336) tarafından yapılan önemli çalışmalarda, direnç egzersizlerinin yüksek kan basıncını ya da kardiyak olayları tetiklemediği gösterilmiştir. Direnç egzersizleri her ne kadar yüksek kan basıncını düşürmek için seçilecek ilk egzersiz modeli olmamakla birlikte günlük yaşam aktiviteleri için gerekli kas gelişimi sağlamasından dolayı hipertansiyonun egzersizle tedavisinden yer almalıdır. Direnç egzersizlerinin hipertansiyon tedavisinde güvenli bir şekilde reçete edilmesi için kas kuvvetinden ziyade kas dayanıklılığını artırmaya dönük programlar oluşturulmalı ve özellikle hipertansiflerde egzersiz sırasında diyastolik kan basıncı monitörize edilmelidir (128). Direnç egzersizlerine diyastolik kan basıncı yanıtı, yapılan harekette ne kadar statik yüklenme olduğu ile ilişkilidir (128). Dolayısı ile birçok programda direnç egzersizini sonlandırma ölçütü olarak diyastolik

kan basıncı değerleri temel alınır. Diyastolik kan basıncının istirahat değerlerinden 20 mmHg'den fazla artış olması veya 120 mmHg'nin üzerine çıkması egzersizi sonlandırma ölçütüdür (337).

Direnç egzersiz programına başlarken diyastolik kan basıncı ölçülür, diyastolik kan basıncı değerleri kılavuz değerlerinde önerilenlerle uyumlu ise programa devam edilir. Eğer değerler yüksekse, program revize edilmeli, kullanılan direnç ve tekrar sayıları azaltılmalı, antrenman hacmini korumak için gerekirse yük azaltılıp tekrar sayısı artırılabilir. Tekrarların/yükün yeniden düzenlenmesi sonrası monitörizasyon devam ettirilmelidir. Diyastolik kan basıncı değerleri istenilen düzeylere geldiyse, yeni egzersiz programı ile devam edilmelidir. Eğer, tekrarların/yükün düzenlenmesi ile diyastolik kan basıncı yeterince düşürülemiyorsa, üst ekstremité direnç egzersizlerinin sayısının düşürülmesi ve/veya alt ekstremité direnç egzersizlerinin sayısının artırılması da denenebilir. Üst/alt ekstremité direnç egzersizlerinin düzenlenmesi sonrası monitörizasyona devam edilmelidir. Diyastolik kan basıncı cevapları istenilen değerlerdeyse bu programla devam edilmelidir. Diyastolik basınç bu düzenlemeye rağmen artmışsa, direnç egzersizleri bu hasta için kontrendike olarak kabul edilmelidir.

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (109), direnç egzersizlerinin döngülü/istasyon (*circuit*) şeklinde yapılmasını önermektedir. Kelley ve ark.'ları (196) direnç egzersizlerinin kan basıncı düşürücü etkisinin istasyon egzersiz modeli ile geleneksel kuvvet egzersiz modelinden daha fazla olduğunu saptamışlardır. İstasyon egzersiz modeli, daha hafif yük ve daha fazla tekrar ile karakterize iken geleneksel ağırlık çalışma modeli daha fazla yük ve daha az tekrar sayısı ile karakterizedir. Ayrıca, izometrik (statik) nitelikteki çalışmalarda fazla kiloda ağırlık kaldırma KB'nı arttırabileceğinden dolayı kaçınılması gerekir (35, 338).

Direnç egzersizleri ve kardiyorespiratuar egzersizlere hemodinamik yanıt farklılıkları, kardiyorespiratuar egzersizlerin neden daha fazla kan basıncı düşüşü sağladığını açıklar (128). Kardiyorespiratuar egzersizler kalbe hacim yüklemesi yaparken, direnç egzersizleri kalpte basınç yüklemesine neden olur (128). Kardiyorespiratuar egzersizde anormal kan basıncı yanıtı, harcanan eforla orantılı olarak sistolik basınçta artmaya, diyastolik basınçta çok az değişiklik ya da hiç değişiklik olmamasına neden olurken, direnç egzersizlerinde kan basıncı cevabı kas kitlesi ve eforla orantılı olarak hem sistolik hem de diyastolik basınçta artışa neden olur.

Özet olarak, kardiyovasküler egzersizler hipertansiyon tedavisinde öncelikli tercih edilmesi gereken egzersiz modeli olmalıdır. Direnç egzersizleri ise kas dayanıklılığını artırmak amacı ile düşük yük ve tekrar sayıları ile reçete edilmelidir. Güvenli kan basıncı cevabı sağlanması için direnç egzersizleri öncesi ve sırasında verilen programın uygunluğu monitörizasyon ile teyit edilmelidir.

Tablo 6. Direnç egzersizlerinin kan basıncına etkileri ile ilgili çalışmalar ve bulguları.

Çalışma	Egzersiz süresi	Egzersiz sıklığı	Egzersiz Modeli	Bulgular
Taylor (331)	10 hafta	3 gün/hf	4 tekrar, 2 dk Maximalin %30'u	Sistolik/Diastolik KB = 19/7 mmHg↓
Kiveloff (332)	5-8 hafta	5 gün/hf	3 tekrar, 6 sn'lik kasılmalar	S/DKB = 16-43/2-24 mmHg↓
Wiley (330)	8 hafta	3 gün/hf	4 tekrar, 2 dk Maksimalin %30'u	S/DKB = 13/5 mmHg↓
Wiley (330)	5 hafta	5 gün/hf	45 sn'lik kasılmalar Maksimalin %50'si	S/DKB = 10/9 mmHg↓
Ray (333)	5 hafta	4 gün/hf	4 tekrar, 3 dk	SKBde değişiklik yok, DKB 5 mmHg ↓
Kelley (337)	14 hafta	3 gün/hf	1 RM'in %35'i	S/DKB = 2-4/3-4 mmHg↓
Cornelissen (335)	16 hafta	3 gün/hf	1 RM'in %60'ı	S/DKB = 3.2/3.5mmHg↓
Fagard (202)	14 hafta	2 gün/hf	1 RM'in %70'i	S/DKB = 3.2/3.5mmHg↓
Melo (185)	1 sefer	-	3set, 20 tekrar 1 RM'in %40'ı	İlk 120 dkda ort. S/DKB = 12/6 mmHg↓
Queiroz (186)	1 sefer	-	3 set, yapabildiği kadar tekrar 1 RM'in %50'si	D/ort KB= 3.6/3.4mmHg↓
Mota (190)	1 sefer	-	20 dk, 20 tekrar 1 RM'in %40'ı	En fazla SKB düşüşü 45.dk (12.6 mmHg) En fazla DKB düşüşü 30.dk (9.0 mmHg)

Ort = ortalama, dk = dakika, hf = hafta, S = sistolik, D = diastolik, KB = kan basıncı, 1 RM = tek seferde kaldırılabilen maksimal yük

12. Egzersiz ile ilaç miktarı azaltılabilir mi?

Dinamik egzersiz orta ve yüksek hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncını düzenler ve ilaç ihtiyacını azaltır (233). Randomize bir çalışmada sistolik KB >180 mmHg, diyastolik KB >110 mmHg HT olan zenci Amerikanlarda 16 haftalık egzersizin sadece kan basıncını düşürmekle kalmayıp, sol ventrikül kitle indeksini de düşürdüğü gözlemlenmiştir (339). Bu çalışmada, egzersizin 16. ve 32. haftaları arasında antihipertansif ilaç kullanımının azaldığı, kalsiyum kanal blokeri, diüretik ve ACE inhibitörü ilaçların kullanım dozlarında ise önemli düşüşler görülmüştür (339). Bu durum, egzersizin çoğu antihipertansif ilaca KB düzenlenmesinde katkı sağladığını düşündürmektedir.

Fiziksel aktivite artışı ile hipertansiyon kontrolü, ilaç miktarında net azalma meydana getirir (88). Ciddi HT'ü olan hastalarda, egzersizin kan basıncını düşürme ve ilaç gereksinimini düşürmekteki bu etkinliği oldukça önemlidir (88). İlaç gereksiniminin azalması hastalığın maliyetini düşürdüğü gibi farmakolojik tedavinin olası yan etki riskini de azaltır. Egzersizlere katılım diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine de olumlu katkıda bulunmakta (99), hastaların hayat kalitelerini de geliştirmektedir.

JNC VII (5) raporuna göre, antihipertansif tedavinin asıl hedefi, kardiyovasküler ve renal mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Hipertansif hastalarda yaşam stili değişiklikleri ilk tedavi stratejisidir ve eğer egzersizlerle hedeflenen KB değerlerine ulaşılamazsa farmakolojik tedaviye başlanmalıdır (118).

13. Egzersiz ile kardiyovasküler risk ne kadar azaltılabilir?

Kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için sistolik ve diyastolik KB'larının 140/90 mmHg'nın altında olması amaçlanır (118). Hipertansiyona iskemik kalp hastalığı eşlik ediyorsa sistolik ve diyastolik KB'ları 130/80 mmHg'nın altında, diyabet ya da proteinürlü kronik renal yetmezlik eşlik ediyorsa sistolik ve diyastolik KB'ları 120/80 mmHg'nın altında olmalıdır (9). Fiziksel aktiviteye katılımın kardiyovasküler sistem hastalıklarına karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir (234, 340). Deneyisel çalışmalarda, hipertansif hastalarda egzersizin istirahat kan basıncını düşürerek koroner kalp hastalığı risk faktörlerini pozitif yönde düzelttiği gösterilmiştir (18, 234, 340, 341.). Hipertansif hastalarda sağlanabilecek sistolik KB'ı düşüşünün, inme ve koroner kalp hastalıkları sebepli mortaliteyi azaltacağı savunulmaktadır (341). Diyastolik KB'da 7.5 mmHg'lık düşüşün; inme ve koroner kalp hastalıklarında antihipertansif ilaç ihtiyacını sırasıyla %46 ve %29 düşürdüğü saptanmıştır (4), 5 mmHg'lık istirahat diyastolik KB düşüşü ile inme ve koroner kalp hastalıkları insidansı sırası ile %34 ve 21 azalmıştır (4). Hipertansif hastalardaki egzersiz çalışmalarında, sistolik KB'da ortalama 10 mmHg ve diyastolik KB'da ortalama 7.5 mmHg'lık düşüşün benzer faydalı etkileri gözlemlenmiştir (88).

Sistolik KB'daki 3 mmHg kadarlık bir düşüşün bile koroner kalp hastalıklarını, inmeleri ve tüm mortalite sebeplerini sırası ile %5-9, %8-14 ve %4 oranında düşürdüğü saptanmıştır (195, 334). Bir başka çalışmada (5), sistolik KB'da 2 mmHg ve 5 mmHg'lık düşüşle, sırası ile inme kaynaklı mortalitede %6 ve 14, koroner kalp hastalığı prevelansında %4 ve 9 azalma gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada ise, yaşa bağlı olarak, kan basıncının 140 mmHg'nın altındaki değerlerde kalmasının sağlanması ile inmenin %28-44 ve kalp hastalıklarının %20-35 oranında azaldığı raporlanmıştır, bu değerler yaklaşık olarak yılda 21400 inme ve 41400 iskemik kalp hastalığı kaynaklı ölümün önlenileceği ifade edilmiştir (342). 65 yaşındaki hipertansif hastalarda sistolik KB'da 10 mmHg ve diyastolik KB'da 5 mmHg'lık düşüşün inme riskini %35, iskemik kalp hastalığı riskini 25 düşürdüğü saptanmıştır (4, 343, 344).

Diğer bir çalışmada ise (345) 4.5 MET'in (1 MET = 3.5 ml/dk/kg O₂ tüketimine denk gelen egzersiz şiddeti) üzerindeki fiziksel aktivitenin hipertansiyon insidans ve tüm ölüm sebeplerini anlamlı şekilde düşüreceği tespit edilmiştir (345). Egzersiz kapasitedeki her 1 MET'lik artış ile kardiyovasküler ve diğer ölüm sebeplerinde sırası ile %8 ve %17 azalma elde edilebileceği ifade edilmiştir (346-349).

Vatten ve ark.'ları (350) 61105 hipertansif hastada (30597 kadın, 30508 erkek) yüksek kan basıncı ile kardiyovasküler mortalite riski arasındaki ilişkiyi 16 yıl süren takiplerinde incelemişlerdir. 16 yıl sonunda kardiyovasküler hastalığı ve diyabeti olmayan, hiç ilaç kullanmamış 1942 kadın ve

2824 erkek hasta kardiyovasküler sebeplerle ölmüştür (350). Bu çalışmada, sistolik KB'ı 140-159 mmHg olan erkeklerde rölatif kardiyovasküler ölüm riski yüksek seviyede fiziksel yapanlarda 1.21, hiç aktivite yapmayanlarda 1.73 ve sistolik KB'ı 140-159 mmHg olan kadınlarda rölatif kardiyovasküler ölüm riski yüksek seviyede fiziksel aktivite yapanlarda 1.47, hiç aktivite yapmayanlarda 1.93 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, sistolik KB'ı 160 mmHg'dan fazla olan erkeklerde rölatif kardiyovasküler ölüm riski yüksek seviyede fiziksel aktivite yapanlarda 1.82, hiç aktivite yapmayanlarda 2.24, sistolik KB'ı 160 mmHg'dan fazla olan kadınlarda rölatif kardiyovasküler ölüm riski yüksek seviyede fiziksel aktivite yapanlarda 1.77, hiç aktivite yapmayanlarda 2.41 olarak tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarında, hiç fiziksel aktivite yapmayan kadın ve erkeklerde kardiyovasküler ölüm riski düşük, orta ve yüksek seviyede fiziksel aktivite yapan grupların her birinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, hipertansif hastalarda düzenli ve şiddetli egzersizin, kardiyovasküler sağlığa yararlı etkileri olduğu hipotezini desteklemektedir (195, 257).

Taylor ve ark.'ları (351) 19 randomize kontrollü kardiyak rehabilitasyon çalışmasının meta-analizinde 2 yıllık takip sonucunda, egzersizle kardiyak mortalitenin %28 azaldığını saptamışlardır. Araştırmacılar kardiyovasküler mortalitenin sigaranın bırakılması ile %24, sistolik KB düşüşü ile %15 ve kolesterolün düşürülmesi ile %19.7 azaldığını gözlemlemişlerdir. Bir başka çalışmada (352) haftada 30 dakika ve üzerindeki direnç egzersizi ile fatal olmayan akut myokard infarktüsü ve/veya fatal kardiyovasküler hastalık riski yaklaşık %23 düşük bulunmuştur.

14. Hipertansif sporcu hangi aktivitelere katılabilir?

Hipertansiyonun ciddiyeti kan basıncı değerlerinin yanı sıra, diğer kardiyovasküler risk faktörleri (erkeklerde > 55 yaş, kadınlarda > 65 yaş, sigara tüketimi, dislipidemi, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü, abdominal obezite, CRP $\geq$ 1mg/dl), hedef organ hasarı ve kardiyovasküler ve renal komplikasyonlara bağlıdır (2) (Tablo 7). Risk faktörü olmayan normotansiflerle karşılaştırıldığında “düşük”, “orta”, “yüksek” ve “çok yüksek” hipertansiyonlularda 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski, Framingham kriterlerine göre sırası ile $\leq$ %15, %15-20, %20-30 ve $>$ %30; fatal kardiyovasküler hastalık riski ise *European SCORE* sistemine göre sırası ile $\leq$ %4, %4-5, %6-8 ve $>$ %8'dir (353). Bu risk sınıflaması tedavi stratejilerinde önemlidir, yüksek ve çok yüksek riskteki bireylerin tedavilerine antihipertansif ilaç kullanımı başlanmalı; düşük ve orta riskteki bireylerin tedavilerinde ise yaşam stili değişikliklerine rağmen hipertansif durumları devam ediyor ise antihipertansif ilaç eklenmelidir (2).

Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Kardiyoloji Koleji, hedef organ hasarı ya da eşlik eden kalp hastalığı yok ise ılımlı hipertansiyonu olan birinin dinamik ya da statik egzersizlere veya spora katılıma engel bir durum olmadığını belirtmiştir (354). Hipertansif hastalara egzersiz öncesi kontroller önerilmektedir (234, 342, 355). Bu kontrollerde kişisel ve aile anamnezi alınmalı, fizik muayene, kan basıncı takibi, laboratuvar testleri (hemogram, serum potasyum, kreatinin ve ürik asit, plazma glikoz, serum kolesterol ve trigliserid, idrar tetkikleri) ve EKG rutin olarak yapılmalıdır (2). Hipertansif sporcularda, EKG ve kan basıncının monitörize edildiği egzersiz testi ve EKO yapılmalıdır (356). Diğer önerilen testler ise karotid US, mikroalbuminüri, proteinüri, fundoskopisi ve CRP'dir (2).

Tablo 7. Egzersiz planlaması - risk belirleme yöntemi.

Diğer risk faktörleri ve hedef organ hasarı	Kan basıncı (mmHg)				
	Normal	Yüksek Normal	Evre 1 HT	Evre 2 HT	Evre 3 HT
	SKB 120-129 DKB 80-84	SKB 130-139 DKB 85-89	SKB 140-159 DKB 90-99	SKB 160-179 DKB 100-109	SKB $\geq$ 180 DKB $\geq$ 110
Risk faktörü yok	vasat risk	vasat risk	düşük risk	orta risk	yüksek risk
1-2 risk faktörü var	düşük risk	düşük risk	orta risk	orta risk	çok yüksek risk
$\geq$ 3 risk faktörü, hedef organ hasarı, diyabet	orta risk	yüksek risk	yüksek risk	yüksek risk	çok yüksek risk
Belirlenmiş KV veya renal hastalık	yüksek risk	çok yüksek risk	çok yüksek risk	çok yüksek risk	çok yüksek risk

Hipertansif hastaların şiddetli egzersiz ($VO_{2maks} > \%60$) uygulayacağı zaman EKG monitörizasyonu eşliğinde semptom limitli egzersiz testi yapılması önerilmektedir (3). Bu test dispne, göğüste rahatsızlık hissi ve çarpıntı gibi semptomları olan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda da endikedir (3). Asemptomatik ve risk faktörü mevcut olmayan kadın veya erkeklerde ve KB'ı $< 180/110$ mmHg olan hastalarda hafif ya da orta şiddette fiziksel aktivitede rutin değerlendirmeler haricinde daha fazla araştırma yapmaya ihtiyaç yoktur (3). Evre 3 hipertansiyonu (KB'ı $> 180/110$ mmHg) olan bireylere orta şiddette egzersiz (VO_{2maks} 'ın $< \%40-60$) için monitörizasyon ve egzersiz testi faydalı olacaktır. Hafif şiddetteki aktiviteler (VO_{2maks} 'ın $< \%40$) için bu hastalarda bu uygulamalara genellikle gerek duyulmaz (3). Ancak, egzersiz sonrası istirahat KB değerleri $180/110$ mmHg'nın üzerinde ise tekrar değerlendirme yararlı olacaktır (35). İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya inme gibi kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde egzersiz testi gerekmektedir ve şiddetli egzersiz (VO_{2maks} 'ın $> \%60$) denenecekse mutlaka donanımlı bir merkezde ve ilaçlar temin edilmiş şekilde olmalıdır. Egzersize başlamadan önce mutlaka diyabet, iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar yeterince kontrol edilmiş olmalıdır. Çoğu hastaya yürüyüş gibi orta şiddette egzersizle (VO_{2maks} 'ın $< \%40-60$) başlamak mantıklı bir yaklaşım olacaktır. İlmli HT'dan daha yüksek kan basıncı ve kontrol edilemeyen HT'u olan bireylerde, kan basıncını düşürmek için ilaçla tedaviye genellikle egzersiz programlarından önce başlanmalıdır (3, 109).

Tıbbi literatürde ve basında egzersizle ilişkili kardiyovasküler olaylar yer almakta ve zorlu fiziksel aktivitenin bazı bireylerde akut miyokard infarktüsü veya kardiyak arresti tetikleyebileceği ifade edilmektedir (357, 358). Genç yaşlarda egzersiz ilişkili ani ölümlerin asıl nedenleri hipertrofik kardiyomyopati, koroner arter anormallikleri ve ya aritmojenik sağ ventrikül displazisidir (359-361) ve patolojiler hipertansiyonla ilişkili görünmemektedir (2). Diğer yandan, 35 yaş civarında egzersiz ilişkili ani ölüm olgularının yaklaşık $\%75$ 'inde koroner kalp hastalığı saptanmıştır (362). Kan basıncı yüksekliğinin egzersiz ilişkili ani ölüm sebebi olup olmadığı kesin olarak bilinmese de, hipertansiyonun koroner arter hastalığı gelişimindeki major risk faktörlerinden olduğu kesinlik kazanmıştır (2).

Patofizyolojik kanıtlara göre egzersiz sırasında, miyokardial oksijen kullanımındaki artışa eş zamanlı olarak diyastol ve koroner perfüzyon süresinin kısalması kalpte subendokardial seviyede geçici oksijen yetmezliğine yol açabilir ve bu durum oldukça aritmojeniktir (363). Egzersizde kalp atım hızı ve sistolik KB'daki ani artış, hastalıklı arter segmentlerinde koroner arter spazmını indükleyebilir ya da epikardiyal koroner arterlerdeki bükülmeler, koroner damarlardaki trombotik oklüzyonlar ve zayıf atherosklerotik plaklarda yırtılmaya yol açabilir. Bu durum da akut miyokard enfarktüsünü tetikleyebilir (364, 365). Hemodinamik cevap ve miyokardial oksijen kullanımı ile direk ilişkili risk faktörleri; yaş, koroner arter hastalığı varlığı ve egzersiz şiddetidir (366). Egzersize aşırı kan basıncı yanıtı, iskemik kardiyak olayları provoke edebilir (363). Bu sebeple egzersiz reçeteleri hazırlanırken minimum risk ve maksimum fayda ana hedef olmalıdır (3).

Tablo 8'de yarışmalı sporlara katılımı ilgili öneriler özetlenmiştir. Aynı öneriler performans artımı için boş zaman aktivitelerinde yüksek şiddette egzersiz yapmak isteyen bireyler için de geçerlidir (2). Dinamik sportif aktiviteler tercih edilmelidir bunlara eklenecek düşük-orta şiddetteki direnç egzersizleri zararsızdır ve kan basıncı kontrolüne katkıda bulunur (335).

Tablo 8. Hipertansif sporcularda spora katılım için değerlendirme.

Risk Düzeyi	Değerlendirme	Uygunluk	Önerilen	Takip
Düşük	Anamnez, FM, EKG, Egzersiz Testi, EKO	KB kontrol altında ise	Tüm sporlar	Yıllık
Orta	Anamnez, FM, EKG, Egzersiz Testi, EKO	KB ve risk faktörleri kontrol altında ise	Yüksek statik-dinamik sporlar (boks, bisiklet, dekatlon, kürek, hız pateni)	Yıllık
Yüksek	Anamnez, FM, EKG, Egzersiz Testi, EKO	KB ve risk faktörleri kontrol altında ise	Tüm yüksek statik sporlar (cimnastik, karate, halter, dağ tırmanışı, güreş, vücut geliştirme, kayak, boks, bisiklet, dekatlon, kürek, hız pateni)	Yıllık
Çok Yüksek	Anamnez, FM, EKG, Egzersiz Testi, EKO	KB ve risk faktörleri kontrol altında ise, ilişkili başka klinik durum yok ise	Sadece düşük-orta dinamik ve düşük statik sporlar (bیلardo, bowling, golf, beysbol, masa tenisi, voleybol, çiftler tenisi)	6 ayda bir

FM = fizik muayene, EKG = elektrokardiyografi, EKO = ekokardiyografi, KB = kan basıncı

15. Hipertansif sporcu hangi ilaçları kullanabilir?

Hipertansiyonun non-farmakolojik tedavisi; tuz kısıtlaması, meyve ve sebze tüketiminin artırılması, doymuş yağ alımının azaltılması, alkol tüketiminin erkeklerde 20-30 gr etanol/gün, kadınlarda 10-20 gr etanol/gün değerlerinin altında olması, sigaranın bırakılması ve kilo kontrolünü içermektedir (19, 367) (Tablo 9).

Tablo 9. Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde yaşam biçimi değişiklikleri

Değişiklik	Öneriler	Yaklaşık SKB Azalması
Kilo vermek	Normal vücut kütle indeksinin sağlanması	5-20 mmHg, 10 kilo kaybı
Diyette sodyum kısıtlaması	Tuz tüketiminin 6 gr'ın (NaCl) altında olması	2 - 8 mmHg
Fiziksel aktivite	Gün aşırı en az 30 dk hızlı tempoda yürüyüş	4-9 mmHg
Alkol tüketiminin kısıtlanması	Erkeklerde 2 bardak Kadınlarda ve zayıf erkeklerde 1 bardak alkollü içecek	2-4 mmHg
DASH diyeti	Sebze ve meyveden zengin, yağ içeriği zayıf bir diyet	8-14 mmHg

İlaç kullanmadan yaşam stili değişiklikleri ile yeterli kan basıncı düşüşün sağlanamadığı ılımlı HT hastalarında ve daha ciddi HT'ü olan hastalarda ilaç tedavisi ile egzersizin kombine edilmesi önerilir (19, 109). Diüretik, β -bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü ve angiotensin II reseptör blokerleri ilaçlar hipertansiyon tedavisindeki çeşitli seçeneklerdir (19, 367).

Egzersiz ile antihipertansif ilaç tedavilerinin ilişkisi değişik çalışma sonuçları ile ortaya konmuştur (109, 368-371). β -bloker ajanların dayanıklılık egzersizi performansını düşürdüğüne dair güçlü kanıtlar vardır (369). Egzersizi performansında β_{1+2} - bloker ajanlarla %40 ve β_1 - bloker ajanlarla %20 düşüş saptanmıştır (369). β -bloker kullanan hipertansiyon hastalarında egzersiz sırasındaki kişisel gayret artmaktadır, dolayısı ile birçok branşda doping kapsamında değerlendirilmektedir (369). Bu sebeple, yarışmacı hipertansif sporcuların tedavilerinde β -bloker ajanların kullanımı uygun olmayabilir. Fiziksel aktif hipertansif bireylerin bazıları β_1 -selektif ajanları iyi tolere eder (6). Diğer antihipertansif ilaçlardan kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve α -adrenoseptör bloker ajanların egzersiz performansına önemli bir etkileri saptanmamıştır (6). Eğer etkileri mevcutsa da bu etkiler, negatif yöndedir (370, 372, 373). Pool ve ark.'ları (374) diltiazem kullanımının egzersiz

performansının artırılmasında, kan basıncı ve lipidlerinde düşüş açısından diüretik ve β -blokerlerden daha avantajlı olduğunu rapor etmişlerdir. Diüretikler, plazma volümünde azalma meydana getirmesi dolayısıyla sıvı ve elektrolit dengesine etkileri nedeni ile hipertansif sporcularda iyi bir tercih olmaktan uzaktır (2). Ayrıca, hipokalemi varlığında diüretikler egzersiz sırasında aritmileri tetikleyebilir (368, 371), kas kan akımı azaltarak iskelet kasında nekrozu gelişimine neden olabilir ki bu durum rabdomyoliz ve akut renal yetmezlikle sonuçlanabilir (375). Diüretik ve β -bloker ilaçların bazı spor branşları için doping listesinde yer aldığı unutulmamalıdır. Kalsiyum kanal blokerleri, α -blokerler ve vazodilatör ilaçlar akut egzersiz sonrası hipotansif atağı provoke edebilir, bu yüzden soğuma periyodunun uzun tutulması önerilmektedir (279, 376).

İlaç tedavisi ve egzersizin kan basıncına kombine etkisi ile ilgili çok az bilgi olmakla beraber yapılan çalışmaların sonuçları da tutarsızdır (109, 368, 369, 371). Keleman ve ark.'ları (377) ve Stewart ve ark.'ları (378) 51 hipertansif hastaya çift kör dizayn edilen çalışmalarında, 3 antihipertansif ilaç grubuna ayırmıştır (plasebo, propranolol, diltiazem). Bu araştırmacılar hastalarına 10 hafta süre ile istasyon/döngülü (circuit) ağırlık çalışması ve aerobik egzersiz programı uygulamışlardır. Her 3 grupta da anlamlı kan basıncı düşüşü saptanırken, gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer yandan, propranolol grubunda egzersiz performansı etkilenmiştir.

β -blokajın kardiyoselektivite ve intrinsik semptomimetik aktivite (ISA) özellikleri, egzersiz etkinliğinde rol oynayabilir (128). Duncan ve ark.'ları (380) 50 hipertansif yetişkini randomize olarak plasebo, propranolol (ISA değil) ve pindolol (ISA) gruplarına ayırıp, 22 haftalık çift kör egzersiz programı uygulamıştır. İlaçlar egzersiz başlamadan önce KB 140/90 mmHg'nın altında olacak şekilde titre edilmiştir (380). Bu çalışmada, Keleman ve ark.'larının (377) bulguları ile benzer bir şekilde kan basıncı düşüşünde 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde planlanan diğer bir çalışmada Gordon ve ark.'ları (379) plasebo, propranolol (non-selektif) ve atenolol (β_1 selektif) gruplarında egzersiz performansı karakteristikleri incelenmiştir. VO_{2maks} ve dayanıklılık süreleri propranolol grubunda en düşük, atenolol grubunda düşük ve plasebo grubunda normal bulunmuştur (379). β -blokajın egzersiz sırasında termoregülasyonu etkilediğini (379) ve egzersizin lipidleri düşürücü etkisini zayıflattığını göz ardı etmemek gerekir (380).

Hipertansiyonun antihipertansif ilaç ve egzersizle kombine tedavisinde, β -blokerler tercih edilmemektedir (109, 282-285, 368, 379). Fakat egzersiz yapan bir hipertansif bireyde β -bloker kullanımı gerekiyorsa, β_1 -selektif blokerler tercih edilmelidir (128).

Hem β -bloker hem de diüretik antihipertansif ilaçlar, sıcak ve/veya nemli hava koşullarında egzersiz sırasında termoregülasyon yeteneğini bozar ve hipoglisemiye provoke ederler (376, 381). Bu sebeplerle, bu ilaçları kullanan kişiler sıcak ve/veya nemli koşullarda egzersiz yapacaklarsa yeterli hidrasyon, uygun giyim tarzı, egzersiz için günün en uygun zamanı, ilaç dozu ve zamanlaması ve hipoglisemiden korunma yöntemleri ve de sıcak çarpması konusunda bilgilendirilmelidir (3).

Fiziksel olarak aktif kişilerde farmakolojik tedavide tercih edilecek ideal ilaç: 1) arteriyel kan basıncını sadece istirahatte değil, aktivite sırasında da düşürmelidir, 2) total periferik direnci azaltmalıdır, 3) egzersiz kapasitesini etkilememelidir (3). Bu nedenlerden dolayı hipertansif sporcuların ilaç tedavilerinde seçim ACE inhibitörleri (ACE inhibitörlerine intolerans varsa angiotensin II reseptör blokerleri) ve kalsiyum kanal blokerleri yönünde olmalıdır. ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerlerinin kombinasyonu önerilmemektedir. Üçüncü bir ilaca ihtiyaç duyulursa düşük doz tiazid-türevi diüretik, potasyum tutan bir ajanla kombine edilip tedaviye eklenebilir. Antihipertansif ilaçların statik sporlardaki performansı bozduğuna dair kanıt yoktur (3).

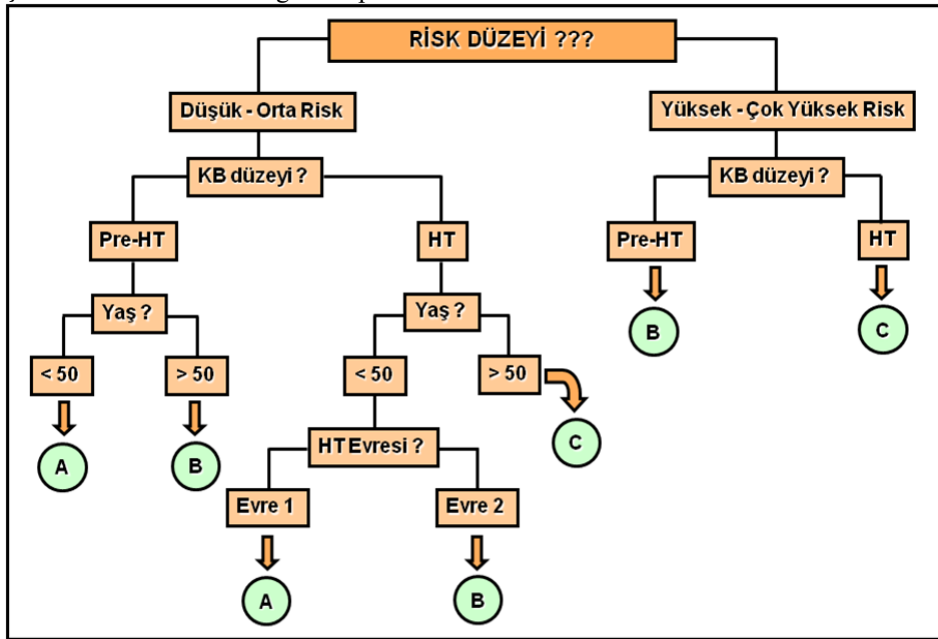
16. Sonuç

Egzersizin kan basıncı düşürücü etkisi, egzersiz programının erken dönemlerinde bile gözlenmektedir (1.-10. haftalar) (152). Kronik ve akut olarak kan basıncının azalmasında orta şiddetli egzersiz programlarının etkili olduğu gözlemlenmiştir (382). Bu şiddet, ortalama olarak maksimal aerobik kapasitenin %40-60'na, egzersiz şiddetini subjektif değerlendirme Borg Cetveli'nde (6-20 arasında ölçeklendirilen) 12-13 seviyelerine denk gelmektedir (382). Aerobik egzersizlere olan uyum arttıkça egzersiz süresi artırılabilir (288). Egzersiz şiddeti ise iki haftada bir %5 artırılabilir, ancak

maksimal kalp atım hızının %70'inin aşılmasına dikkat edilmelidir (383). Egzersiz programlarında günlük ısınma ve soğuma egzersizleri için ayrılan sürenin dışında aralıklı ya da devamlı toplam 30–60 dakikalık egzersiz önerilmektedir (382). Bir saatten fazla süren programlarda egzersizi bırakma sıklığının arttığı bildirildiği için egzersizin devamlılığı açısından egzersiz süresinin çok uzun olmamasına dikkat edilmelidir (384). Kuvvet egzersizlerinin daha çok ana kas gruplarına uygulanması önerilir ve izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır (382). Kişinin kaldırdığı ağırlık miktarı mutlaka takip edilmelidir (382). Düşük direnç, çok tekrarlı kuvvetlendirme egzersizleri idealdir (382). Amerikan Spor Hekimliği Koleji hipertansif orta yaş bireylerde büyük kas gruplarına haftada 2–3 kez, 3 set, 8–10 kas grubunu içeren, 8–15 tekrarlı kuvvetlendirme egzersizlerini önerirken, yaşlılarda büyük kas gruplarına haftada 2–3 kez, 1 set, 8–10 kas grubunu içeren 8–15 tekrarlı kuvvetlendirme egzersizlerini önermektedir (383, 385). Egzersiz reçetesi, kişinin kardiyovasküler ve kas iskelet durumu ve de isteklerine özgün olmalıdır. Kan basıncını azaltıcı kapasitesinin ideal düzeyde olması için egzersizin şiddeti, tipi, sıklığı ve süresi titizlikle belirlenmelidir. Elde edilen bulgular ışığında hipertansif bireylerin egzersiz reçetesinin şu şekilde olması önerilmektedir (194, 382, 386) (Şekil 1, Tablo 10):

- **Egzersizin tipi:** Büyük kas gruplarını içeren, süreklilik sağlanabilen ve ritmik olan aerobik egzersizler, kuvvetlendirme egzersizleri ve denge egzersizleri.
- **Egzersizin sıklığı:** Tercihen haftanın tüm günlerinde (en az 3 - 5 gün).
- **Egzersizin şiddeti:** Orta şiddetli egzersiz (VO_{2maks} 'ın 40-60%).
- **Egzersizin süresi:** 30–60 dakikalık devamlı egzersizler.

Şekil 1. HT tedavisinde egzersiz planlaması.



Tablo 10. HT tedavisinde egzersiz planlaması.

Hasta Kategorisi	A	B	C
Egzersiz testi	Gerekli değil	Gerekli	Gerekli
Monitorizasyon	Gerekli değil	İsteğe bağlı	Gerekli
Egzersiz Tipi	yürüme, jogging, bisiklet, yüzme, direnç egzersizi (düşük kilo, yüksek tekrar)		
Sıklık	6 - 7 gün	5 - 7 gün	3 - 5 gün
Yoğunluk	% 50 - 75 VO ₂ max	ilk 3 hafta: % 40 - 50 VO ₂ maks 4 - 6 hafta: % 50 - 60 VO ₂ maks > 6 hafta: % 50 - 75 VO ₂ maks ilk 3 hafta: 20 - 30 dakika 4 - 6 hafta: 30 - 45 dakika > 6 hafta: 30 - 60 dakika Haftada en az 150 dakika olacak şekilde	
Süre	30 - 60 dakika		

Kaynaklar

1. Zanabria E, Welch GL. Hypertension and exercise- CEU corner. American Fitness, March- April 2003
2. Fagard RH, Björnstad HH, Børjesson M, Carré F, Deligiannis A, Vanhees L; ESC Study Group of Sports Cardiology Recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension European Society of Cardiology. 12: 326-31. 2005
3. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports Medicine. Exercise and hypertension. Med Sci Sports Exerc. 2004 Mar;36(3):533-53.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* ;335:765-74. 1990
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*.289:2560-72. 2003.
6. van Baak MA. Exercise and hypertension: facts and uncertainties. Br J Sports Med. Mar;32(1):6-10.1998
7. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhaefer WH. Essential hypertension. *Lancet*: 361:1629-40.2003.
8. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Rocella EJ, Sorlie P. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000 A Rising Tide Hypertension. Oct; 44(4):398-404. 2004.
9. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin*. Nov; 28(4):609-22. 2010.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* ; 119:e21-181. 2009.
11. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertension* 22:11-9. 2004.
12. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trend in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population: data from the health evaluation surveys,1960 to 1991. *Hypertension* 26: 60-69.1995
13. Thompson D, Wolf AM. The medical-care cost burden of obesity. *Obes Rev*. Aug;2(3):189-97. 2001.
14. American Heart Association: 2004 Heart and Stroke Statistical Update Dallas, TX: American Heart Assoc; 2005.
15. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S; for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*. Oct;23(10):1817-23. 2005.
16. Anonim, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Hastalık yükü çalışması, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701 Ankara, p.33-5, 2004
17. Penco M, Petroni R, Pastori F, Fratini S, Romano S. Should sports activity be encouraged or contraindicated in hypertensive subjects? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Apr;7(4):288-95. 2006.
18. JNC 6. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 157:2413-46. 1997
19. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension..J Hypertens. Jun; 21(6):1011-53. 2003.
20. Deligiannis A. Cardiac side effects of anabolics. *Osterr J Sports Med*. 2:35-7. 2002.
21. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*; 287:1003-10. 2002.
22. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. Apr 7;335(8693):827-38. 1990.
23. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. Nov 1;345(18):1291-7. 2001.

24. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. Sep;32(3):560-4. 1998.
25. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. Jul 27;100(4):354-60. 1999.
26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. Jan;20(1):145-51. 2002.
27. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association. Dallas, TX: American Heart Assoc; 1999.
28. Haskell W. Hypertension and exercise. *Fitness Business Canada*, Sept./Oct. 2001
29. Shapiro LM. Morphological consequences of systematic training. *Cardiol Clin* 10(2):219-26,1992.
30. Naughton J, Haider R. Methods of exercise testing. In: *Exercise Testing and Exercise Training in Coronary Heart Disease*, J.P. Naughton, H.K. Hellerstein and L.C. Mohler (Eds.) New York: Academic Press, , p.79. 1973
31. Hiroyuki D, Allison TG, Squires RW et al. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clin. Proc.* 71:445-52,1996
32. Bertagnoli K, Hanson P, Ward A. Attenuation of exercise-induced ST depression during combined isometric and dynamic exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. Feb 1;65(5):314-7. 1990.
33. DE Busk R, Pitts W, Haskell W, Houston N. Comparison of cardiovascular responses to static-dynamic effort and dynamic effort alone in patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 59:977-84,1979
34. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 30:260-315. 1997.
35. Sharman JE, Stowasser M. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and hypertension. *J Sci Med Sport*. Mar;12(2):252-7. 2009
36. Pickering TG. Pathophysiology of exercise hypertension. *Herz* 12(2):119-24,1987.
37. Majahalme S, Turjanmaa V, Tuomisto M. Blood pressure responses to exercise as predictors of blood pressure level after 5 years. *Am J Hypertens* 10:106-16. 1997
38. Macdonald JR Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension *Journal of Human Hypertension* 16, 225-36, 2002
39. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol*. Mar;58(3):785-90. 1985.
40. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol*. 51:29–35. 1998.
41. Chaney RH, Eyman RK. Blood pressure at rest and maximal dynamic and isometric exercise as predictors of systemic hypertension. *Am J Cardiol* ;62:1058–61. 1988.
42. Benbassat J, Fromm P. Blood pressure response to exercise as a predictor of hypertension. *Arch Intern Med*; 146:2053–5. 1986.
43. Dlin RA, Hanne N, Silverburg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J*; 106:316–20. 1983.
44. Jackson AS, Squires WG, Grimes G, Bread EF. Prediction of future resting hypertension from exercise blood pressure. *J Cardiopul Rehab* ;3:263– 8. 1983.
45. Svardsudd K, Wedel H, Wilhelmsen L. Factors associated with the initial blood pressure level and with the subsequent blood pressure increase in a longitudinal population study: study of men born in 1913. *Eur Heart J* ;1:345–54. 1980.
46. Wilson NV, Meyer BM. Early prediction of hypertension using exercise blood pressure. *Prev Med*;10:62– 8.1981
47. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. *Circulation* ;99:1831– 6.1999.
48. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1;36(5):1626-31. 2000.
49. Tsumura K, Hayashi T, Hamada C, Endo G, Fujii S, Okada K. Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Health Survey. *J Hypertens*. Aug;20(8):1507-12. 2002.
50. Nakashima M, Miura K, Kido T, Saeki K, Tamura N, Matsui S, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Nakagawa H. Exercise blood pressure in young adults as a predictor of future blood pressure: a 12-year follow-up of medical school graduates. *J Hum Hypertens*. Nov;18(11):815-21. 2004.
51. Folkow B. Brief historical background and principal nature of process. *Hypertension*. Nov-Dec;6(6 Pt 2):III1-3. 1984.
52. Pickering TG. Inheritance of hypertension and blood pressure reactivity. *Hypertension*. Nov;16(5):498-500.1990,
53. Sivertsson R. Structural adaptation in borderline hypertension. *Hypertension*. Nov-Dec;6(6 Pt 2):III103-7. 1984
54. Fletcher GW, Froelicher V, Hartley H, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. Dec;82(6):2286-322. 1990.
55. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 4th Edition. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 55-61. 1991.
56. Irving JB, Bruce RA, DeRouen TA. Variations in and significance of systolic pressure during maximal exercise (treadmill) testing. *Am J Cardiol*. May 26;39(6):841-8. 1977.
57. Wolthius RA, Froelicher VF, Fisher J, Triebwasser JH. The response of healthy men to treadmill exercise. *Circulation* :55 (1): 153-7. 1977.
58. Chaix RL, Dimitriu VM, Wagniar PR, Safar ME . A simple exercise test in borderline and sustained essential hypertension. *Int J Cardiol*. 1(5-6):371-82. 1982.
59. Dahms RW, Giese MD, Nagle F, Corliss RJ. The diagnostic and prognostic value of combined rest-exercise blood pressure patterns in the development of hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 10 :36. 1978.
60. Davidoff R, Schamroth CL, Goldman AP, Diamond TH, Cilliers AJ, Myburgh DP. Postexercise blood pressure as a predictor of hypertension. *Aviat Space Environ Med*. Jun;53(6):591-4. 1982.
61. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA*. Jul 27;252(4):487-90.1984.
62. Criqui MH, Haskell WL, Heiss G, Tryoler HA, Green P, Rubenstein CJ. Predictors of systolic blood pressure response to treadmill exercise: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* ;68:225–33.1983.
63. Paffenbarger RS Jr, Thorne MC, Wing AL. Chronic disease in former college students. VIII. Characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. *Am J Epidemiol*. Jul;88(1):25-32.1968.

64. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Schlusser Y, Alderman MH, Laragh JH. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Int Med* ; 114:202–9.1991.
65. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher R. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Int Med* ;112:161–6.1990
66. Ren J, Hakki A, Kotler MN, Iskandrian A. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*;5:1224 –31.1985.
67. Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovallo WR. Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension. *Am J Cardiol*;66:731– 36. 1990.
68. Franz IW. Exercise hypertension: its measurement and evaluation. *Herz* ;12:99 –109. 1987.
69. Julius S. Abnormalities of autonomic nervous control in human hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*.;8(suppl 1):11–20.1994.
70. Saitoh M, Miyakoda H, Kitamura H, Kinugawa T, Hisatome I, Kotake H, Mashiba H. Cardiovascular and sympathetic nervous response to dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Intern Med*.;31: 606–10.1992.
71. Ekstrand K, Nilsson JA, Lilja B, Bostrom PA, Arborelius M. Markers for development of hypertension in commercial flight aviators. *Aviat Space Envir Med*.;62:963–968.1991.
72. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 256:132–41. 1989.
73. Sheffield LT, Maloof JA, Sawyer JA, Roitman D. Maximal heart rate and treadmill performance of healthy women in relation to age. *Circulation*. 57:79–84. 1978.
74. Martin WH III, Ogawa T, Kohrt WM, Malley MT, Korte E, Kieffer PS, Schechtman KB. Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function. *Circulation*. 84:654–64. 1991.
75. Kavey RW, Kveselis DA, Gaum WE. Exaggerated blood pressure response to exercise in children with increased low-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J*. 133:162– 8. 1997.
76. Stewart KJ, Sung J, Silber HA et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am J Hypertens*. Apr;17(4):314-20. 2004
77. Paterick TE, Fletcher GF: Endothelial function and cardiovascular prevention: role of blood lipids, exercise, and other risk factors. *Cardiol Rev* ;9:282–6 .2001.
78. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, Lakatta EG, Kuller LH: Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens* ;15:16–23. 2002.
79. Palatini P: Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness*;38:1–9.1998.
80. Laurent S, Boutouyrie P, Benetos A: Pathophysiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*; 11:34–9. 2002.
81. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P: Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* ;40:521–8. 2002.
82. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, Shu YE, MacKay LS, Webb DJ, Cockcroft JR: Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ;22:147–52 2002..
83. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL: Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* ;19:415–20. 2001.
84. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension*. Mar 1;39(3):761-6. 2002.
85. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens*. Mar;7(3):234-41. 1994.
86. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension*. Mar;27(3 Pt 1):324-9. 1996.
87. Filipovsky J, Ducimetière P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension*. Sep;20(3):333-9. 1992.
88. Kokkinos PF, Papademetriou V, Exercise and hypertension, *Coronary Artery Dis* 11:99-102, 2000
89. Kokkinos PF, Coutoulakis M, Farmer C, Fernhall B, Dotson C, Narayan P. Predictors of exaggerated blood pressure with exercise in normotensive and hypertensive women. *J Am Coll Cardiol*;31(suppl A):524A.1998
90. Kokkinos PF, Narayan P, Fletcher RD, Tsagadopoulos D, Papademetriou V. Effects of aerobic training on exaggerated blood pressure response to exercise in African-Americans with severe systemic hypertension treated with indapamide +/- verapamil +/- enalapril. *Am J Cardiol*. May 15;79(10):1424-6. 1997.
91. Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. Jul 1;80(1):49-55. 1997.
92. Lauer RM, Burns TL, Clarke WR, Mahoney LT. Childhood predictors of future blood pressure. *Hypertension*. Sep;18(3 Suppl):I74-81. 1991.
93. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension*. Jan;43(1):25-30. 2004.
94. Hu G, Tian H. A comparison of dietary and non-dietary factors of hypertension and normal blood pressure in a Chinese population. *J Hum Hypertens*.15:487–93. 2001.
95. Hu G, Pekkarinen H, Hanninen O, Yu Z, Guo Z, Tian H. Commuting, leisure-time physical activity, and cardiovascular risk factors in China. *Med Sci Sports Exerc*.34:234–8. 2002.
96. Hu G, Qiao Q, Silventoinen K, Eriksson JG, Jousilahti P, Lindstrom J, Valle TT, Nissinen A, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for Type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia*.46:322–9. 2003.
97. Macnair AL. Is inactivity the origin of essential hypertension: should we all be runners? *Nephrol Dial Transplant*. Nov;15(11):1751-4. 2000.
98. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA*. 276:241–6.1996
99. Lesniak KT, Dubbert PM. Exercise and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. Nov;16(6):356-9. 2001.
100. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol*. 26 :739–47. 1997
101. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med*. 131:21–6. 1999.

102. Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, Carpenter M, Arnett DK, Liao D, Szklo M, Hutchinson RG. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med.* 28:304–12. 1999.
103. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke.* May;21(5):701-6. 1990.
104. Paffenbarger RS, Jr, Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol.* 117: 245–57. 1983.
105. Paffenbarger RS Jr, Thorne MC, Wing AL. Chronic disease in former college students. VIII. Characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. *Am J Epidemiol.* Jul;88(1):25-32. 1968.
106. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA.* Apr 19;273(15):1179-84. 1995.
107. Sawada S, Tanaka H, Funakoshi M, Shindo M, Kono S, Ishiko T. Five year prospective study on blood pressure and maximal oxygen uptake. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Jul-Aug;20(7-8):483-7. 1993.
108. Barengo NC, Hu G, Katarinen M, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25-64-year-old populations in eastern and south-western Finland. *J Hypertens.* Feb;23(2):293-9. 2005.
109. American College of Sports Medicine. Physical activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* ;25:i-x.. 1993.
110. Fagard RH. Physical fitness and blood pressure. *J Hypertens.* 11(Suppl 5):S47–52. 1993.
111. Arroll B, Beaglehole R. Does physical activity lower blood pressure? A critical review of the clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 45:439–47. 1992.
112. Kelley G, McClellan P. Antihypertensive effects of aerobic exercise. A brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *Am J Hypertens.* 7: 115–9. 1994.
113. Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk.* 2:296–302. 1995.
114. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, et al. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* ;11:641–9. 1997.
115. Kelley G. Dynamic resistance exercise and resting blood pressure in adults: a meta-analysis. *J Appl Physiol.* 82: 1559–65. 1997.
116. Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* .13: 1223–7. 1995.
117. Blair SN, Kampert JB, Kohl III HW, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA.* 276:205–10. 1996.
118. Rontoyannis GP. Physical activity and hypertension: an overview. *World Rev Nutr Diet.* 94:120-8. 2005.
119. Pollock ML. Submaximal and maximal working capacity of elite distance runners. Part I: Cardiorespiratory aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 301:310-22. 1977.
120. Kavanagh T, Shephard RJ. The effects of continued training on the aging process. *Ann N Y Acad Sci.* 301:656-70. 1977.
121. Hagberg JM, Allen WK, Seals DR, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. A hemodynamic comparison of young and older endurance athletes during exercise. *J Appl Physiol.* 58(6):2041-6. 1985.
122. Kraul J, Chrastek J, Adamirova J. The hypotensive effect of physical activity. In: *Prevention of Ischemic Heart Disease :Principles and Practice*, W. Rabb (Ed.) Springfield, IL: Charles C Thomas; pp. 359-71. 1966.
123. Fitzgerald W. Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 282:542-4. 1981 .
124. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation.* 83:1557-61. 1991
125. Wallace JP, Bogle PG, King BA, Krasnoff JB, Jastremski CA. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. *J Hum Hypertens.* 13(6):361-6. 1999.
126. Tipton, C.M. Exercise, training and hypertension: an update. In: Holloszy, J.O. (ed.) *Exercise and Sport Sciences Review's*, Vol. 19, pp. 447-504. Williams & Wilkins Baltimore MD. 1991.
127. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension.* 22: 653-64. 1993.
128. Wallace JP. Exercise in hypertension. A clinical review. *Sports Med.* 33(8):585-98. 2003.
129. MacDonald JR et al. Hypotension following mild bouts of resistance exercise and submaximal dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 79: 148–154. 1999.
130. Headley SA, Claiborne JM, Lottes CR, Korba CG. Hemodynamic responses associated with post-exercise hypotension in normotensive black males. *Ethn Di.*; 6: 190–201. 1996–1997.
131. Raglin JS, Turner PE, Eksten F. State anxiety and blood pressure following 30 min of leg ergometry or weight training. *Med Sci Sports Exerc.* 25: 1044–8. 1993.
132. Coats AJ. Systemic and forearm vascular resistance changes after upright bicycle exercise in man. *J Physiol.* 413: 289–329. 1989.
133. Brown SP, Clemons JM, He Q, Liu S. Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci.* 12: 463–8. 1994.
134. Kaufman FL, Hughson RL, Schaman JP. Effect of exercise on recovery blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 19: 17–20. 1987.
135. Franklin PJ, Green DJ, Cable NT. The influence of thermoregulatory mechanisms on post-exercise hypotension in humans. *J Physiol.* 470: 231–41. 1993.
136. Boone Jr JB, et al. Opioid receptor modulation of postexercise hypotension. *Med Sci Sports Exerc.* 24: 1108–13. 1992.
137. Piepoli M et al. Persistent peripheral vasodilation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *J Appl Physiol.* 75: 1807–14. 1993.
138. Hara K, Floras JS. Influence of naloxone on muscle sympathetic nerve activity, systemic and calf haemodynamics and ambulatory blood pressure after exercise in mild essential hypertension. *J Hypertens.* 13: 447–61. 1995.
139. Isea JE, et al. Time course of haemodynamic changes after maximal exercise. *Eur J Clin Invest.* 24: 824–9. 1994.
140. Floras JS et al. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension.* 14: 28–35. 1989.
141. Somers VK, Conway J, LeWinter M, Sleight P. The role of baroreflex sensitivity in post-exercise hypotension. *J Hypertens Suppl.* 3: 129–30. 1985.

142. MacDonald JR, MacDougall JD, Hogben CD. The effects of exercise duration on post-exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 14: 125–9. 2000.
143. MacDonald JR, MacDougall JD, Hogben CD. The effects of exercising muscle mass on post exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 14: 317–20. 2000.
144. MacDonald JR, Hogben CD, Tarnopolsky MA, Mac- Dougall JD. Post exercise hypotension is sustained during mild exercise and simulated activities of daily living. *J Hum Hypertens.* 15: 567–72. 2001.
145. MacDonald *et al.* Post exercise hypotension is not mediated by the serotonergic system in borderline hypertensive individuals. *J Hum Hypertens.* 16: 33–9. 2002.
146. Hagberg JM, Montain SJ, Martin 3rd WH. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol.* 63: 270–6. 1987
147. Rueckert PA, Slane PR, Lillis DL, Hanson P. Hemodynamic patterns and duration of post-dynamic exercise hypotension in hypertensive humans. *Med Sci Sports Exerc.* 28: 24–32. 1996.
148. Brownley KA, West SG, Hinderliter AL, Light KC. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. *Am J Hypertens.* 9: 200–6. 1996.
149. Cleroux J *et al.* Baroreflex regulation of forearm vascular resistance after exercise in hypertensive and normotensive humans. *Am J Physiol.* 263: 1523–31. 1992.
150. Cleroux J *et al.* Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension.* 19: 183–91. 1992.
151. Hannum SM, Kasch FW. Acute postexercise blood pressure response of hypertensive and normotensive men. *Scandi J Sports Scie.* 3: 11–5. 1981.
152. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med.* 30(3):193-206. 2000.
153. Guidry MA, Blanchard BE, Thompson PD, Maresh CM, Seip RL, Taylor AL, Pescatello LS. The influence of short and long duration on the blood pressure response to an acute bout of dynamic exercise. *Am Heart J.* 151(6):1322. e5-12. 2006.
154. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, McCole SD, Pratley RE, Ferrell RE, Hagberg JM. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 13(1 Pt 1):44-51. 2000.
155. Pescatello LS, Kulikovich J. The after effects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* 11:1855-61. 2001.
156. Ronda MUPB, Alves MJNN, Braga AMFV *et al.* Post exercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 39:676-82. 2002.
157. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 33(6 Suppl):S438-45; discussion S452-3. 2001.
158. Boer NF, Brown MD, Zimet RJ, Hagberg JM. The effect of a single bout of weight training on ambulatory blood pressure. 18th Annual Meeting: Mid-Atlantic Regional Chapter of the American College of Sports Medicine 1995 (Abstract)
159. Yao T, Andersson S, Thoren P. Long-lasting cardiovascular depressor response following sciatic stimulation in spontaneously hypertensive rats. Evidence for the involvement of central endorphin and serotonin systems. *Brain Res.* 244:295-303. 1982.
160. Yao T, Andersson S, Thoren P. Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 240: 77–85. 1982
161. Collins HL, DiCarlo SE. Attenuation of postexercise hypotension by cardiac afferent blockade. *Am J Physiol.* 265:1179-83. 1993.
162. Chen CY, Bonham AC. Postexercise Hypotension : Central mechanisms *Exerc Sport Sci Rev.* 38(3):122-7. 2010.
163. Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *J Hum Hypertens.* 14(9):547-53. 2000.
164. Forjaz CL *et al.* Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res.* 31: 1247–55. 1998.
165. Piepoli M *et al.* Load dependence of changes in forearm and peripheral vascular resistance after acute leg exercise in man. *J Physiol.* 478: 357–62. 1994.
166. Marceau M, Kouamé N, Lacourcière Y, Cléroux J. Effects of different training intensities on 24-hour blood pressure in hypertensive subjects. *Circulation.* 88:2803-11. 1993.
167. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet.* 337:1363-8. 1991.
168. Mach C, Foster C, Brice G, Mikat RP, Porcari JP. Effect of exercise duration on postexercise hypotension. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 25:366-9.2005.
169. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics (Sao Paulo).* 63(6):753-8. 2008.
170. Fox EL, Bartels RL, Billings CE, O'Brien R, Basan R, Mathews DK. Frequency and duration of interval training programs and changes in aerobic power. *J Appl Physiol.* 38:481–4. 1975.
171. Wenger HA, McNab RBI. Endurance training: the effects of intensity, total work, duration and initial fitness. *J Sports Med.* 15:199–203. 1975.
172. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoffb J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab.* 11:216–22. 2004.
173. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 133(3):381-7. 2009.
174. Focht BC, Koltyn KF. Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* 31:456– 63. 1999.
175. Koltyn KF, Raglin JS, O'Connor PJ, Morgan WP. Influence of weight training on state anxiety, body awareness and blood pressure. *Int J Sports Med.* 16:266–9. 1995.
176. O'Connor PJ, Bryant CX, Veltri JP, Gebhardt SM. State anxiety and ambulatory blood pressure following resistance exercise in females. *Med Sci Sports Exerc.* 25:516–21. 1993.
177. Bermudes AM, Vassallo DV, Vasquez EC, Lima EG. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive individuals undergoing two single exercise sessions: resistive exercise training and aerobic exercise training. *Arq Bras Cardiol.* 82:65–71. 2004.
178. DeVan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol.* 98:2287–91. 2005.

179. Fisher MM. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res.* 15:210–6. 2001.
180. Hardy DO, Tucker LA. The effects of a single bout of strength training on ambulatory blood pressure levels in 24 mildly hypertensive men. *Am J Health Promot.* 13:69–72. 1998.
181. O'Connor PJ, Cook DB. Anxiolytic and blood pressure effects of acute static compared to dynamic exercise. *Int J Sports Med.* 19:188–92. 1998.
182. Rezk CC, Marrache RCB, Tinucci T, Mion D Jr, Forjaz CLM. Autonomic regulation and hemodynamics during post-resistance exercise hypotension. *J Hypertens.* 23(Suppl):S37. 2005.
183. Raglin JS, Turner PE, Eksten F. State anxiety and blood pressure following 30 min of leg ergometry or weight training. *Med Sci Sports Exerc.* 25:1044–8. 1993.
184. Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 33:881–6. 2001.
185. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D, Forjaz CLM. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Pressure Monitoring.* 11: 183-9. 2006.
186. Queiroz AC, Gagliardi JF, Forjaz CL, Rezk CC. Clinic and ambulatory blood pressure responses after resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 23(2):571-8. 2009.
187. Mancia, G and Zanchetti, A. One hundred years of auscultatory blood pressure: commemorating N. S. Korotkoff. *J Hypertens* 23: 1–2. 2005.
188. Pannarale, G, Bebb, G, Clark, S, Sullivan, A, Foster, C, and Coats, AJ. Bias and variability in blood pressure measurement with ambulatory recorders. *Hypertension* 22: 591–8. 1993.
189. Van Montfrans, GA. Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems. *Blood Press Monit* 6: 287–90, 2001.
190. Mota MR, Pardono E, Lima LC, Arsa G, Bottaro M, Campbell CS, Simões HG. Effects of treadmill running and resistance exercises on lowering blood pressure during the daily work of hypertensive subjects. *J Strength Cond Res.* 23(8):2331-8. 2009.
191. Iwane M, Arita M, Tomimoto S, Satani O, Matsumoto M, Miyashita K, Nishio I. Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension. *Hypertens Res.* 23(6):573-80. 2000.
192. Pescatello LS: The immediate after-effects of endurance exercise on blood pressure among adults with hypertension. In *Focus on Exercise and Health Research*. Edited by Columbus F. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers; In pres. pp. 147-65
193. Fagard RH. Physical activity, blood pressure and hypertension. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 56(5):403-39; discussion 439-41. 1994.
194. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 14(1):12-7. 2007.
195. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 16;288(15):1882-8. 2002.
196. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 35(3):838-43. 2000.
197. Haskell, W. L. Health consequences of physical activity: Understanding and challenges regarding dose-response. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 26(6): 649-60. 1994.
198. Blair SN, Kohl III HW, Paffenbarger Jr RS, et al. Physical activity, physical fitness, and all-cause and cancer mortality: a prospective study of men and women. *JAMA.* 262:2395-401. 1989.
199. Kelley GA. Aerobic exercise and resting blood pressure among women: a meta-analysis. *Prev Med.* 28: 264–75. 1999.
200. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol.* 4(2):73-80. 2001.
201. Fagard RH. Physical activity, fitness and blood pressure. In: Birkenhager WH, Reid JL, Bulpitt CJ (eds), *Handbook of Hypertension, Vol 20: Epidemiology of Hypertension.* Elsevier: Amsterdam. pp 191–211. 2000
202. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33(9):853-6. 2006.
203. Wilder J. The law of initial value in neurology and psychiatry: facts and problems. *J. Nerv. Ment. Dis.* 125: 73-86. 1956
204. Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Fernandez P, Arnao V, Licata G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to evaluate effects on blood pressure of physical activity in hypertensive patients. *Clin J Sport Med.* 16(3):238-43. 2006.
205. Cooper AR, Moore LA, McKenna J, Riddoch CJ. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract.* 50(461):958-62. 2000.
206. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 33(Suppl): S484–92. 2001.
207. Tsai JC, Yang HY, Wang WH, Hsieh MH, Chen PT, Kao CC, Kao PF, Wang CH, Chan P. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 26(3):255-65. 2004.
208. Lee LL, Arthur A, Avis M. Evaluating a community-based walking intervention for hypertensive older people in Taiwan: a randomized controlled trial. *Prev Med.* 44(2):160-6. 2007.
209. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure regulating mechanism and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 46:667–75. 2005.
210. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Meissner R, Yildirim H, Schlattmann P, Zidek W, Dimeo F, van der Giet M. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 30(4):240-7. 2007.
211. Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, Joppke M, Zidek W, van der Giet M, Dimeo F. The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *J Hypertens.* 26(7):1336-42. 2008.
212. Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, Fagard RH. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. *J Hypertens.* 27(4):753-62. 2009
213. Cornelissen VA, Verheyden B, Aubert AE, Fagard RH. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. *J Hum Hypertens.* 24(3):175-82. 2010.
214. Buchan DS, Ollis S, Thomas NE, Buchanan N, Cooper SM, Malina RM, Baker JS. Physical activity interventions: effects of duration and intensity. *Scand J Med Sci Sports.* 2011 Apr 25. doi: 10.1111/j.1600-0838.
215. Lee LL, Watson MC, Mulvaney CA, Tsai CC, Lo SF. The effect of walking intervention on blood pressure control: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 47(12):1545-61. 2010.

216. Moreau KL, Degarmo R, Langley J, McMahon C, Howley ET, Bassett Jr DR, Thompson DL. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 33 (11), 1825–31. 2001.
217. Murphy MH, Murtagh EM, Boreham CA, Hare LG, Nevill AM. The effect of a worksite based walking programme on cardiovascular risk in previously sedentary civil servants [NCT00284479]. *BMC Public Health* 6, 136. 2006.
218. Nemoto KI, Gen-No H, Masuki S, Okazaki K, Nose H. Effects of high-intensity interval walking training on physical fitness and blood pressure in middle-aged and older people. *Mayo Clinic Proceedings* 82 (7), 803–11. 2007.
219. Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Summers C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-year-old men and women. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 23 (4), 505–11. 1991.
220. Palmer LK. Effects of a walking program on attributional style, depression, and self-esteem in women. *Perceptual & Motor Skills* 81 (3 Pt 1), 891–8. 1995.
221. Braith RW, Pollock ML, Lowenthal DT, Graves JE, Limacher MC. Moderate- and high-intensity exercise lowers blood pressure in normotensive subjects 60 to 79 years of age. *American Journal of Cardiology* 73 (15), 1124–8. 1994.
222. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 33 (1 Pt 2), 591–7. 1999.
223. Lin JH, Fang C.L. Effects of 12 weeks different walking training in borderline hypertensive adolescents. *Bulletin of Physical Education* 29, 115–25. 2000.
224. Hagberg JM, Goldring D, Ehsani AA, Heath GW, Hernandez A, Schechtman K, Holloszy JO. Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents. *Am J Cardiol.* 1;52(7):763-8. 1983.
225. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc.* 31(11 Suppl):S624-30. 1999.
226. Ishikawa K, Ohta T, Zhang J, Hashimoto S, Tanaka H. Influence of age and gender on exercise training-induced blood pressure reduction in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 15;84(2):192-6.1999.
227. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet.* 1:795-7. 1978.
228. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J.* 43:320-8. 2002.
229. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 33:29-35. 1999.
230. Park S, Jastremski CA, Wallace JP. Time of day for exercise on blood pressure reduction in dipping and nondipping hypertension. *J Hum Hypertens.* 19:597-605. 2005.
231. Stern N, Beahm E, Sowers J, et al: Effect of age on circadian rhythm of blood pressure, catecholamines, plasma renin activity, prolactin and corticosteroids in essential hypertension. in Weber MA, Drayer JIM(eds): *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. New York, Springer Verlag. pp 157–62. 1983.
232. Nami R, Mondillo S, Agricola E, Lenti S, Ferro G, Nami N, Tarantino M, Glauco G, Spanò E, Gennari C. Aerobic exercise training fails to reduce blood pressure in nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens.* 13(6 Pt 1):593-600. 2000.
233. Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Recommendations on physical exercise training. *CMAJ.* 160(9 suppl)21-8. 1999.
234. World Hypertension League. Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement. *J Hypertens.* 9:283-7. 1991.
235. WHO/ISH Guidelines Committee. Prevention of hypertension and associated cardiovascular disease: a 1991 statement. *Clin Exp Hypertens (A).* 14:333–41. 1992.
236. Tanaka H, Bassett DR Jr, Howley ET, Thompson DL, Ashraf M, Rawson FL. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension. *J Hypertens.* 15(6):651-7. 1997.
237. Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, Fleg JL, Hees PS, Shapiro EP, Tayback M, Ouyang P. Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 11;165(7):756-62. 2005.
238. Ehsani AA. Exercise in patients with hypertension. *Am J Geriatr Cardiol.* 10: 253-9. 2001.
239. Berry KL, Cameron JD, Dart AM, et al. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women. *J Am Geriatr Soc.* 52:368-73. 2004.
240. Nelson L, Esler MD, Jennings GL, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet.* 2:473-6. 1986.
241. Filipovsky J, Simon J, Chrastek J, Rosolova H, Haman P, Petrikova V. Changes of blood pressure and lipid pattern during a physical training course in hypertensive subjects. *Cardiology.* 78:31-8. 1991.
242. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension.* 7:125-31. 1985.
243. Baglivo HP, Fabregues G, Burrieza H, Esper RC, Talarico M, Esper RJ. Effect of moderate physical training on left ventricular mass in mild hypertensive persons. *Hypertension.* 15(Suppl I):1153-6. 1990.
244. Bursztyn M, Ben-Ishay D, Schochina M, Mekler J, Raz I. Disparate effects of exercise training on glucose tolerance and insulin levels and on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens.* 11:1121-5. 1993.
245. Tashiro E, Miura S, Koga M, Sasaguri M, Ideishi M, Ikeda M, et al. Cross-over comparison between the depressor effects of low and high workrate exercise in mild hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 20:689-96. 1993.
246. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 20;69(9):1005-16. 2001.
247. Jennings GL, Deakin G, Korner P, Meredith I, Kingwell B, Nelson L. What is the dose-response relationship between exercise training and blood pressure. *Ann Med.* 23:313–8.1991.
248. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens.* 16(8):629-33. 2003.
249. Gettman LR, Pollock ML, Durstine JL, Ward A, Ayres J, Linnerud AC. Physiological responses of men to 1, 3, and 5 day per week training programs. *Res Q.* 47(4):638-46. 1976.
250. Posner JD, Gorman KM, Windsor-Landsberg L, Larsen J, Bleiman M, Shaw C, Rosenberg B, Knebl J. Low to moderate intensity endurance training in healthy older adults: physiological responses after four months. *J Am Geriatr Soc.* 40(1):1-7. 1992.
251. Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, Kimura S, Doi Y, Ozawa T. Effects of exercise on neurobehavioral function in community-dwelling older people more than 75 years of age. *J Am Geriatr Soc.* 44(5):569-72, 1996.
252. De Plaen JF, Detry JM. Hemodynamic effects of physical training in established hypertension. *Acta Cardiol.* 35:179-88. 1980.
253. Kukkonen K, Rauramaa R, Voutilainen E, Lämsimies E. Physical training of middle-age men with borderline hypertension. *Ann Clin Res.* 14(Suppl 34):139-45. 1982.

254. Duncan JJ, Farr JE, Upton J, Hagan RD, Oglesby ME, Blair SN. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA*. 254:2609-13. 1985.
255. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*. 9:245-52. 1987.
256. Kinoshita A, Urata H, Tanabe Y, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, et al. What types of hypertensives respond better to mild exercise therapy? *J Hypertens*. 6(Suppl 4):S631-3. 1988.
257. Hagberg JM, Montain JS, Martin WI, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 64:348-53. 1989.
258. Martin JE, Dubbert PM, Cushman WC. Controlled trial of aerobic exercise in hypertension. *Circulation*. 81:1560-7. 1990.
259. Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. *JAMA*. 266:2098-104. 1991.
260. Rogers MW, Probst MM, Gruber JJ, Berger R, Boone JB. Differential effects of exercise training intensity on blood pressure and cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive humans. *J Hypertens*. 14:1369-75. 1996.
261. Bonnano JA, Lies JE. Effects of physical training on coronary risk factors. *Am J Cardiol*. 33:760-4. 1974
262. Akinpelu AO. Response of the African hypertensive to exercise training: preliminary observations. *J Hum Hypertens*. 4:74-6. 1990.
263. Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-h arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension*. 18:583-92. 1991.
264. Koga M, Ideishi M, Matsusaki M, Tashiro E, Kinoshita A, Ikeda M, et al. Mild exercise decreases plasma endogenous digitalislike substance in hypertensive individuals. *Hypertension*. 19(Suppl II):II231-6. 1992.
265. Miura S, Tashiro E, Sakai T, Koga M, Kinoshita A, Sasaguri M, et al. Urinary kallikrein is increased during the first few weeks of exercise training in essential hypertension. *J Hypertens*. 12:815-23. 1994.
266. Roman O, Camuzzi AL, Villalon E, Klenner C. Physical training program in arterial hypertension: a long-term prospective follow-up. *Cardiology*. 67:230-43. 1981.
267. Gilders RM, Voner C, Dudley GA. Endurance training and blood pressure in normotensive and hypertensive adults. *Med Sci Sports Exerc*. 21:629-36. 1989.
268. Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, Koga M, Miura S, Ideishi M, et al. Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 19:471-9. 1992.
269. Kingwell BA, Jennings GL. Effects of walking and other exercise programs upon blood pressure in normal subjects. *Med J Aust*. 15;158(4):234-8. 1993.
270. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP, Appel LJ. The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in hypertensive patients: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol*. 52(7):637-42. 1999.
271. Young DR, Appel LJ, Jee S, Miller ER 3rd. The effects of aerobic exercise and Tai Chi on blood pressure in older people: results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 47(3):277-84. 1999.
272. Allen DH, Puddey IB, Morton AR, Beilin LJ. A controlled study of the effects of aerobic exercise on antihypertensive drug requirements of essential hypertensive patients in the general practice setting. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 18(5):279-82. 1991.
273. Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Irie T, Urata H, Sasaki J, Arakawa K. Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. *Med Sci Sports Exerc*. 30(6):818-23. 1998.
274. Kelley G, Tran ZV. Aerobic exercise and normotensive adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 27: 1371-7. 1995.
275. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Arch Intern Med*. 158:1855-67. 1998.
276. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol*. 119(1):71-80. 1984.
277. Iso H, Kiyama M, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Sankai T, Shimamoto T, Komachi Y. The relation of body fat distribution and body mass with haemoglobin A1c, blood pressure and blood lipids in urban Japanese men. *Int J Epidemiol*. 20(1):88-94. 1991.
278. Kalkhoff RK, Hartz AH, Rupley D, Kissebah AH, Kelber S. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med*. 102(4):621-7. 1983.
279. Gordon N, Scott C, Levine B. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? *Am J Cardiol*. 79:763-7. 1997.
280. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette ECD, Babyak M, Waugh R, Georgiades A, Craighead LW, Feinglos DTM, Appelbaum M, Hayano J, Hinderliter A. Exercise and weight loss reduced blood pressure in men and women with mild hypertension. *Arch Intern Med*. 160: 1947-58. 2000.
281. Dengel DR, Galecki AT, Hagberg JM, Pratley RE. Independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens*. 11: 1405-12. 1998.
282. Reid CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens*. 12:291-301. 1994.
283. Wallace JP, Inbar G, Stager JM et al. Hemodynamic determinations of blood pressure reduction following exercise (abstract). *J Cardiopulm Rehabil*. 15: 361. 1995.
284. Ades PA, Gunther PG, Meyer WL, Gibson TC, Maddalena J, Orfeo T. Cardiac and skeletal muscle adaptations to training in systemic hypertension and effect of beta blockade (metoprolol or propranolol). *Am J Cardiol*. 1;66(5):591-6. 1990.
285. Kaplan N. *Clinical Hypertension*. 5th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1990.
286. Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 15;184(1):9-15. 1992.
287. Turner ST, Boerwinkle E, Sing CF. Context-dependent associations of the ACE I/D polymorphism with blood pressure. *Hypertension*. 34(4 Pt 2):773-8. 1999.
288. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG. Evidence for Association and Genetic Linkage of the Angiotensin-Converting Enzyme Locus With Hypertension and Blood Pressure in Men but Not Women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 97:1766-72. 1998.
289. Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension*. 34(1):18-23. 1999.
290. Brown MD, Moore GE, Korytkowski MT, McCole SD, Hagberg JM. Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. *Hypertension*. 30(6):1549-53. 1997.

291. Blanchard BE, Tsongalis GJ, Guidry MA, LaBelle LA, Poulin M, Taylor AL, Maresh CM, Devaney J, Thompson PD, Pescatello LS. RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 97(1):26-33. 2006.
292. Pescatello LS, Blanchard BE, Tsongalis GJ, Maresh CM, O'Connell A, Thompson PD. The alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and the antihypertensive effects of exercise among men with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 113(5):251-8. 2007.
293. Papademetriou V, Kokkinos PF. The role of exercise in the control of hypertension and cardiovascular risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 5(5):459-62. 1996.
294. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med*. 34(5):307-16. 2004.
295. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension*. 37(2 Part 2):444-8. 2001.
296. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 323:22-7. 1990.
297. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*. 21(6 Pt 2):929-33. 1993.
298. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 104(2):191-6. 2001.
299. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 102(12):1351-7. 2000.
300. Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, O'Malley C, Keaney JF Jr, Balady GJ. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 90(2):124-7. 2002.
301. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 37(2):392-7. 2001.
302. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv Syst*. 81(1-3):16-24. 2000.
303. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens*. 11:223-9. 1993.
304. Jennings GLR. Exercise and blood pressure: walk, run or swim? *J Hypertens*. 15:567-9. 1997.
305. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, et al. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol*. 272:H1070-7. 1997.
306. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol*. 266:H693-701. 1994.
307. Wijnen JAG, Kuipers H, Kool MJF, et al. Vessel wall properties of large arteries in trained and sedentary subjects. *Basic Res Cardiol*. 86 (Suppl 1):25-9. 1991.
308. Wijnen JA, Kool MJ, Kooman JP, et al. Vessel wall properties of large arteries and endurance training. *J Hypertens*. 11 (Suppl 5):S88-9. 1993.
309. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, et al. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol*. 258:H411-8. 1995.
310. Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, et al. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in human. *Hypertension*. 18:575-82. 1991.
311. Kouamé N, Nadeau A, Lacourcière Y, et al. Effects of different training intensities on the cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in hypertensive subjects. *Hypertension*. 25:391-8. 1995.
312. Arakawa K. Exercise, a measure to lower blood pressure and reduce other risks. *Clin Exp Hypertens*. 21(5-6):797-803. 1999.
313. Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D, Bazelmans J. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation*. 73(1):30-40. 1986.
314. Brown MD, Dengel DR, Hogikyan RV, Supiano MA. Sympathetic activity and the heterogeneous blood pressure response to exercise training in hypertensives. *J Appl Physiol*. 92(4):1434-42. 2002.
315. Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev*. 54(1):75-159. 1974.
316. Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 89(4):256-62. 2007.
317. Forjaz CL, Rezk CC, Cardoso Jr CF. In: Negrão CE, Pereira Barreto AC (eds.). *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. São Paulo: Manole; p. 260-71. 2005.
318. Fleck SJ, Dean LS. Resistance-training experience and the pressor response during resistance exercise. *J Appl Physiol*. 63 (1): 116-20. 1987.
319. Lewis SF, Snell PG, Taylor WF, Hamra M, Graham RM, Pettinger WA, et al. Role of muscle mass and mode of contraction in circulatory responses to exercise. *J Appl Physiol*. 58 (1): 146-51. 1985.
320. Bertovic DA, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension*. 33 (6): 1385-91. 1999.
321. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension*. 41 (1): 130-5. 2003.
322. Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MM, Farrar RP, Beckwith KA, Todd JS, et al. Effects of high intensity resistance training on arterial stiffness and wave reflection in women. *Am J Hypertens*. 18 (7): 930-4. 2005.
323. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. 110 (18): 2858-63. 2004.
324. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Bruinsma D, Hartman JW, Phillips SM, et al. Effect of whole body resistance training on arterial compliance in young men. *Exp Physiol*. 90 (4): 645-51. 2005.
325. Kawano H, Tanaka H, Miyachi M. Resistance training and arterial compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens*. 24 (9): 1753-9. 2006.
326. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
327. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 101:828-833. 2000.

328. Martel GF, Hurlbut DE, Lott ME, Lemmer JT, Ivey FM, Roth SM, Rogers MA, Fleg JL, Hurley BF. Strength training normalizes resting blood pressure in 65- to 73-year-old men and women with high normal blood pressure. *J Am Geriatr Soc.* 47(10):1215-21. 1999.
329. Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism.* 42(2):177-84. 1993.
330. Wiley RL, Dunn CL, Cox RH, Hueppchen NA, Scott MS. Isometric exercise training lowers resting blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* 24(7):749-54. 1992.
331. Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc.* 35(2):251-6. 2003.
332. Kiveloff B, Huber O. Brief maximal isometric exercise in hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 19(12):1006-12. 1971
333. Ray CA, Carrasco DI. Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 279(1):H245-9. 2000.
334. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension.* 14(5):570-7. 1989.
335. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 23(2):251-9. 2005.
336. Hagberg JM, Ehsani AA, Goldring D, Hernandez A, Sinacore DR, Holloszy JO. Effect of weight training on blood pressure and hemodynamics in hypertensive adolescents. *J Pediatr.* 104(1):147-51. 1984.
337. Kenney LW, editor. 40. ACSM'S guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippencott, Williams & Wilkins 2000
338. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 25(6):1105—87. 2007.
339. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med.* 333:1462-7. 1995.
340. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H, Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL. Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association. *Circulation.* 86(1):340-4. 1992.
341. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med.* 153:186-208. 1993.
342. He FJ, MacGregor GA. Cost of poor blood pressure control in the UK: 62,000 unnecessary deaths per year. *J Hum Hypertens.* 17(7):455-7. 2003.
343. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 360:1903-13. 2002.
344. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens.* 21:707-16. 2003.
345. Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Intensity of physical activity related to incidence of hypertension and all-cause mortality: an epidemiological view. *Blood Press Monit.* 2(3):115-123. 1997.
346. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA.* 12;273(14):1093-8. 1995.
347. Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation.* 100(17):1764-9. 1999.
348. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 14;346(11):793-801. 2002.
349. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation.* 30;108(13):1554-9. 2003.
350. Vatten LJ, Nilsen TI, Holmen J. Combined effect of blood pressure and physical activity on cardiovascular mortality. *J Hypertens.* 24(10):1939-46. 2006.
351. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 13(3):369-74. 2006.
352. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA.* 288 (16): 1994-2000. 2002.
353. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis.* 171(1):145-55. 2003.
354. Kaplan NM, Devereux RB, Miller Jr HS. Systemic hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 26 (Suppl):S268—70. 1994.
355. Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure - sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens.* 13:1229—33. 1995.
356. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 26(14):1422-45. 2005.
357. Cantwell JD, Fletcher GF. Cardiac complications while jogging. *JAMA.* 6;210(1):130-1.1969.
358. Starr M. Brave heart, broken heart. *Newsweek* 126(34):70-1. 1995.
359. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation.* 62(2):218-29. 1980.
360. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev.* 7(3):127-35. 1999.
361. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J.* 26(5):516-24. 2005.
362. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kark JA. Causes of sudden death in young and middle-aged competitive athletes. *Cardiol Clin.* 15(3):439-66. 1997.

363. Hoberg E, Schuler G, Kunze B, Obermoser AL, Hauer K, Mautner HP, Schlierf G, Kübler W. Silent myocardial ischemia as a potential link between lack of premonitoring symptoms and increased risk of cardiac arrest during physical stress. *Am J Cardiol.* 1;65(9):583-9. 1990.
364. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 21;2(8669):941-4. 1989.
365. Thompson PD. The cardiovascular complications of vigorous physical activity. *Arch Intern Med.* 11;156(20):2297-302. 1996.
366. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2;104(14):1694-740. 2001.
367. Practice Guidelines Writing Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. *J Hypertens.* 21:1779-86. 2003
368. Chick TW, Halperin AK, Gacek EM. The effect of antihypertensive medications on exercise performance: a review. *Med Sci Sports Exerc.* 20:447-54. 1988.
369. Van Baak MA. α -Adrenoceptor blockade and exercise: an update. *Sports Med.* 4:209-25. 1988.
370. Van Baak MA. Hypertension, α -adrenoceptor blocking agents and exercise. *Int J Sports Med.* 15:112-5. 1994.
371. Peel C, Mosberg KA. Effects of cardiovascular medications on exercise responses. *Phys Ther.* 75:387-96. 1995.
372. Van Baak MA, Mooij JM, Wijnen JA, et al. Submaximal endurance exercise performance during enalapril treatment in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 50:221-7. 1991.
373. Tomten SE, Kjeldsen SE, Nilsson S, et al. Effect of α 1-adrenoceptor blockade on maximal VO₂ and endurance capacity in well-trained athletic hypertensive men. *Am J Hypertens.* 7:603-8. 1994.
374. Pool PE, Seagren SC, Salel AF Effects of diltiazem on serum lipids, exercise performance and blood pressure: randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 6;56(16):86-91. 1985.
375. Chintanadilok J, Lowenthal DT. Exercise in treating hypertension: tailoring therapies for active patients. *Phys Sportsmed.*30(3):11-50.2002.
376. Franklin BA, Whaley MH, Howley ET. (Eds.) ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 6th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
377. Kelemen MH, Effron MB, Valenti SA, Stewart KJ. Exercise training combined with antihypertensive drug therapy. Effects on lipids, blood pressure, and left ventricular mass. *JAMA.* 23-30;263(20):2766-71. 1990
378. Stewart KJ, Effron MB, Valenti SA, Kelemen MH. Effects of diltiazem or propranolol during exercise training of hypertensive men. *Med Sci Sports Exerc.* 22(2):171-7. 1990.
379. Gordon NF, Duncan JJ. Effect of beta-blockers on exercise physiology: implications for exercise training. *Med Sci Sports Exerc.* 23(6):668-76. 1991.
380. Duncan JJ, Vaandrager H, Farr JE, Kohl HW, Gordon NF. Effect of intrinsic sympathomimetic activity on serum lipids during exercise training in hypertensive patients receiving chronic β blocker therapy. *J Cardiopulm Rehabil.* 9: 110-4. 1989.
381. Pescatello LS, Mack GW, Leach CN Jr, Nadel ER. Thermoregulation in mildly hypertensive men during beta-adrenergic blockade. *Med Sci Sports Exerc.* 22(2):222-8. 1990.
382. Kayhan G, Ersöz G. Hipertansiyon ve Egzersiz. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, VII(3):93-101. 2009
383. American College of Sports Medicine Position Stand, "Exercise and Hypertension". *Med Sci Sports Exerc.* 36(3):533-552, 2004
384. Feigenbaum MS, Pollock ML. "Prescription of resistance training for health and disease". *Med Sci Sports Exerc.* 31:38-45, 1999.
385. American College of Sports Medicine Position Stand, "Exercise and physical activity for older adults". *Med Sci Sports Exerc.*,30(6):992-1008, 1998.
386. Baster T, Baster-Brooks C. Exercise and hypertension. *Aust Fam Physician.* 34(6):419-24, 2005.

Dislipidemi ve Egzersiz

Dr. Bedrettin Akova

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ana sağlık sorunlarından (62,97). Koroner kalp hastalıkları değişik birçok risk faktörünün etkileşimi ile oluştuğundan, bütün risklerinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Majör kardiyovasküler risk faktörleri arasında genetik, diyabet, hipertansiyon, sigara içimi ve dislipidemi sayılabilir. Bu risk faktörleri arasında en önemlilerinden biri dislipidemidir. Dislipidemi genetik, çevre ve yaşam tarzına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (62,89). Dislipidemi kardiyovasküler risk faktörleri arasında büyük oranda değiştirilebilir bir risk faktörü olup, total kolesterol (TK), düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG) yüksekliği ile yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü gibi bulgularla karakterizedir(82,111,128). Ayrıca güncel uygulamalarda lipoprotein göstergelerinden olan lipoprotein partikül boyutu ve sayısı, apolipoproteinler, trigliseridden zengin lipoproteinler ve total kolesterol/HDL-kolesterol oranı (TK/HDL-K) da risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir (62,82).

Kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin azaltılması bakımından lipid ve lipoproteinlerin düzeltilmesi birincil ve ikincil önlemler arasında yer almaktadır. Dislipidemilerin güncel tedavi yaklaşımında ilaç tedavisi (özellikle statinler) ve yaşam tarzı değişiklikleri önemli yer tutmaktadır. Her ne kadar farmakolojik ajanlar tedavide en önemli köşe taşı olsalar da, yan etkileri, maliyetleri ve gereksiz yere erken kullanılmaları bazı sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Özellikle diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin önemli unsurları bazen göz ardı edilmektedir (58,62,82). Halbuki düzenli yapılan egzersiz ile fiziksel aktivite düzeyi artan bir bireyde kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski ciddi bir şekilde azalacaktır.

Bu bilgiler ışığında bundan sonraki bölümde kısaca dislipideminin epidemiyolojisi, sınıflaması ve tanı-tedavisine değinilecek ve egzersizin lipid metabolizmasını ne şekilde etkilediği, hangi egzersiz tipinin tercih edilmesi gerektiği, egzersiz şiddetinin önemi ve dislipidemi de egzersiz yanıtını etkileyen faktörler ele alınacaktır.

2. Dislipideminin epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıkların Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 milyon kişiyi etkilediği ifade edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların önemli risk faktörlerinden biri olan dislipidemilerin ise 98.6 milyon (%45.3) erişkin Amerikalıyı ilgilendirdiği saptanmıştır (56). Total kolesterol seviyesi 207 mg/dL olan gençlerde, total kolesterol seviyesi 172 mg/dl olanlara oranla 40 yıl içinde kardiyovasküler hastalık gelişme ihtimalinin 5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (66). Ülkemizde lipoprotein ve apolipoproteinlerin incelendiği 20 yaş ve üzerindeki nüfusta 3687 kişinin katılımı ile yapılan uzun soluklu TEKHARF çalışması (97) sonuçlarını değerlendirecek olursak :

2.1. Total kolesterol düzeyleri: Dünya Sağlık Örgütünün 35-64 yaş kesimi için yapılan standardizasyonundan sonra ortalama total kolesterol konsantrasyonları erkekte 185 mg/dl, kadında 192 mg/dl bulunmuştur. Bu değerler Kuzey Avrupa ülke vatandaşlarından 40-50 mg/dl daha düşük olup Akdeniz popülasyonlarının da altında gözükmektedir. 1990'da yaklaşık 7.5 milyon kişide hiperkolesterolemi (≥ 200 mg/dl) ve yaklaşık 200.000 kişide ailesel hiperkolesterolemi (≥ 300 mg/dl) bulunmuştur. 2000 yılında bu oranlar hiperkolesterolemi için 30 yaş ve üstü, erkeklerde %28,

kadınlarda ise % 35'e ulaşmıştır. Bu verilerin Amerika Birleşik Devletlerinde 20-75 yaş aralığında erkeklerde % 48, kadınlarda % 35 olan hiperkolesterolemi oranlarına göre daha iyi değerler olduğu söylenebilir.

2.2. Trigliserid düzeyleri: Ortalama 30-69 yaş arasında erkeklerde 149, kadınlarda 126 mg/dL trigliserid düzeylerine rastlanmaktadır. Trigliserid düzeyi 150 mg/dL'den yüksek olduğunda hipertrigliseridemiden söz edilir. 30 yaş ve üstü erişkin erkeklerin % 39.6'sı, kadınların ise % 29.2'sinde hipertrigliseridemi vardır. Buna göre ülkemizde yaklaşık toplam 11,6 milyon kişide hipertrigliseridemi olduğu söylenebilir. Metabolik sendrom göz önünde bulundurulduğunda, hipertrigliseridemisinin önemi daha da belirginleşmektedir.

2.3. HDL-kolesterol düzeyleri: Türk erişkinlerinde ortalama HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 37.2 mg/dl, kadınlarda ise 44.9 mg/dL'dir. Yetişkinlerimizde rastlanan HDL-kolesterol düzeyleri, Amerikalılar veya Almanlara göre her iki cinsiyette %20 oranında düşük saptanmıştır. HDL-K'ün 40 mg/dl'nin altında olması düşük HDL-K olarak kabul edilmektedir. TEKHARF çalışmasında erkeklerde % 64, kadınlarda % 35.5 oranında düşük HDL-K saptanmıştır. Bu da yaklaşık olarak 23 milyon kişide düşük HDL-K olduğunu göstermektedir. HDL-K'ün 12 mg/dL azalması koroner riski %36 oranında arttırmaktadır. HDL-K düşüklüğünü etkileyen faktörler arasında yaş, sigara kullanımı, hipertrigliseridemi, bel çevresi, fiziksel inaktivite, serum açlık insülini ve C-Reaktif protein düzeyi sayılabilir.

2.4. LDL kolesterol yüksekliği: 2001/02 taramasında ortalama değerler 842 erkekte 114.6±34.7 mg/dl, 999 kadında 122.4±38 mg/dl bulunmuştur. Yetişkinlerimizde rastlanan LDL-kolesterol düzeyleri, Amerikalı veya Danimarkalılarına kıyasla, her iki cinsiyette 30 mg/dl daha düşüktür. TEKHARF çalışmasına göre sınırda yüksek ve yüksek LDL kolesterol (>130 mg/dl) değerleri, erkeklerin %31'inde, kadınların %38'inde izlenmiştir. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, ülkemizde normal LDL düzeylerine çok sık rastlanabileceği gerçeği unutulmamalıdır.

2.5. Total kolesterol/HDL-K Oranı: LDL-kolesterolü normal sınırlarda bulunan bireylerde, koroner hastalık riski HDL-kolesterol konsantrasyonuna bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir. Bu gibi durumlarda TK/HDL-K oranı özellikle bizim gibi trigliserid düzeyleri yüksek, metabolik sendroma çok sık rastlanan toplumlarda koroner riski daha iyi tayin ettiği ifade edilmektedir. TK/HDL-K ortanca değeri 30-69 yaş kesiminde erkek ve kadınlar için sırasıyla Almanlarda 4.6 ve 3.5, Amerikalılarda 4.5 ve 3.8 iken, ülkemizde yaklaşık 0.6 birim daha yüksek saptanmış olup 5.18 ve 4.25'dir. TEKHARF 2001/02 serisinde erkeklerin dörtte biri (%25'i) 6 birimin üstünde, %37'si genelde yüksek risk kabul edilen 5.5'in üzerinde bir orana sahipken, 2003/04 taramasında ise ortanca kolesterol oranı kadınlarda 4.4 olup %32'sinde 5.0 üzerinde yüksek bulunmuştur.

2.6. Serum total ve HDL fosfolipidleri: Fosfatidilkolin, sfingomyelin, lizo-fosfatidilkolin gibi fosfolipidler ve okside formları, aterogenez ve inflamatuvar süreçlerde biyolojik olarak aktif olarak yer alırlar. Fosfolipidler, serum lipoproteinleri ve hücre membranlarının yapısal elemanları olduğu gibi, ligand ve reseptör olarak kolesterol transportunda işlev görmektedirler. Total fosfolipidler (TFL) heterojen özellikte oldukları için alt gruplarını değerlendirmek gerekir. Serum total ve HDL fosfolipidlerinin (HDL-pl) koroner kalp hastalığı ve metabolik sendrom gelişim riskinde önemli rolleri vardır. Serum TFL ve HDL-pl düzeyleri kadınlarda (TFL 217 ±45, HDL-pl 94 ±27 mg/dl) erkeklerden (TFL 202±38, HDL-pl: 87±25.6 mg/dl) daha yüksektir (47). Serum TFL; HDL-dışı kolesterol, apo B, trigliseridler, kompleman C3 ve GGT gibi birçok parametre ile ilişkisi vardır. TFL'de 40 mg/dl'lik bir

artışın metabolik sendrom riskini %33 arttırdığı saptanmıştır (47). Buna karşın HDL-pl'nin Türk toplumunda metabolik sendroma karşı %18 civarında bir koruma sağladığı ifade edilmektedir (97). HDL-pl yükselmesi cinsiyet, yaş, LDL-K ve trigliserid gibi parametrelerle birlikte ele alındığında koroner kalp damar hastalık olasılığını %32 oranında azaltabilmektedir (47).

2.7. A-I, A-II ve B apolipoproteinleri: Lipoproteinlerin üstünü örten protein unsurlarına apolipoprotein (apo) denir. Apo A-I şilomikron HDL'de, apo B ise VLDL, LDL ve lipoprotein (a) yapısında bulunmaktadır. TEKHARF çalışmasının (97) 2001-02 serilerinde ortalama apo B değerleri erkekte 114.1 ± 46 mg/dl, kadında 114.6 ± 46 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Apo A-I seviyeleri ise erkek ve kadınlarda sırası ile 124.2 ± 4 ve 136.6 ± 5 mg/dl olarak saptanmıştır. Apolipoproteinler koroner riski değerlendirmek amacıyla kullanılırlar. Ayrıca tedavi etkisinin denetlenmesinde yararlanılırlar. “Center for Disease Control” standardizasyonuna göre 1.2'den düşük bir apo A-I/apo B oranı, ateroskleroz riskinin net biçimde arttığını ifade eder. Normal sınır olarak apo A-I için 110-160 mg/dl, apo B için 70-130 mg/dl olarak belirtilmiştir (CDC standardına göre 50-90 mg/dl) (36). Kardiyovasküler hastalık gelişim riskini değerlendirmede küçük, yoğun LDL parçacıklarının sayısını yansıtan apoB düzeylerinin, ülkemizde LDL-kolesterole oranla her iki cinsiyette de daha iyi sonuç verdiği ifade edilmektedir. Hipertrigliseridemi ile birlikte apoB yüksekliği riski daha da arttırmaktadır.

Apo A-II'nin, apo A-I gibi antiaterojen özelliklere sahip olmadığı düşünülmektedir. Fakat apo A-II içeren HDL fraksiyonun da azalmanın kalp damar hastalıkları riskini biraz yükselttiği gözlemlenmiştir (97). Apo A-II'nin enflamasyon belirteçleri ve pıhtılaşma sistemi ile olan ilişkileri apo A-II'nin aterogeneizde rol aldığını düşündürmektedir. Apo A-II'nin diyabet ve metabolik sendromla ilişkisi ise hala incelenmektedir. Apo B'nin >120 mg/dl olması yüksek risk anlamına gelmekte olup TEKHARF çalışma (97) sonuçlarına göre oranı erkeklerde %34 ($=201/593$), kadınlarda ise %33 ($=203/614$) olarak saptanmıştır. Düşük apo A-I (<110 mg/dl) seviyelerine ise erkeklerde %30 ($=134/444$), kadınlarda %18 ($=80/455$) oranında rastlanmıştır. Bir risk faktörü olan A-I/apo B oranının 1.2'den düşük değerleri ise erkeklerin %54'ünde, kadınların ise %40'ında gözlemlenmiştir (36).

ApoE genotipi 1583 kişide incelenmiş ve dağılımı şu şekilde saptanmıştır; homozigot E3 %74.1, E3/E2 %11.2, E4/E3 %12.2, E4/E2 19 %1.2, E4 ve E2 homozigotlar %0.6 (97). Serum apo B değerlerinin dağılımı buna paralellik göstermektedir. Ortalama serum apo B seviyeleri E2 taşıyıcılarından (95 mg/dl), E3 homozigot (108.4 mg/dl), ve E4 grubunda 113 mg/dl'ye doğru giderek yükselmektedir. Toplum genelinde apoE düzeylerinin aterojen dislipidemideki rolü ve apoE genotipinden ne derece bağımsız olduğu ise iyi bilinmemektedir. TEKHARF (97) verilerine göre ortalama yaşı 54 olan toplam 222 erkek ile 234 kadında apoE ortalama değer aralığı 3.93 ($1.75-5.82$) mg/dl bulunmuştur. Homozigot E3 alel sahiplerine kıyasla, E4 alel taşıyıcıları, ortalama 1.0 mg/dl olmak üzere daha yüksek değerlere sahiptir. ApoE genotipi üç gruba ayrılabilir: a) E2/E2, E3/E2, b) homozigot E3, c) E4/E3, E4/E4. ApoE serum düzeyleri apoE genotipine göre değişmektedir. ApoE seviyesinin ikiye katlanması total kolesterol, yüksek apo B (>120 mg/dl) olasılığı ve trigliserid/HDL-kolesterol dislipidemisi olasılığını apoE polimorfizminden bağımsız olarak arttırmaktadır.

2.8. Lipoprotein (a) [Lp(a)]: Ortalama yaşı 55.5 ± 12 olan 608 erkek ve 701 kadında, ortalama değerler sırası ile 9.23 ($3.85; 19.75$) mg/dl ve 11.4 ($4.8; 24.4$) mg/dl saptanmıştır (96). Lp(a) genel düzeyleri diğer ülkelere oranla genel olarak üçte bir oranda düşük gözükmemektedir. Özellikle kadınlarda kalp damar hastalığı riski bakımından önemli olduğu belirtilmektedir.

3. Dislipideminin tanımı, patofizyolojisi ve sınıflaması

Kandaki yağların düzeylerinde ve oranlarında başta kalp-dolaşım sisteminde olmak üzere farklı sorunlara yol açabilecek değişikliklere dislipidemi denir. Dislipidemi, genetik ve sekonder birçok

faktörle karşımıza çıkabilmektedir (89,104)

Lipoproteinler kandaki yağları taşıyan makromoleküler kompleks yapılarıdır. Lipoproteinlerle taşınan majör lipidler; trigliseridler, kolesterol, fosfolipidler ve başta E vitamini olmak üzere yağda eriyen vitaminlerdir. Lipoproteinler ayrıca özelleşmiş proteinler olan apolipoproteinleri de içerirler. Apolipoproteinler enzimler için kofaktör, hücre yüzeyi reseptörler için ligand ve lipoproteinler için yapısal protein olmak gibi lipoprotein metabolizmasındaki birçok fizyolojik fonksiyonu sağlamaktadırlar (105). Lipoprotein partikülleri temel olarak şilomikronlar ve şilomikron kalıntıları, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL) veya VLDL kalıntıları, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olarak sınıflandırılırlar. Temel lipid içerikleri ve fonksiyonel olarak önemli apolipoproteinleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Lipoprotein metabolizmasının çalışma şekli ve genetik sorunların etkilediği alanları gösteren şema Şekil 1’de gösterilmiştir. Diyetle alınan yağ ve E vitamini, incebağırsaklardan absorbe edilip trigliseridlerden zengin şilomikronlara dönüştürülür. Bu şilomikronlar apoB-48 diye bilinen apoB’leri içerir. Endotel kökenli lipoprotein lipaz (LPL) yardımı ile şilomikronlardaki trigliseridler hidrolize edilir ve bu işlem için kofaktör olarak apoC-II gerekir. LPL veya apoC-II yetmezliğinde özellikle akut pankreatit riskinin arttığı ciddi *hiperşilomikronemi* ve *hipertrigliseridemi* gözlenir (109). Şilomikron kalıntılarının bir miktar aterojenik potansiyel taşıdığı varsayılmaktadır (89). Yeteri kadar trigliserid hidrolize olduktan sonra geriye kalan şilomikron kalıntıları karaciğerdeki kalıntı reseptörüne apoE’nin bağlanması ile dolaşımdan kaldırılır. Bu noktadaki genetik sorunlar veya apoE yetmezliği şilomikron kalıntılarının temizlenmesinde defekt oluşturur (22).

Tablo 1. Lipoproteinlerin temel lipid ve apoprotein içerikleri (104).

Lipoprotein	Major Lipid	Major Apolipoprotein	Elektroforez bandında yeri	İşlev
Şilomikronlar	Trigliserid	ApoB-48, apoC-II	Elektriksel alanda hareketsiz	Eksojen trigliseridin transportu
VLDL	Trigliserid	ApoB-100, apoC-II	Prebeta lipoprotein	Endojen trigliseridlerin transportu
“VLDL Kalıntıları”	Trigliserid, kolesterol	ApoB-48 veya B-100, apoE		
LDL	Kolesterol, E vitamini	ApoB-100	Beta lipoprotein	Ekstra hepatik hücrelere kolesterol taşıma ve hücrel kolesterol dengesinin düzenleyici
HDL	Kolesterol	ApoA-I, apoA-II	Alfa lipoprotein	Kolesterolün karaciğere götürülmesi. Hücrel kolesterol dengesi ve lipoliz düzenleyici

Karaciğer lipidleri E vitamini ve apoB-100 içeriği birlikte trigliseridlerden zengin olan VLDL’ye dönüştürür. VLDL içinde ayrıca apoC serisi de (C-1, C-II, C-III) bulunmaktadır. Toplam serum kolesterolünün %10-15’i VLDL ile taşınır (89). LPL ile hidroliz sonrası, şilomikronlarda olduğu gibi bir kısım VLDL kalıntıları da apoE yardımı ile karaciğere tekrar alınır. VLDL kalıntılarının önemli bir kısmı endotelial hepatik lipaz vasıtası ile LDL’ye dönüştürülür. Hepatik lipaz yetmezliğinde de lipoprotein kalıntıları birikmektedir (19). VLDL kalıntılarının da ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir (89). Total serum kolesterolünün %60-70 gibi önemli kısmı LDL de bulunmaktadır. LDL, kolesterol esterlerini ve E vitamini değişik birçok dokuya taşır, fakat plazmadaki LDL’nin önemli bir kısmı hepatik LDL reseptörüne apoB-100’ün bağlanması ile dolaşımdan kaldırılır. LDL

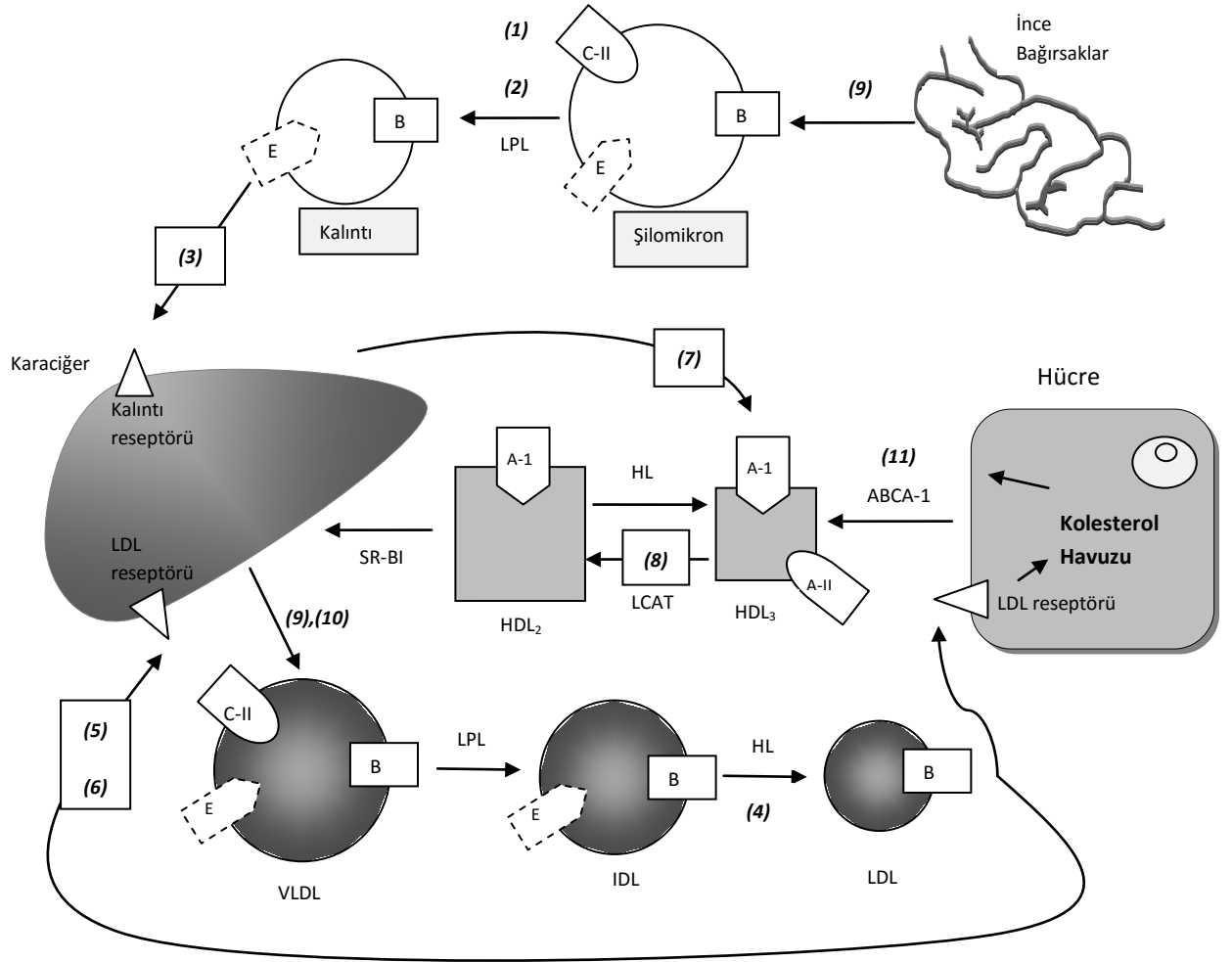
reseptöründe veya apoB reseptör bağlanma bölgesinde genetik defekt olması durumunda kandan LDL'in elimine edilmesi aksar (16,136) . LDL aterosklerozda en çok üzerinde durulan lipoproteindir (89).

HDL metabolizması değişik enzimler ve transfer proteinlerinin yer aldığı ve halen tam olarak anlaşılmamış kompleks bir süreçtir (127). HDL serum kolesterolünün %20-30'unu barındırır ve genel olarak ateroskleroza karşı koruyucu olduğu kabul edilen lipoproteindir (89). HDL'deki temel apolipoprotein apoA-I dir. ApoA-I'in ana kaynakları karaciğer ve incebağırsaklar olup, ATP-bağlayan kaset protein A1 (ABCA 1) ile hücrelerdeki aşırı kolesterolü temizler. Esterifiye olmamış kolesterol HDL ile birlikte lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) yardımı ile kolesterol esterlerine dönüşür ve HDL partikülü büyür. ABCA1, apoA-I ve LCAT daki genetik defektler düşük HDL seviyelerine yol açar ve bu duruma “*hipoalfalipoproteinemi*” denir. HDL kolesterol esteri, kolesterol ester transfer protein (CEPT) ile LDL gibi apoB içeren lipoproteine transfer olabilir ve LDL reseptörü ile karaciğere dönebilir. HDL ayrıca bir miktar kolesterolü temizleyici reseptör B1 (SR-B1) aracılığı ile karaciğere ulaştırır. Aşırı miktarda kolesterolün periferik hücrelerden alınıp safra ile atılmak üzere karaciğere transfer işlemine “*ters kolesterol transportu*” denmektedir.

Bu bilgiler ışığında lipoprotein kalıntılarının ve özellikle LDL'in yüksek derecede aterojenik olduğunu söyleyebiliriz. Buna karşın HDL'in ise “*anti-aterojenik*” olduğu kabul edilebilir. Özellikle genetik dislipidemilerin klinik sonuçları azalan veya artan lipoprotein tipine göre değişmektedir. Şilomikron yükselmesi sonucu pankreatit, LDL ile lipoprotein kalıntılarının artması ve HDL'de azalma ile erken ateroskleroz ve azalmış VLDL ve LDL seviyelerinde ise retinal ve nörolojik hastalıklar görülebilmektedir (103). Genetik dislipoproteinemileri bu anlamda 5 ana gruba ayırarak inceleyebiliriz (Tablo 2) (104).

Tablo 2'de görüldüğü gibi lipoprotein metabolizmasında doğuştan kaynaklı birçok alt grup yer almaktadır ve bunların sonucunda spesifik olarak bazı lipoproteinlerin seviyesinin kanda yükseldiği veya azaldığı görülmektedir. Bu değişikliklerin en belirgin sonucu ise erken aterosklerozdur. Dünyada birçok toplumu ilgilendiren genetik kökenli bu sorunların erkenden kalp damar hastalıklarına yol açması kaçınılmazdır. Tarama ve doğru tanı ile birçok yaşam tehdit edici durumun önüne geçilmesi alınacak önlemler ve uygun tedavi ile mümkündür. Kan lipoproteinlerinin sekonder nedenlerle yüksekselebileceği unutulmamalıdır. Sekonder dislipidemi nedenleri Tablo 3 de gösterilmiştir.

Şekil 1. Lipoprotein metabolizması ve genetik sorunlar.



Genetik Defektler: (1), Lipoprotein Lipaz (LPL) yetmezliği; (2), apoC-II yetmezliği; (3), apoE yetmezliği veya mutasyonu; (4), hepatik lipaz (HL) yetmezliği; (5), LDL reseptör yetmezliği veya mutasyonları; (6), reseptör bağlanma bölgesinde apoB-100 mutasyonu; (7), apoA-I yetmezliği veya mutasyonları; (8), LCAT yetmezliği; (9), mikrozomal transfer protein (MTP) yetmezliği; (10), apoB-100 sentezi veya bölünmüş mutasyonları; (11), ABCA1 yetmezliği veya mutasyonları.

Kısaltmalar: C-II, apoC-II; B, apoB; E, apoE; A-I, apoA-I; VLDL, çok düşük dansiteli lipoprotein; IDL, orta dansiteli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; LCAT, lesitin kolesterol acil transferaz; ABCA1, ATP-bağlayan kaset protein A1; SR-B1, temizleyici reseptör B1

Tablo 2. Primer genetik dislipoproteinemiler (104).

Dislipoproteinemi	Bozukluk	Etkilenen Gen	Primer Kaynak	Kromozom Lokalizasyonu	Lipoprotein	Klinik
Hipertrigliseridemi	(1) Lipoprotein lipaz yetmezliği	LPL	Yağ, kas	8p22	Şilomikronlar ↑, trigliserit ↑, LDL ↑, HDL ↓	Pankreatit
	(2) Apolipoprotein C-II yetmezliği	apoC-II	Karaciğer	19q13		
Kombine Hiperlipidemi	(3) Ailesel disbetalipoproteinemi	apoE	Karaciğer	19q13	Kalıntılar ↑, trigliserit ↑, TK ↑, HDL normal veya ↑	Erken ateroskleroz
	(4) Hepatik lipaz yetmezliği	HL	Karaciğer	15q22		
Hiperkolesterolemi	(5.1) Ailesel hiperkolesterolemi (Homozigot)	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü	Karaciğer	19p13	Trigliserit normal, LDL ↑↑, HDL ↓	Erken ateroskleroz
	(5.2) Ailesel hiperkolesterolemi (Heterozigot)	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü	Karaciğer	19p13		
	(6) Defektif apolipoprotein B-100	apoB-100	Karaciğer	2p24		
Hipoalfalipoproteinemi	(7.1) Apolipoprotein A-1 yetmezliği (ailesel)	apoA-I	Karaciğer, ince bağırsak	11q23	Trigliserit n veya ↑, kolesterol normal HDL ↓	Erken ateroskleroz
	(7.2) Apolipoprotein A-1 yetmezliği (yapısal mutasyon)	apoA-I	Karaciğer, ince bağırsak	11q23		
	(7.3) Tangier hastalığı	ABCA1	Tüm dokular	9q31		
	(8.1) LCAT yetmezliği (komple)	LCAT	Karaciğer	16q22		
	(8.2) LCAT yetmezliği (kısmi)	LCAT	Karaciğer	16q22		

	(9) Abetalipoproteinemi	Mikrozomal transfer protein (MTP)	Karaciğer, ince bağırsak	2p24		
	(10.1)	apoB-100	Karaciğer			
Hipolipoproteinemi	Hipobetalipoproteinemi (homozigot)	apoB-100	Karaciğer	2p24	VLDL ↓ , LDL ↓, HDL ↓	Nörolojik hastalık
	(10.2)					
	Hipobetalipoproteinemi (heterozigot)					

Tablo 3. Sekonder dislipidemiler (89,101)

Yüksek kolesterol, LDL-K seviyeleri	Yüksek trigliserid, düşük HDL-K seviyeleri
Hastalıklar	
Kötü kontrol edilmiş diyabet	Kötü kontrol edilmiş diyabet
Hipotiroidi	Alkolik hepatit, alkolizm
Obstrüktif karaciğer hastalığı	Ağır metabolik stres (MI, serebrovasküler aksedan)
Nefrotik sendrom	Hipotiroidi
Üremi	Obstrüktif karaciğer hastalığı, akut hepatit
Ortostatik proteinüri	Nefrotik sendrom
Disproteinemiler (myelom, makroglobülinemi)	Disproteinemiler, sistemik lupus
Akut intemittan porfiri	Glikojen depo hastalığı
Anoreksia nervroza	İdiopatik hiperkalsemi
Cushing sendromu	Klorine hidrokarbona maruz kalma
Diyet	
Aşırı satüre yağ, kolesterolü ürün tüketimi	Aşırı alkol (HDL-K'ü arttırabilir)
İlaçlar	
Kortikosteroidler	Kortikosteroidler
Anabolik steroidler	Östrojenler, oral kontraseptifler
Progestinler	Sentetik A vitamini türevleri
Tiyazid diüretikleri	B-blokerler
	Anabolik steroidler
	Nikotin
	Çinko

4. Dislipidemilere klinik yaklaşım: Tanı ve tedavi algoritması

4.1. Dislipidemilerin klinik önemi

4.1.1. Tedavide ana hedef: LDL-K

Birçok epidemiyolojik, randomize kontrollü ve çok merkezli araştırma sonuçlarına göre hazırlanmış olan Amerikan Ulusal Kalp-Akciğer ve Kan Enstitüsü'nün Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) erişkin tedavi paneli III'e (ATPIII) göre, LDL kolesterolün aterosklerozda anahtar rol oynayan en önemli lipoprotein olduğu vurgulanmıştır (41,89,154). Dolayısı ile tedavide ana hedef olarak LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesi benimsenmiştir. Eşlik ediyorsa HDL-K seviyesindeki düşüklüğün giderilmesi NCEP tedavi yaklaşımının ayrılmaz bir parçasıdır (41,154). Daha öncede belirtildiği gibi hiçbir ek kardiyak risk faktörü olmasa bile ailesel hiperkolesteroleminin heterozigot ve homozigot formlarında ateroskleroz süreci başlar. Ayrıca LDL-K seviyesini düşürmeye yönelik çalışmalarda düşüşle birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin belirgin derecede azaldığı tespit edilmiştir (41,82,128). Bu iki bilgi NCEP'nin dislipidemilerin tedavisinde ana hedef olarak LDL seviyelerini düşürmeyi seçmesini destekler niteliktedir (41,104).

Artmış LDL-K seviyeleri ile kalp damar hastalıklarının gelişimi yaşamın erken dönemlerinden başlayan çok basamaklı bir süreci içerir (119,120). İlk anda damarlarda yağlı çizgilenme oluşur ki burada kolesterolden zengin makrofajlar yer almaktadır. İkinci aşamada lipidden zengin çekirdeğin üzerinde fibröz plak oluşumu söz konusudur. Diğer risk faktörleri bu aşamada katkıda bulunur. Üçüncü aşamada stabil olmayan plaklar oluşur ve bunlar kopmaya müsait olup lümenal tromboz gelişimine neden olabilirler. Bunun sonucunda ise yaşamı tehdit edebilen birçok akut koroner sendromlar ortaya çıkabilir (76,131). Artmış LDL-K olgun plak oluşumunda rol oynar ve plaklar stabil olmayan plaklar için kaynak teşkil eder. Artmış LDL-K plak stabilitesini bozar veya başka bir deyişle LDL-K seviyelerinin düşürülmesi plakların stabil hale gelmesini sağlar ve akut koroner sendrom

gelişim riskini azaltır. Dolayısı ile yaşamın erken dönemlerinden itibaren LDL seviyelerini azaltarak kontrol etmek aterosklerotik plak gelişimini yavaşlatacaktır.

Klinik çalışmalara göre serum total kolesterol düzeyinin %1 azaltılması ile kalp-damar hastalıklarının yaklaşık %2 azaltılabildiği ortaya konmuştur(89). Law ve ark.'ları (69,70) 40 yaşındaki bireylerde serum total kolesterol seviyelerinin %10 azaltılması ile ilerleyen dönemlerde rölatif olarak kalp-damar hastalıklarının % 50 azaltılabileceğini ortaya koymuşlardır. Buna karşın 70'li yaşlarda benzer bir etki görülememekte ve bu kazanç sadece %20 olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum erken yaşlarda dislipidemiye karşı önlem almaya başlamanın önemine işaret etmektedir.

4.1.2. Diğer lipid risk faktörleri

4.1.2.1. Trigliseridler

Birçok prospektif epidemiyolojik çalışmaya göre serum trigliseridleri ile kalp-damar hastalıkları arasında bir korelasyon olduğuna değinmişlerdir (5,6). Fakat bu durum birçok eşlik edebilecek diğer sebeplerle tek başına trigliseridlerin bir risk faktörü olarak kabul edilmesini zorlaştırmaktadır. Örneğin kalp damar hastalıkları için lipid dışı risk faktörleri arasında yer alan (Tablo 4) obezite, hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı da trigliserid seviyeleri ile yakından ilişkilidirler (40). Ayrıca bu durumlarla ilişkili ortaya çıkabilecek diğer risk faktörleri olan insülin direnci, glikoz intoleransı ve protrombotik durumda serum trigliserid seviyeleri ile ilişkilidir (89). Bununla birlikte özellikle bazı trigliseridlerden zengin lipoproteinleri aterojenik kabul edip trigliseridleri bağımsız bir risk faktörü olarak görmekte fayda vardır.

Kalıntı lipoproteinler daha önce de belirtildiği gibi aterojenik olabilecek trigliseridlerden zengin lipoproteinlerdendir. Bu lipoproteinler küçük VLDL ile LDL partiküllerinden oluşmaktadır. Birçok klinik çalışma sonucuna göre bu lipoproteinlerin seviyelerinin yükselmesi koroner arter sklerozuna veya kalp-damar hastalıklarına yol açmaktadır (40,63,108,130). Fibratlar, nikotik asit ve statinler aracılığı ile seviyelerinin düşürülmesi kalp-damar hastalığı riskini azaltmaktadır (89). VLDL kolesterol düzeyinin değerlendirilmesi pratikte bahsedilen kalıntıların seviyesi hakkında bilgi vermektedir (64,130).

Serum trigliserid düzeyleri normalde 100 mg/dL'nin altındadır. Özellikle aşırı kilo, fiziksel inaktivite ve genetik faktörler trigliserid seviyesinin 200 mg/dL'nin üzerine yükselmesinde ana nedenlerdir (89).

Tablo 4. Kalp-damar hastalıkları için lipid dışı risk faktörleri (89)

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
Hipertansiyon	Yaş
Sigara İçimi	Erkek Cinsiyet
Trombojenik/Hemostatik Durum	Ailede Erken Kalp-Damar Hastalığı Öyküsü
Diyabet	
Obezite	
Fiziksel Aktivite Azlığı	
Aterojenik Diyet	

4.1.2.2. Non-HDL kolesterol

VLDL-K'ün aterojenik kalıntı lipoproteinlerle ilişkili olması, özellikle trigliserid düzeyleri de yüksek iken, LDL-K ile birlikte risk belirlemede önemli bir parametre olacağını düşündürmektedir. Genellikle HDL-K'ün total kolesterolden çıkarılması ile bulunan ve VLDL ile LDL kolesterolün toplamından oluşan kolesterole Non-HDL-K denilmektedir (89). ApoB içeren tüm lipoproteinleri kapsamaktadır. Frost ve Havel (35) kardiyak risk değerlendirmede Non-HDL-K'ün LDL'den daha iyi

bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir. Kaldı ki apoB tüm aterojenik lipoproteinlerin yapısında var olan bir apolipoproteindir ve Non-HDL-K ile yakından ilişkili olması Non-HDL-K değerlendirilmesini önemli kılmaktadır (2,140). Trigliseridlerin özellikle 200 mg/dL ila 500 mg/dL arasında olduğu durumlarda Non-HDL-K'nin hesaplanması klinik açıdan kalp-damar hastalığı risk değerlendirmesinde LDL-K oranla daha değerlidir(2,140). Bu bakımdan gerek trigliserid seviyelerine göre gerekse Non-HDL-K düzeylerine göre dislipidemi tedavisi sekonder tedavi hedefleri arasında yer almaktadır (89).

4.1.2.3. HDL kolesterol

Epidemiyolojik araştırma sonuçları HDL kolesterol düşüklüğünün kalp-damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kuvvetle destekler (38, 151). Aksine yüksek HDL-K seviyeleri ise riski azaltmaktadır. HDL kolesterol seviyelerinde %1 azalma kalp-damar hastalığı riskini %2-3 arttırmaktadır (38). Daha önce bahsedildiği gibi HDL-K ters kolesterol transport sistemi ile aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaşmasını sağlayarak, ayrıca antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile de aterogenezi baskılar (89, 104). Dolayısı ile tedavide HDL-K düşüklüğünü gidermek hedefler arasında yer almaktadır.

HDL-K düşüklüğü küçük LDL partikülleri ve artmış trigliserid seviyeleri ile birlikte *lipit triadı* denen durumu oluşturur ve böylece aterogenez tetiklenir. Aynı zamanda HDL-K düşüklüğü artmış insülin direnci gibi metabolik bozukluklara da işaret edebileceğinden tedavide bu noktalar birlikte ele alınmalıdır (89,129). HDL-K düzeyini düşüklüğü %50 genetik kökenli olsa da, geri kalan nedenler arasında Tablo 3'te sayılan faktörlerden obezite ve fiziksel aktivite azlığı en önemli nedenler arasındadır (89). Düşük HDL-K seviyesi tedavisinde ilaç tedavisi yanı sıra son sayılan bu faktörler üzerinde önemle durulması gerekmektedir.

4.1.2.4. Aterojenik dislipidemi

Dislipideminin sık karşımıza çıkan bir formu olan aterojenik dislipidemi; artmış trigliserid ve küçük LDL partikülleri ile düşük HDL-K ile karakterizedir (6, 40). Klinik değerlendirmede rutin dışında özel değerlendirmelerle ortaya konabilmektedir. Kalp-damar hastalıkları için risk faktörü olarak birlikte ele alınmaları gerekir (89).

Aterojenik dislipidemisi olan kişiler genellikle obezite, abdominal obezite ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri ile karakterizedir (87, 88). Tip II diyabeti olan bireylerde de aterojenik dislipidemi görülebilmektedir. Trigliserid seviyelerini azaltan veya HDL-K seviyelerini arttırmaya yönelik tedavi yaklaşımları lipid triadı'nın bütün faktörlerini bir şekilde etkilemektedir. Kilo verme ve fiziksel aktivitenin artırılması bu bakımdan önemlidir (62, 82, 89). Lipid düşürücü ajanlardan özellikle fibratlar ve nikotinik asit lipid triadında yer alan bileşenleri olumlu yönde etkilemektedirler (89).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III'e (NCEP ATP III) (89) göre klinik anlamda dislipidemilere yaklaşımda görüldüğü gibi LDL-K düzeylerinin düşürülmesi üzerinde özellikle durulmuş ve diğer lipid risk faktörlerine (trigliserid ve Non-HDL-K seviyelerini yüksekliği, düşük HDL-K ve aterojenik dislipidemi) yaklaşımın nasıl olması gerektiği ele alınmıştır. NCEP ATP III'e göre total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol değerlerinin sınıflandırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

4.2. Dislipidemilerde tanı algoritması

Genel ilke olarak dislipidemilerin değerlendirilmesinde daha sonra izlenecek tedavi yaklaşımının sağlıklı olabilmesi için tek bir ölçüme güvenilmemelidir. Özellikle kolesterol ve trigliserid değerleri o anki beslenme durumundan etkilenebilmektedir ve bu yüzden ilk ölçümleri takip eden en az iki ölçüm daha yapılmalıdır (101).

Total Kolesterol, trigliserid düzeyleri ve HDL kolesterol kanda direkt olarak ölçülebilir. Her ne kadar total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri açlık veya tokluktan etkilenmese de tüm ölçümlerin standart bir şekilde 12 saatlik açlık sonrasında yapılmasında fayda vardır. Akut hastalık durumlarından ölçümlerin etkilenebileceği unutulmamalıdır. LDL kolesterol düzeyi HDL ve VLDL dışındaki kolesterolü yansıttığından matematiksel olarak hesaplanabilir. VLDL kolesterol $\text{Trigliserid} / 5$ olarak kabul edildiğinden LDL kolesterol düzeyi $TK - [HDL-K + (\text{Trigliserid} / 5)]$ formülü ile elde edilebilir. Elde edilen LDL kolesterol düzeyi HDL ve şilomikron dışı IDL ve lipoprotein(a) dahil olumsuz veya kötü kolesterol olarak bilinen kolesterolü yansıtır. Trigliserid seviyesi yüksek olan bireylerde LDL-K seviyesi immunoassay yöntemi ile direkt ölçülebilir. Sekonder dislipidemilerin ekarte edilebilmesi için gerek görüldüğünde açlık kan glikoz düzeyi, karaciğer enzimleri, kreatinin, TSH ve idrar proteini değerlendirmeye dahil edilebilir (101).

Tablo 5. NCEP ATP III'e göre total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol değerlerinin sınıflandırılması (89)

Total kolesterol (mg/dL)	
< 200	Normal
200-239	Sınırdan yüksek
> 240	Yüksek
LDL kolesterol (mg/dL)	
< 100	Optimal
100-129	Optimale yakın
130-159	Sınırdan yüksek
160-189	Yüksek
≥ 190	Çok yüksek
Trigliserit (mg/dL)	
< 150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥ 500	Çok yüksek
HDL kolesterol (mg/dL)	
< 40	Düşük
≥ 60	Yüksek

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III(89) rehberine göre dislipidemilerin değerlendirilmesinde yukarıda bahsedilen parametrelerden rutinde total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin belirlenmesinin yeterli olduğu net bir şekilde ifade edilmektedir. Lipoprotein kalıntıları, lipoprotein(a), küçük LDL partikülleri, HDL subgrupları (LpAI, LpAI/LpAII ve/veya HDL3, HDL2), apolipoproteinler, total kolesterol/HDL kolesterol oranı, homosistein, trombojenik / hemostatik faktörler, CRP gibi inflamatuvar göstergeler, açlık kan glikoz düzeyi ve dislipidemi ile ilişkili aterosklerozun subkliniklik göstergelerinin ilk değerlendirme aşamasında rutinde yer almasına gerek görülmemiştir. NCEP ATP III'e göre total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerine göre tanıda izlenecek algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir.

4.3. Dislipidemilerde tedavi algoritması

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III (89,41) algoritmasına göre bireyler 3 risk kategorisine ayrılarak dislipidemi tedavisi planlanır: (1) Mevcut kalp-damar hastalığı ve kalp-damar hastalığı risk eşdeğerleri olanlar, (2) çoklu (2 veya fazla) risk faktörleri ve (3) sıfır veya bir (0-1) risk faktörü. Kalp-damar hastalığı risk eşdeğerleri olarak koroner dışı klinik aterosklerotik hastalık,

diyabet ve 10 yıllık riski %20'den fazla olan çoklu (2 veya fazla) kalp-damar hastalığı risk faktörü taşıyanlar kabul edilir. Kalp-damar hastalığı veya eşdeğeri olan bireyler yüksek riskli kabul edilir. Bu bireylerde LDL tedavisinde hedef LDL-K seviyesinin 100 mg/dL'den aşağı çekmektir (41,89,154). Bu bireylerde LDL-K düzeyi ≥ 100 mg/dL ise LDL düşürücü diyet tedavisi ile fiziksel aktivite başlatılır. Değerlendirmeler sırasında temel LDL düzeyleri ≥ 130 mg/dL ise diyet ve egzersize ek olarak bir LDL düşürücü ilaç tedaviye eklenmelidir. LDL-K seviyeleri 100-129 mg/dL arasında ise ilaç kullanımı bir seçenek olarak düşünülmelidir. Ayrıca yüksek trigliserid seviyeleri veya düşük HDL-K düzeyleri varsa, bu durumlarda ilaç kullanımı düşünülmelidir.

Erişkin tedavi paneli III(41), 2 veya daha fazla kalp-damar sorunu olan bireylerde risk faktörleri üzerine bir değerlendirme yapılmasını ve Framingham risk skorlamasının (151) kullanılmasını önermektedir. Buna göre ağır kalp-damar hastalıkları için (miyokard enfarktüsü ve ani kalp hastalığına bağlı ölüm) 10 yıllık risk 3 kategoriye ayrılmakta ve LDL-K tedavisi buna göre planlanmaktadır: 10 yıllık risk $>20\%$ olanlar yüksek riskli hasta grubu gibi değerlendirilmeli ve bunlarda LDL-K düzeyi 100 mg/dL'nin altında olmalıdır. İki'den fazla risk taşıyan ve 10 yıllık kalp-damar hastalığı riski $\leq 20\%$ olan diğer bireyler için ise LDL-K hedefi <130 mg/dL olmalıdır. Hedeflenen LDL-K düzeyinin üzerinde öncelikle diyet + egzersiz tedavisi planlanmalıdır. 10 yıllık risk %10-20 arasında olanlarda hedeflenen LDL-K seviyesine diyet + egzersiz ile ulaşamadığında ilaç tedavisine başlanılmalıdır. 10 yıllık risk %10'un altında ise ilaç tedavisine ancak LDL-K seviyesi 160 mg/dL'nin üzerinde olduğunda yer verilmelidir (41).

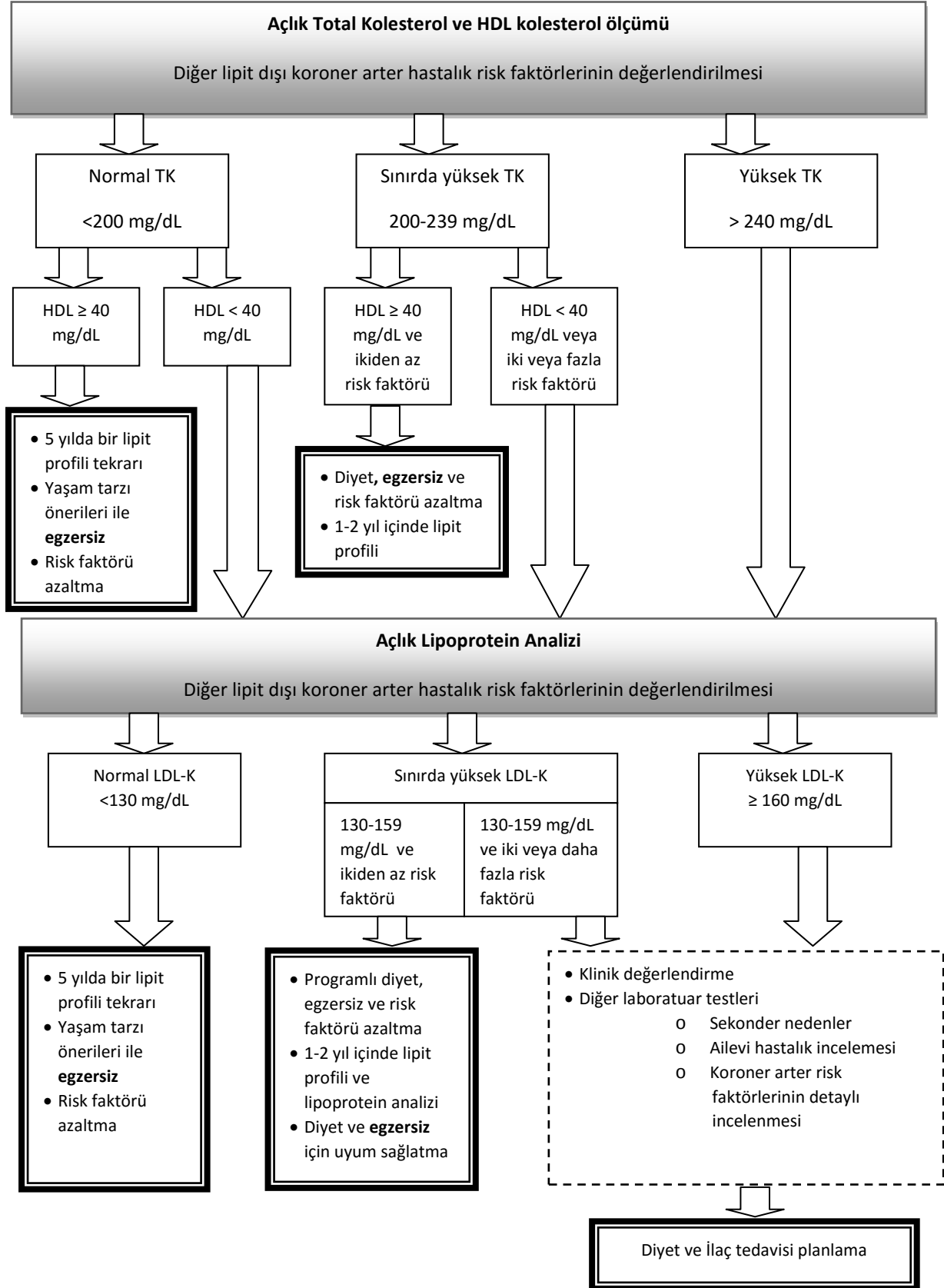
Tedavide ana hedef kitle olan ve risk skoru 0-1 arasında değişen çoğunluğu oluşturan bireylerde 10 yıllık risk %10'un altında kabul edilir. Bu bireylerde LDL-K seviyesi ≥ 160 mg/dL ise klinik değerlendirme, diyet + egzersiz önerilmektedir. LDL-K seviyesi ≥ 190 mg/dL olan bireylerde ise ilaç tedavisi 3 aylık bir diyet + egzersiz programı sonrasında gerek görüldüğünde tedaviye eklenebilir (41,154). Tablo 6'da yukarıda bahsedilen kalp-damar hastalığı risk durumuna göre dislipidemi tedavi planı verilmiştir.

Tablo 6. Dislipidemi tedavisinde terapötik yaşam değişiklikleri için NCEP ATP III kriterleri (41,89)

Risk kategorisi	LDL-K hedefi	Terapötik yaşam değişikliklerine başla	İlaç tedavisi ekle
Yüksek risk: KDH veya KDH eşdeğerleri (10 yıllık risk $> 20\%$)	<100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL Ort
Orta yüksek risk: 2 veya fazla risk faktörü (10 yıllık risk %10-20)	<130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL (100–129 mg/dL ise hastanın durumuna göre)
Orta risk: 2 veya fazla risk faktörü (10 yıllık risk $< 10\%$)	<130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160–189 mg/dL ise hastanın durumuna göre)

NCEP ATP III = Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III, KDH= Kalp-damar hastalığı, LDL-K= Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

Şekil 2. Koroner arter hastalığı olmayan bireylerde Total, HDL ve LDL Kolesterol düzeylerine göre tanı algoritması (89,101)



Dislipidemi tedavisi ve kalp-damar hastalıklarının riskini azaltmak adına Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III (89) özellikle terapötik yaşam değişiklikleri olarak da adlandırılan temel yaklaşım üzerinde önemle durmaktadır. Burada özellikle kan lipidlerinin ilaç kullanmaksızın kabul edilebilir sınırlara çekilmesi ve eşlik eden metabolik bozuklukların bir miktar toparlanması öngörülmektedir. Özellikle LDL-K seviyesini azaltıcı bir diyet programı ve düzenli egzersiz uygulamaları terapötik yaşam değişikliklerinin en temel öğeleridir. İlaç tedavisi başlanacak olsa bile bu yaklaşımın göz ardı edilmemesi önemle vurgulanmaktadır (41, 89).

Terapötik yaşam değişikliklerinin temel öğeleri diyet, kilo verme ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Diyetle kolesterol arttırıcı gıdalardan uzaklaşılması ve özellikle satüre yağların az tüketilmesi sağlanmalıdır (günlük kalori ihtiyacının % 7'sinden az). Günlük gıdalarla kolesterol alımı 200 mg altında tutulmalıdır. LDL-K düşürmek için bitkisel stanol/sterollere (2 gr/gün) yer verilebilir. Ayrıca eriyebilir lif alımı (10-25 gr/gün) önerilmelidir (41, 89). Şekil 3'te terapötik yaşam değişikliklerinin dislipidemi tedavisinde nasıl bir algoritma ile uygulanacağı gösterilmiştir. Egzersizin dislipidemi tedavisindeki yeri bundan sonraki bölümde ayrıntılı değerlendirileceğinden burada ele alınmamıştır.

5. Dislipidemi tedavisinde egzersiz

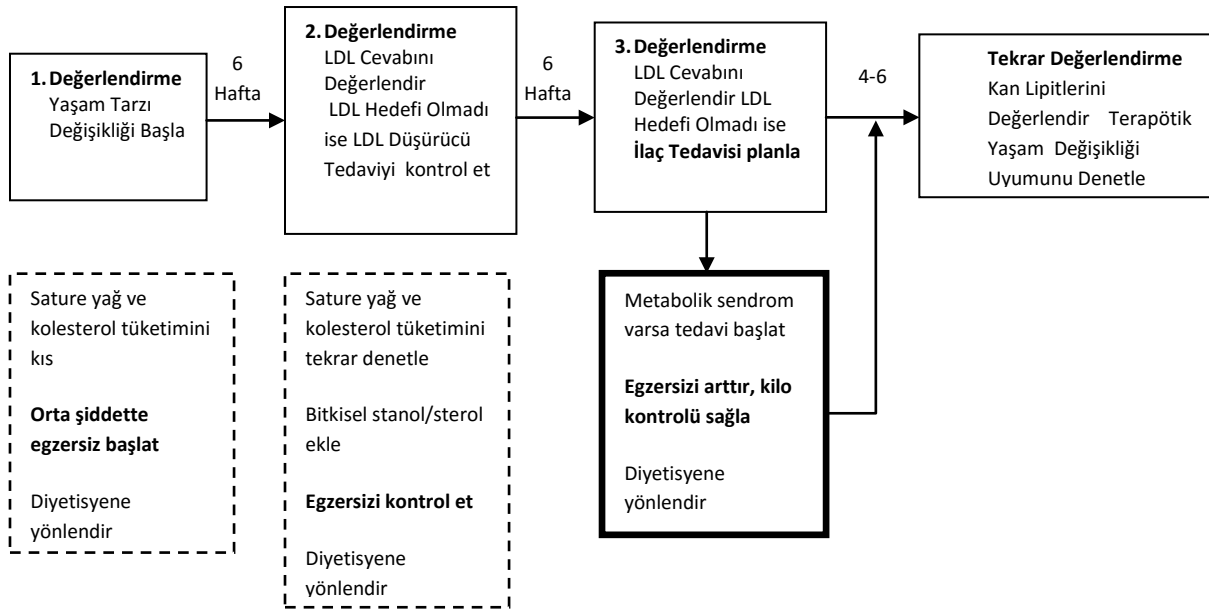
Özellikle endüstriyel dünyada morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli nedenler arasında yer alan ateroskleroz ve kalp-damar hastalıklarının gelişiminde, plazma lipoprotein seviyesindeki anormalliklerin rolü büyüktür (58, 111 ,128) ve ayrıntılı bir şekilde daha önceki bölümlerde tartışılmıştır. Fiziksel inaktivite ve kardiyorespiratuar kapasitenin düşmesi kalp-damar hastalıkları için ciddi bir risk faktörüdür (82, 128) ve düzenli egzersizler ile bundan korunmak mümkün görülmektedir (62, 82, 89, 116). Düzenli egzersizin kalp-damar hastalıkları üzerindeki koruyucu etkisi muhtemelen obezite, hipertansiyon, insulin direnci üzerine olan olumlu katkılarının yanı sıra LDL-K, HDL-K, trigliserid ve apolipoproteinler gibi lipoproteinlerin düzenlenmesi ile de sağlanmaktadır (1, 99, 128).

NCEP raporunda(89) belirtildiği gibi hiperkolesterolemi tedavi yaklaşımında terapötik yaşam değişikliklerinin en önemli ögesi egzersizdir. Buna karşın, bugüne kadar lipid ve lipoproteinler üzerine düzenli egzersizin etkileri konusunda çelişkili birçok araştırma sonucu olduğu da ifade edilmektedir (62, 128). Farklı sonuçlar değişik egzersiz modellerinin kullanılması, metodolojik farklılıklar, katılımcıların karakteristik özellikleri nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Dislipidemi tedavi yaklaşımında en uygun egzersiz tipi, şiddeti ve yoğunluğunun ne olması gerektiği konusu aslında tam olarak anlaşılamamıştır.

Dislipidemide egzersiz tedavisinde özellikle aerobik egzersizler üzerinde durulmuştur (58,89,128). Son yıllarda ise direnç egzersizleri ve aerobik egzersizler ile birlikte kombine direnç egzersizi modelleri üzerinde durulmaktadır (82,128). Bu bakımdan bu derleme yazıda dislipidemide egzersiz uygulamaları, düşük ve yüksek şiddette yapılan aerobik egzersizlerin etkileri, direnç egzersizlerinin etkileri ve kombine egzersiz modellerinin etkileri şeklinde ele alınacaktır.

5.1. Dislipidemi tedavisinde aerobik egzersizlerin etkileri

Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin sağlıklı insanlar için egzersiz önerilerinde (3), aerobik egzersizler için *orta* (VO₂maks'ın %60'ının altında veya maksimal kalp atım hızının %60'ının altında) şiddette ve *yüksek* (VO₂maks'ın %60'ının üzerinde veya maksimal kalp hızının %60'ının üzerinde) şiddette olmak üzere iki düzey tarif edilmiştir. Aerobik egzersiz dislipidemi ilişkisini inceleyen araştırma sonuçları bu sınıflamaya göre incelenebilir.



Şekil 3. Dislipidemi tedavisinde terapötik yaşam değişiklikleri algoritması (41, 89).

5.1.1. Orta şiddette aerobik egzersizler ve dislipidemi

Tablo 7’de orta düzeyde aerobik egzersiz dislipidemi ilişkisini inceleyen 31 çalışmanın sonucu verilmiştir. Bu çalışmalarda toplam katılımcı sayısı 2940 (% 55’i kadın) gözükmemektedir ve yaş aralığı 18 ila 84 arasında değişmektedir. Yedi çalışma (23,34,49,61,65,68,71) kilolu ve obez katılımcı ağırlıklıdır ve baz lipid değerleri sorunludur.

Çalışmaların büyük kısmında (26 çalışma) yürüme, koşu bandı, jog veya bisiklet ergometresi kullanılmıştır. Sadece 2 çalışmada (8,146) yüzme tercih edilmiştir. Kullanılan antrenman programlarının süreleri 12 hafta ila 24 ay arasında değişmektedir. Haftalık antrenman sıklığı ise 2-7 gün arasındadır. Sadece 4 çalışmada (8,25,106,146) farklı yoğunluklardaki egzersizlerin lipid profili üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Tablo 7’deki bilgilere göre, düşük ve orta şiddetteki aerobik antrenmanın kan lipidleri üzerine olan etkisinin güçlü kanıtlarla desteklendiği söylenemez. En belirgin ve olumlu değişikliğin HDL-K üzerinde olduğu görülmektedir. 31 çalışmanın sadece 7’sinde (%22.6) (12,18,24,49,65,118,124) istatistiksel olarak anlamlı HDL-K düzey artışı saptanmıştır. Bu 7 çalışma sonucuna göre HDL-K artışının %3 ila % 25 arasında değiştiği ve ortalama artışın % 9.8 olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmalardan 2’sinde (49,65) kilolu ve obez bireyler yer alırken, 3 çalışmada (18,118,124) başlangıç kan lipid düzeyleri anormal olarak rapor edilmiştir. Aynı şiddette fakat farklı yoğunlukta egzersiz modellerini karşılaştıran 4 çalışmadan (8,25,106,146) hiçbirinde HDL-K düzeyi üzerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşın Kodama ve ark.’larının (58) yaptığı, 1404 deneğin dahil olduğu ve 25 çalışmanın incelendiği meta analize göre HDL-K kan seviyelerinde anlamlı artışların olabilmesi için gerekli egzersiz miktarının haftalık en az 120 dakika olduğu ortaya koyulmuştur. Bu meta analize göre toplamda haftalık en az 900 kilokalorilik bir enerji tüketiminin gerektiği de belirtilmektedir. Kodama ve ark.’ları (58) zaman içerisinde her egzersiz oturumunda egzersiz süresinin 10 dakika arttırılmasının HDL-K düzeyinde yaklaşık 1.4 mg/dL’lik bir artış sağlayacağını ifade etmektedirler. HDL-K seviyesinde 1mg/dL artışın koroner arter hastalık riskini %2-%3 azalttığı da rapor edilmiştir (82). Bu da klinik anlamda egzersizin dislipidemi tedavisindeki yeri bakımından büyük önem taşımaktadır.

Tablo 7 incelendiğinde LDL-K, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde aerobik egzersiz ile anlamlı düşüş olan çalışma sayısının çok fazla olmadığı görülmektedir. 31 çalışmanın sadece 5'inde (12, 18, 61, 68, 146) trigliserid seviyelerinde %14.5 ile %25 arasında değişen anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir. Bu çalışmalara yaşları 30 ila 80 arasında değişen toplamda 346 denek (138'i kadın) katılmıştır. Mestek (82) trigliserid seviyelerinin aerobik egzersizle düşürülmesinin genellikle HDL-K seviyelerindeki yükselme ile birlikte gözlemlendiğini belirtmektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer aldığı daha önce tartışılan trigliseridlerin, aerobik egzersizle seviyesinin düşürülmesi için haftalık yaklaşık 1200 kilokalorilik bir egzersiz miktarının gerekli olduğu ve egzersiz yoğunluğunun artmasının trigliserid seviyelerinde daha belirgin düşüşler sağlayacağı ifade edilmektedir (27, 148). Total kolesterol seviyelerinde orta şiddette aerobik egzersizle anlamlı düşüş 3 çalışmada (23, 68, 146) gözlemlenmiştir. Bu çalışmalara katılan deneklerin yaş aralığı 30-61 olup 25'i kadın 34'ü erkek deneklerden oluşmaktadır. Total kolesterol düzeylerinde elde edilen ortalama düşüş %7 ile % 10 arasında değişmekte olup, dikkat çekici olan nokta çalışmalarda kullanılan egzersiz yoğunluğunun yüksek olmasıdır (240-360 dakika/hafta). Tablo 7'de yer alan ve LDL-K üzerine orta şiddette aerobik egzersizin anlamlı düşüş sağladığını gösteren 5 çalışma (23, 26, 68, 94, 122) mevcuttur. Bu çalışma sonuçlarına göre LDL-K seviyesinde %6 ile %12'lik bir azalma elde edilebilmektedir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III'e göre (89) , dislipidemisi ve riski yüksek olan bireylerde 100mg/dL hedef LDL-K düzeyinden daha yüksek LDL-K seviyesine sahip kişilerde sadece egzersizle bunu sağlamak mümkün gözükmemektedir. LDL-K seviyesinde %1'lik bir azalmanın koroner arter hastalıkları riskini %2-%3 oranında düşürdüğü bilgisi (89) göz önüne alınırsa, klinik anlamda egzersizin dislipidemi hastalarının tedavisine olumlu yönde katkı sağlayacağını kabul etmek gerekir.

Tablo 7. Orta şiddette aerobik egzersize kan lipid cevabı.

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Egzersiz Programı	
				Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Despres ve ark. (23)	N = 13 kadın 33-50 yaş obez (kontrol grubu yok)	Yürüyüş/jog/yüzme bisiklet	14 ay	%55 VO2maks.; 4-5 x /hafta; 90 dak.	TK %7↓; LDL-K %10↓; TG ve HDL-K →
Stein ve ark. (122)	N = 49 erkek 44 ± 8 yaş ↑ TK 1. Orta şiddet 2. Ara şiddet 3. Yüksek şiddet 4. Kontrol	Bisiklet ergometresi	12 hafta	1. % 65 MKH; 3 x /hafta; 30 dak 2. % 75 MKH; 3 x /hafta; 30 dak 3. % 85 MKH; 3 x /hafta; 30 dak	1.grup A.D. yok; 2.grupta LDL-K %11 ↓, HDL-K %18 ↑, TG ve TK A.D. yok ; 3.grupta TK, TG, LDL-K A.D. yok, HDL-K %13↑
Barr ve ark. (8)	N = 24 erkek 18-22 yaş yüzücü	Yüzme	25 hafta	Orta şiddet 7 x /hafta; 33 km/ hafta	A.D yok
Blumenthal ve ark. (12)	N = 101 erkek ve kadın ≥ 60 yaş egzersiz ve kontrol	Bisiklet ergometresi	14 ay	%50-60 KHR; 3 x/hafta; 60 dak	TK ve LDL-K A.D. yok; TG -%20↓, HDL-K %7.5↑
Duncan ve ark. (24)	N = 53 kadın 30-40 yaş 1. Aerobik yürüyüş 8 km/saat 2. Hızlı yürüyüş 6.4 km/saat 3. Gezinme 4.8 km/saat 4. Kontrol	Yürüme	24 hafta	Orta; 5 x/hafta; 30-60 dak	1.ve 3. Grupta HDL-K %6↑, 2.grupta LDL-K -%8↓; TK ve TG A.D. yok
Lamarche ve ark. (68)	N = 31 kadın 30-40 yaş obez 1. Yağ kaybı 2. Yağ kazanımı (kontrol grubu yok)	Yürüme / jog	24 hafta	Her iki grup için %55 VO2maks. 4-5 x/hafta; 90 dak.	1.grupta TK %8↓, LDL-K -%11↓; HDL-K A.D. yok; 2.grupta hiçbir parametrede A.D yok
Suter ve Marti (125)	N = 33 kadın 25-55 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme / jog	16 hafta	Orta şiddet; 2-6 x/hafta; 11 km/hafta	A.D. yok
Hinkelman ve Niemann (49)	N = 33 kadın 25-45 yaş obez 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme / jog	15 hafta	%60 VO2maks. 5 x/hafta; 45 dak.	HDL-K %3↑, TK, LDL-K ve TG A.D. yok
Nieman ve ark. (91)	N = 32 kadın 67- 84 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme	12 hafta	%60 KHR; 5 x/hafta; 30-40 dak.	A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; ApoB = Apolipoprotein B; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; Kkal = Kilo kalori

Tablo 7'nin devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Suter ve ark. (126)	N = 75 erkek ortalama 41 yaş 2. Orta şiddet 3. Yüksek şiddet 4. Kontrol	Yürüme, jog	6 ay	1.%50 VO2maks. 6 x/hafta; 30 dak 2.%75 VO2maks. 4 x/hafta; 30 dak	A.D. yok
Kumanagai ve ark. (65)	N = 10 kadın 32-49 yaş (kontrol yok)	Bisiklet ergometresi	24 hafta	Laktat eşiği; 3 x/hafta; 60 dak.	HDL-K %8↑, TK ve TG A.D. yok
El-Sayed (28)	N = 18 erkek 1. Düşük şiddet 2. Yüksek şiddet, kontrol yok	Bisiklet ergometresi	12 hafta	1. %30 VO2maks. 3 x/hafta; 20 dak 2. %80 VO2maks. 3 x/hafta; 20 dak	Her iki grupta A.D. yok
King ve ark. (57)	N = 149 erkek, 120 kadın 50-65 yaş 1. Orta şiddet ev egzersizi 2. Yüksek şiddet ev egzersizi 3. Yüksek şiddet gözetimli 4. Kontrol	Yürüme/jog	24 ay	1. %60-70 MKH. 5 x/hafta; 30dak 2. %73-88 MKH 3 x/hafta; 40 dak 3. %73-88 MKH 3 x/hafta; 40 dak	1.grup A.D. yok; 2.grup HDL-K %4.3↑, TK ve TG A.D. yok; 3.grup A.D. yok
Motoyama (85)	N = 30 kadın ve erkek	Koşubandı; yürüme	40 hafta	Laktat eşiği; 3-6 x/hafta; 30 dak	A.D. yok
Ready ve ark. (125)	N = 76 kadın 55-67 yaş 1. Orta yoğunluk 2. Yüksek yoğunluk 3. Kontrol	Koşubandı; yürüme	24 hafta	1. %60 VO2maks. 3 x/hafta; 60 dak. 2. %60 VO2maks. 5 x/hafta; 30 dak.	Her iki grupta A.D. yok
Leon ve ark. (73)	N = 22 erkek 22-44 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme; merdiven çıkma	12 hafta	%55-82 MKH. 5 x/hafta; 45 dak	A.D. yok
Crouse ve ark. (21)	N = 26 erkek 37-57 yaş 1. Orta şiddet 2. Yüksek şiddet, kontrol yok	Bisiklet ergometresi	24 hafta	1. %50 VO2maks. 3 x/hafta; 350 kkal 2. %80 VO2maks. 3 x/hafta; 350 kkal	Her iki grupta A.D. yok
Stefanick ve ark. (121)	N = 90 erkek 177 kadın 30-64 yaş (LDL-K↑ ve HDL↓) 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme veya jog	12 ay	Orta şiddet; 3 x/hafta; 60 dak.	A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; ApoB = Apolipoprotein B; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak = Dakika; A.D. = Anlamli değışiklik; Kkal = Kilo kalori

Tablo 7'nin devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Schuit ve ark. (112)	N = 113 erkek 116 kadın 60-80 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Bisiklet ergometresi, top oyunu, dans	24 hafta	1. Orta; 3 x/hafta; 30 dak. 2. %70 VO2maks. 4 x/hafta; 45 dak.	Her iki grupta A.D. yok
Vasankari ve ark. (139)	N = 34 erkek 70 kadın ↑TK (kontrol yok)	Yürüme, dans	40 hafta	Orta; 110-145 KH 209 dak./ hafta kadın; 257 dak. / hafta erkek	A.D. yok
Dunn ve ark. (26)	N = 116 erkek 119 kadın ortalama 46 yaş 1. Yapılandırılmış egzersiz 2. Yaşam tarzı egzersiz (kontrol yok)	Bireysel aerobik	24 ay	1. %50-85 VO2maks. 3-5 x/hafta; 20-60 dak. 2. Orta; 5-7 x/hafta; 30 dak.	1.grupta HDL-K %8↑, TK %5↓, LDL-K %6↓; 2.grupta A.D. yok
Spate-Douglas ve Keyser (118)	N = 25 kadın 40 yaş HDL-K ↓ 1. Orta şiddet 2. Yüksek şiddet (kontrol yok)	Koşubandı, yürüme	12 hafta	1. % 60 KHR; 3 x /hafta; 3.2 km 2. % 80 KHR; 3 x /hafta; 3.2 km	1.grupta HDL-K %25↑; 2.grupta HDL-K %20↑
Sunami ve ark. (124)	N = 20 erkek 20 kadın 60-80 yaş TK↑ 1. Egzersiz 2. Kontrol	Bisiklet ergometresi	5 ay	%50 VO2maks. 2-4 x/hafta; 60 dak	HDL-K %10↑; TK, LDL-K ve TG A.D. yok
Cox ve ark. (20)	N = 126 kadın 40-65 yaş 1. Orta şiddet 2. Yüksek şiddet (kontrol yok)	Yürüme ve jog	18 ay	1. % 40-55 KHR; 3 x/hafta; 30 dak 2. %65- 80 KHR; 3 x/hafta; 30 dak	Her iki grupta A.D. yok
Kraus ve ark. (61)	N = 111 kadın ve erkek 40-65 yaş ↑LDL-K ve ↓HDL-K 1. Orta şiddet düşük volüm 2. Yüksek şiddet düşük volüm 3. Yüksek şiddet yüksek volüm 4. Kontrol	Jog	8 ay	1. %40-55 VO2maks. ; 19 km/hafta 2. %65-80 VO2maks. 19 km/hafta 3. %65-80VO2maks. 32 km/hafta	1.grupta TG %25↓, TK, LDL-K ve HDL-K A.D. yok; 2.grupta TG %10↓ LDL-K ve HDL-K A.D. yok; 3.grupta %9 TG↓ Tk ve LDL-K A.D. yok
O'Donovan ve ark. (94)	N = 64 erkek 30-45 yaş 1. Orta şiddet 2. Yüksek şiddet 3. Kontrol	Koşubandı ve jog	24 hafta	1. %60 VO2maks. 3 x/hafta; 400 kkal 2. %80 VO2maks. 3 x/hafta; 400 kkal	1.grupta A.D: yok; 2.grupta LDL-K %12↓, TK %9↓, TG ve HDL-K A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; ApoB = Apolipoprotein B; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak = Dakika; A.D. = Anlamli değişiklik; Kkal = Kilo kalori

Tablo 7'nin devamı

Duncan ve ark. (25)	N = 492 kadın ve erkek 30-69 yaş 1. Yüksek şiddet yüksek frekans 2. Yüksek şiddet düşük frekans 3. Orta şiddet yüksek frekans 4. Orta şiddet düşük frekans 5. Kontrol	Yürüme	6-24 ay	1. % 65-75KHR;5-7x/hafta; 30 dak 2. %65- 75KHR;3-4x/hafta; 30 dak 3. %45- 55KHR;5-7x/hafta; 30 dak 4. %45- 55KHR;3-4x/hafta; 30 dak	Hiçbir grupta A.D. yok
Frank ve ark. (34)	N = 173 kadın 50-75 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Aerobik aktivite	12 ay	Orta; 5 x/hafta; 45 dak.	A.D. yok
Ring-Dimitriou ve ark. (107)	N = 14 kadın 16 erkek 35-55 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Koşu	9 ay	Laktat eşiği; 18-25 km/ hafta	Apo B %18↓, TG,TK, LDL-K, HDL-K ve Lp(a) A.D. yok
Coghill ve Cooper (18)	N = 67 erkek ortalama 55.1 yaş TK↑ 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme	12 hafta	5-7 kkal/dak. Borg skalası 12-14 5 x/hafta; 30 dak.	Kontrollere oranla ; TK/HDL-K %5.4↓, HDL-K % 4.83↑, TG % 14.5↓
Volaklis ve ark. (146)	N = 34 erkek 48-61 yaş koroner arter hastalığı olan 1. Yüzme 2. Yürüme/koşu/bisiklet 3. Kontrol	Yürüme, koşu, bisiklet Yüzme ve ilave direnç egzersizi	4 ay	1. %50-70 MKH; 2 x/hafta; 60 dak. 2. %50-70 MKH; 4 x/hafta; 60 dak.	1.grupta %9.3 TK↓, TG %14.5 ↓, LDL-K ve HDL-K A.D. yok; 2.grupta %7 TK↓, TG %16.9 ↓, LDL-K ve HDL-K A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; ApoB = Apolipoprotein B; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; Kkal = Kilo kalori

5.1.2. Yüksek şiddette aerobik egzersizler ve dislipidemi

Tablo 8’de aktarılan 30 çalışmaya 20 ila 82 yaşları arasında 1967 erkek (%71) ve 814 kadın denek dahil olmuştur. 15 çalışmada deneklerin başlangıçta kan lipid düzeyleri yüksek saptanmıştır (özellikle total kolesterol). Deneklerin aşırı kilolu veya obez olduğu çalışma sayısı ise 4’tür (55,61,90,150). Çalışmaların çoğunda egzersiz için yürüme, jog veya bisiklet ergometresinin seçildiği görülmektedir. Kayak makinesi, merdiven veya top oyunları daha az sıklıkta kullanılmıştır. Antrenman programlarının süresinin 12 hafta ila 24 ay arasında değiştiğini görmekteyiz. Genellikle sıklık olarak haftada 3 gün kullanılmıştır.

Çalışma sonuçlarına baktığımızda yüksek şiddette aerobik egzersizin en olumlu etkisinin HDL-K üzerinde olduğunu söyleyebiliriz. HDL-K seviyesinin yüksek şiddette aerobik egzersize yanıt olarak arttığını gösteren 20 çalışmada (10,11,39,42,44,45,51,71,74,86,90,113,132,133,134,141,149,150,152,156) değişimin %2 ile %21 arasında olduğu saptanmıştır. Kadınlarda HDL-K seviyesindeki artışın %3.6-%21 arasında olduğu ve bunu yansıtan 4 çalışmada katılımcıların başlangıç lipid değerlerinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Erkeklerde ise değişim %2 ila %18 arasında olmakta ve 8 çalışmaya göre egzersiz öncesinde, katılımcıların yüksek total kolesterol ve düşük HDL-K seviyelerine sahip olduğu görülmektedir. Egzersiz yoğunluğu olarak HDL-K’da anlamlı artış sağlayan haftalık egzersiz süresinin 90-200 dakika arasında değiştiğini görmekteyiz (61,122).

Yüksek şiddette aerobik egzersizlerle trigliserid, LDL-K ve total kolesterol seviyelerinde olumlu yönde azalmayı yansıtan çalışma sayısı çok değildir. Tablo 8 incelendiğinde, trigliserid seviyelerinde % 2 ile % 20 arasında değişen bir azalmanın gözlemlendiği 14 çalışma dikkati çekmektedir. Bu çalışmalarda erkek deneklerin ağırlıkta olduğunu ve kadınlara oranla daha belirgin fayda gördüklerini söylemek mümkündür. Total kolesterol seviyelerinde yüksek şiddette aerobik egzersizle anlamlı total kolesterol seviyesi azalması gözlenen çalışma sayısı ise 10’dur. Katılımcıların 20-80 yaş aralığında olduğu, total kolesterol seviyelerindeki azalmanın %2 ila %12 arasında değiştiği bu araştırmalarda kadın ve erkeklerin eşit etkilendiği gözlemlenmiştir. Sadece 2 çalışmada başlangıç total kolesterol seviyelerinin yüksek olduğu görülmektedir. Benzer şekilde Tablo 8’de sunulan 30 çalışmanın 10’unda LDL-K düzeylerinin egzersize yanıt olarak anlamlı düştüğünü görmekteyiz. Erkek ve kadınların yakın sayıda olduğu ve yaş aralığının 27-84 arasında değiştiği bu çalışmalarda LDL-K seviyelerinde %6 ila % 21 arasında bir azalma tespit edilmiştir.

Tablo 8. Yüksek şiddette aerobik egzersize kan lipid cevabı.

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Egzersiz Programı	
				Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Whitehurst ve Menendez (149)	N = 34 erkek 61-81 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüyüş	12 hafta	%70-80 MKH; 3 x /hafta; 25-40 dak.	HDL-K %7↑;; TG %4↓, LDL-K ve HDL-K A.D. yok
Schwartz ve ark. (113)	N = 27 erkek 28-68yaş ↑ TK 1. Genç 2. Yaşlı (kontrol yok)	Yürüme/bisiklet/jog	24hafta	% 50-85 KHR; 5 x/hafta; 45 dak	1.grup LDL-K, TK ve TG A.D. yok, HDL-K %13↑ 2.grupta HDL-K %14 ↑ , TG %20↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Hellenius ve ark. (46)	N = 157 erkek 30-60 ↑TK 1. Egzersiz 2. Egzersiz ve diyet 3. Kontrol	Yürüme/jog	6 ay	% 75-85 KHR; 4 x/hafta; 30-50 dak	A.D yok
Lindheim ve ark. (77)	N = 95 kadın 42-59 yaş ↑TK ve ↑HDL-K 1. Egzersiz 2. Egzersiz ve östrojen 3. Kontrol	Bisiklet ergometresi/koşubandı yürüyüş	6 ay	%70 MKH; 3 x/hafta; 30 dak	LDL-K %10↓, TG %2↓, TK %5↓, HDL-K A.D. yok
Houmard ve ark. (51)	N = 13 erkek 45-50 (Kontrol yok)	Stair Master	14 hafta	% 75-85 VO2maks.; 3x/hafta; 30-45 dak	HDL-K %8.5↑, TG %20↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Williams ve ark. (150)	N = 155 erkek 30-59 yaş ↑VKİ 1. Egzersiz 2. Diyet 3. Kontrol	Koşu veya jog	12 ay	%60-80 MKH; 4 x/hafta; 40-50 dak	HDL-K %7-13↑
Santiago ve ark. (110)	N = 27 kadın 22-40 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Koşubandı yürüme	40 hafta	%72 MHK; 4 x/hafta; 53-56 dak	A.D. yok
Katzel ve ark. (55)	N = 21 erkek 46-80 yaş obez 1. Egzersiz 2. Kontrol	Bisiklet ergometresi/koşubandı yürüme	9 ay	%70-80 KHR; 3 x/hafta; 30-40 dak	A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol;IDL-K = Orta dansiteli kolesterol ApoB = Apolipoprotein B; ApoAI = Apolipoprotein AI; MKH = Maksimal kalp hızı; KHR = Kalp hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; MET = Metabolik eşdeğer; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; Kkal = Kilo kalori

Tablo 8'in devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Grandjean ve ark. (39)	N = 37 erkek 30-45 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme/jog bisiklet	24 hafta	% 60-70 VO2maks.; 3x/hafta; 20-60 dak	HDL-K %11↑; LDL-K %21↓, TK %10↓, TG A.D. yok
Binder ve ark. (11)	N = 71 kadın 60-72 yaş 1. Egzersiz 2. Egzersiz ve östrojen 3. Kontrol	Yürüme/ jog merdiven tırmanma	11 ay	1.grup % 60-70 VO2maks.; 3-5 x/hafta; 30 dak ve üzeri	1.grupta HDL-K %7.5↑, TK %6↓, TG ve LDL-K A.D. yok
Ponjee ve ark. (100)	N = 23 erkek 14 kadın 67±7 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Koşu	9 ay	Artan şiddet ve yoğunluk; 3-4 x/hafta; (maraton antrenmanı)	Erkeklerde; LDL-K %12↓, TK %12↓, HDL-K ve TG A.D. yok Kadınlarda; A.D. yok
Fonong ve ark. (33)	N = 34 erkek ve kadın 27-49 yaş ↑TK ve ↑HDL-K 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme	2 ay	% 60-75 VO2maks.; 3 x/hafta; 200-300 kkal egzersiz başına	A.D. yok
Thompson ve ark. (132)	N = 17 erkek 30-50 ↑TK (Kontrol yok)	Yürüme/jog	12 ay	%60-80 MKH; 4 x/hafta; 50 dak	HDL-K %9↑, TG %8↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Nicklas ve ark. (90)	N = 46 erkek 46-72 yaş 1. Normal (VKİ 22-26) 2. Kilolu (VKİ 27-30) 3. Obez (31-37) (kontrol yok)	Koşubandı yürüme/ kayak makinası	9 ay	%70-80 KHR; 3 x/hafta; 60 dak	1.grupta HDL-K %13↑, TG %10↓, TK ve LDL-K A.D. yok; 2.grupta HDL-K %6↑, TG %10↓, TK ve LDL-K A.D. yok; 3.grupta TG %20↓, TK %7↓, HDL-K ve LDL-K A.D. yok
Leaf ve ark. (71)	N = 137 erkek 23-68 yaş ↑TK Egzersiz (kontrol yok)	Koşu/ bisiklet/kürek	12 ay	%60-80 KHR; 30 dak.; 1500-2000 kkal/hafta	HDL-K %8↑;; TG, LDL-K ve TK A.D. yok
Woolf-May ve ark. (153)	N = 49 erkek ve kadın 40-71 yaş 1. Uzun yürüyüş 2. Tekrarlı kısa yürüyüş 3. Kontrol	Yürüme	18 hafta	1. % 68 VO2maks.; 20-30 dak. (ortalama 139 dak./hafta) 2. % 65 VO2maks.; 3 x 10-15 dak. (ortalama 135 dak./hafta)	Her iki grupta A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol;IDL-K = Orta dansiteli kolesterol ApoB = Apolipoprotein B; ApoAI = Apolipoprotein AI; MKH = Maksimal kalp hızı; KHR = Kalp hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; MET = Metabolik eşdeğer; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; Kkal = Kilo kalori

Tablo 8'in devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Zmuda ve ark. (156)	N = 17 erkek 26-49 yaş ↑TK 1. Egzersiz HDL-K <40 mg/dL 2. Egzersiz HDL-K >44 mg/dL (kontrol yok)	Yürüme/jog veya bisiklet ergometresi	12 ay	% 60-90 MKH; 4 x/hafta; 50 dak	1.grupta HDL-K %12↑, TK, LDL-K ve TG A.D. yok; 2.grupta A.D. yok
Tikkanen ve ark. (134)	N = 17 erkek 37±4 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Fiziksel aktivite programı	12 ay	4-10 MET; 3-5 x/hafta; 1000-2000 kkal/hafta	HDL-K % 21↑, LDL-K %8↓, TG ve TK A.D. yok
Leon ve ark. (74)	N = 297 erkek 376 kadın 17-65 yaş beyaz ve siyah ırk (kontrol yok)	Bisiklet ergometresi	20 hafta	% 55-75 VO2maks.; 3 x/hafta; 30-50 dak	HDL-K %3.6↑, TK, TG ve LDL-K A.D. yok
Bergeron ve ark. (10)	N = 200 beyaz erkek 36±15 yaş 69 siyah erkek 33±11 yaş (kontrol yok)	Bisiklet ergometresi	20 hafta	% 55-75 VO2maks.; 3 x/hafta; 30-50 dak	Beyaz ırkta HDL-K %2↑, TK %2↓, TG %10↓ ve LDL-K A.D. yok; siyah ırkta A.D. yok
Verissimo ve ark. (141)	N = 63 erkek ve kadın 65-94 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme/ergometre/ kürek	8 ay	%60-80 MKH; 3 x/hafta; 50 dak	HDL-K %4.5↑, TG, TK ve LDL-K düşme
Nieman ve ark. (92)	N = 121 kadın 25-75 yaş 1. Diyet 2. Egzersiz 3. Diyet ve egzersiz 4. Kontrol	Yürüme	12 hafta	%78 MKH; 5 x/hafta; 45 dak	Egzersiz grubunda A.D. yok
Wilund ve ark. (152)	N = 17erkek ve 22 kadın ortalama 57 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Ergometre; koşubandı yürüme; kayak	6 ay	%70 MKH; 3 x/hafta; 40 dak	HDL-K %10↑, TG %10↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Halverstadt ve ark. (44)	N = 83 erkek 50-75 ↑TK veya ↑TG veya ↓HDL-K 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme/ bisiklet ergometresi	24 hafta	% 50-70 VO2maks.; 3 x/hafta; 20-40 dak	HDL-K %7↑, TG %11↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Thompson ve ark. (133)	N = 126 erkek ve kadın 39±11 yaş ApoE genotipine göre sınıflama	Koşubandı yürüme/ bisiklet/ kayak makinesi	6 ay	% 60-80 VO2maks.; 4 x/hafta; 50 dak	HDL-K % 2↑, TG %11↓, TK ve LDL-K A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol;IDL-K = Orta dansiteli kolesterol ApoB = Apolipoprotein B; ApoAI = Apolipoprotein AI; MKH = Maksimal kalp hızı; KHR = Kalp hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; MET = Metabolik eşdeğer; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; Kkal = Kilo kalori

Tablo 8'in devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Halverstadt ve ark. (45)	N = 100 erkek ve kadın 50-75 yaş (kontrol yok)	Bisiklet/koşubandı/ kayak makinası/eliptik kürek	24 hafta	% 50-70 VO2maks.; 3 x/hafta; 30-50 dak	HDL-K ↑, TK↓, TG↓ ve LDL-K↓, Partikül boyutlarında olumlu değişim
Holme ve ark. (50)	N = 188 erkek 40-49 yaş 1. Diyet 2. Egzersiz 3. Diyet ve egzersiz 4. Kontrol	Yürüme/ jog/aerobik	12 ay	% 60-80 MKH; 3 x/hafta; 60 dak	ApoB % 4↓, ApoB/ApoAI %6↓, LDL-K A.D. yok
Musa ve ark. (86)	N = 36 erkek 21-36 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Koşu 4x800 m	8 hafta	%90 MKH; 3 x/hafta; 3.2km/hafta	HDL-K %18↑, TK/HDL-K %19↓, TK A.D. yok
Yoshida ve ark. (155)	N = 25 erkek ve kadın 39±7 yaş LDL-K↑ ve TG↑ Egzersiz (kontrol yok)	Koşubandı	16 hafta	%60-80 MKH; 2-3 x/hafta; 60 dak.	LDL-K %12↓, IDL-K %60↓, VLDL %50↓, Adiponektin %51↑, HDL-K ve TG A.D. yok
Guo ve ark. (42)	N = 21 erkek ve 58 kadın 21-76 yaş 1.Egzersiz 2.Kontrol	Aerobik/direnç destekli	18 ay	%70-85 MKH; 1 x/hafta; 90 dak.	HDL-K %17↑, TG %11↓, TK %8↓ ve LDL-K %6↓

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol;IDL-K = Orta dansiteli kolesterol ApoB = Apolipoprotein B; ApoAI = Apolipoprotein AI; MKH = Maksimal kalp hızı; KHR = Kalp hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; MET = Metabolik eşdeğer; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; Kkal = Kilo kalori

5.2. Direnç egzersizleri ve dislipidemi

Tablo 9’da sunulan 25 çalışmanın 16’sı sadece direnç egzersizi içerirken, 9’unda (7, 9, 13, 30, 31, 48, 75, 79, 117) direnç+aerobik egzersizler birlikte kullanılmışlardır. Toplam katılımcı sayısı 856 kadın ve erkekten oluşmaktadır ve yaş aralığı 17 ila 87 arasında değişmektedir. Tablo 9 incelendiğinde dikkat çekici ana bulgunun LDL-K seviyelerindeki düşüş olduğu söylenebilir. Yaşları 17-87 arasında değişen, 229 kadın ve 67 erkeğin katılımcı olduğu 10 çalışmada LDL-K seviyesindeki azalmanın %5 ile %23 arasında değiştiği belirtilmektedir. Bununla birlikte total kolesterol seviyesinde direnç egzersizleri anlamlı düşüş saptayan çalışma sayısı daha az olup 7’dir. Total kolesteroldeki değişim % 5 ila %14 aralığında olmaktadır ve kadınlarda daha ön plandadır.

Direnç egzersizlerinin trigliserid seviyeleri üzerine olumlu yönde etkisi kısıtlı olup, sadece Tablo 9’da sunulan 5 çalışmada gözlemlenmiştir. Bunlar içerisinde belirgin etkinin kadın katılımcılar üzerinde olduğu ve trigliserid seviyelerindeki azalmanın %11 ila %28 arasında değiştiğini izlemek mümkündür. HDL-K düzeyleri üzerine de direnç egzersizlerinin etkisi kısıtlı gibi görünmektedir. Tablo 9’da sunulan çalışmaların sadece 5’inde %6 ile %14 arasında değişen anlamlı HDL-K artışı kadın ve erkek katılımcılarda gözlemlenmiştir. Aerobik ve direnç egzersizlerinin karşılaştırma amaçlı aynı çalışmada yer aldığı araştırma sonuçları ise çelişkili gözükmemektedir. Blumenthal ve ark.’ları (13), Smutok ve ark.’ları (117) ve Hersey ve ark.’ları (48) gerek aerobik, gerekse direnç egzersizi gruplarında kan lipid düzeylerinde anlamlı değişim gözlemleyememişlerdir. Buna karşın Fahlman ve ark.’ları (30), Behall ve ark.’ları (9) ve Fencki ve ark.’ları (31) her iki egzersiz grubunda olumlu değişim saptamışlardır. Le Mura ve ark.’ları (75) sadece aerobik egzersiz yapan katılımcılarda lipid değerlerinde anlamlı olumlu değişim saptarken, Banz ve ark.’ları (7) bu etkiyi sadece direnç egzersizi yapan grupta elde etmiştir.

5.3. Kombine egzersizler ve dislipidemi

Kombine egzersizlerin kan lipid düzeyleri üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır ve çoğunluğu yaşlı katılımcıları içermektedir (14, 59, 72, 80, 98, 123, 135, 142). Tablo 10 incelendiğinde, en belirgin etkiyi LDL-K üzerinde görmekteyiz. LDL-K düzeylerine kombine egzersizin etkisini inceleyen 10 çalışmanın 4’ünde (59, 98, 115, 142) %4 ile % 34 arasında değişen anlamlı düşüşler saptanmıştır. HDL-K düzeyleri üzerine olumlu etki ise sadece 4 çalışmada (80, 98, 135, 142) saptanabilmiştir. Bu çalışmalarda HDL-K düzeylerinde %3.5 ile %23 arasında değişen artışlar elde edilmiştir. LDL-K ve HDL-K düzeylerine inceleyen çalışmalarda kadın ve erkek katılımcılar yer almıştır. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerine kombine egzersizlerin olumlu yönde etkisinin gözlendiği çalışma sayıları ise yetersizdir. Her iki parametre için sadece 3 çalışmada istatistiksel anlamlı düşüş saptanmış olup, bir çalışma orta yaşlı katılımcıları (98) içerirken iki çalışmada yaşlı denekler (80, 142) yer almıştır. Tablo 10 incelendiğinde dikkat çekici olan nokta Le Mura ve ark.’ları (75) ile Boardley ve ark.’larının (14) aerobik, direnç ve kombine egzersiz modellerini farklı gruplar oluşturarak inceledikleri çalışmalarında, kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında lipid profili üzerinde hiçbir anlamlı değişiklik elde edemedileridir. Tambalis ve ark.’larının (128) belirttiği gibi muhtemelen kullanılan egzersizlerin tipi, şiddeti, yoğunluğu ve kombinasyonu ile kişilerin başlangıç lipid profilleri farklı sonuç ve gözlemlerin elde edilmesine neden olmaktadır.

Tablo 9. Direnç egzersizlerine kan lipid cevabı.

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Egzersiz Programı		Kan Lipidleri
			Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	
Goldberg ve ark. (37)	N = 6 erkek ve 8 kadın 27-33 yaş (kontrol yok)	Direnç antrenmanı	16 hafta	3 x/hafta; 8 adet; x 3 set; x 3-8 tekrar (2 dak dinlenme)	Erkeklerde LDL-K %16↓, TG, TK ve HDL-K A.D. yok; kadında TG % 28↓, LDL-K % 19↓
Ulrich ve ark. (137)	N = 25 erkek 18-35 yaş (kontrol yok)	Direnç antrenmanı	8 hafta	% 100 10-15 MT; 3 x/hafta; 9 adet; 1 set; x 10-15 tekrar.	Egzersiz grubunda A.D. yok
Hurley ve ark. (52)	N = 11 erkek 44±3 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	16 hafta	3-4 x/hafta; 14 adet; x 1 set; x 8-20 tekrar	HDL-K %10↑, LDL-K%5↓, TK ve TG A.D. yok
Kokkinos ve ark. (60)	3. N = 11 erkek 21±1 yaş 1. Yüksek tekrar 2. Düşük tekrar 3. Kontrol	Direnç antrenmanı	10 hafta	1. 3 x/hafta; x10 adet; x 3set; x 4-6 tekrar 2. 3 x/hafta; x10 adet; x 1-2 set; x 14-16 tekrar	A.D. yok
Blumenthal ve ark. (13)	N = 46 kadın 45±5 yaş 1. Direnç 2.Aerobik 3.Kontrol	Direnç antrenmanı; yürüme veya jog	12 hafta	1. 3 x/hafta; istasyon direnç egzersizi 2. % 70 KHR; 3 x/hafta; 35 dak	A.D. yok
Manning ve ark. (78)	N = 16 kadın 30-56 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	12 hafta	1 MT'in % 60-85'i; 3 x/hafta; 3 set; x6-8 tekrar	A.D. yok
Smutok ve ark. (117)	N = 37 erkek 50±9 yaş 1. Direnç 2. Aerobik 3. Kontrol	Direnç antrenmanı; yürüme veya jog	20 hafta	1. %100 12-15 MT 3 x/hafta; 11 egzersiz; x 2 set; x 12-15 tekrar 2. % 75-85 KHR; 3 x/hafta; 30 dak.	A.D. yok
Boyden ve ark. (15)	N = 88 kadın 28-39 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	5 ay	1 MT'in % 70'i; 3 x/hafta; 12 adet; x 3 set; 12 tekrar	LDL-K %12↓, TK %8↓; TG ve HDL-K A.D. yok
Hersey ve ark. (48)	N = 42 erkek ve kadın 27-33 yaş 1. Direnç 2. Aerobik 3. Kontrol	Direnç antrenmanı; yürüme veya jog	6 ay	1. %100 12 MT; 3 x/hafta; 10 adet; x1 set; x 12 tekrar 2. % 75-85 KHR; 3 x/hafta; 35-45 dak	A.D. yok
Joseph ve ark. (54)	N = 35 erkek ve kadın 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	12 hafta	% 80 1 MT; 3 x/hafta; 5 adet; 3 set; x 12 tekrar	Her iki grupta HDL-K %6↑; TG, TK ve LDL-K A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak. = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; MT = Maksimalde tekrar

Tablo 9'un devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan Lipidleri
Prahabakaran ve ark. (102)	N = 27 kadın 27 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	14 hafta	% 85 1 MT; 3 x/hafta; 45-50 dak	LDL-K %15↓, TK %9↓, HDL-K ve TG A.D. yok
Hagerman ve ark. (43)	N = 18 erkek 60-75 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	16 hafta	% 85-90 1 MT; 2 x/hafta; 3 adet; x 3 set; x 8 tekrar	A.D. yok
Volek ve ark. (147)	N = 19 erkek 25±5 yaş 1. Kreatin 2. Plasebo	Direnç antrenmanı	12 hafta	3 x/hafta; 8 adet; x 2-4 set; x 3-12 tekrar	Her iki grupta A.D. yok
Le Mura ve ark. (75)	N = 48 kadın 20.4±1 yaş 1. Aerobik egzersiz 2. Direnç Egzersizi 3. Aerobik ve direnç egzersizi 4. Kontrol	Bisiklet ergometresi/ yürüme; Direnç antrenmanı	16 hafta	1. %70-80 VO2maks.;3 x/hafta; 50 dak. 2. %60-70 MT.;3 x/hafta; 6 adet; x 2 set; x 8-10 tekrar 3. 2 x/hafta; x 1. ve 2. program	1.grupta HDL-K %28↑, TG %14↓, TK ve LDL-K A.D. yok 2.grupta (direnç egzersizi) A.D. yok
Fahlman ve ark. (30)	N = 45 kadın 49-62 yaş 1. Direnç 2. Aerobik 3. Kontrol	Direnç antrenmanı; yürüme	10 hafta	1. %80 1 MT; 3 x/hafta; 8 adet; x 1-3 set; x 8 tekrar 2. % 70 MKH; 3 x/hafta; 50 dak.	1.grupta HDL-K %8↑, LDL-K %23↓, TK %5↓, TG %11↓; 2.grupta HDL-K %25↑, TG %38↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Elliot ve ark. (29)	N = 15 kadın 49-62 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	8 hafta	10 MT'ın % 80'i; 3 x/hafta; 5 adet; x 3 set; 8 tekrar	A.D. yok
Banz ve ark. (7)	N = 26 erkek 47±8 yaş 1. Direnç 2. Aerobik (kontrol yok)	Direnç antrenmanı; yürüme veya koşu	10 hafta	1. submaksimal; 3 x/hafta; 8 adet; x3 set; x 10 tekrar 2. % 60-85 MKH; 3 x/hafta; 40 dak	1.grupta HDL-K %13↑, TK, TG ve LDL-K A.D. yok; 2.grupta A.D. yok
Vincent ve ark. (144)	N = 43 erkek ve kadın 70 yaş 1. Egzersiz yüksek şiddet 2. Egzersiz orta şiddet 3. Kontrol	Direnç antrenmanı	6 ay	1. % 80 1 MT; 3 x/hafta; 13 adet; x 1 set; x 8 tekrar 2. %50 1 MT; 3 x/hafta; 13 adet; x 1 set; x 5 tekrar	Her iki grupta A.D. yok
Behall ve ark. (9)	N = 10 premenapozal ve 13 postmenapozal kadın 18-77 yaş 1. Direnç egzersizi 2. Aerobik egzersiz (kontrol yok)	Direnç antrenmanı; koşubandı yürüyüş	12 hafta	1. % 70 1 MT; 3 x/hafta; 14 adet; x 3 set; x 8-15 tekrar 2. % 60-65 KHR; 3 x/hafta; 30-50 dak.	1.grupta LDL-K %20↓, TK %14↓, HDL-K ve TG A.D. yok 2.grupta TK %18↓, LDL-K %26↓, HDL-K ve TG A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak. = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; MT = Maksimalde tekrar

Tablo 9'un devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan Lipidleri
Vincent ve ark. (145)	N = 49 erkek ve kadın 60-72 yaş 1. Egzersiz normal kilo 2. Egzersiz aşırı kilolu 3. Kontrol	Direnç antrenmanı	6 ay	% 50-80 1 MT; 3 x/hafta; 13 adet; x 1 set; x 8-13 tekrar	Her iki grupta A.D. yok
Fencki ve ark. (31)	N = 60 kadın obez 1. Direnç 2. Aerobik 3. Kontrol	Direnç antrenmanı; yürüme/bisiklet	12 hafta	1. Direnç egzersizi (?) 2. Artan süre sıklıkta aerobik	1.grupta TK, TG ve LDL-K düşme 2. grupta TK ve TG düşme
Olson ve ark. (95)	N = 28 kadın 25-44 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	12 ay	Orta şiddette; 2 x/hafta; 9 adet; x 1-3 set; x 8-10 tekrar	A.D. yok
Shaw ve Shaw. (114)	N = 25 erkek 20-35 yaş, sigara içen 1. Egzersiz 2. Kontrol	Direnç antrenmanı	16 hafta	%60 1 MT; 3 x/hafta; 8 adet; x 3 set; x 15 tekrar	TG %18.4↓; HDL-K, TK ve LDL-K A.D. yok
Martins ve ark. (79)	N = 25 erkek ve 38 kadın 65-95 yaş 1. Direnç egzersizi 2. Aerobik egzersiz 3. Kontrol	Direnç antrenmanı; aerobik	16 hafta	1. Elastik bant ile; 3 x/hafta; 8 adet; x 1-3 set; x 8-15 tekrar 2. % 40-85 KHR; 3 x/hafta; 45 dak	Her iki egzersiz grubunda TG %11↓, TK %6↓, HDL-K %5↑, LDL-K %13↓, TK/HDL-K %9↓

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak. = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; MT = Maksimalde tekrar

Tablo 10. Kombine egzersize kan lipidcevabı.

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Egzersiz Programı	Kan Lipidleri
				Şiddet/Sıklık/Süre	
Le Mura ve ark. (75)	N = 48 kadın 20.4±1 yaş 1. Aerobik egzersiz 2. Direnç Egzersizi 3. Aerobik ve direnç egzersizi 4. Kontrol	Bisiklet ergometresi/ yürüme; Direnç antrenmanı	16 hafta	1. %70-80 VO2maks.;3 x/hafta; 50 dak 2. %60-70 MT.;3 x/hafta; 6 adet; x 2 set; x 8-10 tekrar 3. 2 x/hafta; x 1. ve 2. program	3.grupta A.D. yok
Park ve ark. (98)	N = 30 kadın 40-45 yaş obez 1. Aerobik egzersiz 2. Aerobik ve direnç egzersizi 3. Kontrol	Yürüme/dans/ direnç egzersizi	24 hafta	1. %60-70 MKH; 6 x/hafta; 60 dak 2. %60-70 MKH.; 3 x/hafta; 60 dak. ve %60-70 1 MT; 3 x/hafta; x 10 adet; 60 dak	1.grupta HDL-K %20↑, TK %20↓, TG %20↓, LDL-K %29↓ 2.grupta HDL-K %23↑, TK %25↓, TG %42↓, LDL-K %34↓
Tokudome ve ark. (135)	N = 244 yaşlı erkek ve kadın 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme ve direnç egzersizi	12 hafta	Yürüme; 5-7 x/hafta ve 3 x/hafta; 11 adet direnç egzersizi; x 1 set; x 10 tekrar	HDL-K %3.5↑, TG %8↓, TK ve LDL-K A.D. yok
Lee ve ark. (72)	N = 85 kadın 40-60 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Halk dansları ve direnç antrenmanı	9 ay	% 55-80 MKH; 3 x/hafta; 60-90 dak Kombine egzersiz	A.D. yok
Stewart ve ark. (123)	N = 115 erkek ve kadın 55-75 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme ve direnç antrenmanı	6 ay	% 60-90 MKH; 3 x/hafta; 45 dak ve % 50 1 MT; 3 x/hafta; 7 adet; x 1-2 set; x 10-15 tekrar	HDL-K % 10↑, LDL-K , TG ve TK A.D. yok
Verney ve ark. (142)	N = 10 erkek 73±4 yaş (kontrol yok)	Bisiklet ve direnç antrenmanı	14 hafta	% 75-95 MKH; 3 x/hafta; 12 dak ve 10-12 MT; 3 x/hafta; 3 adet; x 3 set; x 10-12 tekrar	TK %10↓, LDL-K% 14↓, TG ve HDL-K A.D. yok
Boardley ve ark. (14)	N = 131 erkek ve kadın 74.6±6 yaş 1. Aerobik egzersiz 2. Direnç Egzersizi 3. Aerobik ve direnç egzersizi 4. Kontrol	Yürüme; direnç antrenmanı	16 hafta	1. % 70 MKH;; 3 x/hafta; 50 dak 2. %80 1 MT; 3 x/hafta; 8 adet; x 1-3 set; x 8 tekrar 3. Kombine egzersiz	Hiçbir grupta A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak = Dakika; A.D. = Anlamli değişlik; MT = Maksimalde tekrar

Tablo 10'un devamı

Kaynak	Katılımcılar	Egzersiz tipi	Toplam süre	Şiddet/Sıklık/Süre	Kan lipidleri
Kodama ve ark. (59)	N = 14erkek ve 64 kadın 64±6 yaş 1. Egzersiz 2. Kontrol	Yürüme ve direnç antrenmanı	12 hafta	%50 VO2maks.; 3 x/hafta; 30 dak ve 2 x/hafta; 7 adet; x 3 set; x 10 tekrar direnç egzersizi	LDL-K %4↓, TG ve HDL-K A.D. yok
Shaw ve ark. (115)	N = 38 erkek 25.6 yaş 1. Aerobik egzersiz 2. Aerobik ve direnç egzersizi 3. Kontrol	Koşubandı/bisiklet/ kürek/ step; direnç antrenmanı	16 hafta	1. % 60 MKH;; 3 x/hafta; 45 dak Aerobik ilave olarak %60 1 MT; 3 x/hafta; 8 adet; x 2 set; x 15tekrar	1.grupta LDL-K %11.2↓; 2.grupta LDL-K %16.5 ↓
Marques ve ark. (80)	N = 77 kadın 60-79 yaş 1. Kombine egzersiz 2. Direnç egzersizi	Yürüme/jog/dans/istasyon direnç/denge; Direnç antrenmanı	8 ay	1. Orta şiddet;; 2 x/hafta; 60 dak 2. %70 1 MT; 2 x/hafta; 6 adet; x 2 set; x 10-12 tekrar	1.grupta HDL-K % 9.3↑, TG % %5.1↓, TK ve LDL-K A.D. yok 2.grupta A.D. yok

TG = Trigliserid; TK = Total kolesterol; LDL-K = Düşük dansiteli kolesterol; HDL-K = Yüksek dansiteli kolesterol; MKH = Maksimal kalp atım hızı; KHR = Kalp atım hızı rezervi; VO2maks. = Maksimal oksijen tüketimi; Dak = Dakika; A.D. = Anlamlı değişiklik; MT = Maksimalde tekrar

5.4. Dislipideminin diğer göstergeleri ve egzersiz

5.4.1. Lipoprotein partikül büyüklüğü

Dislipidemi rutin değerlendirmesinde kullanılmamakla birlikte, aterogenez üzerinde prognostik önemi olduğu vurgulanan lipoprotein partiküllerinden özellikle küçük, yoğun olan LDL partikülleri önem taşımaktadır (82,138). HDL partikül boyut ve sayısının düşüklüğü de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bir faktördür (82). Slentz ve ark.'ları (116) uzun süreli aerobik egzersizlerle küçük ve yoğun LDL partiküllerinin sayı ve boyutunda olumlu yönde değişim gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada HDL-K düzeyi, partikül sayısı ve boyutlarında da olumlu yönde artış saptanmıştır. Halverstadt ve ark.'ları (45) yüksek şiddette aerobik egzersizlerle LDL-K seviyesinde azalma ile birlikte LDL partikül boyutlarında benzer sonuçlar saptamışlardır. Buna karşın Varady ve ark.'ları (138) obez kadınlarda direnç egzersizlerinin lipid göstergeleri üzerine yaptıkları çalışmada küçük, yoğun LDL partikül sayı ve boyutlarında belirgin bir değişim gözlemleyememişlerdir. Bu bilgiler ışığında LDL ve HDL partikül sayı ve boyutlarında ağırlıklı olarak aerobik egzersizlerle olumlu yönde değişim elde edilebileceğini söylemek mümkündür.

5.4.2. Apolipoproteinler, lipoprotein(a) ve egzersiz

Aterojenik olan LDL, orta dansiteli lipoprotein, VLDL ve lipoprotein(a) yapısında yer alan apoB düzeyleri kardiyovasküler hastalık riski bakımından önem taşımaktadır (82,4). Egzersiz ve apolipoprotein ilişkisini araştıran çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Ring-Dimiriou ve ark.'ları (107) 9 ay süreli aerobik egzersiz programı ile kadın ve erkek denek grubunda apoB seviyelerinde %18'lik bir azalma saptamışlardır. Benzer şekilde Holme ve ark.'ları (50) yüksek şiddette aerobik egzersizlerle apoB seviyelerinde düşüş (%4) gözlemlemişlerdir. Buna karşın Angelopoulos ve ark.'ları (4) benzer şiddet ve süreli aerobik egzersizlerle böyle bir etki gözlemleyememişlerdir. Bu üç çalışmada çelişkili sonuçların elde edilmesinin olası nedenleri; katılımcıların vücut kompozisyonu, vücut kitlesi ve aerobik kapasitelerindeki farklılıklardır. Apolipoprotein A-1 HDL-K yapısında yer alan ve koroner arter hastalarında uzun dönem mortalite üzerinde belirleyici olan bir apolipoproteindir (82). Apolipoprotein A-1 seviyesinin yüksekliği, HDL-K ile birlikte ateroskleroz riskini azaltmaktadır. Kadın sağlığı ile ilgili bir çalışma (84) sonucuna göre fiziksel aktivite düzeyi yüksek olanlarda apoA-1 seviyelerinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Holme ve ark.'ları (50) yüksek şiddette yapılan aerobik egzersizlerle orta yaşlı erkek deneklerde apoB/apoA-1 oranının apoA1 lehine %6 azaldığını saptamışlardır. Buna karşın olumlu bir etkinin gözlenmediğini ifade eden araştırma sonuçları da mevcuttur (82).

LDL'nin subfraksiyonu olan lipoprotein(a) ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (82,41). Egzersizin lipoprotein(a) üzerine etkisini inceleyen araştırma sayısı yetersiz olup sonuçları incelendiğinde, lipoprotein(a) seviyelerinin egzersiz uygulamalarından etkilenmediği sonucuna varılmaktadır (50,82).

Özetle belirtmek gerekirse, özellikle aerobik egzersizlerle apolipoprotein düzeylerinin olumlu yönde değişim gösterdiği söylenebilir. Direnç egzersizleri ve kombine egzersiz modellerinin apolipoproteinler üzerine etkisi konusunda ise literatür verisi yetersiz olup ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.4.3. Trigliceridden zengin lipoproteinler postprandiyal lipemi ve egzersiz

Gün boyu zamanımızın önemli bir kısmını yemek öğünleri sonrası postprandiyal dönem olarak adlandırılan dönemde geçirmekteyiz (62). Bu dönemde kan trigliserid düzeyleri ve trigliceridden zengin lipoproteinler açlığa oranla yüksek seyretmektedir ve durum son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından risk olarak kabul edilmektedir (62,82,89). Bu bakımdan açlık kan lipid düzeyleri

yanı sıra tokluk kan lipid düzeylerinin de incelenmesinde fayda vardır. Aerobik egzersizlerin postprandiyal lipemiyi %30'lara varan oranda azalttığı saptanmıştır (62,116). Bu etkiyi belirleyen en önemli durumda egzersize ayrılan zaman ve enerji tüketimidir. Yaklaşık olarak 900-1200 kilokalori arası değişen ve 60 dakika üzerinde yapılacak bir aerobik egzersizle postprandiyal lipemi'nin azalacağı ifade edilmektedir (62,82). Burada dikkat çekici olan nokta akut egzersizin bu katkıyı sağlamasıdır. Başka bir deyişle, antrenmanlı bireylerde bile postprandiyal lipemi, 48 ila 60 saatlik bir egzersizsiz dönem sonrası yüksek seyredebilir (62). Bu bilgi ışığında aerobik egzersiz programına dahil edilen bireylerde, egzersiz aralıklarının daha sık tutulmasının uygun olacağını söylemek mümkündür. Literatürde direnç egzersizleri ve kombine egzersiz programlarının postprandiyal lipemi üzerine etkisi inceleyen araştırma sonuçlarına rastlanmamıştır.

5.4.3. Total kolesterol/HDL-K oranı ve egzersiz

Total Kolesterol/HDL-K oranı özellikle metabolik sendromun sık rastlandığı trigliserid düzeyleri yüksek bireylerde koroner riski daha iyi tayin edebilen bir dislipidemi göstergesidir (89, 97). Egzersizin total kolesterol/HDL-K oranı üzerine etkisini inceleyen çalışmalar incelendiğinde egzersizin olumlu etkilerini görmek mümkündür. Coghill ve Cooper'ın (18) ortalama 55 yaşlarında erkek hastalarda yaptığı ve orta şiddette aerobik egzersizin kullanıldığı çalışmada total kolesterol/HDL-K oranının % 5.4 azaldığı saptanmıştır. Musa ve ark.'ları (86) ise yüksek şiddette aerobik egzersiz programı tercih etmişler ve total kolesterol/HDL-K oranında 8 haftalık bir antrenman dönemi sonrasında genç erkek katılımcılarda %19'luk bir azalma saptamışlardır. Martins ve ark.'ları (79) direnç egzersizlerinin kan lipid parametreleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, 65-95 yaşları arasında kadın ve erkek katılımcılarda %9'luk bir azalma gözlemlemişlerdir. Bu bilgiler ışığında aerobik ve direnç egzersizlerinin total kolesterol/HDL-K oranı üzerine olumlu yönde katkı sağlayabileceğini söylemek mümkündür.

5.5. Egzersizin lipoproteinler üzerine etkisi ile ilgili olası mekanizmalar

Egzersizin lipoprotein metabolizmasını düzenlemede hangi mekanizmalar üzerinden etkili olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. İleri sürülen olası mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

- (i) İskelet kası lipoprotein lipaz aktivitesinin artması ve dolayısı ile trigliseridlerin kas dokusu tarafından alınıp okside olması ve kullanılması (62);
- (ii) Karaciğerde hepatik lipaz aktivitesinin artması ve bu sayede trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin daha kolay temizlenmesi, aynı zamanda HDL-K seviyesinin yükselmesi (62,116);
- (iii) Mitokondriyal metabolik potansiyelin artması ile yağ asit oksidasyonunun artması (62,116);
- (iv) Uzun ve orta dalı zincirli yağ asit oksidasyonu artması ile hücre içi seramid (sfingozin ve yağ asidinden oluşan bir lipid) üretiminin azalması ve sonucunda insülin hassasiyetinin artması (62);
- (v) Lipid metabolizmasında yer alan ve okside LDL ile aktive olan peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) ve karaciğer X reseptör (LXR) transkripsiyon faktörleri daha önce de bahsedilen ters kolesterol taşıma mekanizmasında en önemlileridirler. Düzenli aerobik egzersizle PPAR- γ ile LXR- α ile regüle olan ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 ve G1 up-regüle olur. Bunun sonucunda ters kolesterol taşıma mekanizması daha aktif çalışır ve aterosklerotik lipidler kandan daha kolay uzaklaştırılır (17);
- (vi) LDL benzeri nanoemülsiyon modeli ile egzersiz ve lipid metabolizması ile ilgili araştırmalarda (32, 143) LDL'nin kandan eliminasyonunun artması ve LDL'nin oksidasyona uğrama ihtimalinin azalmasının da egzersizin olası lipoprotein metabolizmasını düzenleyici mekanizmaları arasında gösterilmektedir.

5.6. Dislipidemi tedavisinde egzersiz yanıtını etkileyebilecek faktörler

Literatür bilgisi ve **Tablo 7, 8, 9 ve 10'da** sunulan çalışma sonuçları incelendiğinde dislipidemi olan bireylerde egzersiz yanıtını etkileyen faktörlerin başında egzersizin yoğunluğu, tipi ve şiddeti ile cinsiyet, egzersiz öncesi baz kan lipid düzeyleri, irksal ve genetik faktörlerin ön planda olduğu söylenebilir.

5.6.1. Egzersizin tipi, şiddeti ve yoğunluğu

Egzersiz tipinin etkisine baktığımızda aerobik egzersizlerde genellikle kan lipid ve lipoproteinlerinden HDL-K (10-12, 18, 24, 39, 49, 51, 65, 90, 113, 118, 124, 132, 149,152) ve trigliserid (10, 12, 18, 42, 51, 61, 68, 77, 90, 113, 132, 146,1 52) düzeylerinin total kolesterol ve LDL-K'ya oranla daha öncelikli etkilendiği ve iyileştiğini söyleyebiliriz. Buna karşın direnç egzersizi uygulayan bireylerde egzersiz yanıtına baktığımızda ise daha çok LDL-K (9, 15, 30, 31, 37, 52, 79, 102, 137) ve total kolesterol (9, 15, 30, 31, 79, 102) seviyelerinde olumlu değişim gözlemlenmektedir.

Egzersiz şiddetinin egzersize kan lipid yanıtını ne şekilde etkilediğini inceleyen gözlemsel ve meta analiz çalışmaları mevcuttur. Aerobik egzersiz düzeyini VO₂maks.'ın %60-%70'i civarında olduğu egzersiz modellerinde HDL-K ve trigliserid düzeylerinde belirgin değişimler gözlenmektedir (128). Büyük denek grupları ile yapılmış olan gözlemsel çalışma sonuçlarına göre kan lipid düzeylerinde egzersizle olumlu değişim elde edilebilmesi için en az 7 kkal/dak.'lık (81) veya 6 MET ve üzeri (67) bir egzersiz şiddeti seçilmesi gerektiği de bildirilmiştir. Egzersiz şiddeti ve yoğunluğu arttıkça kan lipidlerinde gözlenen değişim ise daha çok HDL-K düzeyi, partikül sayı ve boyutları üzerinde izlenmektedir (67, 81, 128).

Egzersiz yoğunluğunun dislipidemide egzersiz yanıtı üzerinde en belirleyici faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir (128). Orta şiddette aerobik egzersizlerde en az 150 dak/hafta, yüksek şiddette aerobik egzersizlerde ise en az 90 dak/haftalık bir egzersiz yoğunluğu önerilmektedir (62, 82, 128). Mestek (82) ve Kraus ve Slentz (62) haftalık harcanması gereken enerji tutarını yaklaşık 1200 kkal/hafta olacak şekilde önermişlerdir. Egzersiz süresi uzadıkça özellikle trigliserid düzeylerinde azalma ve HDL-K düzeylerindeki artışın daha belirgin olacağı ifade edilmektedir (82, 116, 128). Bu bilgiler ışığında dislipidemi tedavisinde egzersiz planlanırken bireyin dislipidemi profiline göre egzersiz süre, şiddet ve tipinin planlanması gerektiği söylenebilir.

5.6.2. Cinsiyet

Cinsiyetin egzersize kan lipid yanıtı üzerine etkisi incelendiğinde; aerobik egzersizlerle trigliserid düzeylerinin düşürülmesi noktasında, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha yetersiz bir düzelme olduğu belirtilmiştir (82). Sheers ve ark.'ları (111) 18-75 yaşlarında 1170 kadın ve erkeğin katıldığı çalışmalarında, denekleri sportif aktivite düzeylerine göre sınıflandırmışlardır. Bu çalışma sonucuna göre antrene olan erkeklerin, antrene kadınlara oranla daha iyi trigliserid, HDL-K ve total kolesterol/HDL-K oranına sahip olduklarını saptamışlardır. Aerobik egzersizlerde cinsiyetin böyle bir etkisi gözlenirken, direnç egzersizlerinin LDL-K ve özellikle de total kolesterol üzerindeki olumlu etkilerinin kadınlarda daha ön planda olduğu belirtilmektedir (128). Ateroskleroz Risk Grubu (ARIC) çalışmasında (83) 8764 kadın ve erkek 9 yıl boyunca izlenmişler ve fiziksel aktivite düzeylerine göre sınıflandırılmışlardır. Bu araştırmanın sonucu da, direnç egzersizlerinde elde edilen bulguyu destekler nitelikte olup kadınlarda LDL ve total kolesterol yanıtının erkeklere oranla daha iyi olduğuna işaret etmektedir. Diğer bazı çalışmalarda (111,128) ise kan lipid ve lipoprotein parametrelerinin egzersiz yanıtının cinsiyetten çok fazla etkilenmediği belirtilmektedir.

5.6.3. Egzersiz programı öncesi kan lipid düzeyleri

Tambalis ve ark.'ları (128) derleme çalışmalarında egzersize kan lipid ve lipoprotein yanıtının baz lipid profilinden etkilendiğini belirtmektedirler. Bu noktada Ulusal Kolesterol Eğitim Programı raporu (89) ve değişik derleme çalışmalar (82,128) incelendiğinde düşük baz HDL-K düzeylerine sahip bireylerin egzersiz yanıtlarının iyi olmadığı belirtilmiştir. Mestek (82) yüksek trigliserid seviyelerine sahip bireylerin özellikle aerobik egzersizlerle belirgin ölçüde trigliserid düzeylerinde düşüş olduğunu ifade etmektedir. Kodama ve ark.'ları (58) yaptıkları meta analiz çalışmasında aerobik egzersizlere kan lipid yanıtının, vücut kitle indeksi 28 ve total kolesterol seviyeleri 220 mg/dL ve üzeri olan bireylerde daha iyi olduğunu saptamışlardır.

5.6.4. Irk ve genetik

ARIC çalışmasında (83) incelenen 8764 kişide elde edilen en önemli gözlemlerden birisi, fiziksel aktif olan ve egzersiz yapan kadınlar arasında total kolesterol seviyelerinin Afrikalı kadınlarda daha belirgin olarak düşmesidir. HDL-K'nın egzersize yanıtı üzerine ırkın bir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir (82). Bergeron ve ark.'ları (10) 200 beyaz ve 69 siyahi erkek denek üzerinde yüksek şiddette aerobik egzersizin etkisinin araştırdığı çalışmalarında, beyaz deneklerde TK, HDL-K ve trigliserid düzeylerinde belli oranda düzelme saptanırken, benzer etki siyahi deneklerde gözleyememiştir. Irk faktörünün lipid metabolizması ve egzersiz ilişkisini inceleyen ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Genetik yapı ile genotipin kan lipidleri ile egzersiz ilişkisini inceleyen araştırma sayısı yetersizdir. Obisesan ve ark.'ları (93) 50-75 yaşları arasında siyah ve beyaz ırka mensup katılımcılar üzerinde yaptıkları çalışmada, deneklere 6 haftalık diyet kontrolünü takiben yapılan dayanıklılık egzersizleri sonrası kan lipidlerindeki yanıt farklılıklarının nedeni araştırmışlardır. Çalışmada siyah ırkta HDL-K ve subfraksiyonlarında gerek baz değerler gerekse egzersiz sonrası, beyaz ırka oranla daha iyi gelişim değerleri saptanmıştır. Bunun ApoE gen loküsü üzerinde E2/3 genotipinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Araştırmacılar kardiyovasküler riski azaltma bakımından APO E2/3'ün siyahlarda aerobik dayanıklılık egzersizlerinden daha fazla etkilendiklerini belirtmişlerdir. Jang ve ark.'ları (53) ortalama 43 ve 48 yaşlarında, hipertrigliseridemisi olan 283 kadın ve erkekte, diyet ve aerobik egzersiz programının kan lipidleri üzerine etkisini ve aynı zamanda genetik yapının çalışma sonucunu ne şekilde etkileyeceğini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda APOA5-1131T/T taşıyıcılarının, C alleli taşıyıcılarına oranla diyet ve egzersiz programına daha iyi yanıt verdiğini saptamışlardır. Bu etkiyi orta düzeyde hipertrigliseridemisi olan uyumlu hastalarda daha da belirgin olduğu belirtilmiştir.

6. Sonuç

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ana sağlık sorunlarından olup risk faktörleri arasında dislipidemi yer almaktadır ve büyük oranda kontrol edilebilir bir unsurdur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III dislipidemi tedavisi ve kalp-damar hastalıklarının riskini azaltmak adına özellikle terapötik yaşam değişiklikleri üzerinde önemle durmaktadır. Burada özellikle kan lipidlerinin ilaçsız kabul edilebilir sınırlara çekilmesi ve eşlik eden metabolik bozuklukların bir miktar toparlanması öngörülmektedir. Diyet programı ve düzenli egzersiz uygulamaları terapötik yaşam değişikliklerinin en temel öğeleridir. Dislipidemi için ilaç tedavisi başlanacak olsa bile bu yaklaşımın göz ardı edilmemesi gerekir. Düzenli egzersizin kalp-damar hastalıkları üzerindeki koruyucu etkisi muhtemelen obezite, hipertansiyon, insülin direnci üzerine olan olumlu katkıları yanı sıra LDL-K, HDL-K, trigliserid ve apolipoproteinler gibi lipoproteinlerin düzenlenmesi ile olmaktadır. Dislipidemisi olan bireylerde seçilecek egzersizin yoğunluğu, tipi ve şiddeti ile cinsiyet, egzersiz öncesi baz kan lipid düzeyleri, irksal ve genetik faktörler egzersize kan

lipid yanıtını etkileyebilmektedir. Bu bakımdan egzersiz planlanırken kişisel özelliklere ve dislipideminin mevcut tipine göre bir egzersiz modeli oluşturmak daha uygun olacaktır. Koşu, yürüyüş, bisiklet vb. aerobik egzersizler planlanırken sık aralıklarla yapılmasına (haftada 3 günden az olmamalı) özen gösterilmeli ve egzersiz şiddetinin maksimal kapasitenin %60'ından az olmamasına dikkat edilmelidir. Zaman içerisinde haftalık egzersiz yoğunluğunun artırılması ile (150 dak/hafta veya 1200 kkal/hafta) dislipidemi tedavisinde daha iyi sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır. Direnç egzersizleri kullanılacaksa en az 7-8 farklı bölge veya kas grubunu çalıştırılmasına dikkat edilmelidir. Egzersiz şiddeti olarak her bir kas grubu için maksimal kuvvetin %60-70'i gibi bir yük belirlenebilir. Toplamda 2 veya 3 set ve 8 ile 10 tekrardan oluşan bir egzersiz yoğunluğu uygun olacaktır. Dislipidemi tedavisinde kombine egzersiz modelleri ile ilgili veriler yeterli olmasa da daha iyi sonuçların alınabileceği söylenebilir. Ağırlıklı olarak aerobik egzersiz yapan bireylerde HDL-K düzeylerinin arttığını, buna sekonder olarak trigliserid düzeylerinin düştüğü görülmektedir. Direnç egzersizleri yapanlarda ise daha çok LDL-K düzeylerinin azalması yönünde bir etki görülmektedir. Kombine egzersizlerin HDL-K ile LDL-K düzeylerini daha belirgin olarak etkilediğini söyleyebiliriz. Genel olarak egzersizlerin dislipidemi tedavisinde olumlu katkı sağlaması, bu durumun tedavi maliyetlerini azaltıcı bir etki yaratacağını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Aadahl M, Kjaer M, Jørgensen T. Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Epidemiol* 22(6), 369-78, 2007
2. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 104,159-71, 1993
3. American College of Sports Medicine. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Lippincott Williams & Wilkins, 4-9, 2006
4. Angelopoulos TJ, Sivo SA, Kyriazis GA, Caplan JD, Zoeller RF, Lowndes J, Seip RL, Thompson PD. Do age and baseline LDL cholesterol levels determine the effect of regular exercise on plasma lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels? *Eur J Appl Physiol* 101(5), 621-8, 2007
5. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 19(suppl M) M8-M14, 1998
6. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81, 7B-12B, 1998
7. Banz W, Maher M, Thompson W, et al. Effects of resistance training versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. *Exp Biol Med* 228, 434-440, 2003
8. Barr S, Costill D, Fink W, Thomas R. Effects of increased training volume on blood lipids and lipoproteins in male collegiate swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 23, 795-800, 1991
9. Behall K, Howe J, Martel G. Comparison of resistive training on cardiovascular risk factors of sedentary, overweight premenopausal and postmenopausal women. *Nutr Res* 23, 607-619, 2003
10. Bergeron J, Couillard C, Despres J, et al. Race differences in the response of postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase activities to endurance exercise training in men: results from the HERITAGE Family Study. *Atherosclerosis* 159,399-406, 2001
11. Binder E, Birge S, Kohurt W. Effects of endurance exercise and hormone replacement therapy on serum lipids in older women. *J Am Geriatr Soc* 44, 231-236, 1996
12. Blumenthal J, Emery C, Madden D. Effects of exercise training on cardiorespiratory function in men and women >60 years of age. *Am J Cardiol* 67, 633-639, 1991
13. Blumenthal J, Matthews K, Fredrikson M, et al. Effects of exercise training on cardiovascular function and plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 11,912-917, 1991
14. Boardley D, Fahlman M, Topp R, Morgan AL, McNevin N. The impact of exercise training on blood lipids in older adults [abstract]. *Am J Geriatr Cardiol* 16, 30-35, 2007
15. Boyden T, Pamentor R, Going S, et al. Resistance exercise training is associated with decreases in serum low density lipoprotein cholesterol levels in premenopausal women. *Arch Intern Med* 153,97-100, 1993
16. Brown MS, and Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232, 34-47, 1986
17. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med Sci Sports Exerc* 40(7), 1263-70, 2008
18. Coghill N, and Cooper AR. The effect of a home-based walking program on risk factors for coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. A randomized controlled trial. *Prev Med* 46(6),545-51, 2008
19. Connelly PW, Maguire GF, Lee M, et al. Plasma lipoproteins in familial hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis* 10, 40-48, 1990
20. Cox K, Burke V, Morton A, Gillam HF, Beilin LJ, Puddey IB. Long-term effects of exercise on blood pressure and lipids in healthy women aged 40-65 years: the Sedentary Women Exercise Adherence Trial (SWEAT). *J Hypertens* 19,1733-1743, 1991
21. Crouse S, O'Brien B, Grandjean P, et al. Training intensity, blood lipids, and apolipoproteins in men with high cholesterol. *J Appl Physiol* 82, 270-277, 1997
22. Davignon J, Greg RE, and Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 8, 1-21, 1988

23. Despres J, Pouliot M-C, Moorjani S, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 261,159-167, 1991
24. Duncan J, Gordon N, Scott C. Women walking for health and fitness .How much are enough? *JAMA* 266:3295-3299, 1991
25. Duncan G, Anton S, Sydeaman S, et al. Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency. *Arch Intern Med* 165, 2362-2369, 2005
26. Dunn A, Marcus B, Kampert J, Garcia ME, Kohl HW 3rd, Blair SN. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *JAMA* 281,327-334, 1999
27. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 31, 1033-1062, 2001
28. El-Sayed MS. Effects of high and low intensity aerobic conditioning programs on blood fibrinolysis and lipid profile. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7,484-490, 1996
29. Elliot K, Sale C, Cable N. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. *Br J Sports Med* 6, 340-344, 2002
30. Fahlman M, Boardley D, Lambert C, Flynn MG. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 57, 54-60, 2002
31. Fenkci S, Sarsan A, Rota S, Ardic F. Effects of resistance or aerobic exercises on metabolic parameters women who are not on a diet [abstract]. *Adv Ther* 23, 404-413, 2006
32. Ficker ES, Maranhão RC, Chacra AP, et al. Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 212(1), 230-6, 2010
33. Fonong T, Toth M, Ades P, Katznel LI, Calles-Escandon J, Poehlman ET. Relationship between physical activity and HDL-cholesterol in healthy older men and women: a cross sectional and exercise intervention study. *Atherosclerosis* 172, 177-183, 1996
34. Frank L, Sorensen B, Yasui Y, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res* 13, 615-625, 2005
35. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-highdensity lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 81,26B-31B, 1998
36. Fruchart JC. Separation of lipoproteins as a function of their apolipoprotein composition: clinical applications [in French]. *Ann Biol Clin* 44:116-21, 1986
37. Goldberg L, Elliot D, Schutz R, Kloster FE. Changes in lipid and lipoprotein levels after weight training. *JAMA* 252, 504-506, 1984
38. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 79, 8-15, 1989
39. Grandjean P, Oden G, Crouse S, Brown JA, Green JS. Lipid and lipoprotein changes in women following 6 months of exercise training in a worksite fitness program. *J Sports Med Phys Fitness* 36,54-59, 1996
40. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 81,18B-25B, 1998
41. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 110, 227-239, 2004
42. Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weight adiponectin in Japanese workers. *Intern Med* 50(5),389-95, 2011
43. Hagerman F, Walsh S, Staron R, et al. Effects of highintensity resistance training on untrained older men. Strength, cardiovascular and metabolic responses. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 55,33-39, 2000
44. Halverstadt A, Phares D, Ferrell R, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. High density lipoproteincholesterol, its subfractions, and responses to exercise training are dependent on endothelial lipase genotype. *Metabolism* 52, 1505-1511, 2003
45. Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 56(4), 444-50, 2007
46. Hellenius M, de Faire U, Berglund B, Hamsten A, Krakau I. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular diseases. Results of a randomized study in men with slightly to moderated raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 103, 81-91, 1993
47. Hergenç G, Onat A, Sarı Ç, Yazıcı M, Eryonucu B, Can G: Serum total and HDL-phospholipid levels in a populationbased study and relation to risk of metabolic syndrome and coronary disease. *Angiology* 59, 26-35, 2008
48. Hersey W, Graves J, Pollock M, et al. Endurance exercise training improves body composition and plasma insulin responses in 70 to 79 year old men and women. *Metabolism* 43, 847-854, 1994
49. Hinkelman L, and Nieman D. The effects of a walking program on body composition and serum lipids and lipoproteins in overweight women. *J Sports Med Phys Fitness* 33,49-58, 1993
50. Holme I, Høstmark AT, Anderssen SA. ApoB but not LDL-cholesterol is reduced by exercise training in overweight healthy men. Results from the 1-year randomized Oslo Diet and Exercise Study. *J Intern Med* 262(2),235-43, 2007
51. Houmard J, Bruno N, Bruner R, McCommon MR, Israel RG, Barakat HA. Effects of exercise training on the chemical composition of plasma LDL. *Atheroscler Thromb* 14, 325-330, 1994
52. Hurley B, Hagberg J, Goldberg A, et al. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering VO2 max or percent body fat. *Med Sci Sports Exerc* 20, 150-154, 1988
53. Jang Y, Chae JS, Kim OY, Park HJ, Kim JY, Paik JK, Lee SH, Lee JH. APOA5-1131T>C genotype effects on apolipoprotein A5 and triglyceride levels in response to dietary intervention and regular exercise (DIRE) in hypertriglyceridemic subjects. *Atherosclerosis* 211(2), 512-9, 2010
54. Joseph L, Davey S, Evans W, Campbell WW. Differential effect of resistance training on the body composition and lipoprotein-lipid profile in older men and women. *Metabolism* 48, 1474-1480, 1999
55. Katznel L, Bleecker E, Rogus E, Goldberg AP. Sequential effects of aerobic training and weight loss on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. *Metabolism* 46, 1441-1447, 1997
56. Kelley GA, and Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 49(6), 473-5, 2009

57. King A, Haskell W, Young D, Oka RK, Stefanick ML. Long term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 91:2596-2604, 1995
58. Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. May 28;167(10), 999-1008, 2007
59. Kodama S, Shu M, Saiko K, et al. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. *Intern Med* 46, 1071-1077, 2007
60. Kokkinos P, Hurley B, Vaccaro P, et al. Effects of low and high repetition resistive training on lipoproteinlipid profiles. *Med Sci Sports Exerc* 20,50-54, 1988
61. Kraus W, Houmard J, Duscha B, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 347, 1483-1492, 2002
62. Kraus WE, and Slentz CA. Exercise training, lipid regulation, and insulin action: a tangled web of cause and effect. *Obesity* 17 S3, S21-S26, 2009
63. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 81, 13B-7B, 1998
64. Kuchinskiene Z, Carlson LA. Composition, concentration, and size of low density lipoproteins and of subfractions of very low density lipoproteins from serum of normal men and women. *J Lipid Res* 23,762-9, 1982
65. Kumagai S, Shono N, Kondo Y, Nishizumi M. The effect of endurance training on the relationships between sex hormone binding globulin, HDL-C, apo A-I and physical fitness in pre-menopausal women with mild obesity. *Int J Relat Metab Disord* 89, 149-154, 1994
66. Kwoiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11), 4200-9, 2008
67. Lakka T, Salonen J. Physical activity and serum lipids: a cross-sectional population study in eastern Finnish men. *Am J Epidemiol* 136, 806-818,
68. Lamarche B, Despres J, Poullet M-C, et al. Is body fat loss o determinant factor in the improvement of carbohydrate and lipid metabolism following aerobic exercise training in obese women? *Metabolism* 47, 377-383, 1992
69. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 308:367-72, 1994
70. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* (suppl S):S3-S8, 1999
71. Leaf D, Parker D, Schaad D. Changes in VO₂max, physical activity and body fat with chronic exercise: effects on plasma lipids. *Med Sci Sports Exerc* 29, 1152-1159, 1997
72. Lee KJ. Effects of an exercise program on body composition, physical fitness and lipid metabolism for middleaged obese women. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 35, 1248-1257, 2005
73. Leon A, Casal D, Jacobs D. Effects of 2000 kcal per week of walking and stair climbing on physical fitness and risk factors for coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil* 16,183-192, 1996
74. Leon A, 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* 49, 513-520, 2000
75. Le Mura L, von Duvillard S, Andreaci J, Klebez JM, Chelland SA, Russo J. Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. *Eur J Appl Physiol* 82, 451-458, 2000
76. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844-50, 1995
77. Lindheim S, Notelovitz M, Feldman E, Larsen S, Khan FY, Lobo RA. The independent effects of exercise and estrogen on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 83,167-172, 1994
78. Manning J, Dooly-Manning C, White K, et al. Effects of resistive training program on lipoprotein-lipid levels in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 23, 1222-1226, 1991
79. Martins RA, Verissimo MT, Coelho e Silva MJ, Cumming SP, Teixeira AM. Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. *Lipids Health Dis* 22;9, 76-82, 2010
80. Marques E, Carvalho J, Soares JM, Marques F, Mota J. Effects of resistance and multicomponent exercise on lipid profiles of older women. *Maturitas* 20;63(1), 84-8, 2009
81. Marrugat J, Elousa R, Covas M, Molina L, Rubie's-Prat J. Amount and intensity of physical activity, physical fitness, and serum lipids in men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol* 143, 562-569, 1996
82. Mestek M. Physical activity, blood lipids, and lipoproteins. *Am J Lifestyle Med* 3(4): 279-283, 2009
83. Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Lipid Res* 50(8), 1685-91, 2009
84. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 116, 2110-2118, 2007
85. Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, et al. The effects of long term low intensity aerobic training and detraining on serum lipid and lipoproteins concentrations in elderly men and women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 70, 126-131, 1995
86. Musa DI, Adeniran SA, Dikko AU, Sayers SP. The effect of a high-intensity interval training program on high-density lipoprotein cholesterol in young men. *J Strength Cond Res* 23(2), 587-92, 2009
87. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. NIH Pub.No. 98-4083. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute.,228 pages, 1998
88. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obesity Res* 6(suppl 2), 51S-209S, 1998
89. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*106:3143-3421, 2002
90. Nicklas B, Katznel L, Busby-Whitehead J, Goldberg AP. Increases in HDL-cholesterol with endurance training are blunted in obese compared with lean men. *Metabolism* 46, 556-561, 1997
91. Nieman D, Warren B, O'Donnell K, Dotson RG, Butterworth DE, Henson DA. Physical activity and serum lipids and lipoproteins in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 41,1339-1344, 1993

92. Nieman D, Brock D, Butterworth D, Utter AC, Nieman CC. Reducing diet and/or exercise training decreases the lipid and lipoprotein risk factors of moderately obese women. *J Am Coll Nutr* 21, 344-350, 2002
93. Obisesan TO, Ferrell RE, Goldberg AP, Phares DA, Ellis TJ, Hagberg JM. APOE genotype affects black-white responses of high-density lipoprotein cholesterol subspecies to aerobic exercise training. *Metabolism* 57(12), 1669-76, 2008
94. O'Donovan G, Owen A, Bird S, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol* 98, 1619-1625, 2005
95. Olson T, Dengel D, Leon A, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes* 31, 996-1003, 2007
96. Onat A, Hergenç G, Özhan H, Kaya Z, Bulut S, Ayhan E, Can G. Lipoprotein(a) is associated with coronary heart disease in women independent of metabolic syndrome. *Coron Art Dis* 19, 125-31, 2008
97. Onat A. Türk halkında lipit, lipoprotein ve apolipoproteinler. *TEKHARF Çalışması Türk Kardiyol Dern Arş* 4, 39-58, URL:<http://tekharf.org/images/2009/bolum4.pdf>, 2009
98. Park S, Park J, Kwon Y, Kim HS, Yoon MS, Park HT. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on abdominal fat in obese middle-aged women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 22, 129-135, 2003
99. Perkins GM, Owen A, Kearney EM, Swaine IL. Biomarkers of cardiovascular disease risk in 40-65-year-old men performing recommended levels of physical activity, compared with sedentary men. *Br J Sports Med* 43(2), 36-41, 2009
100. Ponjee G, Janssen E, Hermans J, van Wersch JW. Effects of long term exercise of moderate intensity on anthropometric values and serum lipids and lipoproteins. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33, 121-126, 1995
101. Porter RS, and Kaplan JL. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 19th edition. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co, Inc., USA, 755-915, 2011
102. Prahbakaran B, Dowling E, Branch J, Swain DP, Leutholtz BC. Effect of 14 weeks of resistance training on lipid profile and body fat percentage in premenopausal women. *Br J Sports Med* 33,190-195, 1999
103. Rader DJ, and Brewer HB. jr. Abetalipoproteinemia: new insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA* 270, 865-869, 1993
104. Rader DJ. Genetic dislipoproteinemias. In: Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Ed: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM. 2nd edition. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 537-549, 2003
105. Rader DJ, Hoeg JM, and Brewer HB. Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Int Med* 120, 1012-1025, 1994
106. Ready A, Drinkwater D, Ducas J, Fitzpatrick DW, Brereton DG, Oades SC. Walking program reduces cholesterol in women postmenopause. *Can J Cardiol* 11, 905-912, 1995
107. Ring-Dimitriou S, von Duvillard SP, Paulweber B, Stadlmann M, Lemura LM, Peak K, Mueller E. Nine months aerobic fitness induced changes on blood lipids and lipoproteins in untrained subjects versus controls. *Eur J Appl Physiol* 99(3), 291-9, 2007
108. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 102, 1886-92, 2000
109. Santamaria-Fojo S. Genetic dislipoproteinemias: role of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *Curr Opin Lipidol* 3, 186-195, 1992
110. Santiago C, Leon S, Serfass C. Failure of 40 weeks of brisk walking to alter blood lipids in normolipidemic women. *Can J Appl Physiol* 20,417-428, 1995
111. Scheers T, Philippaerts R, Van Langendonck L, et.al. Lipid profile in men and women with different levels of sportsparticipation and physical activity. *Public Health Nutrition*: 11(11), 1098-1106, 2007
112. Schuit A, Schouten E, Miles T, Evans WJ, Saris WH, Kok FJ. The effect of six months training on weight, body fatness and serum lipids in apparently healthy elderly Dutch men and women. *Int J Relat Metab Disord* 22,847-853, 1998
113. Schwartz R, Cain K, Shuman W, et al. Effect of intensive endurance training on lipoprotein profile in young and older men. *Metabolism* 41, 649-654, 1992
114. Shaw I, and Shaw BS. Relationship between resistance training and lipoprotein profiles in sedentary male smokers. *Cardiovasc J Afr* 19(4), 194-7, 2008
115. Shaw I, Shaw BS, and Krasilshchikov O. Comparison of aerobic and combined aerobic and resistance training on low-density lipoprotein cholesterol concentrations in men. *Cardiovasc J Afr* 20(5), 290-5, 2009
116. Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, et al. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 03(2), 432-42, 2007
117. Smutok M, Reece C, Kokkinos P, et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middleaged men at high risk for coronary heart diseases. *Metabolism* 42, 177-184, 1993
118. Spate-Douglas T, and Keyser R. Exercise intensity: its effects on the high density lipoprotein profile. *Arch Phys Med Rehabil* 80,691-695, 1998
119. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosisprone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 85, 391-405, 1992
120. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92,1355-74, 1995
121. Stefanick M, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 339,12-20, 1998
122. Stein R, Michielli D, Glantz M, et al. Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle-aged men. *Am Heart J* 119, 277-283, 1990
123. Stewart K, Bacher A, Turner K, et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med* 28, 9-18, 2005
124. Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, et al. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. *Metabolism* 48,984-988, 1999
125. Suter E, and Marti B. Little effects of long term, self monitored exercise on serum lipid levels in middle aged women. *J Sports Med Phys Fitness*, 32,400-411, 1992
126. Suter E, Marti B, Gutzwiller F. Jogging or walkingcomparison of health effects. *Ann Epidemiol* 4,375-381, 1994

127. Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 86, 379-384, 1990
128. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, and Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: A systematic review of current evidence. *Angiology* 60, 614-632, 2009
129. Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Puré E, Rader DJ. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. *Circulation* 100,1816-22, 1999
130. Tatami R, Mabuchi H, Ueda K, et al. Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. *Circulation* 64,1174-84 1981
131. Thérout P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 97,1195-206, 1998
132. Thompson P, Yurgalevitch S, Flynn M, et al. Effect of prolonged exercise training without weight loss on high density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism* 46,217-223, 1997
133. Thompson P, Tsongalis G, Seip R, et al. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism* 53, 193-202, 2004
134. Tikkanen H, Hamalainen E, Harkonen M. Significance of skeletal muscle properties on fitness, long-term physical training and serum lipids. *Atherosclerosis* 142,367-378 1992
135. Tokudome M, Nagasaki M, Shimaoka K, Sato Y. Effects of home-based resistance training and walking on metabolic profiles in elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 4, 157-162, 2004
136. Tybjaerg-Hansen A, and Humphries S. Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 96, 91, 1992
137. Ullrich I, Reid C, Yeater R. Increased HDL-cholesterol levels with a weight lifting program. *South Med J* 80, 328-333, 1987
138. Varady KA, Lamarche B, Santosa S, Demonty I, Charest A, Jones PJ. Effect of weight loss resulting from a combined low-fat diet/exercise regimen on low-density lipoprotein particle size and distribution in obese women. *Metabolism* 55(10), 1302-7, 2006
139. Vasankari T, Kujala U, Vasankari T, Ahotupa M. Reduced oxidized LDL levels after a 10 month exercise program. *Med Sci Sports Exerc* 30,1496-1501, 1998
140. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol Management. [Editorial], *Arteriosclerosis* 10,668-71, 1990
141. Verissimo M, Aragao I, Sousa I, et al. Effect of physical exercise on lipid metabolism in the elderly. *Rev Port Cardiol* 21, 1099-1112, 2002
142. Verney J, Kadi F, Saafi M, Piehl-Aulin K, Denis C. Combined lower body endurance and upper resistance training improves performance and health parameters in healthy active elderly. *Eur J Appl Physiol* 97, 288-297, 2006
143. Vinagre CG, Ficker ES, Finazzo C, Alves et al. Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. *J Appl Physiol* 103(4), 1166-71, 2007
144. Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, Vincent HK, Lowenthal DT. Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Prev Cardiol* 6, 197-203, 2003
145. Vincent H, Bourguignon C, Vincent K. Resistance training lowers exercise induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity* 14, 1921-1930, 2006
146. Volaklis KA, Spassis AT, Tokmakidis SP. Land versus water exercise in patients with coronary artery disease: effects on body composition, blood lipids, and physical fitness. *Am Heart J* 154(3), 560.e1-6, 2007
147. Volek J, Duncan N, Mazzetti S, Putukian M, Go'mez AL, Kraemer WJ. No effect of heavy resistance training and creatine supplementation on blood lipids. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 10,144-156, 2000
148. Weintraub MS, Rosen Y, Otto R, Eisenberg S, Breslow JL. Physical exercise conditioning in the absence of weight loss reduces fasting and postprandial triglyceride-rich lipoprotein levels. *Circulation* 79, 1007-1014, 1989
149. Whitehurst M, and Menendez E. Endurance training in older women. *Phys Sports Med* 19, 95-103, 1991
150. Williams P, Stefanick M, Vranizan K, Wood PD. The effects of weight loss by exercise or by dieting on HDL levels in men with low, intermediate and normal-to-high HDL at baseline. *Metabolism* 43, 917-24, 1994
151. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97, 1837-47, 1998
152. Wilund K, Colvin P, Phares D, Goldberg AP, Hagberg JM. The effect of endurance exercise training on plasma lipoprotein A-I and lipoprotein AI:AII concentrations in sedentary adults. *Metabolism* 51, 1053-1060, 2002
153. Woolf-May K, Kearney E, Jones D, Davison RC, Coleman D, Bird SR. The effect of two different 18-week walking program on aerobic fitness, selected blood lipids and factor XIIa. *J Sports Sci* 16, 701-710, 1998
154. Yeşilbursa D. Koroner arter hastalığı risk faktörleri. In: *Kardiyoloji*. Ed: Cordan J, Yeşilbursa D, Baran I, Gullulu S. 1st edition. T.C. Uludağ Üniversitesi Yayını, 2005
155. Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, Yanai H, Tada N, Suzuki M. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 27;17(11), 1160-6, 2010
156. Zmuda J, Yurgalevitch S, Flynn M, et al. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 137, 215-221, 1998

YAŞAM HAREKETTİR!