

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE YENİ NESİL
KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Şule Güler KAÇMAZ

TEKİRDAĞ 2021



ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE YENİ NESİL KARDİYOVASKÜLER

RİSK BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BAŞLIKLİ TIPTA UZMANLIK TEZ PROJESİ

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ TARAFINDAN

"NKUBAP.02.TU.20.278" PROJE NO İLE

DESTEKLENMİŞTİR.

TEŞEKKÜRLERİMİZLE...

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA hocam başta olmak üzere, sevgili hocalarım Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim SAMANCI, Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU, Doç. Dr. İsmail YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Özgür KIZILCA, Dr. Öğr. Üyesi Sinan TÜFEKÇİ, Dr. Öğr. Üyesi Nurşen CİĞERCİ GÜNAYDIN ve Dr. Öğr. Üyesi Gürkan GÜRBÜZ'e, her zaman sevgileri ve destekleriyle yanımda olan ilk öğretmenlerim annem ve babama, sevgili ağabeyim, kardeşim ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
OBEZİTENİN TANIMI	3
OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ	4
ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	5
OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	15
OBEZİTE ENFLAMASYON VE İMMÜN SİSTEM YANITI	18
OBEZİTENİN YÖNETİMİ.....	23
OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI	27
OBEZİTENİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ	36
KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ	39
GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
BULGULAR	59
TARTIŞMA	67
SONUÇLAR	81
ÖZETLER	82
KAYNAKLAR	84

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ vücut kitle indeksi sınıflaması	3
Tablo 2: 5-19 yaş arası için DSÖ vücut kitle indeksi sınıflaması	4
Tablo 3: Fiziksel aktivite düzeyi sınıflaması.....	6
Tablo 4: Oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar	9
Tablo 5: Obezitenin sebepleri	12
Tablo 6: Başlıca adipokinler ve işlevleri	21
Tablo 7: Obezitenin komplikasyonlarında adipokinlerin etkileri	28
Tablo 8: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri	32
Tablo 9: Çocuklarda metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 10: Kardiyovasküler sistem üzerine etkili bazı adipokinler ve özellikleri	38
Tablo 11: Troponin yüksekliğine sebep olan durumlar	42
Tablo 12: Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarının cinsiyet dağılımlarına ilişkin frekans ve geçerli yüzde ve oran değerleri ..	60
Tablo 13: Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin antropometrik özellikler	61
Tablo 14: Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı düzeyleri	62
Tablo 15: Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR değerleri	63
Tablo 16: Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol değerleri	64

Tablo 17: Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, multimerin-2, kromogranin A, trimetilamin N-oksit, çözünebilir tümör nekroz faktörü ilişkili zayıf apoptoz indükleyici ve kardiyak miyozin bağlayıcı protein düzeyleri **65**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Obezitede tip 2 diyabetes mellitusun oluşum mekanizması **30**

Şekil 2: Troponin kompleksinin yapısı **41**

Şekil 3: Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C'nin yapısı **44**

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Kromogranin A standart eğrisi **54**

Grafik 2: Trimetilamin N-oksit standart eğrisi **55**

Grafik 3: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T standart eğrisi **56**

Grafik 4: Multimerin-2 standart eğrisi **56**

Grafik 5: Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C standart eğrisi **57**

Grafik 6: Çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici standart eğrisi
..... **58**

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AgRP:	Agouti ilişkili peptit
ApoB:	Apolipoprotein B
ATP III:	Adult Treatment Panel III
BDNF:	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BT:	Bilgisayarlı tomografi
c/ssTnC:	Kardiyak/yavaş kas troponin C
CART:	Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin
CCK:	Kolesistokinin
CCL2:	CC kemokin ligand 2
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CgA:	Kromogranin A
cMyBP-C:	Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C

CRP:	C reaktif protein
cTn:	Kardiyak troponin
cTnI:	Kardiyak troponin I
cTnT:	Kardiyak troponin T
ÇDDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
DDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
DEXA:	Çift enerjili X-ışınları abzorbsiyometresi
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EMILIN:	Elastin mikrofibril arayüzde yerleşik protein ailesi
FDA:	Food and Drug Administration
FGF-2:	Fibroblast büyüme faktörü
Fn14:	Fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilen molekül 14
FTO:	Obezite ilişkili gen
GABA:	Gama-aminobütirik asit
GLP-1:	Glukagon benzeri peptit 1
Hs-cTnT:	Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T
HSL:	Hormon duyarlı lipaz
ICAM1:	İnterselüler adezyon molekülü
IDF:	International Diabetes Federation
IL-1:	İnterlökin 1
IL-10:	İnterlökin 10
IL-1β:	İnterlökin 1 beta

IL-2:	İnterlökün 2
IL-6:	İnterlökün 6
IL-8:	İnterlökün 8
IP-10:	İnterferon gama ile indüklenen protein 10
IRS-1:	İnsülin reseptör substratı
JAK/STAT:	Janus kinaz/sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon yolağı
JNK:	c-Jun N-terminal kinaz
LEPR:	Leptin reseptörü
MAPK:	Mitojenle aktive edilen protein kinaz
MC4R:	Melanokortin 4 reseptörü
MCP-1:	Monosit kemotaktik protein-1
MHO:	Metabolik olarak sağlıklı obezite
MMRN2:	Multimerin-2
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
mTWEAK:	Membran ilişkili tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici
MUO:	Metabolik olarak sağlıksız obezite
MyBP:	Miyozin bağlayıcı protein C
NCEP:	National Cholesterol Education Program
NF-kB:	Nükleer faktör kappa B
NLRP3:	Protein 3 içeren NLR ailesi pirin alanı
NTRK2:	Tirozin kinaz reseptörü tip 2
OUA:	Obstrüktif uyku apnesi
PCSK 1:	Prohormon konvertaz 1

PCSK9:	Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
PKOS:	Polikistik over sendromu
POMC:	Proopiomelanokortin
PYY:	Peptit YY
SKB:	Sistolik kan basıncı
SIM1:	Single-minded homolog 1
SOCS3:	Sitokin sinyali baskılayıcı 3
SS:	Standart sapma
ssTnC:	Yavaş kas troponin C
sTWEAK:	Çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici
T2DM:	Tip 2 diyabetes mellitus
TGF-β:	Transforme edici büyüme faktörü beta
TH1:	Tip 1 yardımcı T hücre
TH2:	Tip 2 yardımcı T hücre
TMA:	Trimetilamin
TMAO:	Trimetilamin N-oksit
TnC:	Troponin C
TNF:	Tümör nekroz faktör
TNF-α:	Tümör nekroz faktör alfa
TnI:	Troponin I
TnT:	Troponin T
TWEAK:	Tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici
VCAM1:	Vasküler adezyon molekülü 1

- VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü
- VEGFA:** Vasküler endotelyal büyüme faktör A
- VEGFR2:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2
- VIP:** Vazoaktif intestinal peptit
- VKİ:** Vücut kitle indeksi
- YDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein



GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücuda alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizlik nedeniyle vücutta artan enerjinin yağ olarak depolanması sonucu oluşur. Son yüzyılda gıdaya erişimin kolaylaşması, fiziksel aktivitenin azalması ve antidepresanlar gibi obeziteye yol açan ilaçların kullanımının artmasıyla çocuklarda ve yetişkinlerde obezite giderek artan bir sağlık sorununa dönüşmüştür.

Obezitede enflamatuvar süreçler, yağ dokusundan salgılanan adipokin adı verilen moleküllerde salınımındaki bozulmalar ve artmış serbest yağ asitleri gibi mekanizmaların etkisiyle, özellikle yetişkinlerde, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi ve kanser gibi ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıkların görülme riskinde artar. Çocuklarda obezitenin giderek daha erken yaşlarda ve daha yüksek oranlarda görülmesiyle önceden çoğunlukla yetişkinlerde görülen hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi komplikasyonlar çocuklarda giderek daha fazla görülmeye başlanmıştır. Yetişkin dönemde normal vücut ağırlığına sahip olsalar bile, çocukluk döneminde obezite öyküsü olan bireyler kardiyovasküler hastalıklarla daha fazla karşılaşmaktadır.

Obezitenin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin klinik belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başladığı bilinmektedir. Henüz belirtiler başlamadan kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili biyobelirteçlerin değerlendirilmesi çocuklarda obeziteye bağlı kardiyovasküler komplikasyonların erken tanınması ve önlenmesi açısından önemlidir ve birçok araştırmaya konu olmuştur.

Bu bağlamda çalışmamızda Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 6-18 yaşları arasında 43 Obez, 45 morbid obez, 45 metabolik sendromlu çocuk ve kontrol grubu olarak da 44 normal vücut kitle indeksine sahip toplam 177 çocuğun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen ve obezitenin kardiyovasküler komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülen yeni nesil belirteçlerden yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T, kardiyak miyozin bağlayıcı protein C, trimetilamin N-oksit, çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, kromogranin A ve multimerin-2 düzeyleri değerlendirildi. Aynı zamanda antropometrik ölçümleri, klinik ve biyokimyasal parametreleri belirlenerek bu parametrelerle olan ilişkileri de araştırıldı.

Bu çalışmayla, çocukluk çağı obezitesinde kardiyovasküler komplikasyonların erken fark edilmesi, bunlarla ilgili önlemlerin alınması, gerekirse erken dönemde tedavi başlanması ve klinikte ve gelecek bilimsel çalışmalarda yol göstermesi açısından obezitede kardiyovasküler hastalıkların oluşum mekanizmasının anlaşılmasına ve erken tanınmasına yardımcı olabilecek bazı yeni nesil kardiyovasküler risk belirteçlerinin ve bu belirteçlerin birbirleriyle olan olası ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTENİN TANIMI

Obezite vücutta anormal ya da aşırı yağ birikimi olması anlamına gelir. Günlük pratikte direkt olarak vücut yağının ölçümü mümkün olmadığından, obezite tanısı antropometrik ölçümlerle vücut yağı tahmin edilerek koyulmaktadır.

Vücut kitle indeksi (VKİ), iki yaş ve üzerindeki çocuklarda vücut yağı tahmininde kullanılan en güvenilir parametrelerden birisidir. VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle bulunur (1).

$$VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (metre)} \times \text{Boy (metre)}$$

Tablo 1. DSÖ vücut kitle indeksi sınıflaması (2)

VKİ (kg/m ²)	Beslenme durumu
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal kilolu
25,0-29,9	Pre-obez
30,0-34,9	Sınıf 1 obez
35,0-39,9	Sınıf 2 obez
>40	Sınıf 3 obez

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 20 yaşından büyük yetişkinlerde VKİ'yi adipozitenin morbidite ve mortaliteye etkilerini dikkate alarak zayıf, normal kilolu, pre-obez, sınıf 1 obez, sınıf 2 obez ve sınıf 3 obez olarak sınıflandırmıştır (Tablo 1) (2).

Çocuklarda VKİ hesaplanırken yetişkinler için kullanılan formül kullanılmaktadır. Ancak çocuklarda boy ve ağırlık değişkenleri yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterdiğinden çocuklar için VKİ persentil eğrileri oluşturulmuştur. En yaygın kullanılan VKİ persentil eğrileri DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından hazırlanan eğrilerdir. DSÖ çocuklarda VKİ sınıflandırması yaparken 5-19 yaşları arasındaki çocuklarda -2 standart sapmanın (SS) altını “zayıf”, +1 ve +2 SS arasını “fazla kilolu”, +2 SS ve üzerini “obez” olarak tanımlamıştır (Tablo 2) (3).

Tablo 2. 5-19 yaş arası için DSÖ vücut kitle indeksi sınıflaması (3)

VKİ z skoru	Beslenme durumu
-2 SS altı	Zayıf
+1 SS - +2 SS arası	Fazla kilolu
+2 SS üzeri	Obez

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **SS:** Standart Sapma.

VKİ dışında boya göre ağırlık, bölgesel yağ ölçümleri ve DSÖ'nün belirlediği büyüme standart eğrileri de obezite tanısında kullanılmaktadır (4).

OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

1975 yılından sonraki 40 yılda dünya nüfusu yaklaşık olarak 2 katına çıkarken, toplam obezite prevalansı 3 katına, 5-19 yaş arası çocuk ve gençlerde obezite prevalansı ise 10 katına çıkmıştır.

DSÖ 2016 yılı verilerine göre dünyada 1,9 milyardan fazla yetişkin fazla kilolu, bunların 650 milyondan fazlası obez iken; 5 ila 19 yaşları arasındaki çocukların 340 milyondan

fazlası fazla kilolu ya da obezdir. 2019 yılında 5 yaşından küçük 38 milyondan fazla çocuğun fazla kilolu ya da obez olduğu tahmin edilmektedir (5-6).

Ülkemizde yapılan geniş çaplı bir çalışmada yetişkinlerde obezite oranı %30,3 iken fazla kilolu oranı %34,6 0-5 yaş arasındaki çocukların %14,6'sı fazla kilolu, %5,9'u obez; 6-18 yaş arası çocukların ise %14,3'ü hafif şişman ve %8,2'si obez olarak bulunmuştur (7).

Ülkemizde DSÖ ile ortaklaşa 7-8 yaşındaki çocuklarda yapılan başka bir çalışmada çocukların %14,2'si hafif şişman ve %8,3'ü şişman bulunmuştur. Kız çocuklarının %21,6'sı, erkek çocuklarının ise %23,3'ü hafif şişman ya da şişmandır. Kentsel nüfusta vücut kitle indeksi belirgin şekilde yüksek olup bunların %13,7'si hafif şişman, %11,2'si şişman bulunmuştur. Bu oranlar kırsal nüfusta sırasıyla %11,1 ve %3,7'dir (8).

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Obezitenin en sık sebebi diyetle alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması ve bunun sonucu fazla enerjinin vücutta yağ olarak depolanmasıdır. Bununla birlikte, obezite oluşumunda genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, davranışsal ve sosyoekonomik birçok faktör rol oynamaktadır (9).

Belirli Yaşam Olaylarında Obeziteye Yatkınlık

Obezite gelişiminde rol oynayan faktörler intrauterin dönemden başlayarak, hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. İntrauterin dönemde annenin beslenmesi ve endokrin durumu, bebeğin ağırlığını ve vücut yağ dağılımını etkilemektedir (10). Kıtık dönemlerinde yapılan çalışmalar, annenin gebelikte yetersiz beslenmesinin çocukta ilerleyen dönemde obezite, metabolik hastalık ve insülin direnci gelişimine sebep olabileceğini göstermiştir (11). Annede gebelikten önceki veya gebelikteki vücut ağırlığının fazla olması, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) varlığı ve gebelikte sigara içme öyküsünün olmasının çocukluk çağında aşırı kilo veya obeziteye sebep olabildiği gösterilmiştir (12).

Doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre yüksek olması da yetişkinlikte obeziteyle ilişkilidir. Doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre düşük olmasının insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilse de toplamda 200.000'den fazla kişinin değerlendirildiği bir meta

analizde yetişkinlikte obeziteyle ilişkili bulunmamıştır (13). Miadından önce doğan bebeklerde obezite riskinin zamanında doğan bebeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde fazla kilo ve obezite daha az görülmektedir (14). Süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemlerinde fazla kilo alımı da sonraki yaşamda obezite ya da metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur (15).

Kız çocuklar çoğunlukla aşırı kilo alımına ergenlikten sonra başlamaktadır ve ergenliğin erken olması daha yüksek vücut ağırlığıyla ilişkili bulunmuştur (16). Özellikle ilk gebelik döneminde santral yağlanma artmakta ve yağlanmadaki bu artış kalıcı olabilmektedir (17). Menopoz da obezite gelişimiyle ilişkilidir. Kilo alımı ve yağ dağılımındaki değişiklikler özellikle menopozdan sonraki erken dönemde olmaktadır (18).

Fiziksel Aktivite

Alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin sağlanması, vücut ağırlığının korunması için gereklidir. Günlük harcanan enerji, bazal metabolizma hızı, endojen termogenez ve fiziksel aktiviteye bağlıdır. Bazal metabolizma hızını belirleyen en önemli etken yağsız vücut kitlesi olduğundan, harcanan enerjinin en değiştirilebilir kısmını fiziksel aktivite oluşturmaktadır (19).

Günlük harcanan enerjinin bazal metabolizma hızına oranı, fiziksel aktivite düzeyini belirlemek için kullanılmaktadır. Fiziksel aktivite düzeyi arttıkça, bazal metabolizma hızının toplam harcanan enerjiye oranı azalmaktadır. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), DSÖ ve Birleşmiş Milletler Üniversitesi tarafından fiziksel aktivite düzeyi sedanter/hafif aktif, aktif/orta düzeyde aktif ve çok aktif olarak üç kategoriye ayrılmıştır (Tablo 3) (20).

$$\text{Fiziksel Aktivite Düzeyi} = \text{Günlük Harcanan Enerji} / \text{Bazal Metabolizma Hızı}$$

Tablo 3. Fiziksel aktivite düzeyi sınıflaması (20)

Fiziksel aktivite düzeyi	Fiziksel aktivite kategorisi
1.40-1.69	Sedanter/hafif aktif
1.70-1.99	Aktif/orta düzeyde aktif
2.00-2.40	Çok aktif

Düzenli fiziksel aktivitenin T2DM, metabolik sendrom ve erken ölüm riskini azalttığı ve vücut yağ oranının kontrolüne yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, enerji alımını azaltmadan fiziksel aktivitenin artırılmasının kilo vermeye etkisi azdır. Çoğu insanda enerji alımı azaltılmadığı takdirde, vücut ağırlığının korunması için haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite gerekirken; kısa dönemde yüzde 5'ten fazla kilo vermek isteyen bir kişinin çoğunlukla haftada en az 300 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapması gerekmektedir. ABD'de obezitenin önlenmesiyle ilgili rehberler obeziteyle mücadelede kısıtlı kalorili beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılmasının önemini vurgulamaktadır (21).

Beslenme

Antik zamanlarda hayati olan ancak günümüzde gıdaya erişimin kolaylaştığı dönemde halen devam eden sürekli enerji tüketme dürtüsü, obezite pandemisinin önemli sebeplerindendir. ABD'de 1970 ve 2000'li yılların ulusal verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada son 30-40 yılda katlanarak artan kilo alımının tek başına gıda kaynaklarının artmasıyla açıklanabileceği gösterilmiştir.

Modern teknolojiler ile gıda üretim sistemleri değişirken, şehirleşme ve uluslararası gıda ticareti de artmıştır. Geleneksel diyetteki taze besinlerin yerini, dayanıklı, pratik, tüketime hazır ve çoğunlukla daha ucuza mâl olan ama sıklıkla yağ ve enerji yoğunluğu yüksek işlenmiş gıdalar almaya başlamıştır (22). Kesitsel, kohort ve ekolojik çalışmalarda aşırı işlenmiş gıdaların tüketiminin fazla kiloluluk, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler, serebrovasküler ve fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (23).

Gıdaların glisemik indeksinin artması, şekerli içecekler, hazır yemek tedarikinin artması ve porsiyonlarının giderek büyümesi, yemeklere aile katılımının azalması, okullardaki besinlerin içerikleri ABD başta olmak üzere tüm dünyada obezite salgınına katkı sağlamaktadır. (22, 24). Çok yağlı ve şekerli beslenme, patates cipsi ve işlenmiş et tüketimi obeziteyle ilişkili bulunurken; sebze, tam tahıl, meyve, kuruyemiş ve yoğurt tüketiminin ters yönde etki yaptığı gösterilmiştir (25).

Bazı yiyecekler obezite riskini artırırken, kişinin bu yiyecekleri tercih etmesinde genetik faktörlerin de etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Şekerli içecek tüketimi, büyük porsiyon yemek yeme ve protein oranı düşük beslenme tercihinin genetik kalıttan

etkilenebildiği ve bunun sonucunda obeziteye yatkınlık yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca tüketilen besinin adipoziteye etkisinin kişinin genetiğine göre değişebildiği gösterilmiştir (26-28).

Beslenme sıklığının vücut ağırlığını ve metabolik fonksiyonları etkilediğini düşünülmektedir. 5 öğün yemek yemenin aşırı kiloluluk ve obezite riskini önemli derecede azalttığı gösterilmekle birlikte, yeni veriler, beslenmenin günün küçük bir bölümüyle sınırlandırıldığı beslenme şeklinin de vücut ağırlığını koruma ve metabolizmanın düzenlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (29).

Bazı psikiyatrik yeme bozuklukları da obezite ve komorbiditeleriyle ilişkili bulunmuştur. Tıkınırcasına yeme bozukluğu olanların obezite geliştirme riskinin normal toplumdaki 3-6 kat daha fazla olduğu düşünülürken, gece yemek yeme bozukluğu olanların obezite riskini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (30).

Hormonlar

İştah kontrolünde gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimin sağlanmasında birçok hormon görev almaktadır. Bunların vücuttaki seviyeleri ve aktiviteleri obezite gelişiminde rol oynayabilmektedir (31). Bu hormonlar iştahı artıran – oreksijenik- ve iştahı azaltan -anoreksijenik- hormonlar olmak üzere iki grupta incelenebilirler (Tablo 4) (32).

Leptin ilk keşfedilen adipokinlerden birisidir. 167 aminoasitten oluşur ve dolaşımında serbest şekilde ya da proteinlere bağlı olarak dolaşabilir. Vücuttaki enerji depolarıyla ilgili beyne sinyaller göndererek iştahın baskılanmasını ve harcanan enerjinin artmasını sağlayan, yağ dokusundan salgılanan anoreksijenik bir hormondur. Bu şekilde kilo kontrolünü sağlarken, işlevindeki bozukluklar kilo alımına sebep olur. Dolaşımdaki leptin miktarı vücut yağ kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. Serumdaki leptin düzeyinin artışıyla karakterize leptin rezistansı obezlerde yaygındır. Dolaşımdaki yüksek leptin miktarına rağmen, beynin leptine yanıtının azalması gıda alımının artmasına ve obezite oluşmasına neden olur (33).

İnsülin periferde anabolik, santral sinir sisteminde leptine benzer etki göstermektedir. Santral sinir sisteminden insülin reseptörleri çıkarıldığında hiperfaji ve yağ birikimi olması, insülinin periferik olarak kilo aldırıcı etkisi olsa da santral olarak tersine anoreksijenik etki yaptığını göstermektedir. Bununla birlikte, obezitede gelişen insülin direncine bağlı olarak, leptin direncinde olduğu gibi, bu hormonun serum düzeyleri yüksek olmasına rağmen hastalarda iştah baskılanması olmamaktadır (34).

Tablo 4. Oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar (32)

Oreksijenik hormonlar	Anoreksijenik hormonlar
Agouti ilişkili peptit (AgRP)	Alfa-melanosit uyarıcı hormon
Endokannabinoidler	Asetilkolin
Galanin	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Gama-aminobütirik asit (GABA)	Amilin
Ghrelin	Apolipoprotein A-IV
Glutamat	Enterostatin
Melanin konsantre edici hormon	Gastrin salgılatıcı peptit
Motilin	Glukagon
Nöropeptit W	Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1)
Nöropeptit Y	İnsülin
Oreksin (hipokretin)	Leptin
Visfatin	Katekolaminler (Dopamin, Epinefrin, Norepinefrin)
	Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin (CART)
	Kolesistokinin (CCK)
	Nöromedin B
	Nörotensin
	Obestatin
	Oksintomodulin
	Oksitosin
	Pankreatik polipeptit
	Peptit YY (PYY)
	Serotonin
	Vasoaktif intestinal peptit (VIP)

Ghrelin mideden salgılanan ve gıda alımını artıran bir hormondur. Serum düzeyleri yemekten 1-2 saat önce artıp, yemekten hemen sonra düşmekte olup, yemek yemeye başlanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dışarıdan verilen ghrelinin gıda alımını artırdığı, bazal metabolizma hızını ve yağ dokusunun katabolizmasını yavaşlattığı gösterilmiştir (35).

Kolesistokininin muhtemelen vagus siniri üzerine etki ederek iştahı azaltmaktadır. Leptin ile sinerjik etki gösterdiği düşünülmektedir. PYY beslenme sonrasında gastrointestinal sistemden salınarak besin alma isteğinin azalmasını ve yemeğin sonlandırılmasını sağlar. Ayrıca bazal metabolizma hızını da artırdığı düşünülmektedir (36).

Uyku

Özellikle genç popülasyonda kısa uyku süresi obeziteyle yakından ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda ve gençlerde uyku süresi azaldıkça obezite insidansı artmaktadır. Yetişkinlerde de kısa uyku süresiyle kilo alımı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, obeziteyle ilişkisi tam olarak bulunamamıştır (37). Uyku süresinin kısa olması dışında, uyku düzenindeki değişiklikler de gençlerde ve yetişkinlerde obezite ile ilişkili bulunmuştur (38).

Uyku düzeni obezite gelişimini etkilerken, obezite de uyku düzenini etkileyebilmektedir. Obstrüktif uyku apnesi (OUA) obez hastalarda yaygındır ve obezitenin şiddetiyle orantılı olarak hastalığın şiddeti artmaktadır. OUA ayrıca obeziteye bağlı kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonları da artırmaktadır (39).

Hastalıklar ve İlaçlar

Genetik, nörolojik, endokrin ve psikolojik birçok rahatsızlığın obeziteye yol açtığı gösterilmiştir (Tablo 5) (40).

Hipotalamik obezite, nöral ve humoral bağlantılarla doyumluk ve enerji dengesini düzenleyen medial hipotalamik bölgenin hasarı sonucu oluşur. Hipotalamusun bu bölgelerindeki hasar, en sık kraniofaringioma ve tedavisiyle ilişkili olarak görülür. Bunların dışında travma, diğer tümörler, enflamatuvar hastalıklar ve artmış kafa içi basıncı durumlarında da görülebilir. Doyumluk hissinin kaybı, metabolizma hızı, termogenez ve fiziksel aktivitede azalmaya yol açarak obeziteye sebep olmaktadır (41).

Cushing sendromu, vücutta endojen ya da ektojik kaynaklı kortizol fazlalığına bağlı olarak çeşitli sistemlerin etkilenmesiyle oluşan, santral obezitenin görüldüğü bir sendromdur. Metabolik etkilenmenin yanı sıra üreme sistemi, cilt, kardiyovasküler sistem, kas ve iskelet sistemi, nörolojik sistem, immün sistem ve göz üzerine de etkileri vardır (42). Cushing sendromu olan yetişkinlerin %57-100'ünde visceral obezite görülmektedir (43).

Tiroid hormonları bazal metabolizma, termogenez, glukoz ve lipid metabolizması, yağ oksidasyonu ve besin alımının düzenlenmesinde görev alır. Tiroid hormon düzeylerindeki düşüş ile vücut kitle endeksi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin obezitenin tiroid hormon düzeyine olan etkisinden de kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda hipotiroidi ve tedavisiyle ilgili yapılan çalışmalar hipotiroidideki kilo artışının yağ dokusundaki artıştan ziyade vücut sıvısındaki artıştan kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (44).

Polikistik over sendromu (PKOS) overde kistler, menstrüal döngüde düzensizlik, hirsütizm, akne, alopesi, yağlı cilt, infertilitenin görülebildiği, insülin direnci, T2DM, obezite, dislipidemi, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi hastalıklarla ilişkili bulunan endokrin ve metabolik bir bozukluktur. Kadınların yaklaşık %7'sinin PKOS olduğu ve bunların %80'inin obez olduğu tahmin edilmektedir. Bu sendromun direkt obeziteye sebep olup olmadığı bilinmemekle birlikte, yağ dağılımını değiştirerek visceral yağlanmada artışa sebep olduğu düşünülmektedir (45).

Hastalıklar dışında, hastalıklar için kullanılan ilaçlar da obeziteye sebep olabilmektedir. Artan antidepresan kullanımı günümüzde obezitenin önemli bir sebebi olarak görülmektedir. Birçok antidepresan kilo alımıyla ilişkiliyken, bu etki eski nesil trisiklik antidepresanlarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer yeni nesil antidepresanlara göre daha çok görülmektedir (46). Antidepresanlar dışında antipsikotikler, anti epileptikler, T2DM tedavisinde kullanılan sülfonilüreler, tiyazolidinon grubu ilaçlar, insülin, kortikosteroidler ve beta blokörler de kilo alımı ve obeziteye neden olabilmektedirler (40).

Tablo 5. Obezitenin sebepleri (40)

Birincil Sebepler
Genetik sebepler
Monogenik Hastalıklar
Melanokortin-4 reseptör mutasyonu
Leptin eksikliği
Proopiomelanokortin eksikliği
Sendromlar
Prader-Willi
Bardet-Biedl
Cohen
İkincil Sebepler
Nörolojik
Beyin hasarı
Beyin tümörü
Kraniyal radyasyon maruziyeti
Hipotalamik obezite
Endokrin
Hipotiroidizm
Cushing sendromu
Büyüme hormonu eksikliği
Psödohipoparatiroidizm
Psikolojik
Depresyon
Yeme bozuklukları
İlaca bağlı
Trisiklik antidepresanlar
Oral kontraseptifler
Antipsikotikler
Antiepileptikler
Sülfonilüreler
Glukokortikoidler

Genetik

Genetik etkenler kilo alımı ve obeziteye yatkınlığın önemli bir belirleyicisidir. İkiz çalışmaları, aile çalışmaları ve evlat edinilen çocuklarda yapılan çalışmalar özellikle aynı aile içinde obezite gelişiminde genetiğin de çevresel etkiler kadar belirleyici olabileceğini göstermiştir (47).

Son yıllarda artan genetik araştırmalarla obeziteye yatkınlığı gösteren birçok genetik varyant belirlenmiştir. 2016 yılındaki genom boyu ilişkilendirme çalışmaları bulgularına göre, obezite gelişimiyle bağlantısı olan en az 127 gen bölgesi olduğu bildirilmiştir. Bu genler multifaktöriyel kalıtım ve tek gen defektleri gibi birçok genetik mekanizmayla obezite fenotipine yol açabilmektedir (48).

Tek gen mutasyonunun sebep olduğu monogenik obezite sendromik ve sendromik olmayan obezite olarak iki sınıfta incelenebilir. Sendromik obezite bilişsel gerilik, davranış problemleri, gelişme geriliği ve kısırlık gibi başka özelliklerle beraber görülebilmektedir. Günümüze kadar 19 tanesinin genetik yapısı tamamen keşfedilmiş olan 79 farklı obeziteyle ilişkili sendrom tanımlanmıştır (49).

Prader-Willi sendromu, tek gen mutasyonlarından en iyi bilineni olup, en sık 15. kromozomun paternal eksprese edilen 15q11.2-q13 bölgesinin delesyonundan kaynaklanır. Yenidoğan döneminde başlayabilen hipotoni, sonrasında hiperfaji ve buna bağlı obeziteyle karakterizedir. Prader-Willi sendromu olan kişilerde ayrıca dismorfik yüz görünümü ve bilişsel gerilik görülebilmektedir. Bunun dışında daha nadir görülen Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu, Trizomi 21 sendromu, Albright'ın herediter distrofisi, Cohen sendromu, Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromu da obeziteyle ilişkilendirilmiştir (50).

Sendromik olmayan monogenik obezitede leptin-melanokortin yolağı tarafından kontrol edilen enerji dengesini düzenleyen genlerde bozukluk söz konusudur. Leptin, leptin reseptörü (LEPR), proopiomelanokortin (POMC), prohormon konvertaz 1 (PCSK 1), melanokortin 4 reseptörü (MC4R), single-minded homolog 1 (SIM1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve tirozin kinaz reseptörü tip 2 (NTRK2) genleri gibi lipid metabolizması, depolanması, taşınması, besin arama davranışı, kalori tipi seçimi, fiziksel aktivite düzeyi ve enerji harcama ilgili genlerin etkilendiği durumlarda obezite görülebilmektedir (49).

Genel veya multifaktöriyel obezite, obezitenin en çok görülen şeklidir. Kalıtımı tek gene bağlı olmayıp, hepsi obezitenin oluşumuna az miktarda etki eden birçok gen ve çevrenin etkisiyle oluşur. VKİ ile ilişkili 100'den fazla lokus bulunmuştur. Bunların en çok bilineni yağ kitlesi ve obezite ilişkili gendir (FTO). Genetik değişiklikler tek başına obezitenin çok küçük bir kısmını açıklamaktadır. Genler obeziteye direkt etki etmelerinin dışında beslenme şekli ve fiziksel aktivite düzeyine de etki ederek obeziteye yol açabilmektedir (47).

Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, insanların bağırsaklarındaki sayıları 100 trilyonu bulan çok çeşitli bakterileri, virüs, protozoa ve mantar gibi canlıları ifade eder. Günümüzde bu canlıların ve metabolitlerinin vücuttaki çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozuklukların irritabil bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bağırsakla ilgili hastalıklar dışında, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda da rol oynadığına dair kanıtlar vardır (51).

Bağırsak mikrobiyotasının obezitedeki rolünün aşağıdaki mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir:

- Monosakkaritlerin emilimini arttırmak
- İnsan vücudu tarafından sindirilemeyen polisakkaritlerin sindirilmesini ve böylece besin olarak vücuda alınmasını sağlamak
- Açlıkla indüklenen adipoz faktörün aktivitesini azaltmak
- Adipositlerde trigliserit depolanmasını artırmak
- Yağ asitlerinin hücre içine alımını artırmak
- Liposakkarit aktivitesiyle inflamatuvar yanıtı artırmak
- Sıkı bağlantı proteinleri zonula okludens 1 ve okludin üzerinden bağırsak geçirgenliğine etki etmek
- Endokanaboid sistemde değişiklik yapmak (52)

OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezitede beden kitlesi ve kompozisyonunun belirlenmesi risk öngörüsü ve tedavi planının oluşturulmasında önemlidir. Bunlar direkt ölçümler olabileceği gibi, daha sıklıkla kullanılan tahmini ölçümler de olabilmektedir.

İndirekt Ölçümler

Antropometrik ölçümler invazif olmayan, kolay uygulanan, ucuz, beden kompozisyonu hakkında tahmini bilgiler veren ölçümlerdir. Bu özellikleriyle klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılırlar. VKİ, bel çevresi, bel-boy oranı, bel-kalça oranı, boya göre ağırlık ve cilt kıvrımı kalınlığı bu yöntemlerden bazılarıdır.

Vücut kitle indeksi:

Daha önce bahsedildiği gibi VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinde boyun karesine bölünmesiyle bulunur. Kolay, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle çocuklarda ve erişkinlerde vücut yağı tahmini için sıklıkla kullanılır. Yağ kitlesi ve yağsız kitleyi ayırt edememesi, yağ dağılımını göstermemesi ve obez olmayan kişilerde vücut yağı tahmininde değerinin daha az olması dezavantajlarındandır. Özellikle obezitenin komplikasyonlarıyla yakından ilişkili olan abdominal yağın tahmininde değeri düşüktür (53).

Bel çevresi:

Bel çevresi farklı bölgelerden ölçülebilmekle beraber en güvenilir ve kullanışlı iki yöntem; palpe edilebilen son kosta ile iliak kanat arasındaki kalan bölgenin tam ortasından ya da iliak kanadın hemen üzerinden esnemeyen bir mezura ile yere paralel olarak ölçülmektedir. (54). Bel çevresi vücut yağ oranı tahmininde tek başına kullanılabileceği gibi boy ve kalça çevresi gibi ölçümlerle birleştirilerek de kullanılabilir. Özellikle morbidite ve mortaliteyle yakından ilişkili olan abdominal obezitenin tahmininde değerli olduğu düşünülse de, özellikle çocuklarda yapılan çalışmalar bel çevresinin toplam vücut yağını visceral yağlanmaya göre daha iyi yansıttığını göstermektedir (55).

Boya göre ağırlık:

Özellikle çocukluklarda ağırlığın değerlendirilmesinde kullanılır. Gelişim persentil çizgilerinde mevcut ağırlığın boya göre ideal ağırlığa yüzdesi hesaplanarak bulunur:

Boya göre ağırlık = ölçülen ağırlık x 100 / ideal ağırlık

Boya göre ağırlık değerlendirilirken aşağıdaki aralıkları kullanılmaktadır:

%90'ın altı: Düşük ağırlık

%90-110 arası: Normal

%110-120 arası: Fazla kilolu

%120-140 arası: Obez

%140 ve üzeri: Morbid obez (56)

Cilt kıvrım kalınlığı:

Cilt kıvrım kalınlığı kaliper adı verilen özel bir alet kullanılarak cilt ve cilt altı yağ dokusu katlantısı ölçülerek bulunur. En sık triseps bölgesinde kolun arka tarafının orta noktasından, biseps bölgesinde triseps bölgenin ön tarafından, subskapular bölgede sol skapulanın hemen dış alt kısmından ve suprailiyak bölgede sol iliyak krestin hemen üzerinden ölçülür (57). Ölçüm bölgesinin tam yeri, cilt katlantısının tutulma şekli ve kaliperin yerleştirilmesi şeklinin kişiden kişiye farklılık göstermesi ve ölçüm bölgesinde ödem olması gibi pek çok durum ölçülen değerler arasında büyük farklılıklar olmasına yol açabilmektedir. Bu sebeplerle günümüzde klinikte kullanımı kısıtlıdır (58).

Direkt Ölçümler

Vücut yağ kitlesinin direkt ölçümüne dayanır. Doğruluk oranları yüksek olsa da pahalı, zor ulaşılabilir veya zor uygulanabilir olmaları, belirli yöntemlerin belirli popülasyonlara uygulanamaması nedeniyle çoğunlukla sadece bilimsel çalışmalarda kullanılırlar. Aynı sebeplerle büyük çaplı araştırmalar için kullanımları uygun değildir.

Biyoelektrik İmpedans (BIA):

Vücuda hissedilemeyecek kadar az ve güvenli miktarda elektrik gönderilerek vücuttaki yağ ve yağ dışı kitlenin direkt ölçümünü sağlar. Elektrik akımının yağ dokudan geçerken diğer dokulara göre daha çok direnç göstermesi prensibine dayanır. Diğer direkt ölçüm yöntemlerine göre daha kolay, ucuz ve ulaşılabilir olduğundan klinik kullanımı daha sıktır. Bununla birlikte vücut sıvı oranı beslenme ve hastalık durumlarından etkilenebildiğinden yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Dansitometri:

Vücut yağ dağılımı gösteren en duyarlı ölçümlerden biridir. Vücut dansitesi, yağ oranı ve vücut hacmi hesaplanır. Hesaplamalar su ve yağ yoğunluklarının farklı olduğu prensibine dayanılarak yapılır. Doğruluğu çok yüksek olmakla birlikte, zaman alıcı, pahalı, erişimi zor ve çocuklar için çok uygun olmayan bir yöntemdir. Bu sebeple sadece bilimsel çalışma amacıyla kullanılmaktadır.

Akustik pletismografi:

Dansitometri ile aynı prensibe dayanmakla birlikte ölçümler su yerine havada yapılır. Hava basıncı farkı hesaplanarak vücut bileşenleri bulunur. Güvenli bir yöntem olup çocuklar için daha uygundur. Dansitometriye göre daha hızlı ve konforlu olsa da bu yöntem de pahalı olduğundan kullanımı sınırlıdır.

Hidrometri:

Kişilere izotop işaretli su içirilerek vücut sıvısı örneklerinin alınmasıyla bulunur. Alınan örneklerden izotop düzeylerine bakılarak toplam vücut sıvısı, yağsız kitle ve böylece yağ kitlesi bulunur. Yine vücut sıvısına göre yağ ölçümü yapıldığından vücut sıvı durumunu etkileyen hastalık ve dehidratasyon gibi durumlarda yanlış sonuçlar verebilir. Güvenli, nispeten ucuz ve kullanışlı bir yöntemdir.

Çift Enerjili X-Işınları Abzorbsiyometresi (DEXA):

X ışınlarının farklı vücut dokularından farklı oranlarda geçmesi prensibi kullanılarak yapılan ölçümdür. İki düşük seviye X ışını kullanılarak yağsız kitle, yağ kitlesi ve kemik mineral yoğunluğu ölçülür. Subkutan ve viseral yağ dokusunu tam olarak ayırt edemez. Pahalı olması nedeniyle sadece bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):

Günümüzde dokular, organlar ve tüm vücuttaki yağ kitlesini, yağsız kitleyi ve kemik kitlesini en doğru gösteren yöntemlerdir. BT'nin yüksek miktarda radyasyon maruziyeti gerektirmesi ve ekipmanların pahalı olması nedeniyle yağ ölçümü için sadece bilimsel çalışmalarda kullanılırlar (59).

OBEZİTEDE ENFLAMASYON VE İMMÜN SİSTEM YANITI

Yağ dokusu günümüzde bir endokrin doku olarak kabul edilmektedir. Vücutta metabolik yolların düzenlenmesinde görev alan adipokin adı verilen maddeleri salgılar. Obezitede yağ dokusu ve salgıladığı proenflamatuvar özellikteki adipokinler artar. Ayrıca obezitede aktifleşen immün sistem yanıtları da enflamasyonu artırır. Adipokinler ve immün yanıt etkisiyle oluşan enflamasyon obezitede kronik düşük düzey enflamasyona neden olur ve obeziteye bağlı ortaya çıkan hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır.

Obezitenin sebep olduğu yağ hücresi hipertrofinin de kendi başına enflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir. Yağ hücrelerinin hipertrofiyle, yetersiz vasküler yapılanma ve yetersiz oksijen sonucunda hipoksik alanlar oluşmakta ve bu da yağ dokusu hücrelerini ve yağ dokusundaki immün hücrelerden proenflamatuvar sitokin salınımını artırmaktadır. Ayrıca hipertrofiye bağlı yağ hücrelerindeki nekrozun enflamatuvar yanıtı tetikleyebilir olabileceği düşünülmektedir (60).

Adipokinler

Adipokinler yağ dokusunun diğer organ ve dokulara sinyal göndermek için oluşturduğu maddelerdir. 600'den fazla adipokin yağ hücreleri, öncü hücreler, endotel hücreleri,

makrofajlar, köpük hücreleri, nötrofiller, lenfositler ve fibroblastlar gibi çok çeşitli hücrelerden salınır. Yağ dokusunun bulunduğu bölgeye göre salgılanan adipokin içeriği değişmektedir. Subkutan yağ dokusu toplam yağ dokusunun yaklaşık %80'ini oluşturmakla birlikte, visceral yağ dokusu metabolik olarak daha aktiftir ve obezite ilişkili enflamasyon ve morbiditenin oluşmasında daha etkilidir.

İştah, doyumluk, yağ dağılımı, insülin salınımı ve duyarlılığı, enerji harcanması, endotel fonksiyonu, enflamasyon, kan basıncı ve homeostazın düzenlenmesinde görev alırlar. Beyin, karaciğer, kas, damar yapısı, kalp, pankreas ve immün sistem gibi pek çok organ ve yapıyı etkilerler (Tablo 6) (61).

Obezitede çoğu adipokinin düzeyi artar. Bunlar obezitede oluşan metabolik hastalıklarda ilişkilidir ve proenflamatuvar adipokinler olarak adlandırılırlar. Bunların karşısında obezitede daha az salgılanan ve çoğunlukla obezitedeki metabolik bozuklukları azaltıcı etki gösteren antiinflamatuvar adipokinler bulunur.

Leptin:

16 kDa ağırlığında ve 167 aminositten oluşan, dolaşımda serbest ya da diğer proteinlere bağlı olarak dolaşabilen bir adipokindir. Yemekten 2-3 saat sonra özellikle subkutan yağ dokusundan salgılanır. Dolaşımdaki miktarı vücuttaki yağ oranı ile doğrudan ilişkilidir. Başlıca görevi hipotalamus üzerindeki leptin reseptörlerine etki ederek enerji harcanmasını artırmak ve gıda alımını ve yağ kitlesini kontrol etmektir. Bunların dışında kemik metabolizması, üreme fonksiyonları ve gebeliğin devamlılığında da rol oynar.

Leptin yapısal olarak IL-2'nin içinde bulunduğu sitokin ailesine benzemekte olup proenflamatuvar özelliklerinin olduğu da düşünülmektedir. Monositlerden TNF ve IL-6 salınımını ve JAK-STAT yolağını aktive ederek makrofajlardan CC kemokin ligandların salınımını artırır. Monositlerden reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarır. TNF ve lipopolisakkarit gibi proenflamatuvar uyaranlar dolaşımda leptin düzeyini artırır. Leptin, TH1 sitokinlerinin üretimini artırırken, TH2 sitokinlerinin üretimini baskılar.

Obezitede sıklıkla leptin direnci söz konusudur. Bu durum leptin düzeyinin yüksek olmasına ve dolayısıyla adiposit işlev bozukluğu, immün hücre aktivasyonuna ve enflamasyona neden olur (62).

Adiponektin:

30 kDa boyutunda, özellikle subkutan yağ dokusundan salgılanan bir antiinflamatuvar adipokindir. Vücut ağırlığı ve adipozitesi arttıkça kan seviyeleri azalır.

Karaciğerde insülin duyarlılığını artırır, glukoz salınımını azaltır ve serbest yağ asitlerinin karaciğere alımını ve oksidasyonunu inhibe eder. Yağ dokusunda glukoz alımını ve yağ oluşumunu azaltırken, kaslarda glukoz metabolizmasını uyarır ve serbest yağ asidi oksidasyonunu hızlandırır. Monosit adezyonunu, makrofaj büyümesini ve köpük hücresine dönüşümünü ve damar duvarı remodelingini azaltarak antiinflamatuvar ve antiaterojenik etki gösterir (63).

Resistin:

Resistin de proenflamatuvar bir adipokindir.. Sitokin sinyali baskılayıcı 3'ü (SOCS3) aktive ederek insülin sinyalinin inhibe edilmesine neden olur ve insülin direnci gelişiminde rol oynar. TNF ve IL-6'nın ekspresyonunu artırır. Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM1), interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM1) ve pentraksin 3'ün ekspresyonunu artırarak vasküler endotel üzerine adiponektine direkt karşıt etki yapar ve lökosit adezyonunu artırır. Bu mekanizmalarla enflamatuvar süreçleri aktive eder (64).

TNF:

TNF başlıca monosit ve makrofajlarda üretilen bir proenflamatuvar sitokindir. Obez kişilerde özellikle visceral yağ dokusundaki M1 makrofajlardan üretilir. C-Jun NH2-terminal kinaz ile insülin reseptör substratı 1 (IRS-1)'in serin fosforilasyona sebep olarak insülin direncine yol açar. Nükleer faktör kappa B'yi (NF-kB) aktive ederek IL-6, CC kemokin ligand 2 (CCL2) ve TNF'in kendi ekspresyonunu artırır ve adiponektin ekspresyonunu azaltır. Ayrıca lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek yağ asitlerinin yağ dokusundan dolaşıma geçmesine neden olarak lipotoksisiteyi artırır.

Tablo 6. Başlıca adipokinler ve işlevleri (65)

Leptin

İştah kontrolü

Enerji harcanmasında artış

Adiponektin

İnsülin duyarlılığını artırma

Yağ asidi oksidasyonunu artırma

Yağ asidinin hücre içine alınmasını azaltma

Karaciğerden glukoz salınımını azaltma

Yağ dokusuna glukoz alımını ve adipogenezi artırma

Glukoz metabolizmasını artırma

Kasta serbest yağ asidi oksidasyonunu artırma

Resistin

İnsülin direncini artırma

Proenflamatuvar sitokinlerin salınımını artırma

Adezyon moleküllerini artırma

TNF

İnsülin sinyalini azaltma

Yağ dokusunda lipolizi artırma

Enflamasyonu artırma

IL-6

İnsülin sinyalini azaltma

Karaciğerde insülin aracılı metabolik aktiviteleri azaltma

Yağ dokusundan serbest yağ asidi salımını artırma

IL-10

Makrofaj aktivitesini azaltma

Proenflamatuvar sitokin sentezini azaltma

TGF- β

İmmün sistem hücrelerinin artışını ve aktivasyonunu azaltma

Makrofaj aktivasyonunu azaltma

T ve B hücre aktivasyonunu azaltma

IL-6:

IL-6 dolaşımdaki seviyesi vücut yağ kitlesiyle orantılı bir enflamatuvar sitokindir. Dolaşımdaki IL-6'nın yaklaşık üçte birinin yağ dokudan salgılandığı tahmin edilmektedir. TNF'e benzer şekilde IRS-1'in serin fosforilasyonuna sebep olur ve lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder. SOCS-3 ekspresyonuyla insülinin hepatositler üzerindeki metabolik etkilerini azaltır. Obezitedeki kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu bulunan C-reaktif proteinin karaciğerden salınımı uyarır. Karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein (ÇDDL) salınımını uyararak hipertrigiliseridemiye katkı sağlar (66).

Obezitede İmmün Sistem Yanıtı

Obezitede yağ doku, karaciğer, kaslar ve pankreasta makrofaj infiltrasyonu gerçekleşirken, bu makrofajlar JNK ve NK-kB yolları üzerinde insülin sinyallerini bozarak insülin direncine neden olmaktadır. Makrofajlar M1 (klasik aktive makrofaj) ve M2 (alternatif aktive makrofaj) olmak üzere iki tiptedir. M1 makrofajlar IL-1B, IL-6 ve TNF gibi proenflamatuvar sitokinler salgılayarak enflamasyon oluşumuna neden olurken, M2 makrofajlar antienflamatuvar etkinlik gösterir. Obezitede dokulara makrofaj infiltrasyonunun yanında, M2 tip makrofajların M1 tip makrofajlara dönüşümü de söz konusudur. Makrofajlardaki bu dönüşüm obezitedeki enflamasyondaki artışla ilişkilidir.

Viseral yağ dokusu subkutan yağ dokusuna göre metabolik olan daha aktiftir ve daha çok makrofaj ve lenfosit içeriğine sahiptir. Yağ dokusunda en çok bulunan lökosit tipi makrofajlar olsa da lenfositler de obezitedeki enflamasyona katkı sağlamaktadır. Sitotoksik CD8+ T lenfositlerin makrofajların yağ dokusuna çekilmesi ve aktivasyonunu başlatarak enflamasyonun başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitede proenflamatuvar ve antienflamatuvar CD4+ T lenfositler arasındaki dengenin proenflamatuvar CD4+ T lenfositler yönünde bozulması da yağ dokudaki makrofajlardan sitokin salınımına neden olabilmektedir (67).

Karaciğerde yağ dokunun aksine normal şartlarda Kuppfer hücreleri adı verilen, karaciğer dokusunun yaklaşık %10'unu oluşturan doku makrofajları bulunur. Obezitede Kuppfer hücrelerinin sayısı artmazken, aktiviteleri değişir ve enflamasyonun artmasına yol açarlar (68).

OBEZİTENİN YÖNETİMİ

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde ve obezitenin gelişiminde rol oynayan genetik, epigenetik, bireysel, ailesel ve çevresel birçok faktör vardır. Çocukluk çağında değiştirilebilir etkenlerin en önemlilerini fiziksel aktivite ve beslenme davranışları oluşturmaktadır. Obezite yönetiminde öncelikle aşırı enerji alımının önlenmesi ve yeterli enerji harcanmasının sağlanması hedeflenir.

Çocukluk çağı obezitesinde tedaviye başlanmadan önce ailenin motive olduğundan, çocuğunun obez olmasını bir problem olarak algıladığından ve yaşam tarzı değişiklikleri yapmaya gönüllü olduğundan emin olunmalıdır. Tedavi tüm aileyi içine almalı, davranış kalıbının, fiziksel aktivitenin ve beslenmenin düzenlenmesine odaklanmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi, çocukluk çağı obezitesinin yönetimi için 4 basamaklı bir yaklaşım önermektedir. Buna göre çocuğun yaşı, vücut kitle indeksi ve geçmişteki vücut ağırlığı kontrol yöntemleri göz önünde bulundurularak ilk basamak yaklaşım düzenlenir ve tüm çocuklar ve aileleri kilolarından bağımsız olarak rutin kontroller sırasında obezitenin önlenmesiyle ilgili eğitilir.

1. Basamak (Sağlıklı yaşam tarzı oluşturulması): Birinci basamak sağlık hizmeti sunucularında uygulanabilir. Günde en az 5 porsiyon meyve ve sebze tüketimi, şekerli içeceklerin tüketiminin çok azaltılması ya da kesilmesi, günlük ekran başında geçirilen zamanın 2 saatten kısa tutulması ve en az 1 saat fiziksel aktivite yapılmasını içerir.
2. Basamak (Yapılandırılmış vücut ağırlığı yönetimi): Diyetisyenlerin de hasta yönetimine dahil olduğu basamaktır. Birinci basamaktaki uygulamalara ek olarak yapılandırılmış beslenme ve enerji yoğunluklarına göre paketli gıdaların tüketiminin düzenlenmesini kapsar.
3. Basamak (Kapsamlı multidisipliner müdahale): Multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İkinci basamak yaklaşımlarına ek olarak, yapılandırılmış fiziksel aktivitenin başlatıldığı basamaktır.
4. Basamak (İleri basamak bakım): İleri düzey merkezlerde uygulanması gerekmektedir. Önceki basamaktaki yaklaşıma ilaç tedavisi, ileri derece yapılandırılmış beslenme programı ya da bariatrik cerrahi eklenir.

Birinci basamak uygulamaları 3-6 ay denendikten sonra düzelme olmazsa ikinci basamak uygulamalarına geçirilir. İkinci basamak uygulamalarından fayda görülmediğinde hastanın yaşı, sağlık riskleri, ailenin ve hastanın motivasyonu göz önünde bulundurularak üçüncü basamak yaklaşımlara ve üçüncü basamak yaklaşımlardan fayda görülmediğinde aynı durumlar göz önünde bulundurularak dördüncü basamak yaklaşımlara geçilmesi düşünülür (69).

Bu aşamalar özünde basit görünse de her aşamada hasta ve ailenin davranışları ve motivasyonuna göre zorluklarla karşılaşılabilir (70).

Davranış Düzenlenmesi

Davranışsal değişimin sağlanması için ailelere ve çocuklara sadece obezite ilişkili hastalıklar, beslenme ve fiziksel aktiviteyle ilgili bilgi vermek hasta uyumu için yeterli değildir. Bunun yerine düzgün beslenme ve fiziksel aktivitenin bir alışkanlık haline getirilmesi sağlanmalıdır.

Çocuğun ve ailesinin beslenme ve fiziksel aktivitelerini kayıt altına almasının sağlanması kendi davranışlarını gözlemleme imkânı verilmesi davranış değişimi için önemli bir basamaktır. Bazı yiyecek türlerinin eve alınmaması, televizyonun yemek yenilen odadan çıkartılması ile meyve ve sebzelerin daha ulaşılabilir ortamda bulundurulması gibi değişikliklerle dürtü kontrolü sağlanabilir.

Hedef belirleme, davranış değişikliğinin sağlanması için kullanılan etkili bir yoldur. Bununla birlikte çocuklarda vücut ağırlığı kontrolünün sağlanmasında belirli vücut ağırlığı hedefinden önce sağlıklı davranışların oluşmasının hedeflenmesi sağlanmalı ve bu hedefler gerçekçi ve sürdürülebilir olmalıdır. Ayrıca belirli hedeflere ulaşıldığında ödüllendirme yapılması da davranış değişikliğini teşvik etmektir. Bununla beraber ödül seçiminde dikkatli olunmalı, çocuğa uygun aktiviteler ya da küçük ayrıcalıklar ödül olarak sunulabilirken, yemek hiçbir zaman ödül olarak kullanılmamalıdır (71).

Davranış değişiklikleri kural koyucu tarzda değil, çocuk ve ailenin de karar alımına katıldığı, iş birlikçi tarzda gerçekleştirilmelidir. Bu yaklaşım tarzı aileler ve çocuklara özgüven sağlamak ve başarı oranını arttırmaktadır.

Çok sayıda çalışma, obezite tedavisine ailelerin katılımının önemini vurgulamaktadır. Aile, çocuklarına sağlıklı davranış şekilleri kazandırırken hem rol model hem de otorite figürü olmalıdır.

Beslenmenin Düzenlenmesi

Beslenme düzeni değişiklikleri tedavinin temel noktalarından birisidir. Birçok çalışma obezite tedavisinde sağlıklı ve pozitif beslenme alışkanlıklarının oluşturulmasını ve kalori alımının azaltıldığı dengeli bir diyet uygulamasını önermektedir. Karbonhidrat, protein ve yağ gibi makro besinlerin diyetteki oranlarının değiştirilmesini öneren bazı çalışmalar olmakla birlikte çocuklarda vücut ağırlığının düzenlenmesinde kanıt düzeyi yetersizdir.

Çocukluk çağı obezitesinde diyet düzenlenirken özellikle şekerli içecekler, yağlı hazır yiyecekler, paketli gıdalar, ev dışında tüketilen öğünler ve porsiyon büyüklükleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek enerjili paketli gıdaların meyve ve sebzeyle değiştirilmesi, yemek saatlerinin düzenli olması ve aileyle yenilen yemeklerin artırılması sağlanmalıdır. Yaşa uygun öğün boyutları ve paketli gıdalarla ilgili aileler bilgilendirilmelidir.

Yetişkin beslenmesinden farklı olarak çocuklarda normal büyüme için yeterli besinlerin alındığından emin olunmalıdır. Yeterli protein, mineral ve vitamin alımı sağlanmalıdır (69-72).

Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Obezite tedavisinde tekrar tekrar fiziksel aktivitenin ve sedanter yaşam davranışının değiştirilmesinin önemi vurgulanmaktadır. Bunların yapılandırılmış egzersizlerden ziyade yürüyüş gibi yaşam aktivitelerini artırarak sağlanması önerilmektedir. Tedavide yaşam aktivitelerinin artırılması özellikle vücut ağırlığının uzun vadede korunumunun sağlanması için önemlidir (73). Sedanter sürenin azaltılmasının kalori alımını azaltarak ikincil bir fayda daha sağladığı düşünülmektedir (74).

Günümüzde çocukların sedanter yaşam aktivitesinin en büyük kısmını televizyon izlemek, video oyunları oynamak, internet ve bilgisayarda zaman geçirmeyi içeren “ekran zamanı” oluşturmaktadır. Evde ekransız akşamlar ya da hafta sonları düzenlenmesi, yeme ve uyuma alanlarından televizyon ve diğer ekranlı eğlence sistemlerinin kaldırılması, ev dışı oyunların ve yüz yüze iletişimin teşvik edilmesi, yaşa uygun ekran saatlerinin ve kurallarının

düzenlenmesi, ekran zamanının azaltılması, ailenin uygulayabileceği yöntemlerdir. Çocukların ekran başında geçen zamanının günlük 1-2 saati geçmemesi önerilmektedir (75).

Günlük gereken egzersiz miktarı ve şekliyle ilgili kesin kanıtlar bulunmamakla birlikte, günde en az 1 saat orta şiddette fiziksel aktivite yapılması yaygın olarak kabul görmektedir. Egzersiz enerji tüketimini sağlaması, bazal metabolizma hızını artırması, iştahı azaltması ve pozitif psikolojik etkileriyle obezite tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca obeziteye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (76).

Uyku Düzeni

Uyku kalitesi ve günlük yeterli uyku süresinin sağlanması davranışsal, duygusal ve hormonal düzenlenmenin sağlanmasıyla obezite tedavisine katkıda bulunur. Uykuyla ilgili eğitim programları, uyku ortamının karanlık, serin ve sessiz olmasının sağlanması, uyku saatinin kademeli olarak erken saate çekilmesi, kafein tüketiminin azaltılması ve uyku kalitesini bozabilecek aktivitelerin (ekran başında zaman geçirilmesi ve şiddetli fiziksel aktivite gibi) kısıtlanması uyku düzeni ve hijyeninin sağlanması, çocuklarda uygulanabilmektedir (77).

İlaç Tedavisi

Çocukluk çağı obezitesinde ilaç tedavisinin etkinliği ve tolere edilebilirliği düşükken, uzun dönem güvenilirliği de bilinmemektedir. Bu sebeple çocuklarda obezite için ilaç kullanımında çok dikkatli ve seçici olunmalıdır. Birinci ve ikinci basamak yaklaşımlarda (beslenme, fiziksel aktivite ve davranışın düzenlenmesi) başarısız olduğunda kullanımı düşünülebilir (78).

Orlistat ve fentermin A.B.D. Gıda ve İlaç Bakanlığı (FDA)'dan tarafından çocukluk çağı obezitesinde kullanımı onaylanmış ilaçlardır. Bununla beraber, uzmanlar tarafından yaygın olarak reçete edilen diğer obezite tedavileri de vardır.

Metformin insülin direnci, prediyabet ya da metabolik sendromu olan obez hastalarda genellikle ilk tercih edilen ilaçtır. Aktive protein kinazı aktive ederek etki gösterir ve 10 yaş ve üzeri tip 2 DM hastalarında kullanımı FDA onaylıdır. Şişkinlik ve ishal gibi gastrointestinal yan etkileri olmakla beraber tolerasyonu yüksektir. Vücut kitle indeksinde belirgin düşüş sağladığı gösterilmiştir.

Orlistat 12 yaş üzerinde obezite kullanımında FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır. Lipazı inhibe ederek diyetle alınan yağın yaklaşık üçte birinin emilimini engeller. VKİ üzerine etkisi düşüktür. İshal, karın ağrısı, şişkinlik ve fekal inkontinans gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Fentermin 16 yaş ve üzeri obezitede kullanımı FDA tarafından onaylanmış semptomimetik bir ilaçtır. VKİ'de belirgin bir düşüş yapar. Semptomimetik olduğu için taşikardi, hipertansiyon, sinirlilik ve uykusuzluk gibi yan etkileri olabilir ve kardiyovasküler hastalık, hipertiroidi gibi durumlarda kontraendikedir.

Bu ilaçların dışında çocukluk çağı obezitesi tedavisine yönelik başka ilaçlar da bulunmaktadır (79).

Cerrahi Tedavi

Obezite cerrahisi çoğunlukla yetişkinlerde uygulanabilirken, seçilmiş vakalarda 16 yaş üzerinde uygulanabilir. Çocuklarda diğer tüm basamak tedaviler uygulandıktan sonra VKİ 40 kg/m² nin üzerinde olan veya 35 kg/m² nin üzerinde olup önemli komorbiditenin eşlik ettiği hastalarda düşünülebilmektedir. Tercihen hastanın erişkin boyuna yaklaşmış olması istenir. Farklı obezite cerrahisi türleri olmakla birlikte genel olarak ciddi yan etkileri nedeniyle vaka seçiminde dikkatli olunmalıdır.

Adelosenlarda obezite cerrahisinin vücut ağırlığı, kardiyovasküler sistem ve metabolizma üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak bazı hastalarda kilo kaybı sağlanamamakta, bazıları da kaybettikleri kiloları tekrar almaktadır. Bu sebeple ameliyat olunsu dahi fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliklerinin hayatın bir parçası olacağı ile ilgili olarak aileler ve hastalar bilgilendirilmelidir. Ailelerin evde destekleyici bir ortam sağlaması tedavide başarının sağlanması açısından önemlidir (80).

OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Obez kişilerde dislipidemi, T2DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, solunum problemleri, uyku apnesi, osteoartrit ve bazı kanserlerin riskinde artış olmaktadır. Bu komplikasyonların gelişiminde obezitedeki düşük seviyeli kronik enflamasyon, adipokinlerin

özgül etkileri ve serbest yağ asitlerinin toksik ve metabolik etkileri rol oynamaktadır (81-82) (Tablo 7).

Tablo 7. Obezitenin komplikasyonlarında adipokinlerin etkileri (82)

Komplikasyonlara katkı yapan	Komplikasyonlardan koruyucu
Hipertansif	Anti-hipertansif
Renin Anjiyotensinojen Anjiyotensin II	IL-10 IL-4 TGF- β
Prokoagülan	Antikoagülan
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 Doku faktörü TNF- α , IL-6 TGF- β	Anjiyotensin reseptör blokleri
Anjiyojenik	Ateroprotektif
Leptin IL-8 VEGF FGF-2 MCP-1 IP-10 VCAM, ICAM1 Monobutirin	Adiponektin

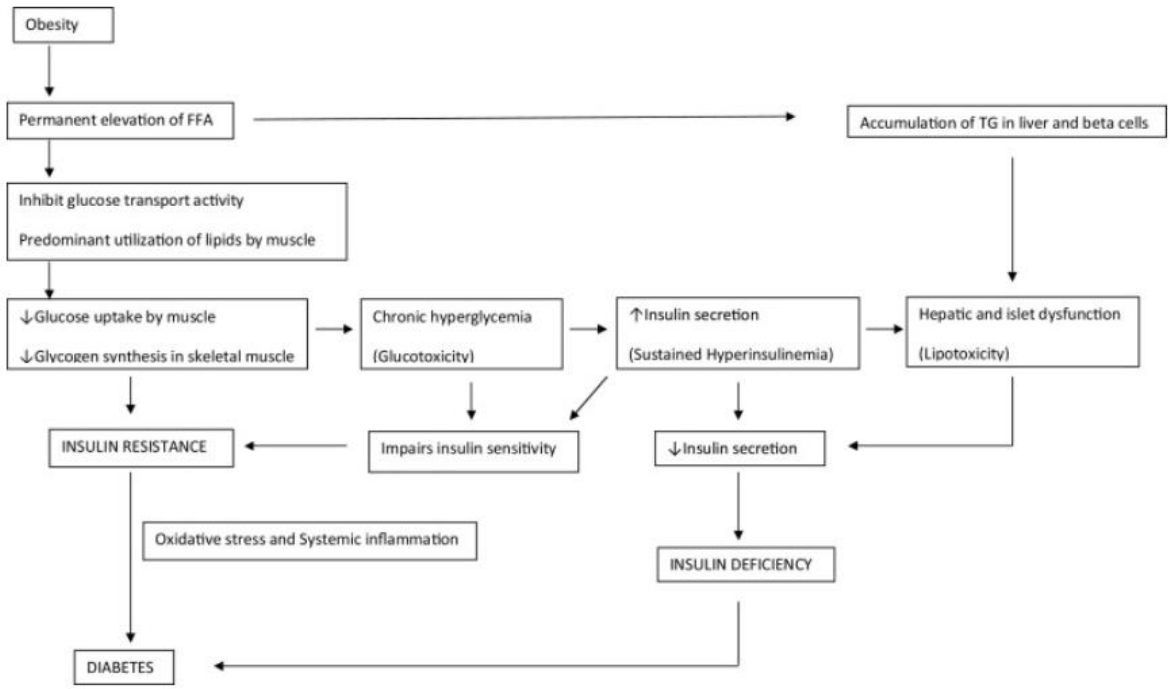
İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tüm dünyada diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını T2DM oluştururken, T2DM tanılı hastaların yaklaşık %90'ı aşırı kilolu veya obezdir. Bu da dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan T2DM'nin en büyük sebebinin obezite olduğunu göstermektedir. Obezite, insülin direnci ve insülin eksikliğine yol açarak T2DM oluşumuna neden olmaktadır (83).

Obezitede özellikle metabolik ve lipolitik olarak daha aktif olan artmış viseral yağ dokusundan, mevcut sempatik aktivite sebebiyle artan lipolizin de etkisiyle yağ asitleri vücuda dağılmakta ve adipöz doku ve diğer dokularda lipotoksositeye neden olmaktadır. Bu serbest yağ asitlerinin oluşumu lipogenezi inhibe ederek, serumda triaçilgliserol düzeylerinin artmasına neden olur. Beta-lipoproteinlerdeki artan trigliseridlerden, endotelial lipoprotein lipaz ile serbest yağ asidi oluşur. Bunların sonucunda oluşan serbest yağ asitlerinin endoplazmik retikulum ve mitokondri üzerinde oluşturduğu oksidatif strese bağlı lipotoksisitenin obezitede insülin direnci oluşumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri ayrıca kaslarda glukoz kullanımını azaltarak, insülin direncinin sebep olduğu hiperglisemiye derinleştirir. Adipositlerde yağ asitlerinin triaçilgliserol olarak depolanmasının, lipotoksositeye karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (84).

Obezitede vücutta aşırı artan yağ, normalde yağ depolanmayan karaciğer, iskelet kası ve pankreatik beta hücreleri gibi organ ve dokularda depolanmaya başlar. Buralarda mitokondride toksik reaktif lipid türlerinin aşırı üretimi oksidatif hasara neden olarak hücre işlevlerini bozar. Karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde bu toksik metabolitlerin birikimi insülin salınımını etkiler ve beta hücrelerinin apoptozunu hızlandırır. İnsülin rezistansının T2DM'ye dönüşümü bu oksidatif stres ve obezitedeki düşük seviye enflamasyonun etkisiyle olmaktadır.

Dolaşımda artan serbest yağ asitleri kaslarda glukoz alımının ve glikojen sentezinin azalmasına yol açar. Bunun sonucunda dolaşımda artan glukoz direkt toksisiteyle insülin duyarlılığını bozar. Hiperglisemi ve insülin direncine bağlı hiperinsülinemi dolaşımdaki proteinlerin glikasyonuna ve glikasyon son ürünlerin oluşumuna neden olur. Bu sürecin sonunda pankreatik beta hücrelerinin insülin salgılaması bozulur ve apoptoza uğrarlar. Proenflamatuvar adipokinler de serbest yağ asitleriyle birlikte obeziteyle ilgili komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynamaktadırlar (85) (Şekil 1).



Şekil 1. Obezitede Tip 2 diyabetes mellitusun oluşum mekanizması (85)

Kronik enflamasyon T2DM gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok enflamatuvar belirtecin T2DM oluşumunda risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle C-reaktif protein, T2DM öngörüsünde kullanılabilen kolay ulaşılabilir ve değerli bir belirteç olarak görülmektedir (86).

Obezite ve T2DM’de yağ dokusu, karaciğer, kas ve pankreasta enflamasyon olmaktadır. Bu dokulardaki makrofaj infiltrasyonu ve obezitedeki makrofajların antienflamatuvar M2’den proenflamatuvar M1’e dönüşümü TNF-a, IL-6 ve IL-1B gibi adipokinlerin salınımına yol açmaktadır. Bu adipokinler de JNK ve NF-kB yollarının aktivasyonu ile insülin sinyallerini bozarak insülin direncini artırır. Obez bireyler kilo verdiğinde yağ dokudaki makrofaj infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (87).

IL-1 β makrofajlar tarafından üretilen önemli proenflamatuvar adipokinlerdendir. İnflamazom denilen büyük hücre içi yapılar tarafından aktif hale getirilirler. NLRP3’ün obezlerde T2DM oluşumunun patogeneğinde önemli rolü olduğunu düşündüren kanıtlar vardır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitleri ve glukozaya maruz kalan pankreas adacık hücrelerinde ve makrofajlarında aktifleşen NLRP3, IL-1 β düzeylerini artırarak enflamasyonu artırır ve apoptozun artmasına ve insülin salgısının bozulmasına neden olur (88).

Dislipidemi

Obezitede dislipidemi, diğer komplikasyonlarda olduğu gibi en çok santral obeziteyle ilişkilidir ve sıklığı VKİ arttıkça artar. Normal ağırlıklı kişilerin %38'inde dislipidemi görülürken bu oran obezlerde %60-68'dir (89).

Obezlerde insülin yağ dokusunda hormon duyarlı lipazı (HSL) inhibe ederek lipolizi baskılar. Ayrıca apolipoprotein B-100 (ApoB 100)'ün yıkımını uyarır ve ÇDDL salınımını azaltır. İnsülin ÇDDL'den lipoprotein lipaz ile trigliserid hidrolizini ve hepatik lipaz aktivitesini uyarır. Böylece trigliseritten zengin lipoproteinlerin yıkımına sebep olur. İnsülin ayrıca karaciğerde kolesterol sentezini artırır. İnsülin direnci geliştiğinde plazmadan trigliseritten zengin lipoproteinlerin temizlenmesi gecikir ve hipertrigliseridemi oluşur. Ayrıca lipoproteinler arasında trigliserit değişimi artar. Bunun sonucunda düşük yoğunluklu lipoprotein (DDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (YDL) trigliseritten zengin hale gelir ve fonksiyonları bozulur.

Leptin proenflamatuvar adipokin olmakla birlikte lipodistrofiye karşı koruyucu etkileri vardır. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu artırıp, yağ dokusu dışı trigliserit depolarını azaltarak lipolitik etki gösterir. Resistin mikrozomal trigliserit transfer proteinini aktive eder, ApoB-100 sentezini uyarır ve PCSK9 seviyesini artırarak dislipidemi oluşumunda rol oynar. TNF- α HSL aktivasyonu ve IL-6 JAK/STAT ve MAPK yoluyla üzerinden lipolitik etki gösterir. IL-1, lipoprotein lipaz aktivitesini baskılayarak hipertrigliseridemiye yol açar. Anti-enflamatuvar adipokin IL-10, adiponektin ve omentin-1 lipid metabolizmasını düzenleyici etki yapar. Adiponektin serbest yağ asidi oksidasyonunu azaltır, kaslardan glukoz alımını ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır. Aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivesini artırarak trigliserit düzeyini azaltır. IL-10 YDL seviyesini azaltırken, omentin-1 kolesterol sentezini inhibe eder (90).

Bunların sonucunda obezitede çoğunlukla artmış total kolesterol, ÇDDL, trigliserit ve azalmış YDL düzeyleri görülür. Lipid düzeylerinde bu bozulma kardiyovasküler hastalık riskiyle yakından ilişkilidir. Çocukluk çağı obezitesinde ilk ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörü dislipidemidir (91).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnci sendromu ya da sendrom X olarak da adlandırılan, T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde artışla ilişkili bir metabolik bozulma durumunu ifade eder. Bu sendroma sahip bireylerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riski normal popülasyona göre 2 kat, T2DM gelişme riski ise 5 kat artmıştır. Önceden yetişkin hastalığı olarak görülen metabolik sendrom, çocukluk çağı obezitesinin giderek erken yaşlarda ve artan oranlarda görülmesiyle birlikte çocuklarda da görülmeye başlamıştır.

Metabolik sendrom farklı otoriteler tarafından benzer kriterlerle tanımlanmıştır. DSÖ, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı/Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) tanı kriterleri bunların en çok bilinenleri olup, risk öngörüsü ve prognoz belirlenmesinde benzer değere sahiptirler. Yetişkinlerde en sık kullanılan tanı kriteri NCEP-ATP III olup; bel çevresi ölçüsü, kan basıncı, açlık kan şekeri ve trigliserid düzeyi parametrelerini içerir (Tablo 8). Bu parametrelerden en az üçünün varlığı ile metabolik sendrom tanısı konulur (81). Ülkemizde genel popülasyonda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %43,3 ve ATP III kriterlerine göre %32,9 olup oldukça yüksektir. Metabolik sendrom, obezite prevelansıya uyumlu olarak kadınlarda belirgin olarak daha sık görülmektedir (90).

Tablo 8. NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri (81)

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
Trigliserit	≥ 150 mg/dl ya da trigliserit yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
YDL kolesterol	Kadında < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük YDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

YDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Çocuklarda metabolik sendrom tanısında kullanılan çeşitli kriterler olmakla birlikte çoğunlukla yetişkin metabolik sendrom kriterlerinin çocuklara uyarlanmasıyla oluşturulmuşlardır ve benzer kriterleri içerirler (Tablo 9) (91-92). IDF'nin çocuklarda metabolik sendrom kriterleri yaşa göre uyarlanmış olması nedeniyle en sık kullanılan kriterlerdendir. IDF'ye göre metabolik sendrom 10-16 yaş arasında net olarak tanımlanmışken; 6-10 yaş arasındaki çocuklarda metabolik sendrom tanısı konulmaması gerekmekte ama tek başına 90. persentil üzerinde bel çevresi olmasının bu yaş grubunda metabolik riskler açısından dikkate alınması gerekmektedir (93).

Tablo 9. Çocuklarda metabolik sendrom kriterlerinin karşılaştırılması (91-92)

PARAMETRE	MODİFİYE ATP III	IDF (10-16 YAŞ)
BEL ÇEVRESİ		≥90. persentil
KRİTER SAYISI	≥3	≥2
TRİGLİSERİT	>95. persentil	≥150 mg/dL
YDL	<5.persentil	<40 mg/dL
KAN BASINCI	Herhangibiri	Herhangibiri
SİSTOLİK	>95. persentil	>130 mmHg
DİASTOLİK	>95. persentil	≥85 mmHg
AÇLIK KAN ŞEKERİ	Bozulmuş glukoz toleransı	≥100 mg/dL

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu; **ATP:** Yetişkin Tedavi Paneli.

Ülkemizde çocuklarda metabolik sendrom sıklığı bilinmemekle birlikte fazla kilolu ve obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı farklı kriterlere göre yaklaşık %19-39 arasında değişmektedir (94-96). Obez yetişkinlere göre obez çocuklarda metabolik sendrom daha az sıklıkla görülmekte ve yetişkinlerden farklı olarak metabolik sendrom tanısı alan çocukların yarısı yıllar sonra, özellikle ergenlik çağından sonra, metabolik sendrom kriterlerini karşılamayabilmektedir (97).

Metabolik Olarak Sağlıklı Obezite:

Çeşitli çalışmalarda obez bireylerin yaklaşık %30'unun belirgin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar olmadığı gösterilmiştir. Enflamasyonun ve obeziteye bağlı

komplasyonların benzer VKİ ve yağ kitlesine sahip bireylere göre daha az görüldüğü obezite türüne metabolik olarak sağlıklı obezite (MHO) adı verilmiştir. Net bir tanımlaması olmadığından prevalansı tam olarak bilinmemektedir.

Metabolik olarak sağlıklı obezitenin, farklı bir antite olmayıp, obezitenin komplasyonları gelişmeden önceki erken dönemi olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, bu hastaların ileriye yönelik takip edildiği çalışmalarda metabolik olarak sağlıklı obezlerde giderek metabolik olarak sağlıklı obezite (MUO) gelişebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı kişilerde metabolik sağlıklı dönem hiç görülmezken, bazı kişilerde çok kısa ya da çok uzun sürebilmektedir.

Obezitede enflamasyon ve morbiditeyi belirleyen toplam yağ kitlesinden çok, yağ dağılımı ve yağ dokusunun fonksiyon bozukluğudur. Viseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusuna göre metabolik olarak daha aktiftir ve obezitenin komplasyonlarıyla daha yakından ilişkilidir. Aynı şekilde beyaz yağ dokusu metabolik olarak daha aktifken, kahverengi yağ dokusunun metabolik aktivitesi yok denecek kadar azdır. Yağ dağılımının ve yağ dokusunun metabolik aktivitesinin genetik etkenler ve yaşam tarzından etkilendiği düşünüldüğünde, metabolik olarak sağlıklı obezitede de bu faktörler önem kazanmaktadır.

Obez bireylerde alkol tüketiminin az olması, sigara kullanımının olmaması, günde en az 30 dakika egzersiz yapılması ve günde 5 porsiyondan fazla meyve veya sebze tüketilmesi durumunda metabolik komplasyon riskinin az olduğu görülmüştür. Uyku düzeni ve uyku kalitesi de metabolik komplasyon riskinin azaltılmasında önemli bulunmuştur. Bununla birlikte obez bireylerin artmış vücut kitlesine bağlı olarak uyku apnesi riskleri yüksek olduğundan uyku kalitesinin sağlanması daha zor olmaktadır.

Metabolik olarak sağlıklı obezitede daha az komplasyon görülse de ileride metabolik olarak sağlıklı obeziteye dönüşüm riskinin olması, metabolik risklerden bağımsız olarak obezitenin solunumsal ve kas-iskelet sistemiyle ilgili başka birçok probleme yol açabilmesi nedeniyle her türlü obeziteden kaçınılması önemlidir (98).

Üreme Sistemiyle İlgili Bozukluklar

Bel çevresinin geniş olması PKOS'lu hastalarda hiperandrojenemiyle ilişkilidir. PKOS'lu hastalarda insülin direnci ilaçlarla ya da kilo vererek azaltılması hormonal bozuklukların ve ovulasyonun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Erkeklerde obezite

impotans ve infertiliteyle ilişkili bulunmuştur. Metabolik bozukluğu olmayıp erektil disfonksiyonu olan obez erkeklerde yapılan bir çalışmada VKİ azaldıkça cinsel fonksiyonlarda iyileşme olduğu görülmüştür. Obezite ayrıca gestasyonel diyabet, makrozomi, distosi ve artmış sezaryen doğum ile ilişkilidir.

Psikososyal Problemler

Obezitenin özellikle gelişmiş toplumlarda psikososyal ve sosyoekonomik olarak olumsuz etkileri görülebilmektedir. Bir çalışmada obez kadınların okulu bitirme sıklıklarının daha düşük olduğu, daha az oranda evlendikleri ve daha az para kazandıkları gösterilmiştir. Bu durumun obezitenin bir sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu ise bilinmemektedir (99).

Depresyon, anksiyete, kişilik bozuklukları, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi çok sayıda psikiyatrik bozukluk obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Bariyatrik cerrahi planlanan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık %29'unda somatizasyon, %18'inde fobi, %18'inde hipokondriyazis, %13'ünde ise obsesif kompulsif bozukluk olduğu ve ameliyat sonrası bu bozuklukların önemli derecede azaldığı görülmüştür (100).

Solunum Problemleri

OUA obez kişilerde obez olmayanlara göre 4-6 kat daha fazla görülür. Obeziteyle korelasyon gösteren boyun çevresindeki artış OUA ile ilişkilidir. Obezlerde OUA'ya sebep olduğu düşünülen iki mekanizma vardır. Bunlardan ilki solunum yolu çevresindeki artmış yağ dokusunun direkt etkiyle lümeni daraltması, diğeri ise artmış yağ dokusunun hava yollarının kollapsibilitesini arttırmasıdır.

Astım da obezitenin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Obezitede astım riskinin arttığı gösterilmiştir. Obezitenin artmış havayolu reaktivitesi, azalmış fonksiyonel ve tidal volüm, kronik sistemik enflamasyon ve leptin, adiponektin, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi adipokinlerin etkisiyle astıma sebep olabildiği düşünülmektedir.

Gastrointestinal Bozukluklar

Çok sayıda çalışmada gastroözofageal reflü ile obezitenin ilişkisi gösterilmiştir. Geniş çaplı çalışmalarda obezitenin gastroözofageal reflü, özofagus kanseri ve erozif özofajitle ilişkili olduğu ve vücut ağırlığı arttıkça bu hastalıkların riskinin arttığı gösterilmiştir. Kolelitiazis de obeziteyle ilişkisi bilinen bir diğer hastalıktır.

Osteoartrit

Obezite osteoartrit için bağımsız bir risk faktörüdür. Obez hastaların kilo verdiklerinde osteoartrit gelişim risklerinin azaldığı görülmüştür. Önceden obezitenin osteoartrit oluşumundaki etkisinin eklemle binen kronik yüklerle ilgili olduğu düşünülse de, yük taşımayan eklemlerde de osteoartrit görülmesi diğer mekanizmaları gündeme getirmiştir. Özellikle adiponektin, visfatin ve rezistin gibi adipokinlerin salınımlarındaki bozulmanın osteoartritin oluşum mekanizmasında rol oynadığı ve obezitede osteoartritin sistemik bir hastalık olabileceği düşünülmeye başlanmıştır.

Kanser

Obezite mesane, özofagus, tiroid, böbrek, kolon, uterus ve meme kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Vücut ağırlığı azaldıkça kanser insidansının azaldığı gösterilmiştir. Uterus ve meme kanserine yatkınlığın nedeninin östrojen seviyelerinin normalden yüksek olması olduğu düşünülmekteyken, diğer kanserlerle ilişkisinin hangi mekanizmayla ilişkili olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (30, 101).

OBEZİTENİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Kardiyovasküler hastalıklar hala tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebeplerindedir. İskemik kalp hastalığı ve inme, 2015 yılındaki toplam 56 milyon ölümün 15 milyonundan sorumludur (102). Obezitenin hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, ventriküler aritmiler, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklarla epidemiyolojik olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunların dışında obstrüktif uyku apnesi gibi hipoventilasyon sendromlarına neden olarak da

kardiyovasküler sistemi etkilemektedir (103). Vücut ağırlığındaki 10 kg artış koroner arter hastalığı riskini %12 artırırken, sistolik kan basıncını 3 mmHg ve diyastolik kan basıncını 2,3 mmHg artırmaktadır. Obezitenin genç hastalardaki ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü riskini sigara kullanımından bile daha fazla arttırdığı düşünülmektedir. Kalp yetmezliği olan hastaların %32-59'unun obez, %31-40'm da fazla kilolu olduğu ve VKİ'deki her 1 kg/m² artışın kalp yetmezliği riskini %5-7 arttırdığı gösterilmiştir (104).

Bu hastalıklar direkt olarak obezitenin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinden kaynaklanabileceği gibi; obezite insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin oluşumuna sebep olarak indirekt olarak da yapabilmektedir (105). Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi kardiyovasküler komplikasyonlar için de total yağ dokusundan çok viseral yağ dokusu ve yağ dokusunun bütünlüğü ve işlevi riski belirlemektedir (106).

Kardiyovasküler hastalık dışı genç ölümlerin araştırıldığı çalışmalarda obezite ve viseral yağlanma durumunda ateroskleroz gelişiminin kardiyovasküler belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başladığı gösterilmiştir (107). Obezite, başka kardiyak hastalık olmadan direkt hemodinamik değişikliklere sebep olarak kardiyovasküler sistemi etkileyebilmektedir. Artan VKİ kardiyak outputun artmasına neden olur. Sempatik aktivitedeki artışa bağlı olarak kalp atış hızı da hafif artmış olabilir. Bunların sonucunda sol ventrikül atım hacmi ve kalp debisi artar. Enflamasyon, hiperinsülinemi ve sempatik aktivite nedeniyle sistemik vasküler direncin de artmasıyla birlikte kan basıncı yükselir. Bu hemodinamik değişiklikler ve obezitedeki diğer metabolik anomaliler ventrikül morfolojisinde değişikliklere sebep olur. Artan venöz dönüşüm sağlamak için sol ventrikül dilate olur ve zamanla hipertrofi gelişebilir. Sol ventriküldeki büyüme öncelikle diastolik, daha sonra da sistolik fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Sol ventrikül diastol dolumundaki bozulma ya da artmış volüm yüküne bağlı olarak sol atriumda da büyüme görülür. Kalbin sağ tarafındaki basınç yüküne bağlı olarak pulmoner arter sistolik basıncı da obez bireylerin çoğunda artmıştır (106).

Yağ dokusundan salgılanan adipokinler de çeşitli mekanizmalarla obezitede kardiyovasküler hastalık oluşumunda rol oynamaktadırlar. Kardiyovasküler etkileri en iyi bilinen adipokinler Tablo 10'da özetlenmiştir (108,109).

Tablo 10. Kardiyovasküler sistem üzerine etkili bazı adipokinler ve özellikleri (109)

Antienflamatuvar ve kardiyoprotektif adipokinler	Negatif kardiyovasküler etkileri olan proenflamatuvar adipokinler
Omentin <ul style="list-style-type: none">• Koroner arter haslığı riskini azaltır.• Kalp yetmezliği riskini azaltır.• Akut miyokart enfarktüsü riskini azaltır.	Visfatin <ul style="list-style-type: none">• Ateroskleroza artırır.• Kan basıncını artırır.• Hiperlipidemi yapar.• Akut miyokart enfarktüsü riskini artırır.
Apelin <ul style="list-style-type: none">• Pulmoner vazodilatasyonu artırır.• Koroner arter hastalığını riskini azaltır.• Kardiyomiyositleri fibrozise ve apoptoza karşı korur.	Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein <ul style="list-style-type: none">• Metabolik sendrom riskini artırır.• Aterojenik dislipidemiye artırır.• Kan basıncını artırır.
Adiponektin <ul style="list-style-type: none">• Koroner arter hastalığını azaltır.• Akut miyokart enfarktüsü riskini azaltır.• Enfarkt boyutunu azaltır.• Kan basıncını düşürür.• Kalp yetmezliği riskini azaltır.	Resistin <ul style="list-style-type: none">• IL-6, TNF-α ve CRP'yi artırarak, kalp yetmezliği riskini, hiperlipidemiye, koroner arter hastalıklarını artırır.
Leptin <ul style="list-style-type: none">• Miyokartta enfarkt alanını küçültür• Reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etki yapar.• Lipotoksisteyi azaltır.• Aterokleroza artırır.• Kan basıncını artırır.• Metabolik sendromu artırır.• Sempatik sinir sistemini aktive eder.• Böbrekten sodyum geri emilimini artırır.• Diüresi azaltır.• Proenflamatuvar etki yapar.	

Obez bireylerde kalp çevresinde biriken yağ dokusu gerek mekanik gerekse metabolik etkilerle kalpte fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Epikardiyal yağ birikiminin koroner arter hastalığı dışında, koroner arter kalsifikasyonu ve koroner plak hassasiyetiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).

Obezite hipertansiyon ile yakından ilişkilidir. VKİ'nin ve kilo alımının hipertansiyonla belirgin pozitif ilişkili olduğu ve kilo vermenin hipertansiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle bel çevresinin geniş olmasının obezitede hipertansiyon gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir (110-111).

Obezite artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olsa da, kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde obez olmanın normal ağırlıklı olmaya göre daha düşük mortaliteyle ilişkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Buna “obezite paradoksu” adı verilmektedir. Obez hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha erken tanı alması ve kardiyovasküler hastalığı olan normal ağırlıklı bireylerin eşlik eden daha ağır hastalıklarının olması gibi durumların yanlı sonuçlara neden oluyor olabileceği düşünölmekle birlikte; obezitede artmış metabolik rezervin ve antiinflamatuvar adipokinlerin kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi azaltıyor olabileceği de düşünölmektedir (104).

KARDİOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümlerin en sık nedenlerindedir. Kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerin belirlenmesi ve erken önlemler alınarak morbidite ve mortalitenin azaltılması amacıyla kardiyovasküler risk faktörleri kullanılır (112).

Bu faktörler yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü, fiziksel aktivite düzeyi vb. demografik bilgiler; boy, ağırlık, kan basıncı vb. klinik bilgiler; serum lipidleri, CRP vb. kan moleköl düzeyleri; çeşitli görüntülemeler ya da elektrokardiyografi bulgularından oluşabilir. Kardiyovasküler belirteçler ise, kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik ya da patofizyolojik süreçlerde rol oynayan ve böylece kardiyovasküler hastalıkların tanı, prognoz belirlenmesi ya da tedavisinde kullanılan objektif olarak ölçölebilen moleköllerdir. Bir molekölün belirteç olabilmesi için hastalığın patofizyolojik sürecinde rol alması gerekmez (113).

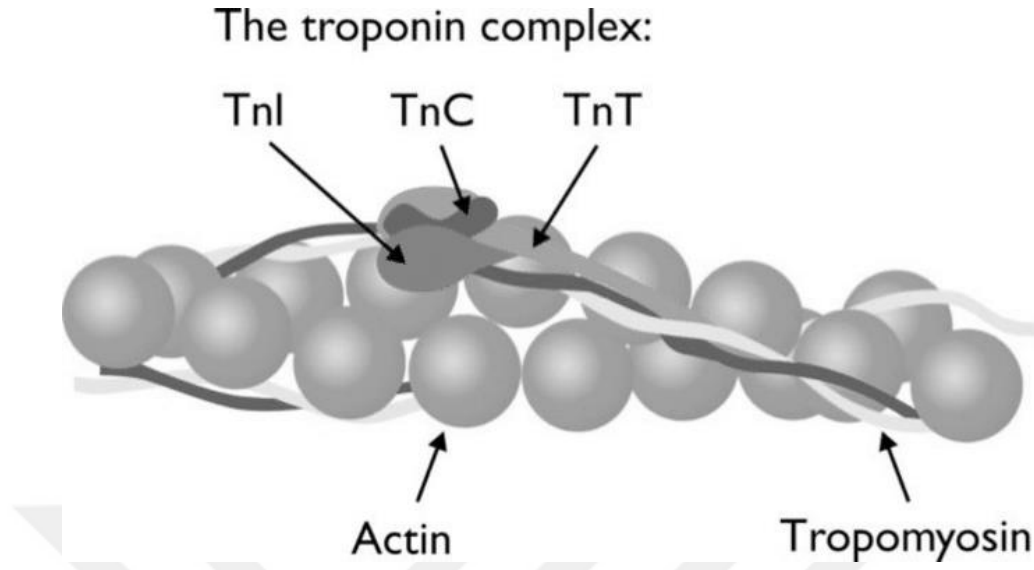
C Reaktif Protein

CRP enfeksiyon ve enflamasyonun erken belirteci olarak klinikte uzun yıllardır kullanılan bir akut faz reaktanıdır. IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından uyarılan karaciğer hücrelerinden sentezlenir. Nöronlar, lenfositler ve monositlerden de sentezlendiği bilinmektedir. Enflamasyona yanıt olarak artarak kompleman sistemini aktive eder ve hücre ve bakteri kalıntılarının makrofaj aracılı fagositozunu destekler. Hastalık durumunda 6-8 saatte serum düzeyleri yükselirken, yaklaşık 48 saatte pik yapar ve enflamasyon bittikten 4-9 saat sonra serum düzeyi normale gelir. Bu hızlı şekilde artma ve azalma özelliğiyle akut enflamasyon ve doku hasarının saptanmasında büyük klinik önemi vardır. Akut enfeksiyon ve enflamasyon durumu dışında romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve vaskülit sendromları gibi birçok kronik enflamatuvar hastalığın takibinde kullanılır (114).

CRP konsantrasyonu akut miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, iskemik inme ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek duyarlılık C reaktif protein (hs-CRP) ölçümü ile kardiyovasküler hastalık riski belirlenmesinde ilerleme kaydedilmiştir. Enflamasyonun kötü prognoz için önemli bir belirleyici olduğu koroner sendromlu hastalarda CRP düzeyi ile mortalite ve kalp yetmezliği önemli düzeyde ilişkili bulunmuştur. Çok sayıdaki çalışma CRP düzeyi ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi göstermiş ve bu ilişki İngiliz Kalp Vakfı tarafından desteklenen bir meta-analiz ile doğrulanmıştır. CRP kardiyovasküler hastalığa sebep olan bir faktör olmayıp, toplum genelinde kardiyovasküler olaylar için prognostik bir biyobelirteç olma özelliğindedir (115).

Yüksek Duyarlılık Kardiyak Troponin T

Kalp kasının kasılmasının en temel fonksiyonel birimi olan sarkomerler kalın (miyozin) ve ince filamentlerden oluşur. İnce filamentler iki ipliksi aktin molekülünün (F-aktin) sarmal yapmasıyla meydana gelir. F-aktin filamentinin oyuğunda troponinlerin bağlandığı tropomiyozin yer alır. Kalp kası lifinin kasılması depolarizasyonla aktive edildikten sonra tropomiyozine bağlı troponinler (troponin-tropomiyozin kompleksi) tarafından düzenlenir. Troponin kompleksinde yer alan Troponin T (TnT), tropomiyozine bağlanarak troponinler ve tropomiyozin arasında köprü oluşturur (Şekil 2). Troponin C (TnC) troponin kompleksinin kalsiyum bağlayıcı, troponin I (TnI) ise aktin-miyozin etkileşimini engelleyen alt birimidir (116,117).



Şekil 2. Troponin kompleksinin yapısı (118)

Troponinler farklı kas dokularında farklı genler tarafından kodlanan farklı izoformlarda bulunabilir. Kalp kası ve çizgili kaslarda TnT ve TnI'nın farklı izoformları bulunurken, TnC izoformları ortak olup ssTnC izoformudur. Sağlıklı ve tam gelişmiş bir kalp kasında kardiyak TnI (cTnI), kardiyak TnT (cTnT) ve kardiyak ssTnC (c/ssTnC) bulunur. Kalp kasının normal fonksiyonunun sağlanması için bu üç izoformun da üretilmesi gerekir. Kardiyak TnI ve TnT farklı aminoasit dizilimine sahip protein yapıları sayesinde iskelet kasındaki izoformlarından kolayca ayırt edilebilirler ve bu özellikleriyle yüksek düzeyde kardiyak spesifik biyobelirteçler olarak klinikte kullanılırlar (Şekil 2) (118).

Miyokart enfarktüsünde yetersiz oksijene bağlı olarak miyositler nekroza uğrar ve içerikleri dolaşıma salınır. Kardiyak troponinler (cTn) iskemiden birkaç saat sonra miyokattan salınır ve interstisyel dokudan kardiyak lenfatikler tarafından temizlendikten sonra venöz dolaşımda saptanabilirler. Serumda cTn düzeyini saptamak için ilk yapılan testler ancak belirgin geri dönüşsüz miyokart hasarı oluşuktan sonra serumda cTn düzeyinde artış göstermekteyken, yeni nesil yüksek duyarlılıklı testlerle miyokartta minimal hasar oluştuğunda bile serum cTn düzeylerindeki yükselme saptanabilmektedir (119-120).

cTnI ve cTnT düzeylerinin miyokart hasarına yüksek sensitivitesi ve spesifitesi olmakla birlikte, sadece miyokart enfarktüsüne özgü değildirler. Kronik kalp hastalığı, T2DM, pulmoner hipertansiyon, stabil koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi pek çok

iskemik ve iskemik olmayan kalp hastalıkları ve kalp dışı durumlarda da yükselebilirler (Tablo 11). Aynı zamanda bazı kronik hastalıklarda prognoz belirlenmesinde de biyobelirteç olarak kullanılırlar. Çocuklarda troponin yüksekliğinin akut koroner sendromdan kaynaklanması nadirdir. Çoğunlukla miyoperikardit, ilaç intoksikasyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, karbonmonoksit zehirlenmesi ve astım atağında yoğun beta-agonist inhalasyonu durumlarında yükselir (121, 122). Çocuklarda ayrıca metabolik sendromda hs-cTnT düzeyi obez olmayan ve metabolik sendromsuz obez olan çocuklara göre yüksek bulunmuştur (123).

Tablo 11. Troponin yüksekliğine sebep olan durumlar (120)

Akut koroner sendrom
Akut kalp yetmezliği
Pulmoner emboli
İnme
Akut aort diseksiyonu
Taşıartimiler
Hipotansiyon/Şok
Sepsis
Akut respiratuvar distres sendromu
Perimiyokardit
Endokardit
Tako-tsubo kardiyomiyopatisi
Radyofrekans katater ablasyonu
Kardiyak kontüzyon
Ağır egzersiz
Sempatomimetik ilaçlar
Kemoterapi

Yüksek duyarlıklı troponin ölçümünün normal aralıkta olsa bile sağlıklı kişilerde kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde bazal cTnT düzeyindeki yükseklik hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur (124-125).

Ayrıca bilinen kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde risk öngörüsünü güçlendirirken, stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin belirlenmesine de katkı sağlar (126).

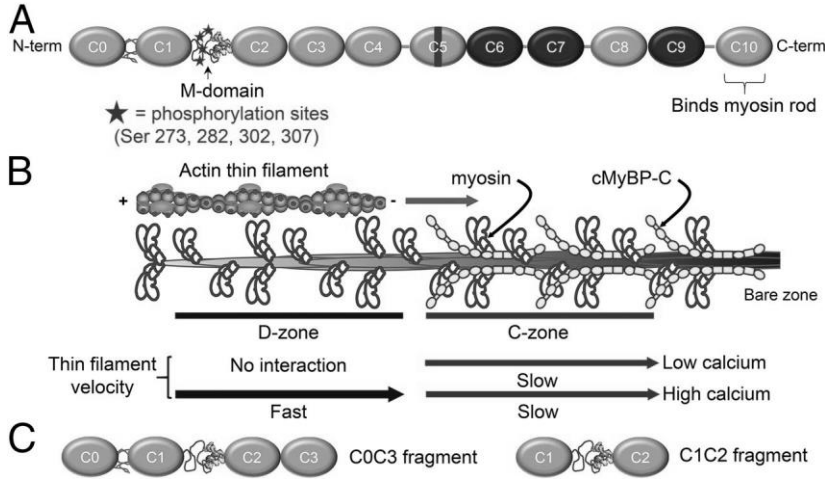
Kardiyak Miyozin Bağlayıcı Protein C

Miyozin bağlayıcı protein C (MyBP-C) omurgalıların kaslarında bulunan bir sarkomer protein ailesidir. İnsan kaslarında yavaş ve hızlı iskelet izoformu ve kardiyak izoformu olmak üzere 3 izoformda bulunur. Kardiyak izoformu (cMyBP-C) 150 kDa boyutunda modüler yapıdadır ve toplamda sekiz tanesi immünglobulin benzeri, üç tanesi fibronektin benzeri olmak üzere 11 adet uzunlamasına dizilmiş globüler bölgeden (C0-C10) oluşur. Diğer izoformlardan farklı olarak N terminal ucunda (C0) fazladan bir immünglobülin benzeri bölge, C1 ve C2 bölgesi arasında yer alan fosforilasyon bölgesi (M bölgesi) ve C5 bölgesine bağlı 28 aminoasitli bir eklenti içerir. Sarkomerin A bandının her iki yarısının üçte ikilik iç kısmında yerleşmiştir (Şekil 3) (127-128).

M bölgesinde bulunan 273, 282, 302 olarak adlandırılan 3 fosforillenebilir serin ile protein kinaz A, protein kinaz C ve Ca²⁺/kalmodulin-bağımlı protein kinaz II gibi enzimlerin aracılığıyla fosforillenir. Fosforillenmesi kalp kasılmasına aracılık eder. Kalın ve ince filamentlerle geçici olarak etkileşerek aktin-miyozin etkileşimini ve kalp kasılmasını düzenler (129). Fosforillenmiş cMyBP-C diyastolik fonksiyonu artırır, inotropiye aracılık eder ve iskemi sırasında kardiyak koruma sağlar (130).

cMyBP-C kalp kasının kasılması, kalp kasının gevşemesi ve sistolün zamanlamasında da görev almaktadır. Bu yüzden proteinin fonksiyonundaki bozulma sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliğine benzer fenotipe sebep olabilir (131).

cMyBP-C proteini kodlayan MYPBC3 genlerindeki defektler hipertrofik kardiyomyopatinin etiyolojisinde en sık rastlanan mutasyon olması nedeniyle önemlidir ve en çok bu konu üzerinden çalışma yapılmıştır. Bu gendeki mutasyonlar aynı zamanda dilate kardiyomyopatlere de sebep olabilmektedir (132).



Şekil 3. Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C'nin yapısı (132)

Son yıllarda cMyBP-C'nin kardiyovasküler hastalıkların risk değerlendirmesi, tanısı ve prognoz belirlenmesinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Miyokart enfarktüsünün erken dönemlerinden itibaren serumda troponinlere göre daha hızlı arttığı için miyokart enfarktüsünün erken tanısında troponinlerden daha kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (115,133,134). Ayrıca kalp yetmezliğinin erken tanısı, şiddetinin belirlenmesi ve tedavi planlanmasında da kullanılabilir (135, 136). Kardiyak stres durumunda muhtemelen kardiyak koruyucu etkinliği sebebiyle serum cMyBP-C düzeyleri yükselmektedir. Serum cMyBP-C düzeylerinin mevcut kardiyovasküler hastalığın şiddetini belirlemede ve gelecekteki kardiyovasküler olayların öngörülmesinde belirteç değeri olabileceği düşünülmektedir (130).

Trimetilamin N-Oksit

Trimetilamin N-oksit (TMAO); kolin, betain ve karnitinden barsaklarda mikrobiyal metabolizma ile üretilen organik bir moleküldür (137). Besin miktarı ince bağırsaktaki transport kapasitesini geçtiğinde besinler kalın bağırsağa ulaşır. Trimetilamin içeren bir bileşik olan ve fosfatidilkolin grubunun parçası olan kolin, barsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilerek trimetilamin (TMA) olarak bilinen bir ara ürüne çevrilir. TMA daha sonra hepatik flavin monooksijenaz tarafından hızlıca oksidize edilerek trimetilamin N-oksit (TMAO) formuna kavuşur (138). L-karnitin ve fosfatidilkolin içerikli besinlerle beslendikten sonra kanda TMAO konsantrasyonu yükselir (139). TMAO'nun plazma düzeyi diyet, barsak

mikrobiyal florası, ilaçlar ve karaciğer flavin monooksijenaz aktivitesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (139).

Disbiyozis adı verilen bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar obezitede kardiyovasküler hastalıkların başlıca sebebi olan kronik enflamasyona yol açabilmektedir. Çok sayıda çalışmada bağırsak mikrobiyotası ile ateroskleroz arasındaki ilişki gösterilmiştir (137). Önceleri TMAO kolin metabolizmasının işlevsiz bir atığı olarak bilinirken, günümüzde TMAO ve enflamasyon arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar yüksek plazma TMAO düzeyleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir (140).

TMAO'nun diyetle alınan öncülü olan fosfotidilkolin, ateroskleroz gelişimi, kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklara ve tüm sebeplere bağlı artmış mortaliteyle yakından ilişkili bir risk faktörüdür (141,142). Yine TMAO öncülü olan L-karnitin de serum TMAO düzeylerini yükseltse de farklı bir mekanizmayla lipolizi artırdığı ve lipogenezi azalttığı için kardiyovasküler koruyucu etkisi olabileceği de düşünülmektedir (143).

Kalp yetmezliği olan hastalarda TMAO'nun önemli düzeyde arttığı gösterilmiştir (144). Bununla birlikte iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda TMAO düzeyi, kalp yetmezliği riski olmayan kronik koroner hastalıklı kişilere göre daha düşüktür (145). TMAO diyastolik fonksiyon bozukluğuyla ilişkili bulunurken, fibrozise neden olarak ventriküler remodeling, dilatasyon, duvar incilmesi ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya sebep olabilir (146). Ayrıca serum TMAO düzeyi arttıkça kan basıncının arttığı gösterilmiştir (147,148).

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (149). Diyabetik hastalarda TMAO kardiyovasküler olaylar için önemli bir belirteçtir. Obez hastalarda adipozite, metabolik sendrom ve yağlı karaciğer hastalığı riski ile serum TMAO düzeyi ilişkili bulunmuştur (150). Dolaşımdaki TMAO düzeyi arttıkça diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir (151).

Çözünebilir Tümör Nekroz Faktörü Benzeri Zayıf Apoptoz İndükleyici

Tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici (TWEAK), TNF- α ailesinin üyesi, zayıf apoptoz aktivitesi olan büyüme düzenleyici bir proteindir. Membran ilişkili (mTWEAK) ve çözünebilir (sTWEAK) iki formda bulunur. Her iki form da tip 1 transmembran proteini olan fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilen molekül 14 (Fn14)

reseptörüne bağlanarak, enflamatuvar sitokin salınımı, hücre büyümesi, anjiyogenezin indüklenmesi ve apoptozun kısmi uyarımı gibi çeşitli biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. sTWEAK ve Fn14 kalpte, böbreklerde, endotel dokuda, kan hücrelerinde, astrositlerde, mikrogliyal hücrelerde ve merkezi sinir sistemi nöronlarında bulunur (152,153).

sTWEAK ateroskleroz ve koroner arter hastalığının erken tanısında yararı birçok çalışmayla gösterilmiş bir belirteçtir. Aterosklerozlu arter duvarlarından sağlıklı arter duvarlarına göre daha az sTWEAK salgılandığı; karotis darlığı olan hastalarda sTWEAK düzeylerinin normal hastalara göre daha düşük olduğu ve sTWEAK düzeylerinin karotis intima-media kalınlığıyla negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (154). Azalmış sTWEAK düzeyleri akut ve kronik koroner arter hastalığı varlığıyla negatif ilişkilidir ve bu hastalıkların tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Ayrıca koroner arter hastalığı varlığının belirlenmesinde geleneksel belirteçlerle beraber kullanıldığında öngörü düzeyini artırır (155,156). Ayrıca miyokart enfarktüsünün tanısı ve prognoz öngörüsünde de değerlidir (157).

Kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, abdominal aort anevrizması, periferik arter hastalığı ve akut iskemik inme gibi kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili bulunmuş ve bu hastalıkların şiddetinin ve prognozunun belirlenmesi ya da tanı sürecinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (158-162). Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalıklarda risk değerlendirmesinde kullanılabilmesi düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıkları bağlı mortalite riski yüksek olan renal transplantasyon hastalarında karotis intima-media kalınlığı sTWEAK düzeyiyle pozitif ilişkili bulunmuştur (163). sTWEAK düzeyleri ateroskleroz riskinin yüksek olduğu bilinen T2DM, metabolik sendrom, son dönem böbrek hastalığı olan kronik hemodiyaliz hastalarında düşük saptanmıştır (164-165). Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda diğer vasküler belirteçlerle beraber kullanıldığında kardiyovasküler hastalık riski öngörüsünü artırır (166).

sTWEAK'in glukoz homeostazında koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (167). sTWEAK'in obezite ve T2DM'de adipositlerde düşük enflamatuvar etki yaparken, TNF- α 'nın sinyal yolağını etkileyerek aynı zamanda anti-enflamatuvar etki gösterdiği düşünülmektedir (153). Serum sTWEAK düzeyinin düşük olması epidemiyolojik olarak T2DM gelişim riskiyle ilişkili bulunurken, diyabetik nefropatinin erken tanısında da biyobelirteç değeri vardır (168,169).

T2DM ve kardiyovasküler risk varlığında sTWEAK düzeyi azalmasının sebebinin enflamatuvar yanıtı neden olan sTWEAK-Fn14 bağlanması gerçekleşmesi olduğu düşünülmektedir (170).

Uzun süren egzersizlerde ve düzenli fiziksel aktivitede serum düzeyi düşük bulunmuştur (171,172).

Serum sTWEAK düzeyleri enflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, Hashimoto tiroiditi, alkolik olmayan karaciğer hastalığı, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, intraserebral kanama, gestasyonel diyabet, preeklampsi, karbonmonoksit zehirlenmesi, abdominal aort anevrizması gibi hastalıkların erken tanısı, takibi ve patofizyolojisinin anlaşılmasında kullanılabileceği düşünülmektedir (173-183).

Kromogranin A

Kromogranin A (CgA) tüm nöroendokrin sistemde üretilen 439 aminoasitten oluşan 49 kDa boyutunda bir proteindir. Kromogranin B ve sekretogranin II ile birlikte granin protein ailesini oluşturur. Çok miktarda glutamik asit, aspartik asit ve hidrofilik prolin kalıntıları içerir ve bunun sonucunda asidik ve hidrofilik özellik gösterir (184). İnsan vücudunda en çok adrenal medulladaki kromografin hücrelerinde ve gastrointestinal sistemdeki enterik sinir sisteminin intrinsek nöronlarında üretilir. Ayrıca midedeki gastrin üreten, endokromafin ve enrerokromafin benzeri hücrelerde ve pankreasın insülin üreten beta hücrelerinde ve paratiroid bezin kalsitonin üreten C hücrelerinde de saptanmıştır. CgA üreten nöronlar otonomik sinir sisteminin postgangliyonik nöronları ve ön hipofizin tiroid uyarıcı, luteinleştirici, folikül stimulan ve büyüme hormonu üreten endokrin hücreleri gibi santral ve periferik sinir sisteminde bulunurlar. Ayrıca akciğer, dalak, prostat, timüs, kardiyomiyositler, keratinositler, salgı bezlerinin seröz ve duktal hücreleri, germinal epitel hücreleri ve polimorfonükleer lökositler de CgA üretir (185-187).

CgA hücre içinde granüllü endoplazmik retikulumda üretilir ve golgi cisimciğinde uygun proteinlerin, uygun sekretuvar granüllere yerleştirilmesinde görev alır. Golgi cisimciği ve sekretuvar granüllerde posttranslasyonel modifikasyona uğrar. Daha sonra parçalanarak hücre dışında görev alan birçok biyolojik olarak aktif proteinlere dönüşür (188). Bu proteinler birbirinden farklı ve hatta birbirine zıt aktivitelerde görev alırlar. Öncüsü olduğu proteinlerden pankreastatin disglisemik; WE14 diyabetojenik; vazostatin-1 antiadrenerjik ve antianjiyojenik;

katestatin antiadrenerjik, antihipertansif, antibakteriyel, proanjyogenik, antiobezojenik ve antiinflamatuvar; ve serpinin proadrenerjik etki gösterir. WE-14, pankreastatin ve katestatin karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde görev almakta ve T2DM patofizyolojisinde rol oynamaktadırlar (189,190).

Feokromasitoma ve karsinoid tümörler gibi nöroendokrin sistem tümörlerinin varlığında kanda CgA ve öncüsü olduğu peptitlerin düzeyi artar ve klinikte en sık bu tümörlerin tanısı ve takibinde kullanılırlar (191). Nöroendokrin neoplazmların taranması, nöroendokrin kanserlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve cerrahi kararının verilmesinde önemli yer tutar (192). Adrenal medulladan ve periferik sinir uçlarından salgılanan CgA'nın sempatik aktivitede artışla beraber arttığı ve tüm nöroendokrin aktiviteyi gösteren bir belirteç olduğu düşünülmektedir (193). Nöroendokrin sistem tümörleri dışında kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, romatoid artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında da serum düzeyleri artmış görülür.

CgA ile ilgili çalışmalarda kullanılan ELISA ölçüm yöntemiyle, CgA ve türevleri birlikte ölçülmektedir. Bu da kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan birçok CgA türevi proteinin beraber değerlendirilmesi anlamına gelmektedir. Buna rağmen bu yöntemle ölçülen CgA'nın kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve prognoz tahmininde kullanılabilecek önemli bir belirteç olduğu görülmüştür. Dilate kardiyomiyopati ve hipertrofik kardiyomiyopatide miyokarttan salınımının arttığı, yüksek serum CgA seviyelerinin BNP (B tipi natriüretik peptit) ile ilişki gösterdiği ve bu hastalıkların şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (194). Ayrıca serum CgA düzeylerinin akut dekompanse kalp yetmezliğinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve N-terminal proBNP ile birlikte değerlendirildiğinde kalp yetmezliğinin prognozunu tahmin etmede yalnızca proBNP'ye göre daha iyi olduğu görülmüştür (195). Serum CgA düzeylerinin kronik kalp yetmezliğinin şiddetiyle ve kronik kalp yetmezliğinde tüm sebeplere bağlı ölüm riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (196). Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda da serum CgA seviyeleri yüksektir ve CgA genindeki varyasyonların hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (197,198).

Kalp yetmezliği ve hipertansiyonun artmış sempatik aktiviteyle ilişkili olmasının CgA düzeylerindeki yüksekliği açıklayabileceği düşünülmektedir (199). Miyokart enfarktüsünde CgA düzeyleri ve mortalite ilişkisini araştıran çalışmalar, CgA düzeylerinin miyokart enfarktüsüne bağlı uzamış hastane yatışı ve ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir (200).

Multimerin-2

Elastin mikrofibril arayüzde yerleşik protein ailesi (EMILIN), sisteinden zengin N-terminali içeren EMI bölgesiyle karakterize ekstraselüler matriks glikoproteinleridir. Emilin-1, emilin-2, multimerin-1 ve multimerin-2 adında dört proteinden oluşur. Multimerin-2 (MMRN2, endoglyx-1) yaklaşık 500 kDa boyutunda olup 4 alt birimden oluşur. Damar duvarları boyunca yerleşerek VEGFA/VEGFR2 sinyal yolağını, anjiyogenezi ve vasküler homeostazı düzenlemektedir (201). Fizyolojik vaskülerizasyon ve tümör vaskülarizasyonu gibi patolojik anjigenezinin düzenlenmesinde rol alır (202). Proliferasyona sebep olmadan endotel hücre migrasyonunu ve damar organisasyonunu inhibe ederek anti-anjiyojenik etki yapar (203).

EMILIN protein ailesi kan basıncının düzenlenmesinde rol oynar. Endotel hücrelerde üretilen multimerin-2, adrenerjik uyarıya yanıt olarak vasküler düz kasların kasılmasını düzenler. Deneysel çalışmalar, multimerin-2 yokluğunun vasküler düz kaslarda TGF-1 β sinyalini arttığını, bunun sonucunda da sempatik uyarıya hassaslaşarak hipertansif fenotipe yol açtığını göstermiştir (204). Multimerin-2'nin, diğer belirteçlerde birlikte kullanıldığında, miyokard enfarktüsü risk tahmininde belirteç değeri yüksek bulunmuştur (205).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalarla prospektif olarak yapıldı.

Antropometrik ölçümlere göre morbid obez, obez ve normal vücut ağırlığına sahip olan, vücut işlevlerini önemli düzeyde etkileyebilecek ya da antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerde değişikliğe sebep olabilecek sistemik hastalığı bulunmayan; kortikosteroid, levotiroksin, metformin gibi biyokimyasal ve antropometrik ölçümlere etki yapabilecek ilaç kullanmayan; kendisi ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

Vücut işlevlerini önemli düzeyde etkileyebilecek ya da antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerde değişikliğe sebep olabilecek sistemik hastalığı olan; kortikosteroid, levotiroksin, metformin gibi biyokimyasal ve antropometrik ölçümlere etki yapabilecek ilaç kullananlar; kendisi ya da ailesi çalışmaya onay vermeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmayla ilgili hastaların aileleri bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ailelerden yazılı onam, çocuklardan ise sözlü onam alındı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 177 hasta metabolik sendromu olan, metabolik sendromu olmayan morbid obez, obez ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve çalışma protokolu Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

YÖNTEMLER

Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan çocukların boy, vücut ağırlığı, baş çevresi, boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi aşağıdaki tekniklere uygun olarak ölçüldü.

- Vücut ağırlığı: Hasta ayakkabısız ve hafif giysiler giyer durumda dijital tartı ile ölçüldü.
- Boy: Hasta ayakkabısını çıkardıktan sonra duvara monte stadiyometre ile, topuklarını yerden kaldırmadan, oksiput, omuzlar, kalça ve topuklar duvara yaslı halde stadiyometrenin hareketli ucu başla temas ettirilerek ölçüldü.
- Baş çevresi: Başın supraorbital çizgisi ile oksipital çıkıntısı arasından esnemeyen mezura geçirilerek ölçüldü.
- Boyun çevresi: Hastanın başı Frankfurt pozisyonunda iken boynun orta hizasından yere paralel olarak esnemeyen mezura geçirilerek ölçüldü.
- Bel çevresi: Hastanın palpe edilebilen en alt kostası ile iliak krest arasındaki kalan bölgenin tam ortasından esnemeyen bir mezura ile yere paralel olarak ölçüldü.
- Kalça çevresi: Hastanın arkada kalçasının en geniş yeri ile önde simfizis pubis olacak şekilde esnemeyen bir mezura ile yere paralel olarak ölçüldü.

Obezite ve Metabolik Sendrom Kriterleri

Hastaların boy ve vücut ağırlığı ölçüldükten sonra vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile VKİ hesaplandı. Hesaplanan VKİ değerlerinin DSÖ kriterlerine göre persentil aralıkları bulundu.

VKİ değeri 99. persentil ve üzerinde olan ama metabolik sendrom kriterlerini taşımayan hastalar metabolik sendromu olmayan morbid obez grubuna, VKİ değeri 99. persentil üzerinde

olan ve metabolik sendrom kriterlerinden en az ikisini taşıyan hastalar metabolik sendromlu morbid obez grubuna, VKİ değerleri 95. ile 99. persentiller arasında olan hastalar obez grubuna ve VKİ değerleri 15. ve 85. persantil değerleri arasında olan hastalar ise kontrol grubuna dahil edildi.

Metabolik sendrom kriterleri, VKİ değerinin 99. persentil üzerinde olmasına ek olarak aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sine sahip olması olarak belirlendi.

1. Açlık kan şekerinin 100 mg/dL veya üzerinde olması
2. Serum trigliserit değerinin 150 mg/dL veya üzerinde ya da serum YDL değerinin 40 mg/dL'nin altında olması
3. Sistolik kan basıncının 130 mmHg üzerinde ya da diastolik kan basıncının 85 mmHg üzerinde olması

Bu 3 kriterden yalnızca birini taşıyan veya hiçbirini taşımayan morbid obez çocuklar, metabolik sendromu olmayan morbid obez grubuna dahil edildi.

Çalışma Verilerinin Toplanması

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastaları Polikliniklerine başvuran hastaların anamnezleri alınarak çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan çocuklar belirlendi. Fizik muayene ve antropometrik ölçümler tamamlandı. Periferik kan örnekleri alınarak mevcut başvuru sebebiyle ilgili klinik değerlendirme için istenilen biyokimyasal veriler incelendi. Bu bilgilerin ışığında çalışmaya dahil edilmesi uygun olan hastaların verileri kaydedildi.

İnsülin Direnci Değerlendirmesi ve Biyokimyasal Analizler:

Biyokimyasal analizler sonucunda elde edilen açlık kan şekeri ve insulin değerleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre insülin direncini gösteren Homeostatik Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) değeri hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{AKŞ (mg/dl)} * \text{insulin } (\mu\text{IU/ml}) * 0,0555 / 22,5)$$

Çocuklardan periferik yolla alınan kan örneklerinden araştırma protokolü içerisinde bahsedilen parametreler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Biyokimyasal Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılan bireylerden kırmızı kapaklı jelli tüpe kan örnekleri alındı. Kan tüpleri 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serum örnekleri ayrıldı. Toplanan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Toplanan serum örnekleri çalışma günü oda ısısına getirilerek analiz edildi. Bütün parametreler ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Kullanılan cihazlar:

BioTek markalı ELx50 modelli washer (plate yıkayıcısı)

BioTek markalı ELx800 modelli reader (plate okuyucusu)

Termal markalı Etüv

Dragon Lab markalı MX-M modelli shaker (plate çalkalayıcısı)

Hettich markalı Universal 320R modelli soğutmalı santrifüj

Eppendorf markalı pipetler

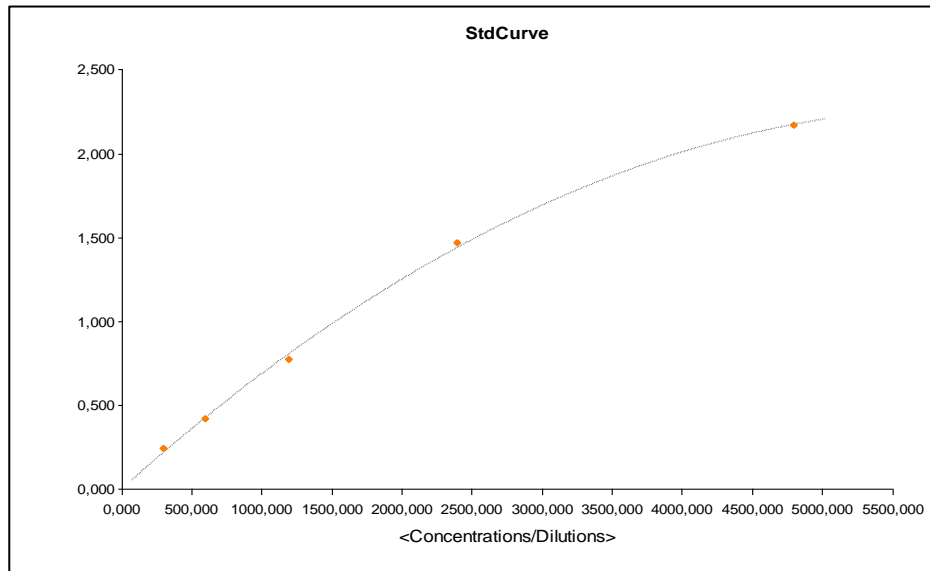
ELISA yönteminin prosedürü

Antikorla kaplı plate kullanıldı. Plate üzerinde kör, standart ve örnek eklenecek kuyucukların yeri belirlendi. Standartlar seri dilüsyonla hazırlandı. Standart ve örnekler pipetlendikten sonra serum pipetlenen kuyucuklara antikor eklendi. Daha sonra standart ve örnek pipetlenen kuyucuklara streptavidin-HRP eklendi ve plate üzeri bantla kapatıldı. Plate iyice karıştırıldıktan sonra etüvde 37 °C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plate yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara substrat solüsyonu A ve B sırasıyla eklendi. Plate üzeri bantla kapatıldı ve etüvde 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra kuyucuklar 450 nm’de hemen okundu.

Kromogranin A Analizi:

Serum örneklerinde kromogranin A analizi Bioassay Technology Laboratory markalı (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. China) ELISA kit (katalog no: E1730Hu) kullanılarak yapıldı. Standart eğrisi kullanılarak hesaplama yapıldı.

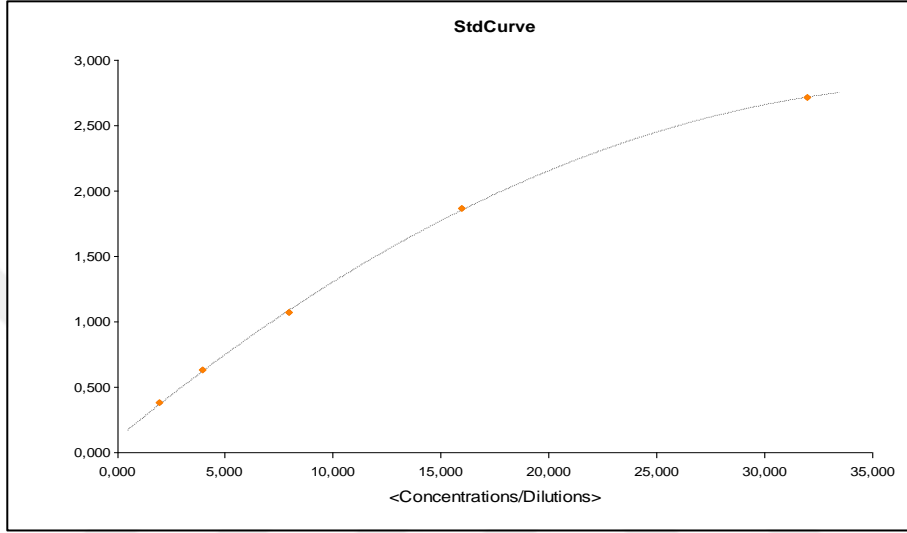
Standart eğrisi aralığı 30 ng/L-9000 ng/L. Intra-assay CV <% 8 Inter-assay CV < % 10



Grafik 1. Kromogranin A standart eğrisi

Trimetiamin N-Oksit Analizi:

Serum örneklerinde trimetilamin N-oksit analizi BioassayTechnology Laboratory markalı (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. China) ELISA kit (katalog no: E4733Hu) kullanılarak yapıldı. Standart eğrisi kullanılarak hesaplama yapıldı. Standart eğrisi aralığı 0,2 ng/ml-60 ng/ml. İnter-assay CV < % 8 İnter-assay CV < % 10

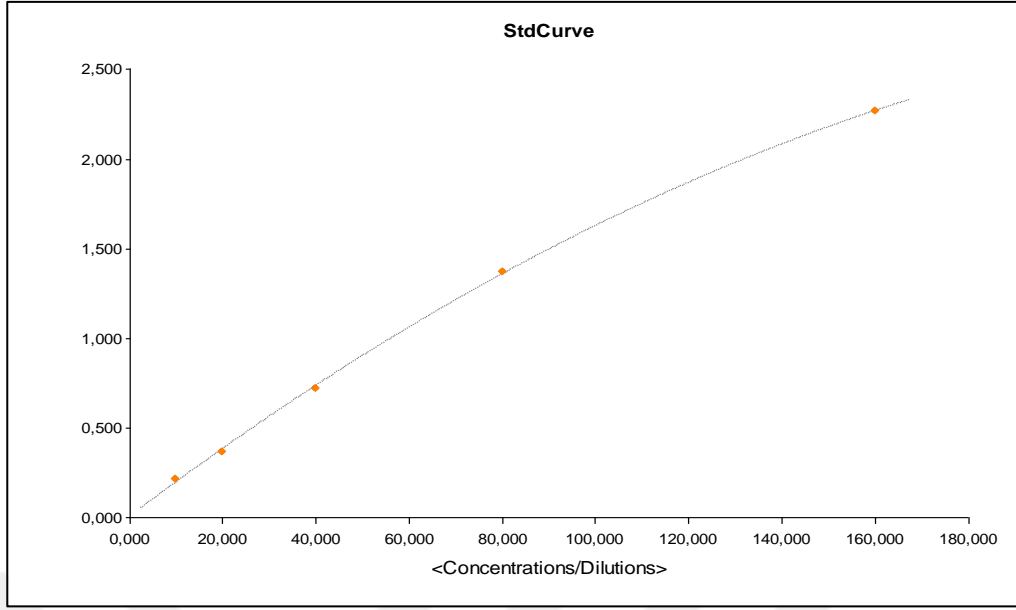


Grafik 2. Trimetilamin N-oksit standart eğrisi

Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin T Analizi:

Serum örneklerinde yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T analizi Bioassay Technology Laboratory markalı (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. China) ELISA kit (katalog no: E4862Hu) kullanılarak yapıldı. Standart eğrisi kullanılarak hesaplama yapıldı.

Standart eğrisi aralığı 0,5 ng/L-300 ng/L. İnter-assay CV < % 8 İnter-assay CV < % 10

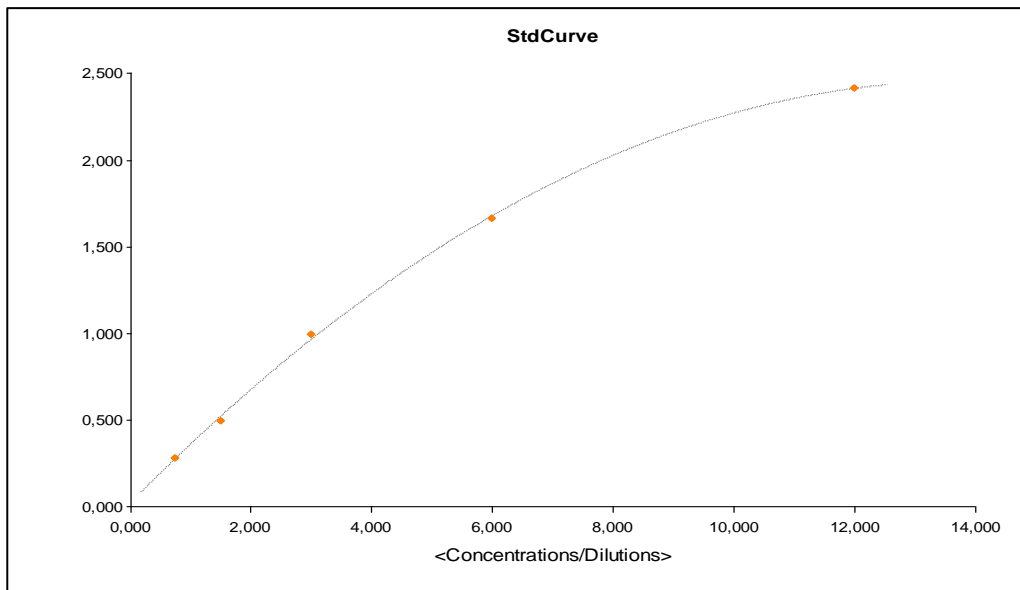


Grafik 3. Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T standart eğrisi

Multimerin-2 Analizi:

Serum örneklerinde multimerin-2 analizi Bioassay Technology Laboratory markalı (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. China) ELISA kit (katalog no: E4585Hu) kullanılarak yapıldı. Standart eğrisi kullanılarak hesaplama yapıldı.

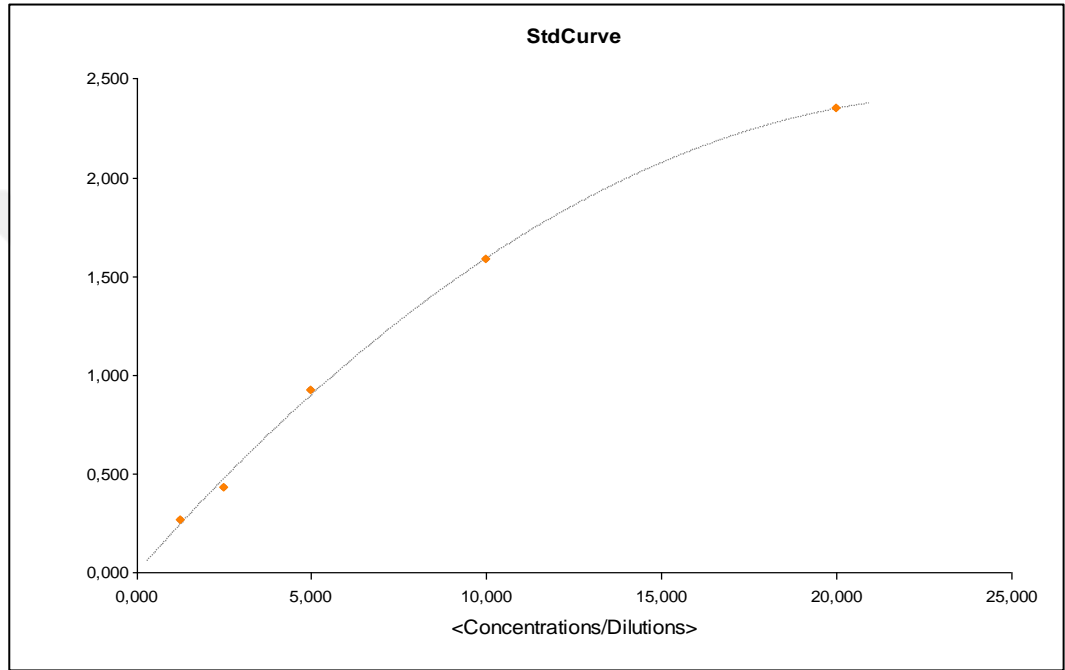
Standart eğrisi aralığı 0,05 ng/ml-20 ng/ml. İnter-assay CV < % 8 İnter-assay CV < % 10



Grafik 4. Multimerin-2 standart eğrisi

Kardiyak Miyozin Bağlayıcı Protein C Analizi:

Serum örneklerinde myosin binding protein C analizi Bioassay Technology Laboratory markalı (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. China) ELISA kit (katalog no: E3757Hu) kullanılarak yapıldı. Standart eğrisi kullanılarak konsantrasyon hesaplandı. Standart eğrisi aralığı 0,05 ng/ml-30 ng/ml. İnter-assay CV < % 8 İnter-assay CV < % 10

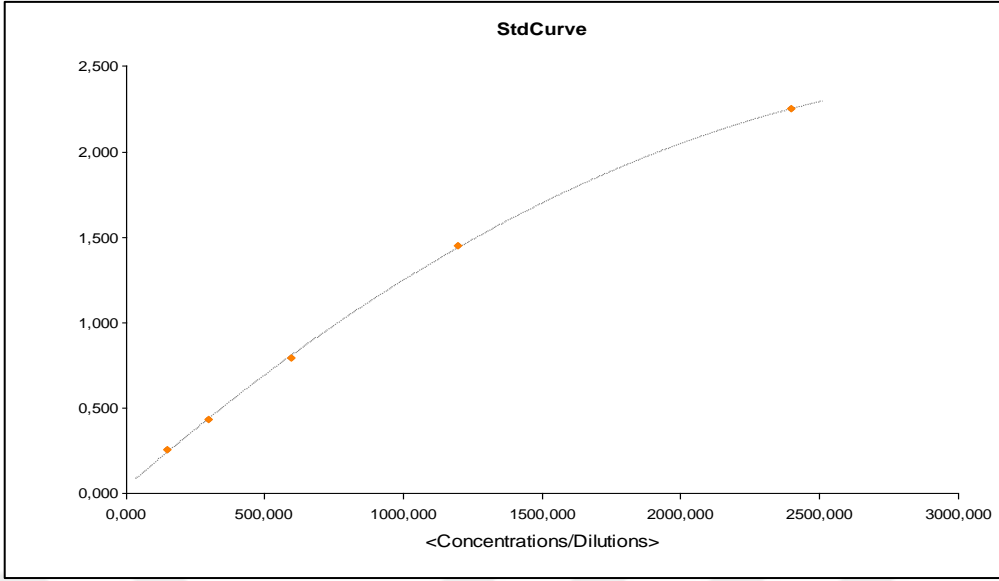


Grafik 5. Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C standart eğrisi

Çözünebilir Tümör Nekroz Faktörü Benzeri Zayıf Apoptoz İndükleyici Analizi:

Serum örneklerinde çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici analizi Bioassay Technology Laboratory markalı (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. China) ELISA kit (katalog no: E3823Hu) kullanılarak yapıldı. Standart eğrisi kullanılarak konsantrasyon hesaplandı.

Standart eğrisi aralığı 15 ng/L-4000 ng/L. İnter-assay CV <%8 İnter-assay CV <% 10



Grafik 6. Çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici standart eğrisi

Verilerin analizi

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS® statistics programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımda olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılımlı veriler için dört bağımsız grubun ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı ANOVA kullanılarak belirlendi. Tam olarak hangi grupların birbirinden farklı olduğunu bulmak için her grubun ortalamalarını çiftli kombinasyonlar halinde karşılaştıran post-hoc Tukey testi kullanıldı. Dağılımın normal olmaması halinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonrasında Mann-Whitney U testi ile post-hoc test yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ya da Spearman korelasyon testi kullanılarak belirlendi. Parametrelerin değerleri yüzde, ortalama \pm standart sapma/standart hata ve ortanca olarak tablo haline getirildi. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 177 çocuk çalışma kapsamına alındı. Dört grup oluşturuldu. Normal vücut kitle indeksine sahip çocuklar birinci grubu oluşturdu. Obez çocuklar üç gruba ayrıldı. Grup 2’de obez, Grup 3’te metabolik sendromsuz morbid obez ve Grup 4’te metabolik sendromlu morbid obez çocuklar yer aldı. Grupları oluşturan olgu sayıları Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 için sırasıyla 44, 43, 45 ve 45 olarak belirlendi. Her bir grubu oluşturan çocukların yaşlarının ortalama \pm standart sapma (standard hata) değerleri, normal vücut kitle indeksine sahip çocuklar için 10.9 ± 4.2 (0.6) yıl, obez çocuklar için 12.1 ± 3.2 (0.5) yıl, metabolik sendromsuz morbid obez çocuklar için 10.6 ± 3.5 (0.5) yıl ve metabolik sendromlu morbid obez çocuklar için 12.1 ± 2.6 (0.4) yıl olarak hesaplandı. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarının cinsiyet dağılımlarına ilişkin frekans ve geçerli yüzde ve oran değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Gruplar	(N-VKİ)	(OB)	(MO)	(MetS)	
Parametreler	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	
KIZ (n)	23	23	24	21	NS
KIZ (%)	52.3	53.5	53.3	46.7	NS
ERKEK (n)	21	20	21	24	NS
ERKEK (%)	47.7	46.5	46.7	53.3	NS
KIZ/ERKEK	1.10	1.15	1.14	0.88	NS

N=Normal, OB=Obez, MO=Morbid Obez, MetS=Metabolik Sendrom, VKİ-Vücut Kitle İndeksi

x= Ortalama, SS=Standart Sapma, SH=Standart Hata, NS=p>0.05

Çalışma popülasyonunu oluşturan gruplara ilişkin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında, Grup 1'deki hastaların %52.3'ü, Grup 2'deki hastaların %53.5'i, Grup 3'deki hastaların %53.3'ü ve Grup 4'deki hastaların %46.7'si kız çocuk idi ve grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Gruplardaki kızların erkeklere oranı sırasıyla 1.1, 1.15, 1.14 ve 0.88 olup, yine gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 13. Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin antropometrik özellikler

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
	(N-VKİ)	(OB)	(MO)	(MetS)	
Parametreler	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	p
VKİ (kg/m ²)	17.6±3.0 (0.5)	23.7±3.4 (0.5)	27.6±5.3 (0.8)	30.3±4.7 (0.7)	1-2,1-3,1-4 * 2-3,2-4 *, 3-4 #
Bel çevresi (cm)	64.8±11.8 (1.8)	80.9±8.4 (1.3)	88.2±14.2 (2.1)	97.1±10.4 (1.6)	1-2,1-3,1-4,2-4 * 2-3#, 3-4 †
Kalça çevresi (cm)	77.4±14.7 (2.2)	93.2±11.9 (1.8)	97.0±16.2 (2.4)	104.7±14.3 (2.1)	1-2,1-3,1-4 *, 2-4 †
Baş çevresi (cm)	53.1±2.7 (0.4)	54.5±2.0 (0.3)	55.1±2.3 (0.3)	55.4±2.2 (0.3)	1-3,1-4 *, 1-2 #
Boyun çevresi (cm)	29.3±3.8 (0.6)	32.9±3.7 (0.6)	33.6±3.8 (0.6)	35.7±3.2 (0.5)	1-2,1-3,1-4 * 2-4 †, 3-4 #

N=Normal, OB=Obez, MO=Morbid Obez, MetS=Metabolik Sendrom, VKİ-Vücut Kitle İndeksi

x= Ortalama, SS=Standart Sapma. SH=Standart Hata * p<0.001, # p<0.05, † p<0.01

Çalışma popülasyonunu oluşturan gruplara ilişkin vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, baş çevresi ve boyun çevresi değerleri karşılaştırıldı. Metabolik sendromlu çocukların ortalama VKİ değeri 30.3±4.7 olup; normal VKİ’li, obez ve morbid obez gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla; 17.6±3.0, 23.7±3.4, 27.6±5.3) (p<0,001). Normal VKİ’li çocukların bel, kalça, baş ve boyun çevresi ölçüleri, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Metabolik sendromlu çocukların bel ve boyun çevresi morbid obez grubundakilerden

anlamli düzeyde yuksek bulunurken (sirasıyla $p<0.01$, $p<0.05$), iki grubun kalça çevreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 14. Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı düzeyleri

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
	(N-VKİ)	(OB)	(MO)	(MetS)	
Parametreler	$x \pm SS(SH)$	$x \pm SS(SH)$	$x \pm SS(SH)$	$x \pm SS(SH)$	P
SKB (mm Hg)	102±10(2)	115±17(2)	113±12(2)	126±16(2)	1-2, 1-4, 3-4 * 1-3, 2-4 †
DKB (mm Hg)	69±8(1)	74±11(2)	72±10(2)	85±11(2)	1-4, 2-4, 3-4 *

N=Normal, OB=Obez, MO=Morbid Obez, MetS=Metabolik Sendrom, VKİ-Vücut Kitle İndeksi, SKB= Sistolik Kan Basıncı, DKB= Diastolik Kan Basıncı

x = Ortalama, SS=Standart Sapma. SH=Standart Hata * $p<0.001$, # $p<0.05$, † $p<0.01$

Çalışma popülasyonunu oluşturan grupların kan basıncı düzeylerine ilişkin değerler karşılaştırıldı. Metabolik sendromlu çocukların sistolik ve diastolik kan basınçları normal VKİ'li, obez ve morbid obez çocukları ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Normal VKİ'li çocukların sistolik kan basınçları diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diastolik kan basıncı düzeyleri sadece metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu (Tablo 14).

Tablo 15. Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR değerleri

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Parametreler	(N-VKİ)	(OB)	(MO)	(MetS)	
	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	
Glukoz (mg/dL)	92.5±5.9 (0.9)	94.9±9.3 (1.4)	90.6±5.5 (0.8)	97.9±8.3 (1.2)	1-4 †, 3-4*, 2-3 #
^m İnsülin (µIU/mL)	9.76	14.94	19.33	33.01	1-2,1-3,1-4 * 2-4,3-4 *
^m HOMA	2.37	3.32	4.30	7.87	1-2,1-3,1-4 * 2-4,3-4 *

N=Normal, OB=Obez, MO=Morbid Obez, MetS=Metabolik Sendrom, VKİ-Vücut Kitle İndeksi, HOMA-IR=Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance Index

x=Ortalama, SS=Standart Sapma, SH=Standart Hata, ^m median, * p<0.001, # p<0.05, † p<0.01

Çalışma popülasyonunu oluşturan grupların glukoz metabolizması ile ilgili parametrelerine ilişkin değerler karşılaştırıldı. Normal VKİ'li çocukların açlık kan şekeri düzeyleri metabolik sendromlu çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken (p<0.01), obez ve morbid obez çocuklar ile aralarında anlamlı fark saptanmadı. Obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocukların insülin ve HOMA-IR değerleri normal VKİ'li çocuklarıkiyle kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001). Metabolik sendromlu çocukların insülin ve HOMA-IR düzeyleri hem obez hem de morbid obez grubununkilere göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.001) (Tablo 15).

Tablo 16. Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol değerleri

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
	(N-VKİ)	(OB)	(MO)	(MetS)	
Parametreler	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	x±SS(SH)	P
TKol (mg/dL)	156.3±29.9 (4.6)	159.8±28.0 (4.5)	156.1±28.3 (4.5)	177.6±34.6 (5.3)	1-4,3-4 †, 2-4 #
TRG (mg/dL)	84.6±43.1 (6.6)	101.7±46.0 (7.0)	90.8±40.8 (6.2)	165.9±89.0 (13.4)	1-4, 2-4, 3-4 *
DDL-K (mg/dL)	83.1±28.7 (4.4)	89.5±27.6 (4.4)	86.3±24.4 (3.9)	99.9±27.4 (4.2)	1-4 #
YDL-K (mg/dL)	56.2±12.9 (2.0)	52.8±12.1 (1.9)	51.5±8.5 (1.4)	46.8±10.0 (1.7)	1-4 †

N=Normal, OB=Obez, MO=Morbid Obez, MetS=Metabolik Sendrom, VKİ=Vücut Kitle İndeksi, TKol= Total Kolesterol, TRG=Trigliserid, DDL-K=Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, YDL-K= Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

x= Ortalama, SS=Standart Sapma, SH=Standart Hata, NS=p>0.05, * p<0.001, # p<0.05, † p<0.01

Çalışma popülasyonunu oluşturan grupların lipid profili ile ilgili değerleri karşılaştırıldı. Metabolik sendromlu çocukların trigliserit ve total kolesterol düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Metabolik sendromlu çocuklarda normal VKİ'li çocuklarla kıyaslandığında DDL anlamlı düzeyde yüksek bulunurken (p<0.05), YDL anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.01). Normal VKİ'li, obez ve morbid obez çocukların lipid değerleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 17. Normal vücut kitle indeksine sahip, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuk gruplarına ilişkin yüksek duyarlıklı kardiyak Troponin T, multimerin-2, kromogranin A, trimetilamin N-oksit, çözünebilir tümör nekroz faktörü ilişkili zayıf apoptoz indükleyici ve kardiyak miyozin bağlayıcı protein düzeyleri

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Parametreler	(N-VKİ)	(OB)	(MO)	(MetS)	
	median	median	median	median	
<i>hs</i> cTnT (ng/L)	31.5	32.1	30.4	33.3	NS
Multimerin-2 (ng/mL)	2.36	2.12	2.14	2.30	NS
CgA (ng/L)	843	691	688	677	1-2, 1-3, 1-4 #
TMAO (ng/mL)	5.37	5.10	4.72	5.07	NS
sTWEAK (ng/L)	351	325	309	367	NS
cMyBP-C (ng/mL)	3.79	4.02	4.26	4.50	1-4, 2-4 #

N=Normal, OB=Obez, MO=Morbid Obez, MetS=Metabolik Sendrom, VKİ-Vücut Kitle İndeksi, *hs* cTnT=high-sensitive cardiac troponin T, CgA=chromogranin A, TMAO=trimehylamine N-oxide, sTWEAK=soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, cMyBP-C=cardiac myosin binding protein C

x= Ortalama, SS=Standart Sapma, SH=Standart Hata, NS= $p>0.05$, * $p<0.001$, # $p<0.05$, † $p<0.01$

Çalışmaya katılan toplam 177 çocuk değerlendirildiğinde VKİ ile multimerin-2 arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı ($r = -0.195$; $p < 0.01$). Aynı yönde bir ilişki bel çevresi ile aynı parametre arasında hesaplandı ($r = -0.219$; $p < 0.01$).

Morbid obez ve MetS'lu grupta DKB ile CgA arasında negatif yönde korelasyonlar gözlemlendi (MO grupta $r = -0.308$; $p < 0.05$ ve MetS'lu grupta $r = -0.346$; $p < 0.05$).

Obez grupta DKB ile cMyBP-C arasında pozitif yönde korelasyon bulundu ($r = 0.487$; $p < 0.001$).

Obez, MO ve MetS'lu gruplarda DKB ile ilgili bu korelasyonların hiçbirine N-VKİ'ne sahip çocukların yer aldığı grupta rastlanmadı.

Morbid obez grupta bazı lipid parametreleri ile cMyBP-C arasında ilişkiler gözlemlendi. cMyBP-C ile trigliserid arasında pozitif yönde ($r= 0.316$; $p<0.05$) ve cMyBP-C ile YDL-K arasında negatif yönde ($r= - 0.369$; $p<0.05$) korelasyonlar hesaplandı.

Çalışma popülasyonunu oluşturan gruplardaki güncel ve potansiyel kardiovasküler belirteçlere ilişkin değerler karşılaştırıldı. Normal VKİ'li çocukların serum CgA düzeyleri ortalama 843 ng/L olup; obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Metabolik sendromlu çocukların serum cMyBP-C düzeyleri ortalama 4.50 ng/mL olup, normal VKİ'li ve obez çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p<0.05$), morbid obez çocuklar ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Normal VKİ'li, obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocukların serum hs-cTnT, multimerin-2, TMAO ve sTWEAK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

TARTIŞMA

Obezite son yüzyılda çok hızlı bir artış göstermiş, özellikle çocuklarda görülme sıklığı belirgin şekilde artmıştır. Bunun sonucunda obeziteye bağlı komplikasyonlar da daha erken yaşlarda ve daha sık görülmeye başlanmıştır (206).

Obez bireylerde metabolik, kardiyovasküler, solunumsal, ortopedik ve onkolojik birçok hastalığın riski normal topluma göre yüksektir. Obezitenin dünyada ölümlerin en sık sebebi olan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olduğu ve ayrıca hipoventilasyon sendromlarına neden olarak da kardiyovasküler sistemi etkilediği bilinmektedir (99).

Çocukluk çağından itibaren obezite kardiyovasküler sistemin yapısını ve işlevini bozarak hayat boyu kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olmaktadır (207). Freedman ve arkadaşları 2008 yılında 1142 yetişkin katılımcının mevcut verilerini çocukluk çağı verileriyle karşılaştırdıkları çalışmada, yetişkinlerin mevcut VKİ değerlerinden bağımsız olarak çocukluk çağı VKİ değerlerinin kardiyovasküler hastalık riskiyle pozitif ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (208).

Obezitenin artan sıklığı ve belirti vermediğinde bile kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin çocukluk çağından itibaren başladığının anlaşılması ile birlikte çocukluk çağı obezitesinde kardiyovasküler sistem belirteçlerinin önemi artmıştır. Biz de çalışmamızda obez çocuklar ve sağlıklı kontrol grubunda obezitenin kardiyovasküler hastalıkların oluşum

mekanizmasında rol oynuyor olabilecek bazı yeni nesil kardiyovasküler risk belirteçlerini ve bu belirteçlerin birbirleriyle ilişkilerini değerlendirdik.

Hs-cTnT akut koroner sendrom başta olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın öngörüsü, tanısı ve prognoz belirlenmesinde kullanılan yeni nesil bir belirteçtir. McEvoy ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalığı olmayan 8571 bireyde yaptıkları kohort çalışmasında 6 yıl süren izlemlerde hs-cTnT düzeyleri kardiyovasküler hastalık riskiyle yakından ilişkili bulunmuştur (209).

Pokharel ve arkadaşları, yetişkinlerde troponin T düzeyinin, gelecek kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde özellikle evre 1'e kadar olan hipertansiyona göre daha değerli olabileceğini göstermiştir (210). Tehrani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da kardiyovasküler hastalık oluşumu açısından takip edilen 2219 yetişkin bireyde kan basıncı zamanla düştüğünde bile hs-cTnT'deki artışında artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (211).

Lew ve arkadaşlarının %56'sı kadın olan 3439 yetişkin bireyde yaptıkları kesitsel çalışmada hs-cTnT düzeylerini kadınlarda daha düşük olduğu raporlanmıştır (212). Lam ve arkadaşlarının 2021 yılında 0-19 yaş arası 484 sağlıklı çocukta yaptığı kohort çalışmasında sağlıklı çocuklardaki serum hs-cTnT düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada kız ve erkek cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmazken, 1-19 yaş aralığında hs-cTnT'nin referans değeri en düşük 3 ng/L (ölçülebilen en düşük değer), en yüksek 9 ng/L saptanmıştır (213). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda ortalama hs-cTnT değeri 31.5 ng/L saptanmıştır.

Zeng ve arkadaşları 2016 yılında Çin'de 9361 obez yetişkinde kardiyovasküler hastalık belirteçlerini değerlendirilmiştir. Katılımcıların VKİ'leri ile serum hs-cTnT düzeyi pozitif ilişkili bulunurken, en yüksek hs-cTnT düzeyleri metabolik sendromlu hastalarda saptanmıştır. Ancak metabolik sendromlu hastalarda hs-cTnT düzeyleri ile VKİ arasında ilişki bulunmamıştır. Bu da obez bireylerde metabolik bozulmanın kardiyovasküler hastalık riski açısından adipoziteden daha anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (214). McEvoy ve arkadaşlarının 2015 yılında yetişkin hastalarda yaptıkları kohort çalışmasında da benzer şekilde VKİ ile hs-cTnT düzeyleri yakından ilişkili bulunurken, VKİ 35 m²/kg'a ulaştığında bu ilişkinin daha az belirgin hale geldiği gösterilmiştir (209).

Pervanidou ve arkadaşları 2012 yılında 57 obez ve 25 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada her iki grupta da hs-cTnT değerlerinin normal aralıkta olduğu fakat obez çocukların

tümüne bakıldığında kontrol grubuna göre hs-cTnT değerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Metabolik sendromlu olan obez çocuklar ayıca değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre hs-cTnT değeri anlamlı derecede yüksek bulunurken, metabolik sendromu olmayan obez çocuklar ile kontrol grubunun hs-cTnT düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (122). Siervo ve arkadaşlarının, yaşları 5-17 arasında değişen 38'i obez 151 çocukla yaptıkları çalışmada ise VKİ ile hs-cTnT düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (215).

Milwidsky ve arkadaşlarının İsrail'de yaş ortalaması 48 olan 5994 yetişkin katılımcıyla yaptıkları kesitsel çalışmada hs-cTnT düzeyleri ve bel çevresi önemli düzeyde ilişkili bulunmuştur (216). Yine Milwidsky ve arkadaşları tarafından İsrail'deki 1641 sağlıklı yetişkin erkek katılımcıyla 2014 yılında yaptıkları çalışmada bel çevresi ve hs-cTnT düzeyleri önemli düzeyde ilişkili bulunmuştur (217). Lemos ve arkadaşlarının 2010 yılında 3546 yetişkin hastada yaptıkları kohort çalışmasında kan basıncının artmasıyla hs-cTnT düzeylerinde artış olduğu ve hipertansiyon hastalarında normal kan basıncına sahip bireylere göre hs-cTnT düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (218). Aşkın ve Yeşiltepe de 2017 yılında 100 prehipertansif hastada yaptıkları çalışmada hs-cTnT düzeylerinin prehipertansiyonla önemli düzeyde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (219).

Zheng ve arkadaşlarının normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz regülasyonu ya da tip 2 diyabetes mellitusu olan 1365 yetişkin bireyde yaptıkları çalışmada hc-cTnT düzeyi T2DM tanılı hastalarda anlamlı şekilde yüksek saptanırken, bozulmuş glukoz regülasyonu olan grupta normal glukoz toleransı olan gruba göre anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmada açlık kan şekeri düzeyi, hs-cTnT düzeyi ile bağımsız ilişkili bulunmuştur (220). Rubin ve arkadaşlarının 9661 yetişkin bireyde yaptıkları kohort çalışmasında da kronik hipergliseminin hs-cTnT düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (221).

Lazo ve arkadaşlarının 2014 yılında bilinen kardiyak hastalığı ya da yüksek düzey alkol kullanımı olmayan 8668 yetişkin ile yaptıkları kesitsel çalışmada karaciğer fonksiyon enzimleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ile hs-cTnT düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada AST ve ALT düzeyleri normal aralıktayken bile saptanabilen hs-cTnT düzeyleri ($> 3\text{ng/L}$) ve yüksek hs-cTnT ($\geq 14\text{ng/L}$) ile önemli düzeyde ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (222).

Japonya'da Hitsumoto ve Shirai tarafından yürütülen çalışmada 258 metabolik sendromlu ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yetişkinde hs-cTnT düzeyleri

değerlendirilmiştir. Çalışmada hs-cTnT düzeyi ile DDL, YDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (223). Benzer şekilde, Rubin ve arkadaşlarının 9593 yetişkin katılımcıyla yaptıkları çalışmada da serum total kolesterol, YDL ve DDL düzeyleri ile hs-cTnT düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (224).

Vestergaard ve arkadaşlarının akut koroner sendromu olmayan yetişkinlerle yaptıkları çalışmada hs-cTnT düzeyi yüksek olanlarda hemoglobin düzeyinin daha düşük olduğunu saptamışlardır (225). Sharain ve arkadaşları da 830 yetişkin hastayla yaptıkları çalışmada benzer şekilde hs-cTnT düzeyi yüksek olanlarda hemoglobin düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır (226).

Michos ve arkadaşları büyük ölçekli bir prospektif bir çalışmada serum D vitamini düzeyleri ile subklinik miyokard hasarı belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmada katılımcıların bazal D vitamini düzeyi ile hs-cTnT düzeyleri arasında ilişki saptanmazken, 6 yıl sonra kontrolde daha önce D vitamini düzeyi yüksek saptanan hastaların hs-cTnT düzeylerinde diğerlerine göre daha az yükselme olduğunu göstermişlerdir (227).

Kim ve arkadaşları göğüs ağrısıyla acil servise başvuran ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan 250 yetişkin hastada tiroid fonksiyon testleri ile hs-cTnT düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada serbest T3 düzeyi ile hs-cTnT düzeyini anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulurken, serbest T4 ve TSH düzeyleri ile hs-cTnT düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (228).

Cohen ve arkadaşları 2019 yılında İsrail’de yaş ortalaması 48 olan ve ailesinde kalp hastalığı öyküsü olan 3821 sağlıklı bireyin yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) ve hs-cTnT düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hs-CRP düzeyleri hs-cTnT düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur (229). Xu ve arkadaşlarının Çin’de 1365 yetişkin katılımcıyla yaptıkları kesitsel çalışmada da hs-CRP ve hs-cTnT düzeyleri anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (230). Hs-CRP düzeyleri kardiyovasküler risk belirlenmesinde önem kazanmış bir belirteçtir (231). Hs-CRP düzeyleri CRP düzeylerine göre yüksek saptanmakla birlikte birçok klinik alanda her iki parametrenin düşük değerlerdeyken bile paralellik gösterdiği görülmüştür (232,233). Monneret ve arkadaşlarının 2018 yılında yaş ortalaması 64 olan 744 hastada yaptıkları çalışmada hs-cTnT düzeylerinin hs-CRP düzeyiyle ilişkisinin CRP düzeyiyle ilişkisiyle paralel olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada CRP düzeylerinin kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için hs-CRP yerine kullanabileceği belirtilmiştir (234). Willeit ve

arkadaşlarının ortalama yaşı 75 olan ve daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayıp kardiyovasküler hastalık riski taşıyan 4402 katılımcının verilerini analiz ettikleri çalışma da bu çıkarımı desteklemiştir. Analizde hs-cTnT düzeylerinin CRP düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğu bulunurken; yaş, erkek cinsiyet, VKİ, kan basıncı, T2DM öyküsü ve hipertansiyon öyküsü ile de korelasyon göstermiştir (124).

Lazzarino ve arkadaşları ortalama yaşları 63 olan 543 sağlıklı yetişkinin mental strese yanıt olarak salgılanan tükürük kortizol düzeyleri ile hs-cTnT düzeyleri arasında pozitif ilişki saptamışlardır (235).

Bizim çalışmamızda çocuklarda VKİ değerleri ve metabolik sendrom varlığı ile serum hs-cTnT düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

cMyBP-C, kalp kasına özgü bir sarkomer proteinidir. Fosforillenmesiyle kalp kasılması ve gevşemesinde düzenleyici rol alır. Bu proteini kodlayan gendeki defektler genetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisinde önemli yer tutmakta ve bu konuda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte cMyBP-C'nin son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda belirteç değeri giderek artmıştır (132).

Govindan ve arkadaşlarının miyokart enfarktüsü tanısı alan hastalar, sağlıklı kontroller ve fareler ile yaptıkları çalışmada, miyokart enfarktüsünde cMyBP-C'nin defosforile olarak kanda düzeyinin hızla arttığını ve miyokart enfarktüsünün daha hızlı tanı almasında önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (134). Baker ve arkadaşları da benzer şekilde miyokart enfarktüsünde cMyBP-C'nin troponinlere göre daha hızlı yükselip düştüğünü göstermişler ve cMyBP'nin troponinlere göre miyokart enfarktüsünün erken tanısında daha yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (236). Schulte ve arkadaşları da 2019 yılında yaptıkları çalışmada miyokart hasarında cMyBP düzeyinin erken yükselmesi, hızlı azalması ve hs-cTnT'ye göre tespit edilmesinin daha kolay olması nedeniyle miyokart hasarı tespitinde cMyBP-C'nin önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (237).

Tong ve arkadaşlarının kalp yetmezliği ya da kardiyomiyopatisi olmayan 158 yetişkini prospektif olarak takip ettikleri çalışmada, bazal cMyBP düzeylerinin gelecekteki kardiyovasküler olay riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür (130).

Kozhuharov ve arkadaşlarının acil servise dispne ile başvuran 1083 hastada yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği tanısı alanlarda cMyBP-C düzeyinin daha yüksek olduğu ve cMyBP düzeyinin kalp yetmezliğinin prognozu hakkında bilgi verdiği gösterilmiştir (238).

Staszewsky ve arkadaşlarının atriyal fibrilasyon öyküsü olan 382 hastada yaptıkları çalışmada cMyBP-C düzeyinin atriyal fibrilasyon durumunda yükseldiği ve gelecek atriyal fibrilasyon riskini gösterdiği bulunmuştur (239).

El Amrousy ve arkadaşları 2017 yılında kalp yetmezliği olan 50 çocuk ve sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları prospektif çalışmada bazal cMyBP-C düzeylerinin kalp yetmezliği olan grupta daha yüksek olduğunu, kalp yetmezliğinin şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğunu ve kalp yetmezliğinde yüksek prognostik değerinin olduğunu göstermişlerdir (135). Khatab ve arkadaşları Mısır'da 35 kalp yetmezliği olan ve 30 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada benzer şekilde kalp yetmezliği varlığında cMyBP-C düzeylerinin yüksek olduğu ve hastalık şiddetiyle ilişki gösterdiği görülmüştür (240).

Essop ve arkadaşları leptin reseptörü olmayan obez/T2DM'li farelerle yaptıkları deneysel çalışmada farelerin kalplerinde cMyBP-C dahil miyokart kasılmasında rol alan proteinlerin miktarının azaldığını ve bunun obezitede kardiyovasküler hastalık oluşumunun patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceğini göstermişlerdir (241).

Korte ve arkadaşları diyabetik dislipidemik domuzlarda yaptıkları çalışmada domuzların kalplerinde cMyBP-C fosforilasyonunda değişiklikler saptandığını ve bunu diyabetik kardiyomyopatinin oluşumunda önemli bir mekanizma olabileceğini göstermişlerdir (242).

Bizim çalışmamızda metabolik sendromlu çocukların serum cMyBP-C düzeyleri normal VKİ'li ve obez çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Morbid obez çocuklarla metabolik sendromlu çocuklar arasında ise anlamlı düzeyde fark saptanmadı. cMyBP-C metabolik sendrom kriterlerinden olan diyastolik kan basıncı yüksekliği, trigliserit yüksekliği ve YDL düşüklüğü ile de ilişkili bulundu.

Morbid obez grubu ile metabolik sendrom grubu arasında anlamlı fark bulunmaması, bazı morbid obez çocuklarda metabolik sendrom kriterleri karşılanmadığında bile kardiyovasküler patolojinin başlamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Metabolik sendromda cMyBP-C düzeylerinin yüksek bulunması, obezitenin kardiyovasküler sistem üzerine

etkilerinin incelenmesi ve erken farkedilmesinde cMyBP-C'nin değerli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

TMAO diyetle alınan kolin, betain ve karnitinin bağırsak mikrobiyotasında metabolize edilmesiyle oluşan bir moleküldür. Koeth ve arkadaşları 2013 yılında insanlar ve fareler üzerinde yaptıkları deneylerde TMAO'nun kortizol ve sterol metabolizmasını etkileyerek ateroskleroza artırıcı etki yaptığı göstermişlerdir (243). Benzer şekilde, Tang ve arkadaşları 2013 yılında 4007 sağlıklı katılımcıyla yaptıkları deneysel çalışmada serum TMAO düzeylerinin önemli kardiyovasküler olay riskini artırdığı görülmüştür (244). Yu ve arkadaşları 2019 yılında Çin'de geniş ölçekli kohorttan seçilmiş 275 kardiyovasküler hastalığı olan hasta ve 275 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, idrar TMAO düzeylerinin koroner arter hastalığı insidansı ile pozitif ilişkili olduğunu saptamışlardır (245).

Andraos ve arkadaşlarının Avustralya'da yaptıkları çalışmada ortalama yaşları 11 olan 1166 çocuk ve ortalama yaşları 44 olan 1324 ebeveyn ile yaptıkları çalışmada TMAO düzeylerinin yetişkinlerde ve çocuklarda erkek cinsiyette daha yüksek olduğu bulunmuştur (246). Barrea ve arkadaşları da 114 sağlıklı yetişkinde yaptıkları çalışmada kanda TMAO düzeylerinin erkeklerde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Çalışmada erkeklerin diyetinde akdeniz diyetine daha az uyduğu görüldüğünden, TMAO düzeylerinde bu farkın cinsiyetler arası beslenme şekli farkından kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmüştür (247). Barrea ve arkadaşlarının 2021 yılında 247 yetişkinde yaptıkları başka bir çalışmada da benzer şekilde TMAO düzeylerinin erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (248). Yu ve arkadaşlarının Çin'de 550 yetişkin hastayla yaptıkları çalışmada ise idrar TMAO düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olduğu raporlanmıştır (245).

Gu ve arkadaşları bilinen hastalığı olmayan 55 çocukta idrar TMAO düzeylerini araştırmıştır. Çalışmada 0-1 yaş, 2-4 yaş ve 5-12 yaş gruplarındaki çocuklarda yaş arttıkça TMAO düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (249). Gruppen ve arkadaşları 2017 yılında geniş ölçekli bir kohort çalışmasına katılan ortalama yaş 54 olan 5469 yetişkin bireyin idrar TMAO düzeylerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada ise yetişkin bireylerde TMAO düzeyinin yaş ile birlikte arttığı gösterilmiştir (250).

Dehghan ve arkadaşları 2020 yılında 17628 yetişkin katılımcıyı içeren 12 çalışmanın meta-analizini yapmışlardır. Çalışmada sağlıklı yetişkin bireylerin serum TMAO düzeyleri

arttikça VKİ'lerinin ve dolayısıyla obezite riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (251). Gruppen ve arkadaşlarının çalışmasında da yetişkin bireylerde idrar TMAO düzeylerinin VKİ ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (250). Barrea ve arkadaşları 2018 yılında yaşları 21-56 arasında değişen 137 yetişkinle yaptıkları çalışmada TMAO düzeyinin VKİ ya da bel çevresi arttikça arttığını ve en yüksek TMAO düzeyinin 3. derece obezlerde görüldüğünü raporlamışlardır. Ayrıca TMAO düzeyini metabolik sendrom varlığında anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (150). Barrea ve arkadaşları 2021 yılında 20-68 yaş aralığındaki 247 katılımcıyla yaptıkları çalışmada VKİ ve bel çevresi ile TMAO düzeylerinin pozitif ilişkili olduğunu saptamışlardır (248). Yu ve arkadaşlarının Çin'de yetişkin hastalarla yaptıkları çalışmada idrar TMAO düzeylerinin santral obezite ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (245). Andraos ve arkadaşlarının 1166 çocukta yaptıkları çalışmada ise çocuklarda serum TMAO düzeyleri metabolik sendrom varlığıyla ilişkili bulunmamıştır (246).

Barrea ve arkadaşları yetişkin bireylerde yaptıkları çalışmada TMAO düzeyinin sistolik ve diyastolik kan basıncıyla pozitif ilişkili olduğu raporlanmıştır (247). Yu ve arkadaşlarının yetişkin bireylerde yaptıkları çalışmada idrar TMAO düzeyleri hipertansiyon varlığı ya da antihipertansif ilaç kullanımıyla negatif ilişkili bulunmuştur (245). Andraos ve arkadaşlarının Avustralya'da kardiyovasküler özellikleri ve enflamatuvar belirteçleri TMAO düzeyleri ile karşılaştırdıkları çalışmada ise çocuklarda serum TMAO düzeyleri kan basıncıyla ilişkili bulunmamıştır (246).

TMAO düzeyleri ile hs-cTnT düzeylerini karşılaştıran çalışmalar bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmıştır. Senthong ve arkadaşları 2016 yılında (252) stabil koroner arter hastalığı olan yetişkinde, Li ve arkadaşları (253) ise akut koroner sendrom ile acil servise başvuran hastalarda hs-cTnT düzeyleriyle TMAO düzeyleri pozitif ilişkili bulmuşlardır. TMAO'nun enflamatuvar süreçlere etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, TMAO düzeyi ve CRP düzeyi arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kühn ve arkadaşlarının 2016 yılında 100 yetişkinde yaptıkları çalışmada TMAO düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (254). Farhangi ve Vajdi tarafından yapılan kardiyovasküler hastalığı olanların da dahil edildiği meta-analizde TMAO düzeyi yüksek olan bireylerde TMAO düzeyi düşük olan bireylere göre CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (255). Andraos ve arkadaşlarının Avustralya'da yaptıkları çalışmada ise çocuklarda serum TMAO düzeyleri hs-CRP düzeyleriyle ilişkili bulunmamıştır (246).

Gruppen ve arkadaşlarının yetişkin bireylerin idrar TMAO düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada TMAO düzeyinin YDL ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (250). Barrea ve arkadaşları yetişkinlerde yaptıkları çalışmada TMAO düzeyinin YDL düşüklüğü ve trigliserit yüksekliğiyle pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (150). Yu ve arkadaşlarının çalışmasında da dislipidemi öyküsü olanların idrar TMAO düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (245).

Barrea ve arkadaşlarının çalışmasında TMAO düzeyleri yetişkinlerde açlık glukoz düzeyiyle pozitif ilişkili bulunmuştur (150). Heianza ve arkadaşlarının 504 fazla kilolu ve obez yetişkinde TMAO düzeylerini inceledikleri çalışmada, TMAO seviyeleri ile açlık glukoz düzeyi, HOMA-IR veya açlık insülin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (256).

Barrea ve arkadaşlarının yetişkin bireylerde yaptıkları çalışmada TMAO düzeyleri alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığını öngören yağlı karaciğer indeksiyle pozitif ilişkili bulunmuştur (150). Flores-Guerrero ve arkadaşları 5292 yetişkin bireyde yağlı karaciğer indeksi ile plazma TMAO seviyeleri arasında pozitif ilişki saptamıştır (257).

Barrea ve arkadaşları D vitamini eksikliği (<20 ng/mL), yetersizliği (21-29 ng/dL) olan ve yeterli D vitamini (>30 ng/mL) düzeyine sahip 104 yetişkinde TMAO düzeylerini karşılaştırmışlardır. D vitamini eksikliği olanların en yüksek TMAO düzeylerine sahip olduğunu saptamışlardır. D vitamini ve TMAO düzeyleri arasındaki bu ilişkinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına göre düzenlendiğinde önemsiz düzeye indiği görülmüştür (258).

Bizim çalışmamızda çocuklarda VKİ değerleri ve metabolik sendrom varlığı ile serum TMAO düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

Tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici (TWEAK), TNF- α ailesinin üyesi, zayıf apoptoz aktivitesi olan büyüme düzenleyici bir proteindir. Vücutta membran ilişkili ve çözünebilen (sTWEAK) olmak üzere iki formda bulunur (161).

2007 yılında Blanco-Colio ve arkadaşları ilk defa sTWEAK'in klinik ve subklinik aterosklerozda belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmada karotis plak örneklerinden sTWEAK salınımının daha az olduğunu, karotis stenozu olan bireylerde dolaşımdaki sTWEAK düzeyinin daha düşük olduğunu ve sTWEAK düzeylerinin karotis intima-media kalınlığıyla negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (154).

Jelić-Ivanović ve arkadaşları 2009 yılında koroner arter hastalığı olan 76 hasta ve 82 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, Blanco-Colio ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde sTWEAK düzeylerinin koroner arter hastalığı olan bireylerde diğer parametrelerden bağımsız olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır (155).

Fernández-Laso ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olmayan 448 yetişkinde yaptıkları çalışmada sTWEAK düzeyinin bağımsız olarak ve önemli düzeyde karotiste aterosklerotik plak varlığıyla ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca sTWEAK düzeyi karotisteki aterosklerotik plak sayısı ile ters ilişkiliyken, femoral plak varlığıyla ilişki göstermemiştir. Bu çalışma da sTWEAK'ın subklinik aterosklerozdaki belirteç değerini desteklemektedir (259).

sTWEAK düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere bir çok hastalıkla ilişkisini araştıran çalışmalar gün geçtikçe artsa da, çocuklarda sTWEAK düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Maymó-Masip ve arkadaşlarının 23 şiddetli obez ve 35 sağlık kontrol hastasıyla yaptıkları çalışmada her iki grupta da cinsiyete göre sTWEAK düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür (260). Díaz-López ve arkadaşlarının toplam 459 bireyle yaptıkları çalışmada sTWEAK düzeyinin cinsiyete göre değişmediği bulunmuştur (168).

İnsanlarda sTWEAK düzeyini inceleyen ilk çalışma olan Blanco-Colio ve arkadaşlarının çalışmasında 30 karotis aterosklerozlu ve 106 asemptomatik hastada sTWEAK düzeyleri ile VKİ arasında ilişki bulunmamıştır (154). Díaz-López ve arkadaşlarının yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan yaşlı hastalarda metabolik sendromlu olanların diğerlerine göre daha düşük sTWEAK düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu hastalarda abdominal obezite varlığının metabolik sendromdan bağımsız olarak sTWEAK düzeyi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (165). Maymó-Masip ve arkadaşlarının 23 şiddetli obez ve 35 sağlık kontrol hastasıyla yaptıkları çalışmada obez bireylerin sTWEAK düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (260).

Blanco-Colio ve arkadaşları çalışmalarında sTWEAK düzeylerinin açlık kan şekeriyle negatif ilişkili olduğu göstermişlerdir (154). Díaz-López ve arkadaşlarının 153 yeni tanılı T2DM hastası ve 5 yıllık takipte T2DM gelişmeyen 306 bireyde yaptıkları çalışmada sTWEAK düzeyi açlık kan glukozu ile ters ilişkili bulunmuştur (168). Maymó-Masip ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada sTWEAK düzeylerinin HOMA-IR ve glukoz ile ters ilişki gösterdiği bulunmuştur (260).

Díaz-López ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan yaşlı bireylerde yaptıkları çalışmada hipertrigliseritemi varlığının da metabolik sendromdan bağımsız olarak düşük sTWEAK düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (165). Maymó-Masip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sTWEAK düzeylerinin total kolesterol ve trigliserit düzeyiyle ters ilişki gösterirken, YDL ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır (260). Blanco-Colio ve arkadaşları ise çalışmalarında sTWEAK düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (154).

Karadurmuş ve arkadaşlarının ortalama yaşları 22 olan tedavi almayan 51 primer hipertansiyon hastası ve 37 kontrol hastasında yaptıkları çalışmada hipertansiyonu olanları sTWEAK düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (261). Blanco-Colio ve arkadaşları ise sTWEAK düzeyleri ve kan basıncı arasında bir ilişki olmadığını raporlamışlardır (154). Díaz-López ve arkadaşlarının T2DM tanılı 153 kişi ve T2DM'i olmayan 306 kişide yaptıkları çalışmada da benzer şekilde kan basıncı ile sTWEAK düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (168). Blanco-Colio ve arkadaşları çalışmalarında sTWEAK düzeyleri ile kolesterol, CRP düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (154).

Bizim çalışmamızda çocuklarda VKİ değerleri ve metabolik sendrom varlığı ile serum sTWEAK düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

CgA, adrenal medulla başta olmak üzere nöroendokrin sistemde üretilen ve protein sentezinde düzenleyici rolü olan bir proteindir. Pieroni ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları deneysel çalışmada ilk defa, nöroendokrin tümör belirteci olarak klinikte yaygın olarak kullanılan CgA'nın miyokard hücrelerinde de üretildiğini ve kalp fonksiyonunun nöroendokrin düzenlenmesinde rol oynadığını keşfetmişlerdir (194). Daha sonra yapılan çalışmalarla CgA'nın kardiyovasküler hastalıklar için belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Jansson ve arkadaşları, ortalama yaşları 67 olan 1268 hastayı akut koroner sendrom sonrası yaklaşık 7 yıl takip ettikleri çalışmanın sonucunda, hastaların bazal CgA düzeylerinin uzun dönem mortalite ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışını öngören bağımsız bir belirteç olduğunu saptamışlardır (262). Omland ve arkadaşları miyokard enfarktüsü sonrasında 10 yıl takip ettikleri 119 hastada yaptıkları çalışmada miyokard enfarktüsünden sonra bakılan CgA düzeylerinin uzun dönem mortaliteyle yakından ilişkili olduğunu bulmuşlardır (263). Estensen

ve arkadaşları miyokart enfarktüsü geçiren 236 hastayı prospektif olarak inceledikleri çalışmada CgA düzeyinin hastaların kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm risklerini öngören bağımsız ve güçlü bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (200).

Ceconi ve arkadaşları kronik kalp yetmezliği olan 160 yetişkin ve 103 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada CgA düzeylerinin kronik kalp yetmezliği olanlarda daha yüksek olduğunu ve kalp yetmezliğinin şiddeti ve mortalitesiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir (264). Cheng ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada kronik kalp yetmezliği olan 58 çocuk ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuğu incelemiştir. Hafif kalp yetmezliği olanların CgA düzeyleri kontrol hastalarına göre değişiklik göstermezken, ileri düzey kalp yetmezliği olanlarda CgA kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (265).

Hsiao ve arkadaşları yaş ortalaması 7 olan 23 sağlıklı çocukta CgA düzeyini ortalama 28 ± 2 ng/mL olarak bulmuşlardır. Ayrıca çocuklarda yaşa göre CgA düzeylerinde fark saptanmamıştır (266). Pedersen ve Nybo, 2014 yılında 120 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada CgA düzeylerinin cinsiyete göre değişmediğini göstermişlerdir (267). Braga ve arkadaşlarının 22 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada ise kadınlarda CgA düzeyinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur (268).

Mahapatra ve arkadaşları CgA nakavt farelerde sistolik ve diyastolik kan basınçlarının normal farelere göre yüksek olduğunu bulmuştur (269). Chen ve arkadaşlarının yaptığı DNA çalışmalarında CgA kodlayan gendeki varyasyonların vücutta otonomik aktivitenin ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (270). Takiyyuddin ve arkadaşlarının 34 normotansif ve 55 esansiyel hipertansiyonu olan hastada yaptıkları çalışmada hipertansif hastalarda CgA düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (271). O'Connor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yine esansiyel hipertansiyon ve sekonder hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre CgA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (198). Estensen ve arkadaşlarının 217 bireyi miyokart enfarktüsü sonrası inceledikleri çalışmada ise hipertansiyon varlığının CgA düzeyleriyle ilişkisi olmadığı saptanmıştır (200). Jansson ve arkadaşları da benzer şekilde akut koroner sendrom sonrası CgA düzeylerinin hipertansiyon ile ilişki göstermediğini saptamışlardır (262).

Rao ve arkadaşlarının ikizlerde yaptıkları çalışmada CgA kodlayan gendeki varyasyonların VKİ ve CRP düzeyi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (272). Jansson ve

arkadaşlarının akut koroner sendrom sonrası CgA düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, CgA düzeylerinin yaş ve T2DM öyküsü ile doğru orantılı olarak arttığı, VKİ ile ters orantılı olduğu, ancak hiperkolesterolemi ile ilişki göstermediği saptanmıştır (262). Estensen ve arkadaşlarının 217 bireyi miyokart enfarktüsü sonrası inceledikleri çalışmada CgA düzeyleri ortalamanın üzerinde olanların, ortalamanın altında olanlara göre daha düşük VKİ'ye ve daha düşük hs-CRP düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca diyabet öyküsü varlığının CgA düzeyleriyle ilişkisi olmadığı saptanmıştır (200). Kogawa ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada T2DM tanılı yetişkin hastalarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında serum CgA düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (273). Wu ve arkadaşları 111 alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan ve 120 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada yağlı karaciğer hastalığının CgA düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca CgA düzeyleri hs-CRP, açlık glukozu ve HOMA-IR ile de korelasyon göstermiştir (274).

Bizim çalışmamızda normal VKİ'ye sahip çocukların serum CgA düzeyleri obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca serum CgA düzeyleri morbid obez ve metabolik sendromlu çocukların diyastolik kan basıncı değerleriyle ters ilişki gösterdi. Bu durum Estensen ve Jansson'ın miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarla uyumsuz olsa da CgA'nın kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve insülin direnci gibi obeziteyle ilişkili durumlarda sıklıkla yüksek bulunduğu düşünüldüğünde çalışmamızda önemli bir sonuca ulaşılmıştır. Bu durum çocuklarda CgA'nın yetişkinlerdekinden farklı mekanizmalarda rol oynuyor olabileceğini ve çocukluk çağı obezitesinde değerli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Multimerin-2 anjiyogenezin düzenlenmesi ve vasküler stabilitenin korunmasında görev alan EMILIN ailesi üyesi bir ekstraselüler matriks proteindir (201).

Yin ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada multimerin-2 düzeyinin miyokart enfarktüsünde anlamlı düzeyde yükseldiği ve diğer belirteçlerle birlikte kullanıldığında miyokart enfarktüsü riskinin belirlenmesinde öngörü düzeyini artırdığını bildirmişlerdir (205).

Lorenzon ve arkadaşları multimerin-2'nin tümör dokusunun vaskülarizasyonunu bozduğunu göstermişler ve bunun tümör büyümesini engelleyici etkisi olduğunu düşünmüşlerdir (275). Bu çalışmayı destekleyici şekilde, Andreuzzi ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada normal mide mukozasındaki vasküler yapılar multimerin-2'yi yüksek miktarda eksprese ederken, mide kanseri doku örneklerinde multimerin-2 ekspresyonu

olmadığı görülmüştür (202). Shield-Artin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise multimerin-2'nin over kanserinde belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (276).

Bizotto, gerçekleştirdiği fare deneylerinde multimerin-2 nakavt farelerin hipertansif olduğunu ve multimerin-2'nin TGF- β 1 sinyal yolağı üzerinde kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir (204).

Çalışmamızda çocuklarda obezite ve metabolik sendrom varlığı ile serum multimerin-2 düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Ancak serum multimerin-2 düzeyleri ile VKİ ve bel çevresi arasında negatif ilişki olduğu saptandı.



SONUÇLAR

1. Çalışmamızda VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, baş çevresi ve boyun çevresinin obezite düzeyi ilerledikçe arttığı görüldü.
2. Obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocukların sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
3. Metabolik sendromlu çocukların, morbid obez, obez ve kontrol grubundaki çocuklara göre insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu.
4. Metabolik sendromlu çocukların total kolesterol, trigliserit, DDL, YDL düzeyleri kontrol grubununkilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Trigliserit ve total kolesterol düzeyleri ise hem obez hem de morbid obez grubuna göre yüksek bulundu.
5. Metabolik sendromlu çocukların cMyBP-c düzeyleri kontrol grubu ve obez hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Obez çocuklarda cMyBP-c düzeyleri diyastolik kan basıncı ile pozitif ilişkili bulundu. Ayrıca morbid obez grubunda cMyBP-c düzeyi trigliserit düzeyi ile pozitif, YDL düzeyi ile ise negatif ilişkili bulundu.
6. CgA düzeyleri obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca metabolik sendromlu ve morbid obez çocuklarda diyastolik kan basıncı ile CgA arasında negatif ilişki saptandı.
7. Çalışmaya katılan tüm çocuklarda multimerin-2 düzeyi ile VKİ ve bel çevresi arasında negatif ilişki saptandı.

ÖZET

Vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanabilen obezite küresel bir sağlık sorunudur. Gıdaya erişimin kolaylaşması ve fiziksel aktivitenin azalması gibi etkenler sebebiyle obezite ve komplikasyonlarının insidansı artmaya devam etmektedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar obeziteye bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Obezitenin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin klinik bulgu vermeden çocukluktan itibaren başladığının gösterilmesiyle, çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili kardiyovasküler değişikliklerin mekanizmasının aydınlatılması daha da önem kazanmıştır. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalıkların obeziteyle ilişkili patolojik süreçlerine dahil olabileceği düşünülen bazı biyokimyasal parametreleri araştırmayı amaçladık. 177 çocuk çalışmaya dahil edildi ve vücut kitle indeksi persentilleri ve metabolik sendrom kriterlerine göre 4 gruba ayrıldılar: normal vücut kitle indeksli çocuklar, obez çocuklar, morbid obez çocuklar ve metabolik sendromlu çocuklar. Çocukların serum örneklerinden yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, kardiyak miyozin bağlayıcı protein C, trimetilamin N oksit, çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, kromogranin A, multimerin-2 düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreler bakıldı. Çocukların antropometrik ölçümleri ve klinik bulguları kaydedildi. Normal vücut kitle indeksi olan çocuklar obez, morbid obez ve metabolik sendromlu çocuklara göre anlamlı düzeyde daha yüksek kromogranin A düzeyine sahipti ($p<0.05$). Metabolik sendromlu çocukların kardiyak miyozin bağlayıcı protein C düzeyleri normal vücut kitle indeksli ve obez çocuklara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$). Grupların yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, trimetilamin N oksit, çözünebilir tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, multimerin-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Bu sonuçlar kardiyak miyozin bağlayıcı protein C ve kromogranin A moleküllerinin obeziteyle ilişkili kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol aldığı düşüncesini güçlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, obezite, kardiyovasküler hastalık, belirteç.

SUMMARY

Obesity, which can be defined as excessive fat accumulation in the body, is a global health problem. Prevalence of the obesity and its complications continue to increase because of the factors like easy access to high-energy food and decreased physical activity. Cardiovascular diseases such as hypertension, coronary artery diseases, arrhythmias constitute a significant part of obesity related morbidity and mortality. Since the effects of obesity on cardiovascular system has been shown to start in the childhood without clinical findings, elucidating the mechanisms of cardiovascular changes associated with childhood obesity became more important. In this study, we aimed to investigate some biochemical parameters which may be involved in the obesity related pathologic processes of cardiovascular diseases. 177 children were included in the study, and they were divided into 4 groups according to their body mass index percentiles and presence of the metabolic syndrome: children with normal body mass index, obese children, morbid obese children, and children with metabolic syndrome. High-sensitivity cardiac troponin T, cardiac myosin binding protein C, trimethylamine N-oxide, soluble tumor necrosis factor-like weak inducer, chromogranin A, multimerin-2 levels and other were measured from serum samples of the children. Anthropometric measurements and clinical findings of the children were recorded. Children with normal body mass index had significantly higher chromogranin A levels than children that were obese, morbid obese and children with metabolic syndrome ($p < 0.05$). Cardiac myosin binding protein C levels of children with metabolic syndrome were significantly higher than of children with normal body mass index and obese children ($p < 0.05$). There was no significant difference in high sensitivity cardiac troponin T, soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, trimethylamine N-oxide and multimerin-2 between the groups ($p > 0.05$). These results suggested that cardiac myosin binding protein C and chromogranin A molecules may involve in the pathogenesis of obesity related cardiovascular diseases.

Key Words: Child, obesity, cardiovascular disease, biomarker.

KAYNAKLAR

1. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991 Mar;65(2):105-14. doi: 10.1079/bjn19910073. PMID: 2043597.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, s.9. PMID: 11234459
3. Dinsdale H, Ridler C, Ells L J. A simple guide to classifying body mass index in children. Oxford: National Obesity Observatory, 2011.
4. Caroli M, Wijnhoven TMA, Branca F. Methodological considerations for childhood surveillance systems: the case of obesity. *J Public Health* 2007; 15: 147–153.
5. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E. World Population Growth. *Our World in Data* (online). 2013. <https://ourworldindata.org/world-population-growth>.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.
7. T. C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara: T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2014. (T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931).
8. Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR), 2013. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 921, Ankara, 2014.

9. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012 Oct;37(5):730-2. doi: 10.1007/s00261-012-9862-x. PMID: 22426851.
10. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Apr;196(4):322.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.027. PMID: 17403405; PMCID: PMC1899090.)
11. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Oct;62(10):1789-1801. doi: 10.1007/s00125-019-4951-9. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31451874; PMCID: PMC6731191.
12. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1. PMID: 28179267; PMCID: PMC6888512.
13. Zhao Y, Wang SF, Mu M, Sheng J. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2012 Dec;171(12):1737-46. doi: 10.1007/s00431-012-1701-0. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22383072.
14. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes Facts*. 2019;12(2):226-243. doi: 10.1159/000500425. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31030194; PMCID: PMC6547266.
15. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, Oken E, Haines J, Kleinman K et al. Crossing growth percentiles in infancy and risk of obesity in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Nov;165(11):993-8. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.167. PMID: 22065180.
16. Gill D, Brewer CF, Del Greco M F, Sivakumaran P, Bowden J, Sheehan NA et al. Age at menarche and adult body mass index: a Mendelian randomization study. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Sep;42(9):1574-1581. doi: 10.1038/s41366-018-0048-7. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29549348.
17. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *JAMA*. 1994 Jun 8;271(22):1747-51. PMID: 8196117.
18. Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Prim Care*. 2003 Jun;30(2):317-25. doi: 10.1016/s0095-4543(03)00012-5. PMID: 14567150.
19. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):941-8. doi: 10.1093/ajcn/82.5.941. PMID: 16280423.
20. Westerterp KR. Exercise, energy balance and body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Sep;72(9):1246-1250. doi: 10.1038/s41430-018-0180-4. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30185845; PMCID: PMC6125254.

21. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd edition. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
22. Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, von Scholten BJ. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep.* 2016 Dec;5(4):449-455. doi: 10.1007/s13679-016-0233-8. PMID: 27696237.
23. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019 May 29;365:11451. doi: 10.1136/bmj.11451. PMID: 31142457; PMCID: PMC6538975.
24. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1453-6. doi: 10.3945/ajcn.2009.28595. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828708.
25. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2392-404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296. PMID: 21696306; PMCID: PMC3151731.
26. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012 Oct 11;367(15):1387-96. doi: 10.1056/NEJMoa1203039. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998338; PMCID: PMC3518794.
27. McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, Huggins GS, Raynor HA, Delahanty LM et al; Genetic Subgroup of Look AHEAD; Look AHEAD Research Group. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun;95(6):1477-86. doi: 10.3945/ajcn.111.026955. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22513296; PMCID: PMC3349457.
28. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J Nutr.* 2012 May;142(5):824-31. doi: 10.3945/jn.111.153460. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22457394.
29. Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Järvelin MR, Laitinen J. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;23(10):1002-9. doi: 10.1016/j.numecd.2012.07.006. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22901841.
30. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1411(1):96-105. doi: 10.1111/nyas.13467. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29044551; PMCID: PMC5788730.
31. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang UE et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Sep;80:457-475. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.013. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669754.

32. Lean ME, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int J Obes (Lond)*. 2016 Apr;40(4):622-32. doi: 10.1038/ijo.2015.220. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26499438; PMCID: PMC4827002.
33. Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Sep;45(3):633-45. doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.012. PMID: 27519135.
34. Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg*. 2003 Apr;138(4):389-96. doi: 10.1001/archsurg.138.4.389. PMID: 12686525.
35. Moehlecke M, Canani LH, Silva LO, Trindade MR, Friedman R, Leitão CB. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Apr;60(2):152-62. doi: 10.1590/2359-3997000000129. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26910628.
36. Simpson K, Parker J, Plumer J, Bloom S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(209):209-30. doi: 10.1007/978-3-642-24716-3_9. PMID: 22249816.
37. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Mar;16(3):643-53. doi: 10.1038/oby.2007.118. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18239586; PMCID: PMC2723045.
38. Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*. 2017 Oct;3(5):383-388. doi: 10.1016/j.sleh.2017.07.013. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28923198; PMCID: PMC5714285.
39. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-576. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.045.
40. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85. PMID: 27356115.
41. Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic Obesity: Prologue and Promise. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):128-136. doi: 10.1159/000496564. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30884480.
42. Hatipoglu BA. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol*. 2012 Oct 1;106(5):565-71. doi: 10.1002/jso.23197. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22740318.
43. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jul;4(7):611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3. Epub 2016 May 10. PMID: 27177728.
44. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB et al. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J*. 2012 Oct;1(3):159-67. doi: 10.1159/000342994. Epub 2012 Sep 22. PMID: 24783015; PMCID: PMC3821486.

45. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes Manag.* 2007 Apr;3(2):69-73. doi: 10.1089/obe.2007.0019. PMID: 20436797; PMCID: PMC2861983.
46. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ.* 2018 May 23;361:k1951. doi: 10.1136/bmj.k1951. PMID: 29793997; PMCID: PMC5964332.
47. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull.* 2017;123(1):159-173. doi:10.1093/bmb/ldx022
48. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol.* 2017;340(2):87-108. doi:10.1016/j.crv.2016.11.007
49. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism.* 2019;92:37-50. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.007
50. Albayrak HM, Eklioğlu BS. Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları. *Güncel Pediatri Dergisi.* 2016;14:82-7.
51. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014 Dec;13(6):17-22. PMID: 26770121; PMCID: PMC4566439.
52. Mathur R, Barlow GM. Obesity and the microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(8):1087-99. doi: 10.1586/17474124.2015.1051029. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26082274.
53. Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez MA. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(8):512. Published 2016 Aug 20. doi:10.3390/nu8080512
54. Ma WY, Yang CY, Shih SR, Hsieh HJ, Hung CS, Chiu FC et al. Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1660-6. doi: 10.2337/dc12-1452. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23275359; PMCID: PMC3661855.
55. Santos S, Severo M, Lopes C, Oliveira A. Anthropometric Indices Based on Waist Circumference as Measures of Adiposity in Children. *Obesity (Silver Spring).* 2018 May;26(5):810-813. doi: 10.1002/oby.22170. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29577641.
56. Altman AJ. Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group. 3rd edition. Maryland:2004. S.245-246.
57. Eaton-Evans J. Nutritional Assessment: Anthropometry. In *Encyclopedia of Human Nutrition* 3rd ed. 2013. pp.227-232.
58. Ayling RA. Clinical Biochemistry of Nutrition. In: *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*, 3rd ed. 2014. Pp:200-213.
59. Hu F. Measurements of Adiposity and Body Composition. In: Hu F, ed. *Obesity Epidemiology.* New York City: Oxford University Press, 2008; 53–83.
60. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014

- Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24798950.
61. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Jul;36(7):461-70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014. Epub 2015 May 25. PMID: 26022934.
 62. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):85-97. doi: 10.1038/nri2921. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21252989; PMCID: PMC3518031.
 63. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol.* 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.
 64. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med.* 2017 Mar;32(2):239-247. doi: 10.3904/kjim.2016.229. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28192887; PMCID: PMC5339472.
 65. Pereira S, Alvarez-Leite J. Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research.* 2014;7:15-25. <https://doi.org/10.2147/JRLCR.S36060>
 66. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12. PMID: 16613757.
 67. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes.* 2013;2013:616193. doi: 10.1155/2013/616193. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23577240; PMCID: PMC3618935.
 68. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Rep.* 2019 Feb 23;1(1):30-43. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004. PMID: 32149275; PMCID: PMC7052781.
 69. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics.* 2007 Dec;120 Suppl 4:S254-88. doi: 10.1542/peds.2007-2329F. PMID: 18055654.
 70. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J. Ten-year outcomes of behavioral family-based treatment for childhood obesity. *Health Psychol.* 1994 Sep;13(5):373-83. doi: 10.1037//0278-6133.13.5.373. PMID: 7805631.
 71. Daniels SR, Hassink SG; COMMITTEE ON NUTRITION. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e275-92. doi: 10.1542/peds.2015-1558. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26122812.
 72. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:S164.
 73. Stewart L, Reilly JJ, Hughes AR. Evidence-based behavioral treatment of obesity in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009 Jan;18(1):189-98. doi: 10.1016/j.chc.2008.07.014. PMID: 19014866.

74. Epstein LH, Valoski AM, Vara LS, McCurley J, Wisniewski L, Kalarchian MA et al. Effects of decreasing sedentary behavior and increasing activity on weight change in obese children. *Health Psychol.* 1995 Mar;14(2):109-15. doi: 10.1037//0278-6133.14.2.109. PMID: 7789345.
75. Barnett TA, Kelly AS, Young DR, Perry CK, Pratt CA, Edwards NM et al.; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Stroke Council. Sedentary Behaviors in Today's Youth: Approaches to the Prevention and Management of Childhood Obesity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Sep 11;138(11):e142-e159. doi: 10.1161/CIR.0000000000000591. PMID: 30354382.
76. Köksal G, Özel HG. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2008.
77. Sluggett L, Wagner SL, Harris RL. Sleep Duration and Obesity in Children and Adolescents. *Can J Diabetes.* 2019 Mar;43(2):146-152. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.06.006. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30266216.
78. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 Sep;6(3):129-43. doi: 10.4274/Jcrpe.1471. PMID: 25241606; PMCID: PMC4293641.
79. Srivastava G, Fox CK, Kelly AS, Jastreboff AM, Browne AF, Browne NT et al. Clinical Considerations Regarding the Use of Obesity Pharmacotherapy in Adolescents with Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Feb;27(2):190-204. doi: 10.1002/oby.22385. PMID: 30677262; PMCID: PMC6449849.
80. Ökdemir D, Esen H. Çocukluk Çağı Obezitesinden Korunma ve Tedavi Yaklaşımları. *Fırat Tıp Dergisi.* 2018; 23: (Özel Sayı/Supp) 100-105.
81. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018 ISBN: 978-605-4011-31-5
82. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci.* 2004 Mar;82(3):935-41. doi: 10.2527/2004.823935x. PMID: 15032452.
83. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
84. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005 Dec;330(6):280-9. doi: 10.1097/00000441-200512000-00005. PMID: 16355012.
85. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Jan-Mar;11(1):73-79. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.017. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27353549.

86. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):166-75. doi: 10.2337/dc12-0702. PMID: 23264288; PMCID: PMC3526249.
87. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):179-88. doi: 10.1038/nm.2279. Epub 2011 Jan 9. PMID: 21217695; PMCID: PMC3076025.
88. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019 Mar;92:71-81. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.005. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30447223.
89. DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug 2;11(8):1788. doi: 10.3390/nu11081788. PMID: 31382417; PMCID: PMC6723651.
90. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M ve ark. Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2018; 46(7): 591 - 601. Doi: 10.5543/tkda.2018.00878
91. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents - criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr*. 2009 Oct 19;1(1):20. doi: 10.1186/1758-5996-1-20. PMID: 19840386; PMCID: PMC2773755.
92. Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Oct 27;12:93. doi: 10.1186/s13098-020-00601-8. PMID: 33117455; PMCID: PMC7590497.
93. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x. PMID: 17850473.
94. Yaman A. Kilolu Çocuklarda Metabolik Sendrom Sıklığı ve Özelliklerinin Araştırılması (tez). İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
95. Özer S, Sönmezgöz E, Ünüvar Ş, Yılmaz R, Demir O. Obez Çocuklarda Metabolik Sendrom Sıklığı ve Bileşenlerinin Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 15(1):10-15, 2015. doi: 10.5222/j.child.2015.010.
96. Taşçılar ME, Hacıhamdioğlu B, Soyarslan M, Abacı A. Obez Çocuklarda Metabolik Sendrom Prevelansı ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Sıklığı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2010; 52: 32-35.
97. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2316-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669994. Epub 2007 Apr 9. PMID: 17420347; PMCID: PMC2626638.

98. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458177.
99. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J*. 2014 Mar;26(1):20-4. PMID: 24959321; PMCID: PMC4062780.
100. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med*. 2017;63(3):182-190. doi:10.4103/jpgm.JPGM_712_16
101. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):833-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28292617.
102. Ho HCH, Maddaloni E, Buzzetti R. Risk factors and predictive biomarkers of early cardiovascular disease in obese youth. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 May;35(4):e3134. doi: 10.1002/dmrr.3134. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30706683.
103. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al.; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16380542.
104. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 4;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306. PMID: 30525052; PMCID: PMC6247580.
105. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med*. 2008 Nov-Dec;21(6):562-8. doi: 10.3122/jabfm.2008.06.080080. PMID: 18988724.
106. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24438728.
107. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT et al.; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2712-8. doi: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce. PMID: 12057983.
108. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep*. 2016 Dec;5(4):424-434. doi: 10.1007/s13679-016-0235-6. PMID: 27744513.
109. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017 Mar;161(1):31-40. doi: 10.5507/bp.2017.002. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28228651.

110. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar;79(3):379-84. doi: 10.1093/ajcn/79.3.379. PMID: 14985210.
111. Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(5):432-441. doi: 10.2174/1570161114666160722112738. PMID: 27456108.
112. Ural D. Kardiyovasküler Risk Belirlenmesi ve Tabakalandırılmasının Kılavuzluğuyla Yapılan Tedavi Yaklaşımı: Öngör, Önle ve Bireyselleştir. *Anadolu Kardiyol Derg,* 2011; 11: 551-6.
113. Thiriet M. Cardiovascular Risk Factors and Markers. In: *Vasculopathies. Biomathematical and Biomechanical Modeling of the Circulatory and Ventilatory Systems*, vol 8. Springer, Cham. 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89315-0_2.
114. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004 Nov 19;279(47):48487-90. doi: 10.1074/jbc.R400025200. Epub 2004 Aug 26. PMID: 15337754.
115. Lyngbakken MN, Myhre PL, Røsjø H, Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019 Jan;56(1):33-60. doi: 10.1080/10408363.2018.1525335. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30457415.
116. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc).* 2013 Dec;78(13):1447-65. doi: 10.1134/S0006297913130063. PMID: 24490734.
117. Wei B, Jin JP. TNNT1, TNNT2, and TNNT3: Isoform genes, regulation, and structure-function relationships. *Gene.* 2016 May 10;582(1):1-13. doi: 10.1016/j.gene.2016.01.006. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26774798; PMCID: PMC5325693.
118. Carrara S. Towards new efficient nanostructured hybrid materials for ECL applications (Dissertation). Strasbourg: Universit de Strasbourg; 2017
119. Gaze DC, Collinson PO. *Ann Clin Biochem.* Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. 2008 Jul; 45(Pt 4):349-55.
120. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011 Feb; 32(4):404-11.
121. Yoldaş T, Örün UA. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach. *Pediatr Cardiol.* 2019 Dec;40(8):1638-1644. doi: 10.1007/s00246-019-02198-w. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31485699.
122. Pervanidou P, Akalestos A, Bastaki D, Apostolakou F, Papassotiriou I, Chrousos G. Increased circulating High-Sensitivity Troponin T concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome: a marker for early cardiac damage? *Metabolism.* 2013 Apr;62(4):527-31. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.012. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23114876.

123. Collinson P. The role of cardiac biomarkers in cardiovascular disease risk assessment. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Jul;29(4):366-71. doi: 10.1097/HCO.0000000000000081. PMID: 24848409.
124. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 1;70(5):558-568. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062. PMID: 28750699; PMCID: PMC5527070.
125. McQueen MJ, Kavsak PA, Xu L, Shestakovska O, Yusuf S. Predicting myocardial infarction and other serious cardiac outcomes using high-sensitivity cardiac troponin T in a high-risk stable population. *Clin Biochem*. 2013 Jan;46(1-2):5-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.003. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23063983.
126. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation*. 2015 Sep 1;132(9):825-33.
127. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J et al. Direct Comparison of Cardiac Myosin-Binding Protein C With Cardiac Troponins for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):1495-1508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028084. Epub 2017 Sep 26. Erratum in: *Circulation*. 2017 Dec 19;136(25):e469. PMID: 28972002; PMCID: PMC5642333.
128. Previs MJ, Mun JY, Michalek AJ, Previs SB, Gulick J, Robbins J et al. Phosphorylation and calcium antagonistically tune myosin-binding protein C's structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 22;113(12):3239-44. doi: 10.1073/pnas.1522236113. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26908872; PMCID: PMC4812749.
129. McNamara JW, Singh RR, Sadayappan S. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation regulates the super-relaxed state of myosin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 11;116(24):11731-11736. doi: 10.1073/pnas.1821660116. Epub 2019 May 29. PMID: 31142654; PMCID: PMC6575167.
130. Tong CW, Dusio GF, Govindan S, Johnson DW, Kidwell DT, De La Rosa LM et al. Usefulness of Released Cardiac Myosin Binding Protein-C as a Predictor of Cardiovascular Events. *Am J Cardiol*. 2017 Nov 1;120(9):1501-1507. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.042. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28847594; PMCID: PMC6034604.
131. Rosas PC, Liu Y, Abdalla MI, Thomas CM, Kidwell DT, Dusio GF et al. Phosphorylation of cardiac Myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Circ Heart Fail*. 2015 May;8(3):582-94. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001550. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25740839; PMCID: PMC4447128.
132. Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, Cuello F. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology. *Gene*. 2015 Dec 1;573(2):188-97. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.008. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26358504; PMCID: PMC6660134.
133. Kaier TE, Alaour B, Marber M. Cardiac Myosin-Binding Protein C-From Bench to Improved Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019

Apr;33(2):221-230. doi: 10.1007/s10557-018-6845-3. PMID: 30617437; PMCID: PMC6509074.

134. Govindan S, McElligott A, Muthusamy S, Nair N, Barefield D, Martin JL et al. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 Jan;52(1):154-64. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.011. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21971072; PMCID: PMC3246118.
135. El Amrousy D, Hodeib H, Suliman G, Hablas N, Salama ER, Esam A. Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Levels of Cardiac Myosin Binding Protein-C as a Novel Biomarker in Heart Failure. *Pediatr Cardiol.* 2017 Feb;38(2):418-424. doi: 10.1007/s00246-016-1532-2. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27878630.
136. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Biochemical markers in heart failure. *J Cardiol.* 2012 Jan;59(1):1-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.11.001. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22138007.
137. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018 Oct 1;10(10):1398. doi: 10.3390/nu10101398. PMID: 30275434; PMCID: PMC6213249.
138. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, von Eckardstein A, Müller D. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population. *J Nutr.* 2016 Feb;146(2):283-9. doi: 10.3945/jn.115.220103. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26674761.
139. Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition.* 2015 Nov-Dec;31(11-12):1317-23. doi: 10.1016/j.nut.2015.05.006. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26283574.
140. Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur J Immunol.* 2018 Apr;48(4):564-575. doi: 10.1002/eji.201646879. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29230812.
141. Li DY, Tang WHW. Gut Microbiota and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Aug 25;19(10):39. doi: 10.1007/s11883-017-0675-9. PMID: 28842845.
142. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, Rocher E et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *Isme J.* 2015; 9:1-15.
143. Zheng Y, Li Y, Rimm EB, Hu FB, Albert CM, Rexrode KM et al. Dietary phosphatidylcholine and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jul;104(1):173-80. doi: 10.3945/ajcn.116.131771. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27281307; PMCID: PMC4919531.
144. Gao X, Sun G, Randell E, Tian Y, Zhou H. Systematic investigation of the relationships of trimethylamine N-oxide and L-carnitine with obesity in both humans and rodents. *Food Funct.* 2020 Sep 23;11(9):7707-7716. doi: 10.1039/d0fo01743d. PMID: 32915186.
145. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2015

Feb;21(2):91-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.006. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25459686; PMCID: PMC4312712.

146. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015 Jun;277(6):717-26. doi: 10.1111/joim.12328. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25382824.
147. Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the Gut Microbiome in Obesity and diabetes Mellitus. *Nutr Clin Pract*. 2015 Dec;30(6):787-97. doi: 10.1177/0884533615609896. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26452391.
148. Ge X, Zheng L, Zhuang R, Yu P, Xu Z, Liu G et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2020 Jan 1;11(1):66-76. doi: 10.1093/advances/nmz064. PMID: 31269204; PMCID: PMC7442397.
149. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Konrade I, Grinberga S et al. Diabetes is Associated with Higher Trimethylamine N-oxide Plasma Levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 Apr; 124(4):251-6.
150. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Di Somma C, Laudisio D, Maisto M et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2018 Dec 13;10(12):1971. doi: 10.3390/nu10121971. PMID: 30551613; PMCID: PMC6316855.
151. Zhuang R, Ge X, Han L, Yu P, Gong X, Meng Q et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):883-894. doi: 10.1111/obr.12843. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868721.
152. Jarr KU, Eschricht S, Burkly LC, Preusch M, Katus HA, Frey N et al. TNF-like weak inducer of apoptosis aggravates left ventricular dysfunction after myocardial infarction in mice. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:131950. doi: 10.1155/2014/131950. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24692845; PMCID: PMC3945977.
153. Vendrell J, Chacón MR. TWEAK: A New Player in Obesity and Diabetes. *Front Immunol*. 2013 Dec 30;4:488. doi: 10.3389/fimmu.2013.00488. PMID: 24416031; PMCID: PMC3874549.
154. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Apr;27(4):916-22. doi: 10.1161/01.ATV.0000258972.10109.ff. Epub 2007 Feb 1. PMID: 17272745.
155. Jelić-Ivanović Z, Bujisić N, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J. Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2009 Sep;42(13-14):1381-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.001. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19505454.
156. Iltter A, Orem C, Balaban YF, Sahin M, Hosoglu Y, Kurumahmutoglu E et al. Evaluation of serum sTWEAK and sCD163 levels in patients with acute and chronic coronary artery

- disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15;8(6):9394-402. PMID: 26309601; PMCID: PMC4538003.
157. Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome. *Atherosclerosis*. 2010 Jul;211(1):322-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.016. Epub 2010 Feb 21. PMID: 20303491.
 158. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N. Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 Nov;11(11):1050-6. doi: 10.1093/eurjhf/hfp139. PMID: 19875405.
 159. Ates I, Ozkayar N, Akyel F, Topcuoglu C, Akyel S, Barça AN et al. The relationship between asymptomatic organ damage, and serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) and Interleukin-17A (IL-17A) levels in non-diabetic hypertensive patients. *BMC Nephrol*. 2014 Oct 1;15:159. doi: 10.1186/1471-2369-15-159. PMID: 25273526; PMCID: PMC4190353.
 160. Mrak D, Zierfuss B, Höbaus C, Herz CT, Pesau G, Schernthaner GH. Evaluation of sCD163 and sTWEAK in patients with stable peripheral arterial disease and association with disease severity as well as long-term mortality. *Atherosclerosis*. 2021 Jan;317:41-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.026. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33378730.
 161. Comertpay E, Vural S, Eroğlu O, Dindar BN, Karadeniz BY, Coşkun F. The Diagnostic Value of sTWEAK in Acute Ischemic Stroke. *Balkan Med J*. 2020 Oct 23;37(6):336-340. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.2.45. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32856885; PMCID: PMC7590550.
 162. Martín-Ventura JL, Lindholt JS, Moreno JA, Vega de Céniga M, Meilhac O, Michel JB et al. Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2011 Feb;214(2):486-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.009. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21130992.
 163. Gungor O, Kismali E, Sisman AR, Kircelli F, Carrero JJ, Tatar E et al. The relationships between serum sTWEAK, FGF-23 levels, and carotid atherosclerosis in renal transplant patients. *Ren Fail*. 2013;35(1):77-81. doi: 10.3109/0886022X.2012.734890. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23101788.
 164. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M et al. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):440-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.022. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18054361.
 165. Díaz-López A, Bulló M, Chacón MR, Estruch R, Vendrell J, Díez-Espino et al. Reduced circulating sTWEAK levels are associated with metabolic syndrome in elderly individuals at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Feb 24;13:51. doi: 10.1186/1475-2840-13-51. PMID: 24565471; PMCID: PMC3974038.
 166. Bozic M, Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Betriu A, Egido J, Fernández E et al; investigators from the NEFRONA study. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease.

Atherosclerosis. 2018 Mar;270:13-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011. Epub 2018 Feb 4. PMID: 29407881.

167. Vázquez-Carballo A, Ceperuelo-Mallafré V, Chacón MR, Maymó-Masip E, Lorenzo M, Porras A et al. TWEAK prevents TNF- α -induced insulin resistance through PP2A activation in human adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Jul 1;305(1):E101-12. doi: 10.1152/ajpendo.00589.2012. Epub 2013 May 7. PMID: 23651848.
168. Díaz-López A, Chacón MR, Bulló M, Maymó-Masip E, Martínez-González MA, Estruch R et al. Serum sTWEAK concentrations and risk of developing type 2 diabetes in a high cardiovascular risk population: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3482-90. doi: 10.1210/jc.2013-1848. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23760626.
169. Liu SY, Chen J, Li YF. Clinical significance of serum interleukin-8 and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis levels in patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2018 Sep;9(5):1182-1188. doi: 10.1111/jdi.12828. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29489069; PMCID: PMC6123032.
170. Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Tabatabaie M, Sheikha MH, Fallahzadeh H, Rahmanian M et al. The effect of resveratrol supplementation on the expression levels of factors associated with cellular senescence and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: study protocol for a double-blind controlled randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2019 Jul 4;9(7):e026337. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026337. PMID: 31278094; PMCID: PMC6615841.
171. Benedetti S, Gemma Nasoni M, Palma F, Citarella R, Luchetti F. Serum changes in sTWEAK and its scavenger receptor sCD163 in ultramarathon athletes running the 24-h race. *Cytokine.* 2021 Jan;137:155315. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155315. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33011401.
172. Schönbauer R, Lichtenauer M, Paar V, Emich M, Fritzer-Szekeres M, Schukro C et al. Regular Training Increases sTWEAK and Its Decoy Receptor sCD163-Does Training Trigger the sTWEAK/sCD163-Axis to Induce an Anti-Inflammatory Effect? *J Clin Med.* 2020 Jun 17;9(6):1899. doi: 10.3390/jcm9061899. PMID: 32560548; PMCID: PMC7356003.
173. Kaplan M, Yuksel M, Ates I, Yaln Kilic ZM, Kilic H, Ates H et al. Are sTWEAK and IL-17A Levels in Inflammatory Bowel Disease Associated with Disease Activity and Etiopathogenesis? *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Mar;22(3):615-22. doi: 10.1097/MIB.0000000000000632. PMID: 26650150.
174. Yuksel M, Kaplan M, Ates I, Kilic ZM, Kilic H, Suna N et al. The role of soluble tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis and interleukin-17A in the etiopathogenesis of celiac disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(26):e3937. doi: 10.1097/MD.00000000000003937. PMID: 27367991; PMCID: PMC4937905.
175. Altay M, Ateş İ, Yılmaz FM, Topçuoğlu C, Kaplan M. The role of circulating sTWEAK in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis - a pilot study. *Endokrynol Pol.* 2016;67(6):562-566. doi: 10.5603/EP.a2016.0033. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26884302.

176. Lozano-Bartolomé J, Llauradó G, Rodriguez MM, Fernandez-Real JM, Garcia-Fontgivell JF, Puig J et al. Reduced circulating levels of sTWEAK are associated with NAFLD and may affect hepatocyte triglyceride accumulation. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Sep;40(9):1337-45. doi: 10.1038/ijo.2016.73. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27121253.
177. Kowal-Bielecka O, Bielecki M, Guiducci S, Trzcinska-Butkiewicz B, Michalska-Jakubus M, Matucci-Cerinic M et al. High serum sCD163/sTWEAK ratio is associated with lower risk of digital ulcers but more severe skin disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R69. doi: 10.1186/ar4246. PMID: 23800379; PMCID: PMC4060194.
178. Mirioglu S, Cinar S, Yazici H, Ozluk Y, Kilicaslan I, Gul A et al. Serum and urine TNF-like weak inducer of apoptosis, monocyte chemoattractant protein-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarkers of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Apr;29(4):379-388. doi: 10.1177/0961203320904997. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32041504.
179. Terra X, Gómez D, García-Lorenzo J, Flores JC, Figuerola E, Mora J et al. External validation of sTWEAK as a prognostic noninvasive biomarker for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1358-63. doi: 10.1002/hed.24227. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26676381.
180. da Silva-Candal A, López-Dequidt I, Rodriguez-Yañez M, Ávila-Gómez P, Pumar JM, Castillo J et al. sTWEAK is a marker of early haematoma growth and leukoaraiosis in intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2021 Mar 23:svn-2020-000684. doi: 10.1136/svn-2020-000684. Epub ahead of print. PMID: 33758070.
181. Simón-Muela I, Llauradó G, Chacón MR, Olona M, Näf S, Maymó-Masip E et al. Reduced circulating levels of TWEAK are associated with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jan;45(1):27-35. doi: 10.1111/eci.12375. PMID: 25443800.
182. Yildirim ZK, Sumnu A, Bademler N, Kilic E, Sumnu G, Karadag S et al. Soluble TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis as a New Marker in Preeclampsia: A Pilot Clinical Study. *Dis Markers*. 2016;2016:5930589. doi: 10.1155/2016/5930589. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26989294; PMCID: PMC4773523.
183. Dindar BN, Cömertpay E, Coşkun F. How much apoptosis does carbon monoxide poisoning cause? Primary clinical soluble TWEAK protein level study. *Hum Exp Toxicol*. 2019 Aug;38(8):974-982. doi: 10.1177/0960327119845038. Epub 2019 Apr 28. PMID: 31030571.
184. Konecki DS, Benedum UM, Gerdes HH, Huttner WB. The primary structure of human chromogranin A and pancreastatin. *J Biol Chem*. 1987 ; 262(35):17026–17030, indexed in Pubmed: 2445752.
185. Angeletti RH, Hickey WF. A neuroendocrine marker in tissues of the immune system. *Science*. 1985; 230(4721): 89–90, indexed in Pubmed: 3898368. 24.
186. Nolan JA, Trojanowski JQ, Hogue-Angeletti R. Neurons and neuroendocrine cells contain chromogranin: detection of the molecule in normal bovine tissues by immunochemical and immunohistochemical methods. *J Histochem Cytochem*. 1985; 33(8): 791–798, doi: 10.1177/33.8.3894497, indexed in Pubmed: 3894497.

187. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin–secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348:1134–1149.
188. Settleman J, Nolan J, Angeletti RH. Chromogranin, an integral membrane protein. *J Biol Chem.* 1985; 260(3): 1641–1644, indexed in Pubmed: 3881436.
189. Herold Z, Doleschall M, Kovesdi A, Patocs A, Somogyi A. Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol.* 2018;69(5):598-610. doi: 10.5603/EP.a2018.0052. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30074235.
190. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, Pasqua T, Tota B, Angelone T et al. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol.* 2017 Jul;154:37-61. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.003. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28442394.
191. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med.* 1986;314:1145–1151.
192. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:656-669.
193. Cryer PE, Wortsman J, Shah SD, Nowak RM, Deftos LJ. Plasma chromogranin A as a marker of sympathochromaffin activity in humans. *Am J Physiol.* 1991;260:E243–E246.
194. Pieroni M, Corti A, Tota B, Curnis F, Angelone T, Colombo B et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J.* 2007 May;28(9):1117-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehm022. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17389654.
195. Dieplinger B, Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Langsteger W, Haltmayer M et al. Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to amino-terminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chim Acta.* 2009 Feb;400(1-2):91-6. doi: 10.1016/j.cca.2008.10.012. Epub 2008 Oct 29. PMID: 19000665.
196. Røsjø H, Masson S, Latini R, Flyvbjerg A, Milani V, La Rovere MT et al.; GISSI-HF Investigators. Prognostic value of chromogranin A in chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jun;12(6):549-56. doi: 10.1093/eurjhf/hfq055. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20388648.
197. Sahu BS, Sonawane PJ, Mahapatra NR. Chromogranin A: a novel susceptibility gene for essential hypertension. *Cell Mol Life Sci.* 2010 Mar;67(6):861-74. doi: 10.1007/s00018-009-0208-y. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19943077.
198. O'Connor DT. Plasma chromogranin A. Initial studies in human hypertension. *Hypertension.* 1985 May-Jun;7(3 Pt 2):I76-9. doi: 10.1161/01.hyp.7.3_pt_2.i76. PMID: 3997234.
199. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012 May;33(9):1058-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs041. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22507981.
200. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial

- infarction. *Am Heart J.* 2006 Nov;152(5):927.e1-6. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.008. PMID: 17070161.
201. Pellicani R, Poletto E, Andreuzzi E, Paulitti A, Doliana R, Bizzotto D et al. Multimerin-2 maintains vascular stability and permeability. *Matrix Biol.* 2020 May;87:11-25. doi: 10.1016/j.matbio.2019.08.002. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31422156
 202. Andreuzzi E, Capuano A, Pellicani R, Poletto E, Doliana R, Maiero S et al. Loss of Multimerin-2 and EMILIN-2 Expression in Gastric Cancer Associate with Altered Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 11;19(12):3983. doi: 10.3390/ijms19123983. PMID: 30544909; PMCID: PMC6321373.
 203. Sanz-Moncasi MP, Garin-Chesa P, Stockert E, Jaffe EA, Old LJ, Rettig WJ. Identification of a high molecular weight endothelial cell surface glycoprotein, endoGlyx-1, in normal and tumor blood vessels. *Lab Invest.* 1994 Sep;71(3):366-73. PMID: 7933987.
 204. Bizzotto D. Involvement of TGF- β 1 in Multimerin-2, but not Emilin-2 regulation of blood pressure. *Università' Degli Studi Di Padova*; 2009.
 205. Yin X, Subramanian S, Hwang SJ, O'Donnell CJ, Fox CS, Courchesne P et al. Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Apr;34(4):939-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302918. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24526693; PMCID: PMC4061732.
 206. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009 Apr;33 Suppl 1:S60-5. doi: 10.1038/ijo.2009.20. PMID: 19363511.
 207. Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr.* 2010 May;91(5):1514S-1519S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28701D. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20335556.
 208. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond).* 2008 May;32(5):749-56. doi: 10.1038/sj.ijo.0803798. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18227845
 209. McEvoy JW, Lazo M, Chen Y, Shen L, Nambi V, Hoogeveen RC et al. Patterns and determinants of temporal change in high-sensitivity cardiac troponin-T: The Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2015;187:651-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.436. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25880403; PMCID: PMC4442046.
 210. Pokharel Y, Sun W, de Lemos JA, Taffet GE, Virani SS, Ndumele CE et al. High-sensitivity troponin T and cardiovascular events in systolic blood pressure categories: atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension.* 2015 Jan;65(1):78-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04206. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25350984; PMCID: PMC4268376.
 211. Tehrani DM, Fan W, Nambi V, Gardin J, Hirsch CH, Amsterdam E et al. Trends in Blood Pressure and High-Sensitivity Cardiac Troponin-T With Cardiovascular Disease: The Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens.* 2019 Sep 24;32(10):1013-1020. doi: 10.1093/ajh/hpz102. PMID: 31232455; PMCID: PMC6758940.

212. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Omland T, Atzler D et al. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation*. 2017 Feb 7;135(6):544-555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005. PMID: 28153991; PMCID: PMC5302552.
213. Lam E, Higgins V, Zhang L, Chan MK, Bohn MK, Trajcevski K et al. Normative Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in Children and Adolescents: A Study from the CALIPER Cohort, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volume 6, Issue 2, March 2021, Pages 344–353, <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa090>
214. Zeng Q, Dong SY, Wang ML, Li JM, Ren CL, Gao CQ. Obesity and novel cardiovascular markers in a population without diabetes and cardiovascular disease in China. *Prev Med*. 2016 Oct;91:62-69. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.08.001. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27497658.
215. Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Nutile T, Aversano M, Iafusco M et al. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):262-6. doi: 10.1016/j.nut.2011.06.007. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22113066.
216. Milwidsky A, Fisher E, Brzezinski RY, Ehrenwald M, Shefer G, Stern N et al. Metabolic syndrome is associated to high-sensitivity cardiac troponin T elevation. *Biomarkers*. 2019 Mar;24(2):153-158. doi: 10.1080/1354750X.2018.1528630. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30280616.
217. Milwidsky A, Steinvil A, Shapira I, Letourneau-Shesaf S, Limor R, Greenberg S et al. Multiplicity of Dysmetabolic components in males is associated with elevated cardiac troponin T concentrations. *J Metab Syndr*. 2014;03:1–5.
218. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population [published correction appears in *JAMA*. 2011 Mar 23;305(12):1200]. *JAMA*. 2010;304(22):2503-2512. doi:10.1001/jama.2010.1768
219. Askin L, Yesiltepe Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T levels in prehypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):332-336. doi: 10.1080/10641963.2017.1377216. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28952796.
220. Zheng J, Ye P, Luo L, Xiao W, Xu R, Wu H. Association between blood glucose levels and high-sensitivity cardiac troponin T in an overt cardiovascular disease-free community-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jul;97(1):139-45. doi: 10.1016/j.diabres.2012.04.021. Epub 2012 May 11. PMID: 22579531.
221. Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):484-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.875. PMID: 22281251; PMCID: PMC3267958.
222. Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C et al. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):841-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.024. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25433159; PMCID: PMC4373587.

223. Hitsumoto T, Shirai K. Factors affecting high-sensitivity cardiac troponin T elevation in Japanese metabolic syndrome patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Mar 10;8:157-62. doi: 10.2147/DMSO.S80907. PMID: 25792848; PMCID: PMC4362654.
224. Rubin J, Matsushita K, Lazo M, Ballantyne CM, Nambi V, Hoogeveen R et al. Determinants of minimal elevation in high-sensitivity cardiac troponin T in the general population. *Clin Biochem.* 2016 Jun;49(9):657-662. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.01.024. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26975902; PMCID: PMC4889514.
225. Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadottir A, Sölétormos G, Schou M, Steffensen R et al. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:819-825. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.166. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27522381.
226. Sharain K, Vasile VC, Sandoval Y, Donato LJ, Clements CM, Newman JS et al. The Elevated High-Sensitivity Cardiac Troponin T Pilot: Diagnoses and Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021 May 12:S0025-6196(21)00133-6. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.027. Epub ahead of print. PMID: 33992452.
227. Michos ED, Selvin E, Misialek JR, McEvoy JW, Ndumele CE, Folsom AR et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Markers of Subclinical Myocardial Damage and Wall Stress: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Nov 7;5(11):e003575. doi: 10.1161/JAHA.116.003575. PMID: 27821403; PMCID: PMC5210331.
228. Kim BB, Ku YH, Han JY, Ha JM, Park G, Choi DH et al. Relation of triiodothyronine to subclinical myocardial injury in patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 2013 Apr 15;111(8):1087-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.039. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375729.
229. Cohen N, Brzezinski RY, Ehrenwald M, Shapira I, Zeltser D, Berliner S et al. Familial history of heart disease and increased risk for elevated troponin in apparently healthy individuals. *Clin Cardiol.* 2019 Aug;42(8):760-767. doi: 10.1002/clc.23214. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31175686; PMCID: PMC6671830.
230. Xu R, Ye P, Luo L, Xiao W, Sheng L, Wu H et al. Association between high-sensitivity cardiac troponin T and predicted cardiovascular risks in a community-based population. *Int J Cardiol.* 2011 Jun 2;149(2):253-256. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.02.032. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21388695.
231. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017 Apr;259:75-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28327451.
232. Rogowski O, Vered Y, Shapira I, Hirsh M, Zakut V, Berliner S. Introducing the wide range C-reactive protein (wr-CRP) into clinical use for the detection of microinflammation. *Clin Chim Acta.* 2005 Aug;358(1-2):151-8. doi: 10.1016/j.cccn.2005.02.024. PMID: 16018882.
233. Maharshak N, Arbel Y, Gal-Oz A, Rogowski O, Shapira I, Berliner S et al. Comparative analysis of Bayer wide-range C-reactive protein (wr-CRP) and the Dade-Behring high

- sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2008 Aug;9(3):140-3. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00335.x. PMID: 18956591.
234. Monneret D, Mestari F, Djiavoudine S, Bachelot G, Cloison M, Imbert-Bismut F et al. Wide-range CRP versus high-sensitivity CRP on Roche analyzers: focus on low-grade inflammation ranges and high-sensitivity cardiac troponin T levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 Sep;78(5):346-351. doi: 10.1080/00365513.2018.1471618. Epub 2018 May 15. PMID: 29764220.
 235. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 29;62(18):1694-1701. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.070. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810896; PMCID: PMC3807660.
 236. Baker JO, Tyther R, Liebetrau C, Clark J, Howarth R, Patterson T et al. Cardiac myosin-binding protein C: a potential early biomarker of myocardial injury. *Basic Res Cardiol*. 2015 May;110(3):23. doi: 10.1007/s00395-015-0478-5. Epub 2015 Apr 3. PMID: 25837837; PMCID: PMC4383815.
 237. Schulte C, Barwari T, Joshi A, Theofilatos K, Zampetaki A, Barallobre-Barreiro J et al. Comparative Analysis of Circulating Noncoding RNAs Versus Protein Biomarkers in the Detection of Myocardial Injury. *Circ Res*. 2019 Jul 19;125(3):328-340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314937. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31159652; PMCID: PMC6641471.
 238. Kozuharov N, Wussler D, Kaier T, Strebel I, Shrestha S, Flores D et al.; BASEL V Investigators. Cardiac myosin-binding protein C in the diagnosis and risk stratification of acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021 May;23(5):716-725. doi: 10.1002/ejhf.2094. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33421273.
 239. Staszewsky L, Meessen J, Novelli D, Wienhues-Thelen U, Disertori M, Maggioni AP et al. Total NT-proBNP, a novel biomarker in atrial fibrillation. A mechanistic analysis of the GISSI-AF trial. 2020 Nov; medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.10.20222349>
 240. Khatab AA, El-Gazzar B, Rizk MS, Abdel Ghani MG. Value of plasma levels of cardiac myosin-binding protein C as a diagnostic and prognostic biomarker in heart failure. *Menoufia Med J* 2021;34:221-5.
 241. Essop MF, Chan WA, Hattingh S. Proteomic analysis of mitochondrial proteins in a mouse model of type 2 diabetes. *Cardiovasc J Afr*. 2011 Jul-Aug;22(4):175-8. doi: 10.5830/CVJA-2010-058. Epub 2010 Sep 11. PMID: 20859605; PMCID: PMC3721950.
 242. Korte FS, Mokolke EA, Sturek M, McDonald KS. Exercise improves impaired ventricular function and alterations of cardiac myofibrillar proteins in diabetic dyslipidemic pigs. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Feb;98(2):461-7. doi: 10.1152/jappphysiol.00551.2004. Epub 2004 Oct 1. PMID: 15465890.
 243. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*.

- 2013 May;19(5):576-85. doi: 10.1038/nm.3145. Epub 2013 Apr 7. PMID: 23563705; PMCID: PMC3650111.
244. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1575-84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400. PMID: 23614584; PMCID: PMC3701945.
245. Yu D, Shu XO, Rivera ES, Zhang X, Cai Q, Calcutt MW et al. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan 8;8(1):e010606. doi: 10.1161/JAHA.118.010606. PMID: 30606084; PMCID: PMC6405718.
246. Andraos S, Jones B, Lange K, Clifford SA, Thorstensen EB, Kerr JA et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) Is not Associated with Cardiometabolic Phenotypes and Inflammatory Markers in Children and Adults. *Curr Dev Nutr*. 2020 Dec 11;5(1):nzaa179. doi: 10.1093/cdn/nzaa179. PMID: 33501405; PMCID: PMC7813154.
247. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Di Somma C, Maisto M et al. Trimethylamine N-oxide, Mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: also a matter of sex? *Nutrition*. 2019 Jun;62:7-17. doi: 10.1016/j.nut.2018.11.015. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30822745.
248. Barrea L, Muscogiuri G, Pugliese G, Graziadio C, Maisto M, Pivari F et al. Association of the Chronotype Score with Circulating Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Concentrations. *Nutrients*. 2021 May 14;13(5):1671. doi: 10.3390/nu13051671. PMID: 34069075; PMCID: PMC8156852.
249. Gu H, Pan Z, Xi B, Hainline BE, Shanaiah N, Asiago V et al. 1H NMR metabolomics study of age profiling in children. *NMR Biomed*. 2009 Oct;22(8):826-33. doi: 10.1002/nbm.1395. PMID: 19441074; PMCID: PMC4009993.
250. Gruppen EG, Garcia E, Connelly MA, Jeyarajah EJ, Otvos JD, Bakker SJL et al. TMAO is Associated with Mortality: Impact of Modestly Impaired Renal Function. *Sci Rep*. 2017 Oct 23;7(1):13781. doi: 10.1038/s41598-017-13739-9. PMID: 29061990; PMCID: PMC5653802.
251. Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 May;21(5):e12993. doi: 10.1111/obr.12993. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32017391.
252. Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B et al. Plasma Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbe-Generated Phosphatidylcholine Metabolite, Is Associated With Atherosclerotic Burden. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2620-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.546. PMID: 27256833; PMCID: PMC4893167.
253. Li X, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 11, 14 March 2017, Pages 814–824, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw582>

254. Kühn T, Rohrmann S, Sookthai D, Johnson T, Katzke V, Kaaks R et al. Intra-individual variation of plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO), betaine and choline over 1 year. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Feb 1;55(2):261-268. doi: 10.1515/cclm-2016-0374. PMID: 27447240.
255. Farhangi MA, Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(16):2801-2823. doi: 10.1080/10408398.2020.1770199. Epub 2020 May 28. PMID: 32462890.
256. Heianza Y, Sun D, Li X, DiDonato JA, Bray GA, Sacks FM et al. Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. *Gut*. 2019 Feb;68(2):263-270. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316155. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29860242; PMCID: PMC6275143.
257. Flores-Guerrero JL, Post A, van Dijk PR, Connelly MA, Garcia E, Navis G et al. Circulating trimethylamine-N-oxide is associated with all-cause mortality in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2021 May 16. doi: 10.1111/liv.14963. Epub ahead of print. PMID: 33993608.
258. Barrea L, Muscogiuri G, Annunziata G, Laudisio D, de Alteriis G, Tenore GC et al. A New Light on Vitamin D in Obesity: A Novel Association with Trimethylamine-N-Oxide (TMAO). *Nutrients*. 2019 Jun 10;11(6):1310. doi: 10.3390/nu11061310. PMID: 31185686; PMCID: PMC6627576.
259. Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Fernández E, Martín-Ventura JL, Egido J et al. Soluble TWEAK levels predict the presence of carotid atherosclerotic plaques in subjects free from clinical cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2015 Apr;239(2):358-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.040. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25681674.
260. Maymó-Masip E, Fernández-Veledo S, Garcia España A, Vázquez-Carballo A, Tinahones FJ, García-Fuentes E et al. The rise of soluble TWEAK levels in severely obese subjects after bariatric surgery may affect adipocyte-cytokine production induced by TNF α . *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):E1323-33. doi: 10.1210/jc.2012-4177. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23783093.
261. Karadurmus N, Tapan S, Cakar M, Naharci I, Celik T, Tasci I et al. Lower plasma soluble TWEAK concentration in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Invest Med*. 2012 Feb 1;35(1):E20-6. doi: 10.25011/cim.v35i1.16102. PMID: 22309961.
262. Jansson AM, Røsjø H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(1):25-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn513. Epub 2008 Nov 21. PMID: 19028779; PMCID: PMC2639087.
263. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. *Am J Med*. 2003 Jan;114(1):25-30. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01425-0. PMID: 12543286.
264. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for

- mortality. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):967-74. doi: 10.1053/euhj.2001.2977. PMID: 12069452.
265. Cheng YY, An JD, Feng S, Ge W. [Changes in serum chromogranin A and urotensin II levels in children with chronic heart failure]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Mar;19(3):313-317. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.03.012. PMID: 28302203; PMCID: PMC7390140.
266. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. Serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest*. 1990 May;85(5):1555-9. doi: 10.1172/JCI114604. PMID: 2332506; PMCID: PMC296605.
267. Pedersen L, Nybo M. Preanalytical factors of importance for measurement of Chromogranin A. *Clin Chim Acta*. 2014 Sep 25;436:41-4. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.026. Epub 2014 May 5. PMID: 24804936.
268. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem*. 2013 Jan;46(1-2):148-51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.005. Epub 2012 Sep 18. PMID: 23000312.
269. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M, Ray S et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest*. 2005 Jul;115(7):1942-52. doi: 10.1172/JCI24354. PMID: 16007257; PMCID: PMC1159140.
270. Chen Y, Rao F, Rodriguez-Flores JL, Mahapatra NR, Mahata M, Wen G et al. Common genetic variants in the chromogranin A promoter alter autonomic activity and blood pressure. *Kidney Int*. 2008 Jul;74(1):115-25. doi: 10.1038/ki.2008.113. Epub 2008 Apr 23. Erratum in: *Kidney Int*. 2009 Jun;75(11):1237. Erratum in: *Kidney Int*. 2009 Jun 1;75(11):1237. PMID: 18432188; PMCID: PMC2576285.
271. Takiyyuddin MA, Parmer RJ, Kailasam MT, Cervenka JH, Kennedy B, Ziegler MG et al. Chromogranin A in human hypertension. Influence of heredity. *Hypertension*. 1995 Jul;26(1):213-20. doi: 10.1161/01.hyp.26.1.213. PMID: 7607727.
272. Rao F, Chiron S, Wei Z, Fung MM, Chen Y, Wen G et al. Genetic variation within a metabolic motif in the chromogranin a promoter: pleiotropic influence on cardiometabolic risk traits in twins. *Am J Hypertens*. 2012 Jan;25(1):29-40. doi: 10.1038/ajh.2011.163. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21918574; PMCID: PMC3664223.
273. Kogawa EM, Grisi DC, Falcão DP, Amorim IA, Rezende TM, da Silva IC et al. Impact of glycemic control on oral health status in type 2 diabetes individuals and its association with salivary and plasma levels of chromogranin A. *Arch Oral Biol*. 2016 Feb;62:10-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.11.005. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26605682.
274. Wu PB, Deng YZ, Shu YX, Tan SY, Li M, Fang G. Increased plasma CgA levels associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Sep;26(5):404-7. doi: 10.5152/tjg.2015.0075. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26215060.
275. Lorenzon E, Colladel R, Andreuzzi E, Marastoni S, Todaro F, Schiappacassi M et al. MULTIMERIN2 impairs tumor angiogenesis and growth by interfering with VEGF-

A/VEGFR2 pathway. *Oncogene*. 2012 Jun 28;31(26):3136-47. doi: 10.1038/onc.2011.487. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22020326.

276. Shield-Artin KL, Bailey MJ, Oliva K, Liovic AK, Barker G, Dellios NL et al. Identification of ovarian cancer-associated proteins in symptomatic women: A novel method for semi-quantitative plasma proteomics. *Proteomics Clin Appl*. 2012 Apr;6(3-4):170-81. doi: 10.1002/prca.201100008. PMID: 22532453.

