

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ’NİN KARDİYAK
FONKSİYONLAR VE BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HARUN AKARSU**

**DANIŞMAN
PROF. DR. İSMAİL DOĞU KILIÇ**

DENİZLİ 2025

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında her konuda bana yardımcı olan, desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. İsmail Doğu KILIÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince olan destek ve katkıları, sağladıkları çalışma ortamı ve koşullar ile verimli bir asistanlık süresi geçirmemi sağlayan hocalarım; Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na, Prof. Dr. Havane Asuman KAFTAN TELLİOĞLU'na, Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Yalın Tolga YAYLALI'ya, Prof. Dr. Gökay NAR'a, Prof. Dr. Samet YILMAZ'a, Doç. Dr. İpek BÜBER'e, ve Dr. Öğr. Üyesi Işık TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim değerli hocalarım; Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Prof. Dr. Yavuz DODURGA'ya ve Bahçelievler Memorial Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde görevli Doç. Dr. Özge Özden KAYHAN'a çok teşekkür ederim.

Kardiyoloji Servisi, Koroner Yoğun Bakım Ünitesi, Koroner Anjiyografi ve Aritmi Ünitesi, Ekokardiyografi Laboratuvarı, Efor Odası ve Kardiyoloji poliklinikte beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreter ve yardımcı personellerimize teşekkür ederim.

Her daim koşulsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan ve bugünlere gelmemde çok büyük katkı ve emekleri olan annem ve babama, tıp ve asistanlık eğitim hayatım süresince tecrübelerinden sıkça faydalandığım abilerim Prof. Dr. Cevher AKARSU ve Doç. Dr. Murat AKARSU'ya, tüm aileme ve hayat arkadaşım, her zaman yanımda olan, en büyük destek kaynağım, canım eşim Fatma Tuğba AKARSU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ÖZET	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TANIM	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.2.1. Dünyada Obezite	5
2.2.2. Türkiye’de Obezite.....	7
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	8
2.3.1. Beslenme, Yaşam Tarzı ve Sirkadiyen Ritmin Obeziteye Etkisi.....	8
2.3.2. Vücudun Enerji İhtiyacı ve Enerji Tüketimi	9
2.3.3. Beslenme Üzerine Etkili Hormonlar ve Nörotransmitterler	12
2.3.4. Genetik	16
2.4.OBEZİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE DİĞER YÖNTEMLER.....	18
2.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçüm Yöntemleri.....	18
2.4.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçüm Yöntemleri.....	19
2.5. OBEZİTE TEDAVİSİ.....	25

2.5.1.Yaşam Tarzı Değişikliği.....	26
2.5.2. Farmakoterapi.....	29
2.5.3.Bariyatrik Cerrahi Yöntemler.....	33
2.6. OBEZİTE VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER.....	36
2.6.1. Galektin-3	36
2.6.2. Apelin.....	38
2.6.3. Yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP4).....	40
2.6.4. Endotrofin	41
2.6.5. Adiponektin.....	42
2.7.KARDİYAK MRG İLE MİYOKARDİYAL STRAİN DEĞERLENDİRMESİ.....	43
2.8. FRAMINGHAM RİSK SKORU.....	49
2.9. QUALITY OF LIFE SHORT FORM-36.....	50
2.10.OBEZİTEDE GÖRÜLEN KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR...52	
2.10.1. Kalp Yetersizliği.....	52
2.10.2. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı.....	54
2.10.3. Hipertansiyon.....	55
2.10.4. Kardiyak İleti Anormallikleri.....	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	58
3.2. ETİK KURUL ONAYI VE HASTA ONAMI.....	59
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ.....	59
3.4.ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	59
3.5.TIBBİ ÖYKÜ, FİZİK MUAYENE BULGULARI VE RUTİN BİYOKİMYASAL TETKİKLER.....	60
3.6. FRAMINGHAM RİSK SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	61

3.7. YAŞAM KALİTESİ ÖLÇÜMÜ.....	61
3.8. KARDİYAK MRG DEĞERLENDİRMESİ	62
3.9.ELISA YÖNTEMİ İLE ENDOTROFİN, APELİN, ADİPONEKTİN, GALEKTİN-3 VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN-4 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ.....	62
3.10.LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ VE AMELİYAT SONRASI BAKIM.....	64
3.11. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	64
4. BULGULAR.....	65
4.1. HASTA POPÜLASYONUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	65
4.2. FİZİKSEL ÖLÇÜMLER VE TEMEL KLİNİK VERİLER.....	66
4.3. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ ÖNCESİ VE SONRASI BİYOKİMYASAL VE METABOLİK PARAMETRELER.....	67
4.4. KARDİYAK MRG BULGULARI	70
4.5. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ ÖNCESİ VE SONRASI YAŞAM KALİTESİ ANKETİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLARI.....	72
4.6. SERUM GALEKTİN-3, YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN-4, APELİN, ADİPONEKTİN VE ENDOTROFİN BİYOBELİRTEÇLERİNİN DÜZEYLERİ....	73
5. TARTIŞMA.....	74
5.1. OBEZİTE, KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE BARIYATRİK CERRAHİ.....	74
5.2. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN LABORATUVAR BULGULARI VE KOMORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİLERİ.....	78
5.3. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN KARDİYAK MRG İLE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİLERİ.....	82
5.4. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI FRAMINGHAM RİSK SKORUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLER.....	92

5.5. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN QOL SF-36 ANKETİ İLE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....	93
5.6. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM GALEKTİN-3 DÜZEYİNE ETKİSİ	96
5.7. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM APELİN DÜZEYİNE ETKİSİ	98
5.8. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN-4 DÜZEYİNE ETKİSİ	100
5.9.LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİNE ETKİSİ	102
5.10.LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM ENDOTROFİN DÜZEYİNE ETKİSİ	105
6. SONUÇLAR.....	107
7. KISITLILIKLAR.....	108
8. KAYNAKLAR.....	109

SİMGELER ve KISALTMALAR

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AF	: Atriyal fibrilasyon
AGB	: Ayarlanabilir gastrik bant
AgRP	: Aguti ile ilişkili peptit
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
ATP	: Adenozin trifosfat
BÇBO	: Bel çevresi/boy uzunluğu oranı
BÇÖ	: Bel çevresi ölçümü
BİA	: Biyoelektrik impedans analizi
BKİ	: Beden kitle indeksi
BNP	: Brain natriüretik peptit
BPD-DS	: Duodenal switch ile biliopankreatik diversiyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ColVIa3	: Kollajen VI alfa 3
CRP	: C-reaktif protein
CRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
DBT	: Diyetle bağlı termojenez
DEFKY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DEXA	: Dual-enerji x-ışını absorpsiyometrisi

DKB	: Diyastolik kan basıncı
DKK	: Deri kıvrımı kalınlığı
DMH	: Dinlenme metabolizma hızı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ETP	: Endotrofin
FABP4	: Yağ asidi bağlayıcı protein-4
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FRS	: Framingham risk skoru
FT	: Özellik izleme
GA	: Güven aralığı
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAL-3	: Galektin-3
GCS	: Global çevresel strain
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
Gİ	: Glisemik indeks
GLS	: Global uzunlamasına strain
GLP-1	: Glukagon like peptit-1
GRS	: Global radyal strain
GWAS	: Genome-Wide Association Studies
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGB	: Hemoglobin

HKMP	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HMW	: Yüksek moleküler ağırlık
hs-CRP	: high sensitive C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
İKH	: İskemik kalp hastalığı
İR	: İnsülin rezistansı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEFKY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KRE	: Kreatinin
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
KV	: Kardiyovasküler
KY	: Kalp yetersizliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LGE	: Geç gadolinyum tutulumu
LMW	: Düşük moleküler ağırlık
LRYGB	: Laparoskopik Roux-en-Y Gastrik Bypass
LSG	: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi
LV	: Sol ventrikül
LVCO	: Sol ventrikül kardiyak output
LVCOI	: Sol ventrikül kardiyak output indeksi
LVEDÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVEDV	: Sol ventrikül diyastol sonu volüm

LVEDVI	: Sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çap
LVESV	: Sol ventrikül sistol sonu volüm
LVESVI	: Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi
LVGCS	: Sol ventrikül global çevresel strain
LVGLS	: Sol ventrikül global uzunlamasına strain
LVGRS	: Sol ventrikül global radyal strain
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
LVM	: Sol ventrikül kütlesi
LVMİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
LVPWT	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
LVST	: Sol ventrikül septum kalınlığı
LVSV	: Sol ventrikül stroke volüm
LVSVI	: Sol ventrikül stroke volüm indeksi
MACE	: Majör olumsuz kardiyak sonuçlar
MAPSE	: Mitral anüler düzlem sistolik ekskürsiyon
MC3R	: Melanokortin-3 reseptörü
MC4R	: Melanokortin-4 reseptörü
MD	: Ortalama fark
MMP	: Matriks metaloproteinazlar
MMW	: Orta moleküler ağırlık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

MSH	: Melanosit uyarıcı hormonu
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NPY	: Nöropeptid Y
NSTEMI	: Non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
NT-proBNP	: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit
OECD	: Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü
OXM	: Oksintomodulin
PLT	: Trombosit
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PPAR- γ	: Peroksisom proliferatörü ile aktive edilen reseptör- γ
PYY	: Peptit YY
QoL SF-36	: Quality of Life Short Form-36
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RV	: Sağ ventrikül
RYGB	: Roux-en-Y Gastrik Bypass
SCN	: Suprakiazmatik çekirdek
SENC	: Strain-kodlu görüntüleme
SG	: Sleeve Gastrektomi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SSS	: Sempatik sinir sistemi
STE	: Özellik izleme ekokardiyografi
STEMI	: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TDI	: Doku doppler görüntüleme
TG	: Trigliserid
TGF- β 1	: Transforming growth faktör- beta 1
TK	: Toplam kolesterol
TOBEC	: Total vücut elektrik geçirgenliği
TURDEP-1	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-1
TP	: Toplam protein
UCP-1	: Uncoupling Protein-1
USG	: Ultrasonografi
VİA	: Viseral adipozite indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı
WBC	: Beyaz kan hücre sayısı
YTD	: Yaşam tarzı değişikliği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda beden kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme	5
Tablo 2: Vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan yöntemler	19
Tablo 3: Vücut bileşenlerinin tespitinde kullanılan bazı indirekt yöntemlerin karşılaştırılması	20
Tablo 4: Obezitenin taranması ve teşhisinde beden kitle indeksinin sınırlamaları	21
Tablo 5: Toplumlara özgü abdominal obeziteyi tanımlayan bel çevresi değerleri	23
Tablo 6: Beden kitle indeksi ve bel çevresine göre aşırı kilo ve obezitenin sınıflandırılması ve komorbidite riski	24
Tablo 7: Bel çevresi/boy uzunluğu oranında Ashwell sınıflaması.....	25
Tablo 8: Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları.....	30
Tablo 9: Hasta popülasyonunun genel özellikleri.....	65
Tablo 10: Fiziksel ölçümler ve temel klinik veriler	66
Tablo 11: Laparoskopik Sleeve Gastektomi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve metabolik parametreler	69
Tablo 12: Sol ventrikül kardiyak MRG bulguları.....	71
Tablo 13: Laparoskopik Sleeve Gastektomi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi anketi ve kardiyovasküler risk skorları	73
Tablo 14: Serum Galektin-3, Yağ Asidi Bağlayıcı Protein-4 (FABP4), Apelin, Adiponektin ve Endotrofin biyobelirteçlerinin düzeyleri.....	74

ÖZET

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ’NİN KARDİYAK FONKSİYONLAR VE BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ

GİRİŞ: Dünyada pandemi boyutlarına ulaşarak önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiş olan obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar (KVH), toplum sağlığını önemli ölçüde etkilemekle kalmayıp ciddi bir ekonomik yük de oluşturmaktadır. Son zamanlarda bariyatrik cerrahi prosedürleri arasında primer teknik olarak uygulanmaya başlanan Laparoskopik Sleeve Gastrektomi'nin (LSG) sadece aşikâr KVH üzerinde değil, aynı zamanda sublinik miyokardiyal hasar bağlamında öncü patolojik süreçler üzerindeki etkilerini değerlendiren kapsamlı çalışmaların eksikliği hissedilmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmada LSG'nin kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile değerlendirilen kardiyak fonksiyonlar, KVH riski, yaşam kalitesi ve çeşitli biyobelirteçler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: LSG planlanan 32 obez hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar LSG'den önce ve ameliyattan ortalama 8,4 ay sonra olmak üzere 2 vizitte değerlendirildi. Rutin biyokimyasal parametreler için kan örneği alınarak çalışıldı, antropometrik değerlendirmeler ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. 1.5 Tesla MRG ünitesinde (Achieva, Philips, Hollanda) 16 kanallı faz dizili vücut bobini kullanılarak görüntüleme yapıldı. Sol ventrikül kütlesi (LVM) ve ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), atım hacmi (LVSV), sistol sonu hacim (LVESV), diyastol sonu hacim (LVEDV), mitral anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu (MAPSE) ve kardiyak MRG-FT tekniği ile Left Ventricular Global Longitudinal Strain (LVGLS) analizi, CVI 42 yazılımı (Circle CVI, Calgary Canada) ile dört odacıklı ve iki odacıklı CINE görüntüleri kullanılarak çevrimdışı gerçekleştirildi. Hastaların 10 yıllık KVH riski, Framingham Risk Skoru (FRS) kullanılarak hesaplandı. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için Quality of Life Short Form-36 (QoL SF-36) anketi uygulandı. Hastalardan biyobelirteçler için kan örneği alınarak ELISA yöntemi ile Endotrofin (ETP), Apelin, Adiponektin, Galektin-3 (GAL-3) ve Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4) düzeyi ölçüldü. İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 26.0 paket programında yapıldı.

BULGULAR: Ortalama yaş $36,3 \pm 7,6$ yılı ve hastaların %81,3'ü kadındı. LSG'yi takiben BKİ ve bel çevresi (BÇ) önemli ölçüde azaldı (sırasıyla $41,1 \pm 4,8$ kg/m²'den $28,8 \pm 4,1$ kg/m²'ye; $P < 0,001$; $120,0 \pm 12,7$ cm'den $93,9 \pm 11,6$ cm'ye; $P < 0,001$); HDL ve NT proBNP önemli ölçüde yükseldi; HbA1C, GLU, WBC, CRP, ALT, AST, TG, SKB, DKB ve KH önemli ölçüde azaldı; FRS önemli ölçüde azaldı ($\%5,1 \pm 6,0$ 'dan $\%3,7 \pm 5,9$ 'a, $P < 0,001$). QoL SF-36, tüm parametrelerde anlamlı düzeyde iyileşme gösterdi ($P < 0,001$). Serum GAL-3 ve ETP seviyelerinde cerrahi sonrası önemli ölçüde azalmalar tespit edildi (sırasıyla $5,23 \pm 1,96$ ng/ml'den $2,37 \pm 1,72$ 'ye, $P < 0,001$; $0,009 \pm 0,003$ ng/ml'den $0,006 \pm 0,004$ ng/ml'ye, $P < 0,001$). Serum FABP4, Apelin ve Adiponektin seviyelerinde, cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $4,36 \pm 1,98$ ng/ml'den $4,31 \pm 2,77$ ng/ml'ye, $P = 0,935$; $50,74 \pm 7,47$ ng/ml'den $49,56 \pm 8,70$ ng/ml'ye, $P = 0,437$; $3,97 \pm 0,65$ ng/ml'den $3,79 \pm 1,12$ ng/ml'ye, $P = 0,401$). KMR bazlı LVGLS, LVEF ve MAPSE'de önemli iyileşmeler tespit edildi (sırasıyla $-\%16,0 \pm 3,1$ 'den $-\%18,6 \pm 3,8$ 'e, $P = 0,003$; $\%57,5 \pm 4,3$ 'den $59,3 \pm 4,5$ 'ye; $P = 0,021$; $11,7 \pm 2,9$ mm'den $14,1 \pm 4,4$ mm'ye, $P = 0,004$). LVM, LVESV, LVCO, LVEDD ve LVESD önemli ölçüde azaldı (sırasıyla $93,3 \pm 17,8$ gr'dan $78,9 \pm 13,0$ gr'a, $P < 0,001$; $66,8 \pm 16,8$ ml'den $60,4 \pm 18,1$ ml'ye, $P = 0,003$; $6,5 \pm 1,2$ ml/dk'dan $5,3 \pm 1,0$ ml/dk'ya, $P < 0,001$; $49,2 \pm 5,5$ mm'den $46,5 \pm 4,6$ mm'ye, $P = 0,001$; $32,9 \pm 6,0$ mm'den $30,5 \pm 4,8$ mm'ye, $P < 0,001$). LVEDVI ve LVESVI önemli ölçüde arttı ($68,8 \pm 13,8$ ml/m²'den $78,1 \pm 12,6$ ml/m²'ye $P < 0,001$; $29,7 \pm 6,5$ ml/m²'den $32,1 \pm 8,1$ ml/m²'ye, $P = 0,018$).

SONUÇ: LSG, obez hastalarda etkili bir kilo kaybı ile kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlarda önemli bir iyileşmeye yol açarak obezite kardiyomiyopatisini geri döndürür, kardiyovasküler riski belirgin bir şekilde azaltır ve bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde yükseltir.

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, Kardiyak MRG, Laparoskopik Sleeve Gastrektomi, Miyokardiyal strain, Obezite

ABSTRACT

IMPACT OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY ON CARDIAC FUNCTIONS AND BIOMARKERS

BACKGROUND: Obesity-related cardiovascular diseases (CVD), which have reached pandemic proportions and become a major cause of morbidity and mortality in the world, not only significantly affect public health but also impose a serious economic burden. There is a lack of comprehensive studies evaluating the effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG), which has recently started to be applied as the primary technique among bariatric surgical procedures, not only on overt CVD but also on precursor pathological processes in the context of subclinical myocardial damage.

PURPOSE: This study aims to investigate the effects of LSG on cardiac functions assessed by cardiac magnetic resonance (CMR), on patients' CVD risk and quality of life (QoL), and on various biomarkers.

METHODS: 32 consecutive obese patients who were scheduled for LSG were included. The patients were evaluated prior to LSG and at an average of 8.4 months following surgery. Blood samples were taken for routine biochemical parameters, anthropometric evaluations and blood pressure measurements were performed. Imaging was performed using a 16-channel phased array body coil on a 1.5 Tesla MRI unit (Achieva, Philips, Netherlands). Left ventricular mass (LVM) and ejection fraction (LVEF), stroke volume (LVS), end-systolic volume (LVESV), end-diastolic volume (LVEDV), mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) and Left Ventricular Global Longitudinal Strain (LVGLS) analysis with cardiac MRI-FT technique were performed offline using four-chamber and two-chamber CINE images with CVI 42 software (Circle CVi, Calgary Canada). The patients' 10-year CVD risk was estimated using the Framingham Risk Score (FRS). The QoL Short Form-36 (QoL SF-36) was administered. Blood specimens were analyzed by ELISA to measure the serum concentration of Endotrophin (ETP), Apelin, Adiponectin, Galectin-3 (GAL-3) and Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4). IBM SPSS for Windows Version 26.0 was used for statistical analysis.

RESULTS: The mean age was 36.3 ± 7.6 years and 81.3% of patients were female. Following LSG, BMI and waist circumference (WC) were reduced significantly (41.1 ± 4.8 kg/m² vs. 28.8 ± 4.1 kg/m², $P < 0.001$; 120.0 ± 12.7 cm vs. 93.9 ± 11.6 cm, $P < 0.001$, respectively); HDL and NT proBNP were elevated significantly; HbA1C, GLU, WBC, CRP, ALT, AST, TGA, SBP, DBP and HR were significantly decreased; FRS reduced significantly ($5.1 \pm 6.0\%$ vs. $3.7 \pm 5.9\%$, $P < 0.001$). QoL SF-36 improved significantly in all parameters ($P < 0.001$). Serum GAL-3 and ETP levels reduced significantly (5.23 ± 1.96 ng/mL vs. 2.37 ± 1.72 ng/mL, $P < 0.001$; 0.009 ± 0.003 ng/mL vs. 0.006 ± 0.004 ng/mL, $P < 0.001$, respectively). No pre- and postoperative differences in serum FABP4, Apelin and Adiponectin levels (4.36 ± 1.98 ng/mL vs. 4.31 ± 2.77 ng/mL, $P = 0.935$; 50.74 ± 7.47 ng/mL vs. 49.56 ± 8.70 ng/mL, $P = 0.437$; 3.97 ± 0.65 ng/mL vs. 3.79 ± 1.12 ng/mL, $P = 0.401$, respectively) were observed. CMR-derived LVGLS, LVEF and MAPSE improved ($-16.0 \pm 3.1\%$ vs. $-18.6 \pm 3.8\%$, $P = 0.003$; $57.5 \pm 4.3\%$ vs. $59.3 \pm 4.5\%$, $P = 0.021$; 11.7 ± 2.9 mm vs. 14.1 ± 4.4 mm, $P = 0.004$, respectively). LVM, LVESV, LVCO, LVEDD and LVESD were significantly decreased (93.3 ± 17.8 g vs. 78.9 ± 13.0 g, $P < 0.001$; 66.8 ± 16.8 ml vs. 60.4 ± 18.1 ml, $P = 0.003$; 6.5 ± 1.2 ml/min vs. 5.3 ± 1.0 ml/min, $P < 0.001$; 49.2 ± 5.5 mm vs. 46.5 ± 4.6 mm, $P = 0.001$; 32.9 ± 6.0 mm vs. 30.5 ± 4.8 mm, $P < 0.001$). LVEDVI and LVESVI were significantly increased (68.8 ± 13.8 ml/m² vs. 78.1 ± 12.6 ml/m², $P < 0.001$; 29.7 ± 6.5 ml/m² vs. 32.1 ± 8.1 ml/m², $P = 0.018$).

CONCLUSION: LSG, reverses obesity-induced cardiomyopathy by leading to a significant improvement in cardiovascular structure and function through effective weight loss in obese patients, considerably reducing cardiovascular risk and improving the individual's quality of life.

Keywords: Biomarker, Cardiac MRI, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, Myocardial Strain, Obesity

1. GİRİŞ

Obezite, günümüzde dünya genelinde hızla artan ve halk sağlığı açısından ciddi sonuçlara yol açan bir salgın olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya çapında yetişkin obezitesi 1990 ile 2022 yılları arasında iki kattan fazla artmıştır ve 2022'de 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %43'ü aşırı kilolu iken %16'sının obez olduğu tespit edilmiştir (1). Obezite; kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), hipertansiyon (HT) ve bazı kanser türleri gibi bir dizi kronik hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Obezitenin nedenleri karmaşık ve çok faktörlüdür; genetik, çevresel, psikolojik ve sosyoekonomik faktörler obezite gelişiminde rol oynar. Modern yaşam tarzı, yüksek kalorili yiyeceklerin yaygınlaşması, işlenmiş gıdaların tüketimi ve fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörler, obezitenin yaygınlaşmasına neden olan başlıca unsurlar arasında yer alır.

Obezitenin etkileri sadece fiziksel sağlıkla sınırlı kalmaz; aynı zamanda bireylerin psikolojik durumu, sosyal ilişkileri ve ekonomik durumu üzerinde de olumsuz etkiler yaratır. Toplumlar üzerinde artan sağlık harcamaları, iş gücü kaybı ve düşük üretkenlik gibi ekonomik yükler, obezitenin çözülmesi gereken öncelikli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Obezitenin yol açtığı sağlık sorunları arasında KVH, en ciddi ve yaygın olanlarıdır. Obezitenin son birkaç on yılda dramatik bir şekilde artan prevalansına paralel olarak KVH insidansında da bir artış görülmektedir. Obezitenin yol açtığı KVH, geniş bir hastalık yelpazesini içerir ve başlıca ölümcül olabilen akut miyokard enfarktüsü (AMI), inme ve kalp yetersizliği (KY) gibi ciddi durumları kapsar.

Obezitenin kardiyovasküler (KV) sisteme etkileri, birden çok mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Yağ dokusunun artışı, kan basıncında yükselme, insülin rezistansı (İR) ve lipid profillerindeki olumsuz değişiklikler, obez bireylerde KV risk faktörlerinin birikmesine yol açar (2). Ayrıca, obezite inflamatuvar süreçleri tetikleyerek arterlerde plak oluşumunu hızlandırır ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (3). Bu durum, vasküler yapıların daralmasına ve tıkanmasına neden olarak AMI ve inme gibi ciddi komplikasyonlara zemin hazırlar.

Obezite, KY'ye neden olan bir dizi hemodinamik ve metabolik değişikliği tetikler. Miyokardiyal lipit birikimi ve lipotoksisiteye bağlı kardiyak miyosit hasarı oluşması, vücutta aşırı yağ dokusu ve daha büyük mutlak yağsız kütlenin dolaşımdaki kan hacminde artışa ve bunun sonucunda kalp debisinde ve sistolik kan basıncında (SKB) artışa neden olması, obezitede KY'ye yol açan potansiyel mekanizmalar olarak gösterilmiştir (4). Kalp kasının yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri, kontraktilite ve dolum basınçlarında anormallikler ve HT, T2DM, dislipidemi ve kronik inflamasyon gibi KY için risk faktörlerini artışı, KY'nin ortaya çıkmasına zemin hazırlayan temel unsurlardır (5, 6).

Yaşam tarzı değişikliği (YTD) ve medikal tedavi yöntemleriyle kilo vermekte zorlanan obez bireyler için bariyatrik cerrahi, etkili ve uzun vadeli bir çözüm olarak öne çıkmaktadır. Bu cerrahi müdahaleler, mide hacminin küçültülmesi veya bağırsak sisteminin değiştirilmesi gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilerek kişinin doygunluk hissinin artmasına, gıda alımının azalmasına ve dolayısıyla kilo kaybına teşvik eder. Sleeve gastrektomi (SG), genellikle laparoskopik cerrahi olarak adlandırılan minimal invaziv bir teknikle gerçekleştirilen ve en sık uygulanan bariyatrik cerrahi yöntemdir. Bu prosedür, midenin büyük kurvatür kısmının çıkarıldığı bir tür parsiyel gastrektomi operasyonudur. Sindirim anastomozunun olmaması cerrahi tekniği basitleştirmenin yanı sıra fistül, darlık ve marjinal ülser gibi anastomoza bağlı komplikasyonların oranını azaltır (7).

Bariyatrik cerrahi, sadece kilo kaybı sağlamakla kalmaz; aynı zamanda obeziteye bağlı komorbiditelerin iyileştirilmesine, hastalık riskinin azalmasına ve yaşam kalitesinin artmasına da katkıda bulunabilir. Özellikle dünya genelinde başlıca ölüm nedeni olan KVVH'nin kritik bir risk faktörü olan obezitenin bariyatrik cerrahi ile tedavi edilmesiyle KVVH ve risk faktörlerinin iyileşmesi veya azalmasının belirlenmesi, bu cerrahi yöntemlere olan ilgi ve güveni önemli ölçüde etkileyecektir.

Geleneksel yöntemler, kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılsa da son yıllarda miyokardiyal strain analizi, KVVH'nin tanısında ve izlenmesinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir (8). Geleneksel ejeksiyon fraksiyonu (EF) lmleri, kalbin pompalama kapasitesini değerlendirirken; miyokardiyal strain analizi, kalp kasının farklı yönlerdeki gerilme kapasitelerinin

ölçümüne dayanan, deformasyonu ve işlevselliği detaylı bir şekilde değerlendiren ve miyokardiyal fonksiyon bozukluklarını erken evrede tespit edebilme avantajı sağlayan bir metottur (9). Strain ölçümleri, subklinik miyokardiyal disfonksiyonun tespiti, KV risk değerlendirmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi gibi çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmaktadır (10). Özellikle KY, koroner arter hastalığı (KAH), kardiyomiyopati ve diğer kalp rahatsızlıklarının erken teşhisi ve yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (10). Strain analizi, ekokardiyografi veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilir. Ancak ekokardiyografinin değişken görüntü kalitesi, sınırlı akustik pencereleri, düşük sinyal-gürültü oranı ve operatör bağımlılığı gibi dezavantajları nedeniyle bu alanda kardiyak MRG giderek daha fazla kullanıma girmektedir.

Biyobelirteçler, vücutta belirli bir hastalık sürecinin varlığını veya şiddetini gösteren biyolojik moleküllerdir. Obezitede KVH'nin gelişimi ve ilerlemesi, çeşitli biyobelirteçler aracılığıyla izlenebilir. Adiponektin, Galektin-3 (GAL-3), Yağ Asidi Bağlayıcı Protein-4 (FABP4), Endotrofin (ETP) ve Apelin gibi biyobelirteçler, obezite ve KVH arasındaki karmaşık biyokimyasal süreçlerin anlaşılmasında önemli bilgiler sağlayabilir (11-15). Obez bireylerde bu biyobelirteçlerin izlenmesi KVH'nin ve risklerin daha iyi anlaşılmasını, hastalıkların erken teşhisini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesini, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini ve prognozun belirlenmesini sağlayabilir.

Framingham Risk Skoru (FRS), KVH'nin tahmin edilmesi ve risk değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılan, bilimsel geçerliliği yüksek bir metottur. FRS bireylerde yaş, cinsiyet, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve toplam kolesterol (TK), SKB, HT tedavisi, sigara ve diyabet gibi çok değişkenli risk parametrelerini değerlendirerek 10 yıl içinde koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı veya KY gibi KVH'nin gelişme riskini tahmin eder. Obezitede sıklıkla gözlemlenen dislipidemi, HT ve diyabet gibi risk faktörleri skoru doğrudan etkiler ve obez bireylerde yüksek FRS değerleri, artmış KV olay riskiyle güçlü bir korelasyon göstermektedir (16). Bu skor, obezite yönetiminde KVH'ye yönelik kullanılan stratejilerin etkinliğini değerlendirmek ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirmek için de kullanılabilir.

Obeziteye bağlı sağlık komplikasyonları, bireylerin günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayabilir ve psikososyal sorunlara yol açabilir. Bu bağlamda, yaşam kalitesinin objektif ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, obezite yönetiminde kritik öneme sahiptir. Quality of Life Short Form-36 (QoL SF-36) anketi, obez bireylerin yaşam kalitesini değerlendirmek ve tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitesindeki değişiklikleri izlemek için geçerli ve güvenilir bir araçtır (17).

Bu çalışmanın amacı, obez hastalarda laparoskopik sleeve gastrektomiden (LSG) nce ve en az 6 ay sonra olmak üzere KV fonksiyonların çeşitli biyobelirteçler ve değerlendirme yöntemleri ile karşılaştırılarak kapsamlı bir analizini sunmaktır. Kardiyak MRG ile miyokardiyal strain değerlendirilmesi; obezite ve KVH ile ilişkili Apelin, GAL-3, FABP4, Adiponektin ve ETP gibi biyobelirteçlerin düzeyi; FRS ve QoL SF-36 yaşam kalitesi anketi gibi ölçüm araçları kullanılarak elde edilen veriler, LSG'nin KV sağlık üzerindeki etkilerini ayrıntılı bir şekilde ortaya koyacaktır. Bu multidisipliner yaklaşımla elde edilen bulgular sadece tedavi sürecindeki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri anlamamızı sağlamayacak, aynı zamanda hem klinik uygulamalar hem de gelecekteki araştırmalar için detaylı bilgiler sağlayarak, bariyatrik cerrahinin sadece obezite tedavisindeki kilo kaybı fonksiyonunu değil, KVH'nin önlenmesi ve yönetimindeki rolünü de ortaya çıkaracaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Obezite, DSÖ tarafından "sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikimi" olarak tanımlanmaktadır (1). Obezitenin tanımlanması ve sınıflandırılması hususunda DSÖ'nün 1998 yılında deklare ettiği kriterler geniş çapta kabul görmektedir. Bu kriterlere göre obezitenin tanımı ve sınıflandırılması, beden kitle indeksine (BKİ) göre yapılmaktadır. "BKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m²)" formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerde BKİ= 25–29,9 kg/m² olması aşırı kiloluluğu ifade ederken, BKİ ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak tanımlanır. Obezite, sınıf I veya hafif (BKİ = 30–34,9 kg/m²), sınıf II veya orta (BKİ=35–39,9 kg/m²) ve sınıf III veya şiddetli (BKİ≥40 kg/m²) olarak sınıflandırılır (1). şiddetli obezitede BKİ=40–49,9 kg/m² olması morbid obezite, BKİ≥50kg/m² olması ise süper obezite olarak adlandırılır. Yetişkin, ocuk ve

adolesanlarda BKİ'ye göre zayıf, normal ve aşırı kiloluluk ile obezite ve dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir (18).

Tablo 1: Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda beden kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-persentil
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 – 24,99	-2.00 – 1.00 SD	≥ %5 ile <%85 arasında
Fazla Kilolu	25,00 – 29,99	1.01 – 2.00 SD	≥ %85 ile <%95 arasında
Obez	≥ 30,00	>2.00 SD	≥ %95
Hafif obez	30,00 – 34,99	-	95. persentile karşılık gelen BKİ'nin %100- %120'si
Orta derecede obez	35,00 – 39,99	-	95. persentile karşılık gelen BKİ'nin %120 – 140'ı
Morbid obez	40,00 – 49,99	-	95. persentile karşılık gelen BKİ'nin >%140'ı
Süper obez	≥ 50,00	-	

BKİ: Beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.2.1. Dünyada Obezite

Günümüzde pandemik seviyelere ulaşan obezite, dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak dikkati çekmektedir. Kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenini oluşturmaktadır. 2022 yılında DSÖ epidemiyoloji çalışmalarında, dünya genelinde 18 yaş ve üzeri 2,5 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu ve bunların 890 milyonunun obez olduğu belirtilmiştir. Veriler

dünya çapında obezitenin 1990'dan bu yana neredeyse iki kattan fazla arttığını göstermektedir (1).

2021 yılında, Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü'ne (OECD) üye 32 ülkede yapılan, kişisel olarak bildirilen boy ve kilo verilerine dayanan prevalans çalışmalarında, yetişkin nüfusun %54'ü fazla kilolu veya obez, %18'i ise obezdi. Tüm ülkelerde erkeklerin aşırı kilolu veya obez olma olasılığı kadınlara göre daha yüksekti. Ölçülen boy ve kilo verileri daha güvenilir bir gösterge olmasına rağmen ne yazık ki sağlık kuruluşlarınca ölçülerek kayıt altına alınan verilere çok daha az ülkede ulaşıldı. Sağlık kuruluşlarınca ölçülen verilere sahip 16 OECD ülkesi genelinde yetişkinlerin %60'ı aşırı kilolu veya obez olarak sınıflanırken %26'sı obez kategorisindeydi. Fazla kilo ve obezitenin en yaygın görüldüğü ülkeler Meksika, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kosta Rika için bu oran %70'in üzerinde iken Japonya ve Kore'de yetişkinlerin %40'ından azı aşırı kilolu veya obezdi. Letonya, Meksika ve Türkiye dışındaki çoğu ülkede ise erkeklerin aşırı kilolu veya obez olma olasılığı kadınlara göre daha yüksekti (19).

Obezitenin en sık görüldüğü ülkelerden biri olan ABD'de Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) 2017-2018 yılı verilerine göre; 20 yaş ve üstü yetişkinlerin %31,1'i aşırı kilolu, %42,5'i obez ve obezlerin %9'u morbid obezdi (20). Obezite, ABD'de yıllık yaklaşık 147 milyar dolardan 210 milyar dolara kadar maliyetle en büyük sağlık harcamaları arasında yer alıyor (21, 22).

DSÖ'nün yayınladığı 2022 Avrupa Bölgesi Obezite Raporu'na göre ise Avrupa'da yetişkinlerin %59'u (erkeklerde %63, kadınlarda %54) aşırı kilolu veya obezdi (23). Avrupa'da yetişkinlerde obezitenin neden olduğu hastalıkların tedavisinin doğrudan maliyetinin, neoplastik hastalıkların tedavisiyle ilişkili maliyetlerle karşılaştırılabilir düzeyde ve toplam sağlık bakım maliyetlerinin %7'sinin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (24).

Yetişkinlerdeki obezite prevalansına benzer şekilde çocukluk ve adölesan döneminde de obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır. 2022 DSÖ epidemiyoloji verilerinde, dünya genelinde 5-19 yaş arası 390 milyondan fazla çocuk ve ergenin aşırı

kilolu veya obez olduğu, bunların 160 milyonunun ise obez olduğu tespit edilmiştir (1).

Başlangıçta yüksek gelirli ülkelerin sorunu olarak görülen obezitenin orta ve düşük gelirli ülkelerde de artma eğiliminde olduğu görülmektedir (25). Bunun temel sebebi sağlıklı gıdaya erişimin zor olmasının yanında doğru beslenme alışkanlıkları edinme konusundaki eğitimin yetersiz olması olarak açıklanmaktadır.

2023'te Dünya Obezite Federasyonu tarafından yayınlanan Dünya Obezite Atlası'nda, sunulan tahminler 2020'de 2,6 milyardan fazla olan aşırı kilo ve obezite düzeylerinin, 2035 yılında 4 milyarın üzerine çıkacağını göstermektedir. Aynı dönemde obezite prevalansının %14'ten %24'e yükselmesi ve 2035 yılına kadar yaklaşık 2 milyar yetişkin, çocuk ve ergeni etkilemesi bekleniyor. 2020'den 2035'e kadar aşırı kilo ve obezitenin ekonomik etkisi için öngörüler, 2020'de küresel ekonomiye 1,96 trilyon ABD dolarına mal olan obezitenin 2035'te 4 trilyon ABD dolarının üzerinde bir maliyete çıkacağını gösteriyor (26).

2.2.2. Türkiye'de Obezite

Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi ile ülkemizde obezite, tüm dünyada olduğu gibi halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden ve sıklığı giderek artan önemli bir sorun haline gelmiştir. Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansı %30'un üzerine çıkmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda daha yüksek olmakla beraber son yıllarda erkeklerdeki hızlı artış da dikkati çekmektedir (18).

DSÖ 2022 Avrupa Bölgesi Obezite Raporu'na göre Avrupa Bölgesi'nde obezite sıklığının en yüksek olduğu ülke Türkiye olarak belirtilmiştir. Türkiye'de yetişkin nüfusun %66,8'i fazla kilolu veya obez iken %32,1'i obezdir (23). OECD'nin 2023 raporunda ise 2019 yılında Türkiye'de obezite ve aşırı kiloluluk prevalansı sırasıyla %21 ve %35'tir (19).

1997-98 yıllarında ülkemizde 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP-I), obezite prevalansının %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır (27). TURDEP-I'den 12 yıl sonra 2010'da yapılan TURDEP-II'de ise obezite prevalansı, toplumun genelinde %35 (kadın %44, erkek %27) olarak bulunmuştur (28). TURDEP-

II'nin sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumda %22,3 olan obezite prevalansının %40 artarak %31,2'ye ulaştığı görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığı bildirilmiştir (18).

2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması verilerine göre 18 yaş üstü yetişkinlerde obezite prevalansı %30,3 (kadın %41, erkek %20,5) iken, 2017 yılı sonuçlarına göre obezite prevalansı %28,3 (kadın %29,2; erkek %27,4) olarak bulunmuştur (29, 30).

Avrupa'da yedi ülkeyi kapsayan (Türkiye, Bulgaristan, Romanya, Litvanya, Almanya, İtalya ve Hollanda) ve 5206 (ortalama yaş 8,6±1,2; %50,2 erkek) okul çocuğunu tarayan bir çalışmada, Türk çocuklarında obezite prevalansının %7,7 ile Romanya'nın ardından en yüksek obezite oranına sahip olduğu bildirilmiştir (18).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Obezitenin patogeneğinde fizyolojik, psikolojik, davranışsal, biyokimyasal, çevresel, sosyokültürel ve genetik gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Geleneksel görüş, obezite gelişimindeki ana nedenin vücudun ihtiyacından çok daha fazla enerji alınması yönündedir. Enerjinin korunum yasası prensibi doğrultusunda enerji alımı, enerji tüketimini aştığında enerji fazlasının %60-80'i yağ olarak depolanıp karakteristik obezite patolojisini geliştirirken, geri kalanı glikojen olarak depolanır veya proteinlerin biyosentezi ve termojenez sırasında kullanılır (31).

2.3.1. Beslenme, Yaşam Tarzı ve Sirkadiyen Ritmin Obeziteye Etkisi

Obezite gelişiminde suçlanan davranış modeli olan sedanter yaşam tarzı; endüstri ve şehirleşme ile egzersiz için yeterli ve uygun alanların bulunmaması, ofis işleri gibi mesleki hareketsiz davranışların artması, Covid-19 pandemisiyle birlikte evden çalışma alışkanlığı, televizyon ve video cihazlarının yaygınlaşması nedeniyle dünya çapında giderek artmaktadır. Düşük fiziksel aktivite seviyeleri, yüksek plazma trigliseritleri (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL), düşük HDL ve azalmış insülin duyarlılığı gibi metabolik işlev bozukluklarıyla ilişkilidir (32, 33). Yağ hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve trigliseritlerin parçalanmasında önemli bir rol oynayan lipoprotein lipaz enziminin aktivitesi, düşük fiziksel aktivite ile azalır (34). Bu durum yağ metabolizmasında bozulmalara neden olarak yağ birikimini artırır. Ayrıca aktif

olmayan bir yaşam tarzı genellikle daha fazla oturarak veya yatarak geçirilen zamanı ifade eder; bu da daha az kalori yakılması anlamına gelir. Tüm bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde sedanter yaşam tarzı obezite riskini arttıran önemli bir faktördür.

Yüksek miktarda şeker içeren gıdalarla beslenme, özellikle doymuş yağlar açısından zengin olan yiyeceklerin aşırı tüketimi, fast food, abur cubur ve şekerli içecekler gibi yüksek kalorili besinlerin aşırı tüketimi, aşırı alkol alımı, ihtiyaç fazlası porsiyonlar obeziteye yol açar. Lifli gıdaların yetersiz tüketilmesi, tokluk hissini azaltarak daha fazla yemeye teşvik eder. Hızlı yemek yeme alışkanlığı, doyumluk hissini geciktirerek aşırı yeme riskini artırır.

Sirkadiyen ritim, biyolojik, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin 24 saatlik bir döngü içinde tekrarlanmasıyla doğal bir ritimi ifade eder ve bu ritim, vücut sıcaklığı, hormonal salgılar, uyku-uyanıklık döngüsü, metabolizma ve diğer birçok biyolojik aktiviteyi etkiler (35, 36). Merkezi sirkadiyen ritim, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) bulunur. Metabolik olarak aktif hücrelerin çoğu, dokuların gen ekspresyonunu lokal olarak otonom bir şekilde düzenlenmesini sağlayan bir periferik saate sahiptir (37). Periferik saatler, sırayla SCN'den gelen sinyallerle senkronize edilir ve dolaşımdaki hormon ve metabolit seviyeleri de dahil olmak üzere metabolizmayı etkilemek için çeşitli mekanizmalara sahiptir (38). Obezite gelişiminde önemli rolleri olan insülin, glukagon, leptin, ghrelin ve adiponektin hormon salınımlarının sirkadiyen ritimden etkilendiği belirtilmiştir (39). Gece geç saatlerde yemek yemek veya uyku düzeninin bozulması, sirkadiyen ritimin bozulmasına yol açarak yağ metabolizmasını etkiler ve yağ birikimini artırır. Tek başına beslenme zamanını değiştirilmesinin bile vücut ağırlığını önemli ölçüde etkilediği, çalışmalarla ortaya konmuştur (40).

2.3.2. Vücudun Enerji İhtiyacı ve Enerji Tüketimi

İnsan vücudunun organik ve yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için ihtiyaç duyduğu enerji, makro besin öğelerinin gıdalardan oksidasyonu ile elde edilir. Bu kimyasal enerjinin bir kısmı ısı olarak ve idrarla kaybedilirken kalan enerji adenosin trifosfatlar (ATP) olarak bilinen yüksek enerjili moleküllerde depolanır. Toplam enerji tüketimi, organizmanın günlük ihtiyaç duyduğu enerjidir ve 3 bileşenin toplamı ile belirlenir; dinlenme metabolizma hızı (DMH), diyetle bağlı termojenez (DBT) ve fiziksel aktiviteye bağlı enerji tüketimi (41).

DMH, bir bireyin hayati vücut fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli enerji gereksinimini ifade eder ve genellikle kas kütlesi, yaş, cinsiyet ve genetik faktörlere bağlı olarak değişir. DMH, toplam günlük enerji harcamasının en büyük bileşenidir ve sedanter yaşam tarzı olan yetişkinlerde, toplam günlük enerji harcamasının %60-75'ini oluşturur (42). Vücudun yağsız kütlesi, yağ kütlesinden daha yüksek bir metabolik hıza sahiptir ve bu nedenle DMH'nin baskın ana belirleyicisidir (43, 44). Bu bağlamda aşırı kilolu ve obez bireylerde yağ kütlesinin değil, yağsız kütlenin günlük enerji ihtiyacının öngördürücüsü olduğu vurgulanmaktadır (45). Obez bireylerde yağ kütlesindeki artışlar, yağsız kütledeki artışlarla eşzamanlı olarak ortaya çıkar ve bu nedenle obezitede DMH'nin artacağı düşünülse de ölçüm yağsız kütleye göre düzeltildikten sonra, obez ve obez olmayanlarda DMH'nin benzer olduğu belirtilmektedir (46). Düşük DMH, kilo alımı için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (47).

Fiziksel aktiviteye bağlı enerji tüketimi, bazal enerji tüketimini aşan herhangi bir hareketin termik etkisini temsil eder ve egzersiz aktivitesi termojenezi ve egzersiz dışı aktivite termojenezi olarak kategorize edilir (48). Aktiviteye bağlı enerji tüketiminde, egzersiz dışı aktivite termojenezi daha baskındır ve mesleki enerji tüketimi ile boş zamanlardaki spor benzeri egzersizler dışındaki tüm fiziksel aktivitelerle olan enerji tüketimini ifade eder (42, 49). Egzersiz aktivitesi termojenezinin toplam günlük enerji harcamasına katkısı ise ihmal edilebilir düzeydedir (49). Düşük egzersiz ve egzersiz dışı aktivite termojenezi vücut ağırlığı artışına katkıda bulunan faktörlerdir.

DBT, gıda alımından sonra besinlerin sindirimi, emilimi, kullanımı ve depolanması için gerekli olan enerji ile ilgili toplam enerji tüketiminin bir bileşenidir ve gıda alımıyla birlikte metabolik hızdaki artışı ve emilim sonrası ısı üretimindeki artışları temsil eder (50, 51). DBT, toplam günlük enerji tüketiminin %5-15'ini oluşturur (52). Gıdanın termik etkisinin büyüklüğü, tüketilen gıdanın enerji içeriğine ve bileşimine bağlıdır; karbonhidratlar ve yağlar için % 5-15 iken proteinler için % 20-30'dur (50). İnsüline duyarlı bireyler, gıdaların belirgin bir termik etkisine sahipken, insüline dirençli bireyler daha ihmal edilebilir termik etkilere sahiptir (53).

Alınan besinlerin metabolik sürecinde karbonhidratlar ve lipidler, ATP oluşturacak şekilde okside edilerek hayati vücut fonksiyonlarının korunmasını ve

fiziksel aktivite için gerekli enerji depolanmasını sağlar. Hem ATP üretimi hem de tüketimi sürecinde ısı üretimi oluşur. Metabolik verimlilik, elde edilen ATP'ye karşı ısı üretim oranını ifade eder ve genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, kas kütlesi, hormon seviyeleri, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite gibi birçok faktörden etkilenir. Fazla enerjinin bir kısmının ısı olarak atılması, yağ olarak depolanma oranını azaltır. Düşük metabolik verimlilik, daha az ATP üretimi ve trigliseritlere dönüşüm pahasına ısı üretiminde bir artış anlamına gelir (48). Artmış metabolik verimlilik obezite oluşumuna katkıda bulunur.

Sempatik sinir sistemi (SSS), homeostatik kontrolde yer alan sistemik metabolizmanın önemli bir düzenleyicisidir ve enerji dengesini ve uzun süreli vücut ağırlığını etkiler (38). SSS aktivasyonu, pankreas insülin salınımını, yağ dokusu lipolizini, iskelet kası glukoz alımını ve hepatik glukoz mobilizasyonunu artırır (54). Açlık, SSS aktivitesini azaltırken; özellikle karbonhidrattan zengin aşırı beslenme SSS aktivitesini artırır (55, 56). Leptin ve insülin, SSS aktivitesi üzerindeki bu etkilere aracılık etmede etkin rol oynamaktadır (57). Parasempatik kontrol altında olan karaciğer, pankreas ve iskelet kası ile karşılaştırıldığında, yağ dokusu sadece sempatik sinirler tarafından innerve edilir ve bu da onu lipid mobilizasyonunun önemli bir düzenleyicisi yapar (54). Azalmış SSS aracılı yağ dokusu lipolizinin, lipid birikimine ve dolayısıyla aşırı kiloya katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (58).

Vücutta beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır. Beyaz yağ dokusu, tüm vücut yağ dokusunun en büyük oranını temsil eder ve karın boşluğundaki büyük organların ve kan damarlarının çevresinde ve deri altında bulunur. Aşırı miktarda beyaz yağ doku birikimi, obeziteye neden olur. Fazla enerjiyi trigliseritler şeklinde depolayan beyaz yağ dokusunun özellikle visceral depolarda birikimi, kardiyometabolik bozukluklar, KVVH ve HT için göreceli riskin önemli bir belirleyicisidir (59). Kahverengi yağ dokusu ise yetişkinlerde tüm vücut yağ dokusunun yaklaşık %4,3'ünü temsil eder ve servikal, supraklavikular, aksiller, paraspinal, mediastinal ve abdominal depolarda bulunur (60). Kahverengi yağ dokusu, daha fazla mitokondri içerir ve bu nedenle daha fazla enerji harcar ve bu enerjiyi ısı olarak dağıtır. Kahverengi yağ dokusundan eksprese olan Uncoupling Protein-1 (UCP-1) enerji harcanması ve termogeneizde aktif rol oynar (18). Yakın zamanda yapılan çalışmalar kahverengi yağ dokusunun anti-obezite, anti-diyabet ve yararlı

kardiyometabolik özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (61). Bej yağ dokusu ise beyaz yağ dokusundan türetilen ve kahverengi yağ dokusuna benzer özelliklere sahip olan bir ara formdur. Daha önce beyaz yağ dokusuna ait olduğu düşünülen hücreler, belirli uyarıcılara (örneğin soğuk veya hormonlar) maruz kaldıklarında kahverengi yağ hücrelerine dönüşebilirler. Bej yağ dokusu, termojenik, antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif etkilere sahiptirler (62).

2.3.3. Beslenme Üzerine Etkili Hormonlar ve Nörotransmitterler

Gıda alımı kontrolünde homeostatik ve hedonik yollar olarak adlandırılan iki ana sistem rol alır (63). Vücudun iç ortamını sabit tutmaya yönelik bir regülasyon mekanizması olan homeostatik yol, enerji depolarının tükenmesiyle yemek yeme davranışını artırarak enerji dengesini kontrol eder. Homeostazisin merkezi olarak tanımlanan hipotalamus ve beyin sapında, dolaşımdaki besin konsantrasyonları, gastrointestinal hormonlar, insülin, leptin ve vagal afferentler dahil olmak üzere merkezi ve periferik sinyaller, açlık ve tokluk duygularına aracılık etmek ve gıda alımını ayarlamak için düzenlenir (38). Buna karşılık hedonik sistem, gıda alımının ödüllendirici ve motive edici yönlerine aracılık ederek, enerji eksikliği dönemlerinde enerji homeostazisini destekleyebilirken, enerji yeterliliği dönemlerinde oldukça lezzetli gıda alımını da artırabilir (64). Hedonik ve homeostatik düzenleyici sistemler arasındaki dengesizlik obezite gelişimiyle sonuçlanabilir (64).

Beyin sapında raphe çekirdeklerinde üretilen serotonin, gıda alımının ve tüm vücut enerji homeostazisinin kontrolünde çok önemli bir rol oynar ve çoklu karmaşık nöron ağları ve serotonin reseptör alt tipleri bu düzenleyici sisteme katılarak gerçek metabolik duruma bağlı olarak uygun bir beslenme tepkisini ortaya çıkarır (65). Artan serotonerjik sinyallemenin azalmış gıda alımı ile ilişkili olduğu, azalmış serotonerjik sinyalleşmenin ise hiperfaji ve kilo alımı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (66). Serotonin bu etkileri, pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarının bir ürünü olan anoreksijenik α -melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) aktive ederek ve hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunan oreksijenik nöropeptid Y (NPY) ve Aguti ile ilişkili peptit (AgRP) nöronlarını inhibe ederek oluşturduğu düşünülmektedir (67). Serotonin ve dopamin, sırasıyla homeostatik ve hedonik sistemlerdeki en önemli nörotransmitterler olarak kabul edilmekle birlikte yapılan çalışmalar serotoninin ödülle ilgili, motivasyonel gıda tüketiminde de etkin bir rol oynadığını destekliyor (66).

Serotonerjik sinyallemedeki bozulma, kronik aşırı kilolu veya obez bireylerde bozulmuş beslenme davranışının patogeneze katkıda bulunabilir.

Dopamin enerji homeostazisinde ve gıda alımında önemli bir rol oynayan hedonik sistemin esas nörotransmitteridir. Hedonik sistemin merkezi, hipotalamus ve homeostatik sistemle yakın bağlantıları olan striatumdur (68). Besin alımı, alınan zevkle orantılı olarak beyinde dorsal striatuma dopamin salınımını artırabilir ve bu da yiyeceklerle karşı artan bir tercih ve motivasyon sağlayabilir (69). Beyinde dopaminin hedonik etkilerine aracılık eden reseptör D2'dir ve obezlerde D2 reseptörünün daha az olduğu tespit edilmiştir (70). D2 reseptöründeki bu azalma obez kişilerde hipofonksiyone bir ödüllendirme yolağıyla ilişkilendirilmekte ve ödül sisteminde kompanzasyonu sağlamak için aşırı yeme isteğinin ortaya çıktığı düşünülmektedir (71). İnsanlarda, daha düşük dopamin D2 reseptörü mevcudiyeti ile ilişkili olan DRD2/ANKK1 Taq1A polimorfizminin A1 alelinin varlığının obezite gelişme riskini arttırdığı görülmüştür (72, 73).

Besinlerle ilk temas noktası olan gastrointestinal sistem, barındırdığı enteroendokrin hücrelerle besin alımı sonrası enerji ve glukoz homeostazisinin otokrin, parakrin ve endokrin düzenleyicileri olarak görev yapan bir dizi hormonu salgılamasıyla metabolik olarak oldukça aktiftir (74). L hücrelerinden salgılanan ve beyne besin varlığının sinyalini veren Peptit YY (PYY), Glukagon Like Peptit-1 (GLP-1) ve oksintomodulin (OXM) iştah baskılayıcı etkilere sahiptirler (75). Besin yokluğunda, oreksijenik bir hormon olan ghrelin , öncelikle mide fundusunda yer alan P/D1 hücreleri tarafından salgılanır ve iştahın artmasına ve besin alımına yol açar (76). P/D1 ve L hücrelerinde lokalize olan melanokortin-4 reseptörlerinin (MC4R) ise Ghrelin, GLP-1 ve PYY sekresyonunu düzenledikleri düşünülmektedir (77).

Ghrelinin obezitedeki rolünü araştıran çalışmalar, obezlerde yemek sonrası ghrelin baskılanmasının azaldığını, yemek öncesi pik seviyelerinin kaybolduğunu ve günlük değişkenliğin azaldığını göstermiştir; bu değişikliklerin, obezitesi olan bireylerde düzenli öğün eksikliğine ve sıklıkla görülen sık atıştırma davranışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (76, 78) . Hedonik faktörler, güçlü fizyolojik tepkiler üreterek enerji kullanılabilirliğine ilişkin homeostatik sinyalleri geçersiz kılabilir, bu da aşırı enerji alımına ve kilo alımına yol açar (74). İnsanlarda beyin

fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, ghrelin, GLP-1 ve PYY gibi bağırsak hormonlarının, beyin ödül bölgelerindeki nöral aktiviteyi modüle ederek gıdanın ödül değerini değiştirdiğini göstermiştir (79, 80).

Melanokortin sistemi, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunur ve iştah metabolizmasını ve enerji homeostazisini düzenler. Bu sistemde, POMC ve AgRP ekspresyonu yapan nöronlardan beyin diğer bölümlerine sinyaller gönderen iki ayrı nöronal grup bulunur (81, 82). POMC nöronlarından anoreksijenik peptitler salgılanırken, AgRP nöronlarından ise oreksijenik etkili peptitler salgılanır. Bu nöronların etkilerine aracılık eden beş reseptör tipi bulunmaktadır ve bunlardan melanokortin-3 (MC3R) ve MC4R reseptörleri doğrudan iştah ve enerji homeostazisi ile görevlidirler. Melanokortin peptitleri, POMC geninin transkripti sonucu ortaya çıkan ve melanosit uyarıcı hormonlar olan α -MSH, β -MSH, γ -MSH ve adrenokortikotropik hormon (ACTH)'dur (83). Melanokortin peptidlerinden γ -MSH, MC3R'ler için, α -MSH ise MC4R ve MC3R için daha yüksek afiniteye sahiptir (81). Melanokortin reseptörleri tokluk sinyali oluşturarak gıda alımını inhibe edici etkiler oluşturur (81, 84). AgRP geni tarafından AgRP peptiti, NPY ve gama aminobütirik asit (GABA) eksprese edilir ve özellikle AgRP peptiti güçlü ve uzun süreli iştah arttırıcı etkiler oluşturur. Melanokortin sisteminin aktivitesinin bozulması, yağ dokusunda artışa ve obeziteye neden olduğu bildirilmiştir (85).

Leptin, ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusunda üretilir ve genellikle "tokluk hormonu" olarak bilinir. Ventromedial ve dorsomedial hipotalamus ve arkuat çekirdek gibi beyin bölgelerinde yüksek düzeyde eksprese olur. Dolaşımdaki seviyeleri yağ kütlesi ile ilişkilidir ve vücut enerji depolarının hormonal bir sinyalini temsil eder (86). Daha fazla vücut yağı olan bireylerde serum, plazma ve beyin omurilik sıvısında leptin seviyeleri yükselir (86). Enerji ve glukoz homeostazisini düzenleyen leptin bu etkileri daha çok POMC eksprese eden ve AgRP üreten melanokortin sistemi üzerinden gerçekleştirir (87). Leptin, enerji alımını azaltmak için melanokortin sisteminde oreksijenik nöral yolları inhibe eder ve anoreksijenik yolları aktive eder (88). Oreksijenik nöropeptitlerin örnekleri arasında NPY ve AgRP yer alırken, POMC ürünü olan α -MSH anoreksijeniktir (89). Sonuç olarak, leptine duyarlı bireylerde, leptin sinyali, gıda alımında bir azalmaya ve enerji depolarının boyutunu korumak için enerji harcamasında artışa neden olurken, düşük leptin seviyeleri gıda alımını artırır

ve enerji harcamasını azaltır. Leptinin hedef hücrelere ulaşamaması ve reseptör ekspresyonunun veya reseptör sinyalinin bozulması leptin direnci olarak tanımlanır ve obezite gelişiminde önemli bir rol oynar (90).

İnsülin, pankreatik beta adacık hücrelerinde sentezlenerek granüllerde depolanır ve kan glukoz düzeyindeki artış ile insülin salınımı başlar. İnsülinin metabolizmadaki temel fonksiyonu, kalp kası, fibroblast, yağ hücreleri ve çizgili kas hücreleri içerisine GLUT4 aracılı glukoz transportunu sağlamaktır. Anabolik bir hormon olan insülin, glukoz ve amino asitlerin transmembran transportunda, iskelet kasında ve karaciğerde glikojen oluşumunda, glukozun trigliseridlere dönüşümünde, nükleik asit ve protein sentezinde de görev alır. İnsülin, postprandiyal metabolizmayı düzenlemenin yanı sıra striatumda dopamin salınımını arttırarak beslenme geri bildirimine katkıda bulunduğu ve tokluk hissi oluşturabileceği belirtilse de insülinin periferik anabolik etkileri, dolaşımdaki besin maddelerinin tükenmesine neden olduğundan, periferik insülin, plazma glukozu ve serbest yağ asidi seviyelerinde bir azalma ile dolaylı olarak gıda alımını uyarabilir (91, 92). Bu çalışmalardan yola çıkarak insülinin gıda alımı üzerindeki etkilerinin tartışmalı bir konu olduğu söylenebilir.

İnsülin direnci, pankreas tarafından salgılanan insülinin hücrelerde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamaması durumu olarak tanımlanır. İnsülin direncinde, hücrelerin insüline verdiği cevabın azalması veya cevabın olmaması nedeniyle kan glukozu düşürülemez ve hücre içerisine yeterli miktarda glukoz alınamaz. İnsülin direncini kompanze etmek için pankreas β hücreleri, çok fazla miktarda insülin üreterek kan şekerini düşürmeye çalışır (93). Zamanla β -hücrelerinin insülin salgılama yeteneği azalır ve insülin yetmezliği gelişir. Glukoz toleransı bozulur ve ardından T2DM gelişir. Obezite her zaman insülin direnciyle ilişkili olmasa da insüline direnci olan bireylerin büyük çoğunluğu obez veya aşırı kiloludur. Bu nedenle obezite, insülin direncinin başlaması ve gelişmesi açısından temel bir risk faktörüdür.

Barsak mikrobiyotası, 2000'den fazla türden oluşan ve yaklaşık 10^{14} mikrobiyal hücre içeren ve 1,5 kg ağırlığında, konakla etkileşime giren virüs, bakteri vb. yapılardan oluşur (94). Metabolik fonksiyonların düzenlenmesi, çeşitli metabolitler ve vitaminlerin oluşturulması, sindirilemeyen besinlerin yıkılması ve bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli rol oynarlar (95). Barsak mikrobiyotası, günümüzde

artık ayrı bir metabolik organ olarak tanımlanmaktadır (96). Barsak mikrobiyotasındaki bozulmanın, insülin duyarlılığı, glukoz metabolizması ve immün yanıt değişikliği gibi sonuçlara yol açabileceği bildirilmiştir (97). Ayrıca mikrobiyotadaki bozulma ile barsakta bulunan yapıların fonksiyonlarını sağlayamaması, barsak epitelindeki sıkı bağlantıların lipopolisakkaritler gibi etkenlerle bozularak inflamasyona neden olması, muhtemel moleküllerin dolaşıma girmesi, kan-barsak bariyerinin bozularak geçirgenliğin artması ve bunun sonucunda yağ dokusunda artış gibi obeziteyle sonuçlanabilecek değişikliklerin görülmesine yol açabilir (98). Son çalışmalarda, barsak mikrobiyotasının leptin ekspresyonunu arttırarak da kilo alımında etkili olduğu ortaya konmuştur (99).

2.3.4. Genetik

İnsanların obezogenik çevreye tepkisini belirleyen ve vücut ağırlığındaki bireyler arası büyük çeşitlilikte rol oynayan güçlü bir genetik zemin vardır. İkiz, aile ve evlat edinme çalışmalarına göre obezitenin kalıtsallığının %40 ila %70 arasında olduğu tahmin edilmektedir (100). Son yıllarda, Genome-Wide Association Studies (GWAS), yeni ve beklenmedik genlerin yanı sıra obezite genetiğine ilişkin lokusların belirlenmesi için önemli sonuçlara ulaşmıştır. Obezitenin genetik perspektifi monogenik, poligenik, epigenetik ve gen-çevre etkileşimi kavramları üzerinden açıklanabilir.

Tek bir gen mutasyonundan kaynaklanan monogenik obezite, sendromik veya nonsendromik olabilir. Sendromik monogenik obezite, Mendel kalıtımına uygundur ve bilişsel gerilik, dismorfik özellikler ve organlara spesifik anormallikler gibi çeşitli özelliklerle birliktedir (101). Günümüze kadar tanımlanan obezite ile ilişkili sendromlar; Prader-Willi sendromu (kromozom 15q11-13'te damgalama defekti), Prader-Willi Benzeri Sendrom (SIM1 de dahil olmak üzere kromozom 16 üzerinde çeşitli delesyonlar), Fragile X sendromu (Prader-Willi Sendromu özellikleriyle birlikte), Bardet-Biedl sendromu (bugüne kadar bildirilen 19 gende mutasyon), Albright Kalıtsal Osteodistrofisi (GNAS1 mutasyonu) ve WAGR (Wilms-Tumour-Aniridia-Syndrom, kromozom 11p14 delesyonları) Sendromu'dur (102, 103).

Leptin-melanokortin yolunun aracılık ettiği ve enerji homeostazisinde rol oynayan genler, nonsendromik monogenik obeziteden sorumludurlar (104). Nadir olmasına karşın MC4R, LEP, LEPR, PCSK1, ADCY3 ve POMC genlerindeki homozigot mutasyonlar monogenik obezite ile sonuçlanır (102). Morbid obez popölasyonun yaklaşık % 1-5'inde bir LEP veya LEPR mutasyonu mevcuttur (105). Çocukluk çağı başlangıçlı obezite vakalarının yaklaşık % 2-5'i MC4R'nin heterozigot mutasyonundan kaynaklanmaktadır ve MC4R mutasyonunu monogenik obezitenin en yaygın nedenidir (106). Ayrıca Hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinin gelişiminde rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan ve MC4R sinyallesinde rol oynayabileceği düşünölen SIM1 fonksiyon kaybı mutasyonları, insanlarda ciddi obeziteye neden olabileceği bildirilmiştir (107, 108). Leptin-melanokortin yolundaki bu genlerin monogenik obezitedeki rollerine karşın, yetişkin ve çocuklardaki poligenik obezitenin yaklaşık %2-3'ü bu genlerdeki heterozigot mutasyonlara atfedilmiştir (109).

“Yaygın obezite” olarak tanımlanan ve daha sık görölen poligenik obezite, her birinin BKİ ve obezojenik çevre üzerinde oldukça küçük etkileri olan çoklu lokuslar (poligenik) arasındaki etkileşimle meydana gelir (102). Şimdiye kadar GWAS'ta BKİ ile güçlü bir şekilde ilişkili olan 870'den fazla Single Nucleotide Polymorphism (SNP) tanımlanmıştır (102). Obezite ile ilişkili olduğu belirlenen BDNF, MC4R ve NEGR'in iştah ve tokluk düzenlemesinde etkili olduğu belirtilmiştir (110-113). İnsülinin salgılanması ve etkilerinde görev aldığı saptanan TCF7L2 ve IRS1, GWAS'ta obezite ile ilişkili lokuslar arasında yer almaktadır (110, 114, 115). Lipit metabolizmasında görevli FTO, RPTOR ve MAP2K5'in de obeziteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (110, 114, 115).

Epigenetik mekanizmalar, genomik diziyi değiştirmeksizin gen aktivitesini düzenleyen translasyon öncesi veya sonrası modifikasyonlardır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA aracılı epigenetik gibi mekanizmaları içerir. Çevresel faktörlere maruziyet sonucu gelişen epigenetik mekanizmalar yoluyla obezite gelişebilir. Obezite ile ilişkili ilk epigenetik analiz, ikinci dünya savaşı sırasında doğum öncesi kıtlığa maruz kalan kişilerin, maruz kalmayan kardeşlerine kıyasla IGF2 geninde önemli epigenetik değişikliklere sahip olduğu Hollanda Açlık Kısı çalışmasında gösterilmiştir (116).

Obezite ile ilişkili genetik polimorfizmler ile yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, diyet, sosyoekonomik durum ve etnik köken gibi çevresel modölatörleri arasındaki etkileşimler, obezite riskini etkileyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin, FTO geni için obeziteye genetik yatkınlığı azalttığı gösterilmiştir (117).

2.4. OBEZİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE DİĞER YÖNTEMLER

Obezite prevalansında devam eden küresel artışlar, obez kişilerin araştırılması, komorbiditelerin izlenmesi, yönetimi ve tedavisi için çeşitli ölçüm araçlarına olan ihtiyacın artmasına neden olmuştur. Obezitenin bireyler üzerindeki fiziksel yükü, vücut kompozisyonundaki farklılıkları ve karmaşık psikopatolojinin tümü, obez bir kişinin değerlendirilmesinde büyük zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle obezitenin tanısında kullanılacak yöntemler kolay uygulanabilir, her yaş grubuna uygun, ucuz ve güvenilir olmalıdır. Obezitenin belirlenmesinde vücut yağını ölçen direkt ve indirekt olmak üzere iki yöntem vardır.

2.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçüm Yöntemleri

Vücuttaki yağ ölçme esasına dayanan direkt yöntemler özellikle çocuk ve adolesanlarda uygulama zorluğu ve maliyet etkin olmamaları sebebiyle klinik pratikte sıklıkla kullanılmazlar. Vücut yağ miktarını doğrudan ölçen teknikler arasında su altı ağırlık ölçümü (densitometri), toplam vücut suyu, total vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon tekniği, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, biyoelektrik impedans analizi (BİA), total vücut elektrik geçirgenliği (TOBEC), dual-enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) yer almaktadır. Vücut bileşiminin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, avantaj ve dezavantajlarıyla birlikte Tablo 2’de gösterilmiştir (118).

Tablo 2: Vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

Yöntem	Güvenilirlik	Maliyet	Radyasyon	Zaman	Hasta uyumu
Kadavra analizi	+++	--	0	-	-
Nötron aktivasyonu	+++	--	--	++	++
Dansitometri	++	+	0	++	+/-
Total vücut suyu	++	+/-	-	+	+
Total vücut K	++	-	-	++	++
DEXA	++	-	-	++	++
BT	++	--	--	++	++
MKG	++	--	0	++	+
USG	+	++	0	+	+
TOBEC	++	+/-	0	+++	++
BIA	+	+	0	+++	+++
Antropometri	+	+++	0	++	++

+++; mükemmel, ++; çok iyi, +/-: kötü değil, -: kötü, --: çok kötü, 0: yok

Günümüzde vücuttaki yağın direkt ölçümünde en yaygın kullanılan metot BIA'dır. Bu metot, vücuttaki farklı dokuların (yağ, kas, su vb.) elektriksel iletkenlikleri farklı olması nedeniyle vücutta elektrik akımının geçiş özelliklerini ölçerek vücut bileşimini tahmin etme prensibine dayanır. Vücut kompozisyon oranları ile fiziksel aktivite durumları ilişkisi belirlenerek bir algoritma oluşturulmakta ve hastanın yağ, iskelet kısı, kemik kütlesi ve sistemik inflamasyon durumu gibi değişkenler hakkında nicel ve nitel bilgiler verebilmektedir ancak hesaplanan yağ miktarının visceral ve subkutan oranlarını belirleyememektedir.

2.4.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde obezite tanı ve taramasında, etkin maliyet ve uygulama kolaylığı nedeniyle sıklıkla antropometrik ölçümler tercih edilir. Boy uzunluğu ve vücut ağırlığına dayanan BKİ, bel çevresi ölçümü (BÇÖ) ve deri kıvrımı kalınlığı (DKK) sıklıkla kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Vücut bileşiminin değerlendirilmesinde kullanılan antropometrik yöntemler, avantaj ve dezavantajlarıyla birlikte Tablo 3'te gösterilmiştir (119).

Tablo 3: Vücut bileşenlerinin tespitinde kullanılan bazı indirekt yöntemlerin karşılaştırılması

Yöntem	Zorluk	Maliyet	Doğruluk	Bölgesel yağı ölçme
Deri Kıvrım Kalınlığı	*	*	*	+
Beden Kitle İndeksi	*	*	****	-
Bel ve Kalça çevresi	*	*	**	+

2.4.2.1. *Beden Kitle İndeksi*

Obeziteyi değerlendirmede klinik pratikte en çok kullanılan ve DSÖ tarafından da önerilen değerlendirme yöntemi BKİ ölçümüdür. BKİ, kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metrekare (m²) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Bu ölçüm yöntemine göre yetişkinlerde BKİ= 25–29,9 kg/m² olması aşırı kiloluluğu ifade ederken, BKİ $\geq$ 30 kg/m² olması ise obezite olarak tanımlanır. Obezite, sınıf I veya hafif (BKİ = 30–34,9 kg/ m²), sınıf II veya orta (BKİ=35–39,9 kg/m²) ve sınıf III veya şiddetli (BKİ $\geq$ 40 kg/m²) olarak sınıflandırılır.

Hesaplama da kullanılan ağırlık ölçümü, yağsız kütle, yağ kütlesi, kemik kütlesi ve sıvı durumunu içerir. Bu nedenle BKİ, toplam vücut yağ kütlesinin tahmini için yalnızca dolaylı bir ölçüdür. Yağsız kütle ve vücut suyu, yağ kütlesinden bağımsız olarak değişebilir ve bu nedenle BKİ tek başına aşırı yağlanmayı tanımlayamaz ve her durumda aşırı kilo veya obezite tanısı koyamaz. Örneğin BKİ ile yapılan değerlendirmelerde, yüksek kas kütlesi ve düşük vücut yağ yüzdesi olan sporcularda yağlanma abartılı olabilirken, sarkopenili yaşlı hastalarda yağlanmanın hafife alınmasına neden olabilir. Yağlanmanın bir ölçüsü olarak BKİ'deki sınırlamaların önemli klinik sonuçları vardır. Tablo 4'te gösterilen bu kısıtlılıklar, hastanın tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi ile tespit edilerek BKİ ile tanı konmadan önce klinik olarak yorumlanmalıdır (120). Ayrıca BKİ, patojenik yağ dokusu olarak tanımlanan adipozopatiyi değerlendirmekte yetersizdir. Herhangi bir derecede aşırı yağlanmanın adipozopatiye neden olup olmadığını ve bireysel olarak hastaların sağlığını olumsuz yönde etkileyip etkilemediğini gösteren en önemli unsurlar komplikasyonların varlığı ve ciddiyetidir. Dolayısıyla BKİ, obezite için bir tarama aracı olarak yeterli olabilirken,

tanı aracı olarak kullanımında ek olarak klinik yoruma da ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (120).

Tablo 4: Obezitenin taranması ve teşhisinde beden kitle indeksinin sınırlamaları

1. BKİ, boy ve kiloyu birbiriyle ilişkilendirir ancak doğrudan yağlanmayı ölçmez.
2. BKİ, yağlanma endeksi olarak uygulandığında, aşağıdakilere dikkat edilerek bireysel klinik değerlendirmeye dayalı yorum gerektirir: *Kaslılık *Hacim durumu- ödem ve dehidratasyon *Sarkopeni *Yaş *Cinsiyet *Gebelik *Üçüncü boşluklarda sıvı birikimi (örn. asit) *Büyük tümörler (örn. uterin leiomyosarkom) *Lipodistrofi *Denervasyon veya intrinsik miyopati nedeniyle kas kütlesi kaybı
3. BKİ, yağın lokasyonunu veya dağılımını göstermez. *Intrasellüler *Ekstrasellüler ancak doku içinde *Peri-organ (mezenterik, perikardiyal ve perinefrik) *Subkutan veya intraabdominal *Yağ dokusu depoları (omentum ve gluteal) *Kahverengi veya beyaz yağ dokusu
4. BKİ, aşırı yağlanmanın hastanın sağlığını olumsuz yönde etkileme derecesini göstermez.

2.4.2.2. Bel Çevresi Ölçümü

BKİ, kısıtlılıkları ve yağ dağılımında analiz yetersizliği nedeniyle obezitenin tanısında her zaman için mutlak bir gösterge olmayabilir. Yağ kütlesini ölçmenin ötesinde vücut yağ dağılımını analiz eden yöntemlerin geliştirilmesi ve klinik uygulamalarda kullanılması obeziteye ilişkin komplikasyon riskini belirlemede yararlı

olabilir. Yağ dağılım modeli doğrultusunda, özellikle obezitenin önemli bir boyutu olan viseral abdominal yağ, metabolik olarak aktif ve proinflamatuardır ve BKİ'ye göre daha yüksek kardiyometabolik risk ve koroner arterlerde kalsifikasyon ilişkisi sunar. Viseral abdominal yağ, sağlık üzerinde deri altı yağdan daha fazla etkiye sahiptir; bu da metabolik sendrom için bir risk faktörü olarak tanımlanmasına neden olur. Karın bölgesinde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan abdominal obezitenin artan prevalansı ve kardiyometabolik riski düşünüldüğünde, abdominal obeziteyi ölçen yöntemlerin BKİ ile yapılan genel obezite değerlendirmesinin bir parçası olması, son yapılan çalışmalarda şiddetle önerilmektedir (121, 122).

Abdominal obeziteyi ölçen pek çok metot olmasına rağmen BÇÖ, büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan en pratik ve en kolay yöntemdir. BÇÖ, superior iliak kristalardan geçecek şekilde göbek hizasından, belin en ince yerine doğru, yere paralel olarak ve mezura beli sıkmadan yapılır. Kardiyometabolik morbidite ve mortalitenin iyi bir göstergesidir ve aynı zamanda visseral karın yağıyla da pozitif bir ilişkisi vardır.

Bel çevresi kesim noktaları toplumlara ve cinsiyete özgü olarak değişebilmektedir. 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu, metabolik sendrom tanımında obezite için popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. Toplumlara özgü abdominal obeziteyi tanımlayan bel çevresi değerleri Tablo 5'te verilmiştir (18).

Tablo 5: Toplumlara özgü abdominal obeziteyi tanımlayan bel çevresi değerleri

Toplum	Bel çevresi(cm)	
	Erkek	Kadın
ABD	≥ 102	≥ 88
Türkiye	≥ 100 (96*)	≥ 90
Avrupa	≥ 94	≥ 80
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japonya	≥ 85	≥ 90
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü değerler yoksa Güney Asya verileri uygun	
Afrika	Topluma özgü değerler yoksa Avrupa verileri uygun	

BKİ 25-35 kg/m² aralığındaki bireylerde bel çevresi değerleri obezite tanısı için önemliyken, BKİ>35 kg/m² olanlarda güvenilir bir ölçüm değildir. Tablo-6'da gösterildiği gibi, BKİ'ye bel çevresinin eklenmesi, aşırı kilolu veya obezitesi olan hastalarda metabolik ve vasküler riski daha kesin olarak sınıflandırır (120).

Tablo 6: Beden kitle indeksi ve bel çevresine göre aşırı kilo ve obezitenin sınıflandırılması ve komorbidite riski

	BKİ		Bel	
Sınıflama	BKİ (kg/m ²)	Komorbidite riski	Bel çevresi ve komorbidite riski	
			Erkek ≤40 inç Kadın ≤35 inç	Erkek >40 inç Kadın >35 inç
Düşük kilo	<18.5	Düşük ancak diğer problemler		
Normal kilo	18.5 – 24.9	Ortalama		
Aşırı kilo	25 – 29.9	Artmış	Artmış	Yüksek
Obezite sınıf 1	30 – 34.9	Orta	Yüksek	Çok yüksek
Obezite sınıf 2	35 – 39.9	Ciddi	Çok yüksek	Çok yüksek
Obezite sınıf 3	≥40	Çok ciddi	Aşırı yüksek	Aşırı Yüksek

2.4.2.3. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Deri kıvrımlarının gıda alımı, günlük aktivite veya hidrasyon durumu gibi faktörler tarafından değişmemesi nedeniyle vücut yoğunluğunu ve yağın vücutta bölgesel dağılımını tahmin etmek için DKK ölçümleri kullanılabilir (123). DKK genellikle en sık triseps olmak üzere biceps, subskapular, suprailak ve abdomen gibi belirli bölgelerde deri kaliperi ile aynı bölgede birden fazla kez ölçülüp ortalaması alınarak hesaplanır. Genellikle diğer vücut yağ yüzdesi ölçüm yöntemleriyle birlikte kullanılması, daha güvenilir sonuçlar elde etmek için önerilmektedir.

2.4.2.4. Visceral Adipozite İndeksi

Yeni bir antropometrik gösterge olarak VAI, obezite ile ilişkili kardiyometabolik komplikasyonlar riskini dolaylı olarak yansıtır. VAI; cinsiyet, TG ve HDL düzeyleri, BKİ ve BÇÖ kullanılarak yapılan matematiksel bir modeldir (124). VAI'nin aşık bir metabolik sendrom veya KV komplikasyona dönüşmeden önce, yağ dokusu disfonksiyonunun basit bir klinik belirtici olduğu öne sürülmektedir (125).

2.4.2.5. Bel/Kalça Oranı

Bel/Kalça oranı; santimetre (cm) cinsinden kişinin bel çevresinin, trokanter majörler arasındaki en geniş çap olan kalça çevresine bölünmesiyle hesaplanır.

Özellikle abdominal obeziteyi değerlendirmede yararlıdır. Bu oranın yetişkin erkeklerde 0,90, yetişkin kadınlarda 0,85'den fazla olması metabolik sendrom ve KVH için artmış risk ile ilişkilidir.

2.4.2.6. Bel Çevresi/Boy Uzunluğu Oranı (BÇBO)

Kişinin santimetre cinsinden bel çevresi, boy uzunluğuna bölünerek hesaplanır. Kesim noktaları, Tablo 7'de gösterildiği gibi Ashwell sınıflamasına göre değerlendirilir (126). BÇBO $\geq 0,5$ olması abdominal yağlanma için bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

Tablo 7: Bel çevresi/boy uzunluğu oranında Ashwell sınıflaması

Bel Çevresi / Boy (cm)	Yorum
<0,5	Normal
0,5 – 0,6	Riskli (Önlem Alınmalı)
>0,6	Obez (Tedavi Edilmeli)

2.4.2.7. Boyun Çevresi Ölçümü

Boyun çevresi, dik vücut pozisyonunda prominentia laryngea'nın altından ölçülür. Pekin'de yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu bireylerin belirlenmesinde boyun çevresinin erkeklerde ≥ 38 cm ve kadınlarda ≥ 35 cm olması ve metabolik sendrom için ise boyun çevresinin erkeklerde ≥ 39 cm ve kadınlar için ≥ 35 cm olması en iyi kesim değerleri olarak bulunmuştur (127). Boyundaki yağın, deri altı yağa kıyasla visceral yağa daha çok benzediği ve bu nedenle kardiyometabolik riskin önemli bir belirteci olduğu öne sürülmektedir (128).

2.5. OBEZİTE TEDAVİSİ

Obezite tedavisi, genellikle beslenme, diyet, egzersiz ve davranış terapilerini içeren yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi ve cerrahi müdahaleleri içerir. Obezite tedavisi kişiye özeldir ve herhangi bir tedavi planı belirlenirken, bireyin genel sağlık durumu, yaşam tarzı ve obeziteye yol açan faktörler dikkate alınmalıdır. Obez bireylerde vücut ağırlığının azaltılması, obezite ile ilişkili komorbiditelerin azalmasına ve beklenen yaşam süresi ve yaşam kalitesinin artmasına yol açar.

2.5.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Aşırı kilolu veya obez olan ve kilo kaybından fayda görmesi muhtemel bireylere, başlangıç tedavisi olarak en az 6 ay süre ile düşük kalorili diyet, fiziksel egzersiz ve davranışsal terapiden oluşan kapsamlı bir YTD önerilmektedir (129). Obez kişiler, sadece YTD ile başlangıç ağırlıklarının yaklaşık %8'ini kaybederler ve sağlık ve yaşam kalitesinde iyileşmeler görülür (130).

2.5.1.1. Beslenme ve Diyet

Obezite Kılavuzları, obez kişilerin 500-750 kcal/gün enerji açığı ve 0,5-1,0 kg/hf kayıp sağlayacak şekilde tasarlanmış bir diyet tüketmelerini önermektedirler (18, 129). Buna göre, kadınlara 1200-1500 kcal/gün, erkeklere ise 1500-1800 kcal/gün diyet reçete edilmesi tavsiye edilmektedir. Ayrıca enerji açığına neden olacak şekilde belirli bir makrobesin tüketimini kısıtlayan yaklaşımların da etkili olduğu vurgulanmaktadır. Günlük enerjinin yaklaşık %12-15'i proteinlerden, %25-30'u yağlardan ve %55-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır. İyi kalite protein kaynaklarının (hayvansal) tüketilmesi; çay şekeri, bal, reçel gibi basit karbonhidratların tüketiminin azaltılması; tam tahıl, kurubaklagiller gibi besinlerde bulunan kompleks karbonhidratların tüketiminin artırılması; günlük kolesterol alımının 300 mg'ın altında tutulması; günlük 25-35 gr posa alımı; günlük en az 2 litre sıvı tüketilmesi; sebze ve meyve tüketiminin artırılması; porsiyonların küçültülmesi; öğünler arasında atıştırmadan kaçınılması; öğünlerin sık ancak az miktarda olması; gece yemekten kaçınılması, önerilen temel hususlardır (18, 129).

Yeterli kalori açığının yaratılması koşuluyla, çeşitli diyet yaklaşımları kilo kaybını sağlayabilir. Fazla kilolu ve obez bireylerde, seçilen kalori azaltıcı diyete uyma yeteneği, başarılı kilo kaybı indüksiyonunda kilit rol oynar. Beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivite, komorbidite, önceki diyet girişimleri ve kültürel özelliklere göre bireyselleştirilmiş, dengeli ve kalori kısıtlı diyetler önerilmelidir.

Çok düşük kalorili ketojenik diyet, günlük kalorinin ≤ 800 kcal/gün olduğu ve karbonhidrat alımının 30 g/gün'den az olduğu (toplam enerji alımının $\sim\%13$ 'ü), yağda ($\sim\%44$) ve proteinde ($\sim\%43$) göreceli bir artış ile karakterize bir beslenme protokolüdür (131). Komorbiditesi olan obez bireylerde, diğer diyetlerle kilo kaybı sağlanamadığında uygulanabilir.

Düşük yağlı diyetler, günlük alınan yağ miktarının %30 veya daha az olduğu ve kilo vermek için diyet kılavuzlar tarafından önerilen bir diyet türüdür. Düşük karbonhidratlı diyetin, düşük yağlı diyete kıyasla vücut ağırlığında ve trigliseritlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma ve genel olarak HDL'de daha büyük bir artışa neden olduğu belirtilmektedir (132).

Akdeniz diyeti, Akdeniz bölgesine özgü geleneksel bir beslenme tarzını temsil eder. Bu diyet, bol miktarda meyve, sebze, baklagiller, tam tahıllar, fındık, zeytinyağı ve bir miktar balık ve tavuk içerir. Kırmızı et, işlenmiş gıdalar, şekerli içecekler ve katı yağlar gibi gıdalardan ise kaçınılır. Akdeniz diyeti, KVVH, diyabet, obezite ve diğer sağlık sorunlarının önlenmesi ve sağlıklı bir yaşam tarzını desteklemek için önerilen temel bir beslenme tarzıdır.

Glisemik indeks (Gİ), bir gıdanın karbonhidrat kısmının glukoz veya beyaz ekmekle karşılaştırıldığında tokluk kan şekeri konsantrasyonları üzerindeki etkisini temsil eder (133). Glisemik yük, tüm yiyeceğin yemek sonrası kan şekerini ne kadar yükselttiğini hesaplar (134). Düşük glisemik indeksli diyetler, taze meyve ve sebzelerin yenilmesi, daha az işlenmiş gıda, nişasta ve şeker tüketilmesi, daha düşük Gİ'li karbonhidratların tüketilmesi gibi kapsamlı önerileri içerir ve kilo kaybı için önerilen bir diyet türüdür.

2.5.1.2. Egzersiz

Fiziksel aktivite, enerji harcanmasına neden olan bedensel hareketleri ifade ederken egzersiz ise bireyin bedensel dayanıklılığını arttıran spesifik fiziksel aktivite çeşidi olarak tanımlanır. Egzersizler yoğunluk derecesine göre 3 gruba kategorize edilir. Yoğunluk derecesi, 220'den yaşın çıkarılmasıyla elde edilen maksimum kalp hızına göre belirlenir. Buna göre, kişinin kalp hızını maksimum kalp hızının %40-50'sine ulaştıran egzersizler düşük yoğunluklu, %50-70'ine ulaştıran egzersizler orta yoğunluklu, %70-90'ına ulaştıran egzersizler yüksek yoğunluklu olarak tanımlanır (18).

Yüksek fiziksel aktivite veya egzersiz, kilo verme hedeflerinden bağımsız olarak obez bireylere yönelik herhangi bir tedavi planının ayrılmaz bir parçası olmalıdır ve KV hastalık, T2DM ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ters ilişkilidir (135, 136). Fiziksel aktivitenin tek başına kısa vadede kilo kaybına minimum düzeyde katkıda

bulunduğu, diyet kısıtlaması olmadan yüksek düzeyde fiziksel aktivite yapan kişilerin az miktarda kilo verdikleri, yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (137, 138). Bu nedenle, kısa vadede obez bireylerin kilo üzerindeki etkilerinden ziyade öncelikle KV faydaları nedeniyle fiziksel aktivitede bulunmaları gerektiği belirtilmiştir (130). Ancak hipokalorik diyet olmadan da orta veya yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivitenin, fazla kilolu veya obez bireylerde visceral yağ dokusunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (18). Fiziksel aktivite ile azalan visceral yağ dokusu, KV fonksiyonlardaki iyileşmeyi açıklamaktadır.

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2019'da yayınlanan obezite kılavuzunda, obezite tedavisinde haftada 150 dakika orta yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya bunların eşdeğer kombinasyonunun yapılması önerilmektedir. Tek seferde en az 30 dakika sürecek şekilde orta yoğunluklu fiziksel aktivitenin haftada ortalama 5 defa yapılabileceği ve haftalık seans sayısının en az 3 olması gerektiği ve bir egzersiz seansında ortalama 200 kcal harcanması gerektiği belirtilmektedir. Aerobik aktiviteye ek olarak haftada iki veya üç kez kas kuvvetlendirici direnç egzersizleri de tavsiye edilmektedir (18).

2.5.1.3. Bilişsel Davranışçı Terapiler

Obezite tedavisinde davranış terapisi, bireyin kilo kontrolü sağlamak için düşünce ve davranışlarını değiştirmeyi hedefleyen bir yaklaşımdır. Bu terapiler genellikle bireyin beslenme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeyini, motivasyonunu ve yaşam tarzını değiştirmeyi amaçlar. Davranış terapisi, diyet ve egzersize ek olarak kendi kendini izleme, hedef belirleme, daha yavaş yeme, dürtü kontrolü, davranışsal yerine koyma, pozitif pekiştirme ve sosyal destek gibi unsurları içerir.

Kendi kendini izleme: Davranışsal terapinin temel unsurlarından biridir. Beslenme günlüğü ve fiziksel aktivite kayıtlarının tutulması sağlanır. Alınan besinler, kalori değerleri, açlık hissi, yeme zamanı gibi parametreler kaydedilerek yeme davranışını etkileyen faktörlerin bireyde farkındalık oluşturmaya hedeflenir. Bu günlükleri 6 ay boyunca düzenli bir şekilde tutmanın bile kişilerde kilo verme başarısıyla orantılı olduğu gösterilmiştir (139).

Hedef belirleme: Bireyin ulaşmak istediği kilo hedeflerinin belirlenmesi ve bu hedeflere nasıl ulaşacağının planlaması yapılır. Haftalık ve aylık kilo kaybı açısından gerçekçi hedefler belirlemek, terapiye uyumu ve motivasyonu artırır.

Daha yavaş yeme: Bu terapiyle doyma sinyallerinin devreye girmesi için yeme hızının yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Yeme hızının yavaşlatılmasıyla ilgili olarak tatlara odaklanma, öğünler sırasında duraklama ve su içme gibi teknikler yer almaktadır.

Dürtü kontrolü: Burada odak noktası yemeyi uyaran ortamı, kişiyi aşırı yemeyi önlemeye yardımcı olacak şekilde değiştirmektir. Yoğun enerji içeren gıdaların alınmaması, daha fazla meyve ve sebzeye yoğunlaşılması, abur cubur tarzı yiyeceklerin kolay ulaşılabilir yerlerde bulundurulmaması, masaya servis edilecek yemek miktarının azaltılması, daha küçük tabaklar kullanılması, yeme esnasında televizyon izlenmemesi gibi önlemlerle yeme dürtüsü kontrol edilebilir.

Davranışsal yerine koyma: Yemeyi uyaran işaretlerle karşılaşıldığında, yemek yeme dışında daha sağlıklı alternatif bir davranış modeli geliştirilmesi yaklaşımını ifade eder.

Pozitif pekiştirme: Başarılı sonuçların güçlendirilmesi veya iyi davranışların ödüllendirilmesi, obezite tedavisinde kararlılık noktasında oldukça önemlidir. Pozitif pekiştirme ile hasta hedef basamaklarına ulaştıkça, bu başarının yeme dışında bir ödülle pekiştirilmesi sağlanır.

Sosyal destek: Davranış değişikliği, sosyal destek varlığında daha uzun vadede sürdürülebilir. Eşleri ve aile üyelerini dahil ederek sosyal desteği artırmak, obezite tedavisinde başarıyı arttırmanın en iyi yollarından biridir.

2.5.2 Farmakoterapi

Obezite tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi, yeme isteğini azaltarak veya yağ emilimini engelleyerek kilo verme sürecini desteklemek için ilaçların kullanılması esasına dayanır. Farmakoterapi, kilo kaybını arttırma ve uzun vadeli sonuçları iyileştirme etkileri nedeniyle genellikle diyet, egzersiz ve YTD ile kullanılmalıdır.

Farmakoterapiye başlamadan önce bireyin genel sağlık durumu, obeziteye katkıda bulunan faktörler ve diğer sağlık sorunları kapsamlı olarak

değerlendirilmelidir. Tedavi planı bireye özgü olmalıdır. Bireyin kilo kaybı hedefleri, yaşam tarzı, tıbbi öyküsü ve diğer faktörler dikkate alınarak bir tedavi planı oluşturulmalıdır.

Obezite tedavisinde 3-6 aylık süre içerisinde en az %5 kilo kaybı sağlayan ilaçlar tedavide etkin olarak kabul edilmektedir. Farmakoterapinin etkinliğini 3.aydan sonra değerlendirerek tedavinin sürdürülüp sürdürülmeyeceğine karar verilmelidir. Elde edilen kilo kaybı, diyabetik olmayanlarda >%5 ve diyabetli hastalarda >%3 ise tedaviye devam edilmelidir, bu seviyelerin altında ve tedaviye cevap vermeyen kişilerde tedavi durdurulur veya başka bir ajana geçilir. Altı aylık süreçte %5-15’lik bir kilo kaybının obeziteye bağlı komorbid hastalıklarda iyileşme sağlayan makul bir hedef olduğu belirtilmektedir (18). Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları Tablo 8’de özetlenmiştir (18).

Tablo 8: Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları

1. BKİ ≥ 30 kg/m ² olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanamayan olgular
2. BKİ 27-29,9 kg/m ² düzeyinde olup, komorbiditeleri (T2DM, KAH, serebrovasküler hastalık, HT, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olan hastalar

2.5.2.1. Orlistat

Orlistat, pankreatik lipaz enzimini inhibe ederek intestinal yağ sindirimini engeller. Böylelikle vücut tarafından besin kaynaklı emilen yağ miktarı azalır. Orlistat için önerilen doz genellikle 120 mg’lık formdan günde 3 defa yemek esnasında alınması yönündedir. Öğün atlandığında veya yağsız öğün durumunda orlistat dozu da atlanır. Pankreatik lipaz enzim inhibisyonuna bağlı olarak, Orlistat kullanımı sırasında bazı yan etkiler oluşabilmektedir. Bu yan etkiler arasında yağlı dışkılama, gaz, karın ağrısı ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde azalma yer alır. Düşük kalorili bir diyet uygulamak ve egzersiz yapmak, Orlistat’ın kilo verme üzerindeki etkisini artırabilir. Yapılan bir çalışmada, kilo vermedeki etkisine ek olarak çok düşük enerjili diyet ile kilo verdikten sonra kilo alımını önemli ölçüde azaltması nedeniyle kilo koruma tedavisinde de Orlistat’ın kullanılabileceği gösterilmiştir (140). Ancak yüksek maliyet ve yan etkiler, uzun süreli kullanımını engeller.

2.5.2.2. Liraglutid

Liraglutid, T2DM ve obezite tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İncretin mimetikler sınıfına aittir ve dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metabolize edilmeye dayanıklı GLP-1 reseptör agonistidir. Glukoz bağımlı insülin salınımını artırır, glukagon salınımını azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır ve beyindeki iştah merkezini etkileyerek tokluk hissini artırır. Bazı yan etkilere de neden olabilir, özellikle mide bulantısı, kusma ve diyare gibi sindirim sistemi rahatsızlıkları yaygındır. Obezite tedavisinde subkutan olarak günde tek doz 3 mg şeklinde kullanılır.

3731 hasta üzerinde yapılan SCALE Obezite ve Prediyabet çalışmasında, 56 haftalık sürede 3 mg /gün dozunda Liraglutid kullanan grupta %8,0 kilo kaybı sağlanırken plasebo grubunda ise %2,6 kilo kaybı olduğu görülmüştür (141). Başka bir çalışmada 20 haftalık bir tedavi süresinde, Liraglutid'in kilo kaybı üzerinde Orlistat'a kıyasla daha etkin olduğu belirtilmiştir (142).

2.5.2.3. Lorkaserin

Lorkaserin, selektif olarak merkezi sinir sisteminde, özellikle iştahı bastırma ve tokluk hissi gibi süreçlerde rol oynayan serotonin 2C reseptörlerini (5-HT_{2C}) aktive ederek etki gösterir. Lorkaserin, bu reseptörleri aktive ederek iştahı bastırır ve tokluk hissini artırır. Yapılan çalışmalarda Lorkaserin, özellikle beslenme ve fiziksel egzersiz programıyla birlikte uygulandığında obez ve aşırı kilolu yetişkinlerde plaseboyla karşılaştırıldığında önemli derecede kilo kaybıyla ilişkilendirilmiştir (143). Ancak bazı yan etkilere de neden olabilir, özellikle baş ağrısı, baş dönmesi, üst solunum yolu enfeksiyonları, bulantı ve kabızlık gibi durumlar sıklıkla görülür. Diğer nonselektif serotonin reseptör agonistlerinden farklı olarak kardiyak valvülopati insidansında artışa neden olmaz (144).

2.5.2.4. Fentermin

Fentermin, Food and Drug Administration (FDA) tarafından obezite tedavisinde kısa süreli kullanımına onay verilen, santral sinir sisteminde norepinefrin düzeyini arttırarak iştahı baskılayan atipik bir amfetamin analogudur (18). Bir metaanalize göre, günlük 15-30 mg fentermin ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla 6 ayda ortalama 3,6 kg daha fazla kilo kaybedildiği gözlenmiştir (145). Uzun vadeli etkinliği ve güvenliği konusunda çok az veri bulunmaktadır. Bu nedenle yalnızca kısa süreli

kullanım için onaylanmıştır, 12 haftadan uzun süreli kullanımı uygun değildir. Sıklıkla bildirilen yan etkiler arasında ağız kuruluğu, baş ağrısı ve uykusuzluk yer alır. Kalp atış hızını ve kan basıncını artırabilir, bu nedenle KVH öyküsü olan kişilere önerilmemektedir (146).

2.5.2.5. Fentermin/Topiramet

Hızlı salınlı fentermin ve uzatılmış salınlı topiramattan oluşan sabit doz kombinasyonu, obezite tedavisinde kronik kilo yönetimi için az kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktiviteye ek olarak önerilmektedir. Bir amfetamin analogu olan fentermin, norepinefrin salınımını arttırarak iştahı baskılayan santral etkili sempatomimetik bir ajandır. Topiramet ise epilepsi tedavisinde kullanılan, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eden, L tipi voltaja duyarlı kalsiyum akımlarını azaltan, kainat tipi glutamat reseptörlerini inhibe eden, potasyum iletkenliğini arttıran ve karbonik anhidrazı inhibe eden bir fruktoz türevidir. Topiramatin kilo kaybına yol açan mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bir metaanaliz sonucuna göre topiramet ile tedavi edilen hastaların, plaseboya kıyasla ortalama 5,34 kg ilave kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir (147). Fentermin/topiramet kombinasyon tedavisinin kilo kaybı üzerindeki etkisi araştıran bir çalışmada ise plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 7,73 kg daha fazla kilo kaybı sağlandığı görülmüştür (148).

2.5.2.6. Dietilpropion

Dietilpropion, norepinefrin ve dopamin salınımını arttırarak ve bu nörotransmitterlerin geri alımının inhibe ederek iştahı baskılayan, amfetamine benzer etkiler gösteren ancak amfetaminden daha az uyarıcı etkiye sahip bir feniletilamin halkası bileşiğidir. Dietilpropion ayrıca norepinefrin ve dopaminden daha az olmak üzere serotonin nörotransmisyonunu da arttırır. Yapılan bir çalışmada 6 aylık takipte, dietilpropion kullanan grupta başlangıç ağırlığına kıyasla ortalama %9,8'lik bir kilo kaybı gözlenirken plasebo grubunda %3,2'lik bir kilo kaybı gözlenmiştir (149). Amfetamine benzer etkiler gösteren diğer obezite ilaçlarında olduğu gibi pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, ateroskleroz, kardiyak aritmi, hipertansiyon, serebrovasküler olay, depresyon ve anksiyete gibi yan etkilere neden olabilmektedir.

2.5.2.7. Naltrekson/ Bupropion

Naltrekson, μ -opioid reseptörü için yüksek afiniteye sahip bir opioid antagonistidir. Hipotalamik melanokortin ve ödül sistemleri, opioid nöronlar içerir, dolayısıyla naltrekson bu sistemler üzerine etkide bulunarak gıda alımını azaltıp kilo kaybını arttırır. Bupropion ise dopamin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek iştahı baskılayan zayıf bir nikotinik asetilkolin reseptör antagonistidir. Bupropion/naltrekson kombinasyonu, obezite tedavisinde 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan bir çalışmada 56 haftalık tedavide, obezite için yoğun bir davranış değişikliği ve plasebo alan grupta, başlangıç vücut ağırlığına kıyasla %5,1'lik kilo kaybı sağlanırken, yoğun davranış değişikliğine bupropion/naltrekson kombinasyonunun eklenmesi kilo kaybını %9,3'e çıkardığı gözlenmiştir (150). Bu kombinasyon tedavisiyle bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, konstipasyon ve ağız kurluğu gibi yan etkiler görülebilmektedir.

2.5.3. Bariyatrik Cerrahi Yöntemler

Bariyatrik cerrahi, obezitenin tedavisinde kullanılan cerrahi prosedürlerin genel adıdır. Temel prensibi, kişinin kilo vermesine yardımcı olacak şekilde mide hacmini azaltmak veya sindirim sisteminin işleyişini değiştirmektir. Bu prosedürler, kişinin doyumluk hissini artırır, gıda alımını azaltır ve dolayısıyla kilo kaybını teşvik eder. Günümüzde standart olarak daha sık uygulanan bariyatrik cerrahi yöntemler; Sleeve Gastrektomi (SG), Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB), Ayarlanabilir Gastrik Bant (AGB) ve Duodenal Switch ile Biliopankreatik Diversiyon (BPD-DS)'dur.

2.5.3.1. Sleeve Gastrektomi (SG):

SG, genellikle laparoskopik cerrahi olarak adlandırılan minimal invaziv bir teknikle gerçekleştirilir. Bu prosedür, midenin büyük kurvatür kısmının çıkarıldığı bir tür parsiyel gastrektomi operasyonudur. Mide küçültülerek tüp şeklinde bir yapı oluşturulur ve bu nedenle tüp mide ameliyatı olarak da adlandırılır. Mide hacminin azaltılmasıyla kişinin daha az gıda tüketmesi sağlanır. Ayrıca bu yöntemde volüm azaltıcı etkiyle beraber ghrelin gibi oreksijenik gastrik hormonların üretimi azaltılarak iştah kontrol altına alınabilir. SG sonrası uzun vadede önemli kilo kaybı, kilo kaybının korunması, açlığın azalması, tokluk hissi, besin tercihinin değişmesi ve enerji harcamasının arttığı belirtilmektedir (150).

Son yıllarda SG operasyonu, gastrointestinal anastomoz veya bağırsak bypass'ı gerektirmemesi nedeniyle dikkate değer bir cerrahi ilgi görmüştür (7). Sindirim anastomozunun olmaması, cerrahi tekniği basitleştirmenin yanı sıra fistül, darlık ve marjinal ülser gibi anastomoza bağlı komplikasyonları azaltır. Ayrıca mide boşalmasını düzenleyen pilorun ve kalsiyum, B vitaminleri ve demirin emildiği duodenumun fonksiyonlarının korunması, sindirimin sürekliliğinin sağlanması hususunda önem teşkil etmektedir. SG'nin birçok avantajına rağmen kanama, darlık, portal tromboz ve sızıntı gibi spesifik komplikasyonları da vardır. Özofagogastrik bileşke sızıntısı en korkulan komplikasyondur ve ilgili mekanizmalar yalnızca kısmen aydınlatıldığı için önlenmesi hala zordur ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (151).

RYGB ve SG'yi karşılaştıran yakın zamanlı çalışmalarda, RYGB'nin önemli kilo kaybında ve özellikle T2DM gibi metabolik bozukluklar olmak üzere eşlik eden hastalıkları olanlarda daha fazla iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (152, 153). Ancak RYGB'nin komplikasyon oranının SG ile kıyaslanınca neredeyse iki kat olduğu ve teknik olarak zorlayıcı ve daha karmaşık bir yöntem olduğu belirtilmektedir (152).

2.5.3.2. Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB):

RYGB, restriktif ve malabsorbtif etkileri olan karma bir yöntemdir. Bu posedürde, mide proksimalinde küçük bir gastrik poş oluşturulur. Treitz ligamanının 30-50 cm distalinden ince bağırsak ayrılarak, distaldeki açık uç ile gastrik poş arasında gastro-jejunostomi yapılır. İnce bağırsak ve mide arasındaki anastomoz bölgesine Roux bacağı denir. Biliopankreatik bacak, gastrojejunostomi anastomozunun 75-150 cm distalindeki jejunuma bağlanarak ve biliopankreatik ve Roux bacakları birleştirilerek operasyon tamamlanır. Mide proksimalinde oluşturulan küçük gastrik poş, tüketilen besinlerin sınırlandırılmasına neden olarak restriktif etki oluştururken; mide, duodenum ve pankreas salgılarını taşıyan biliopankreatik bacadaki gıda bulunmaması sebebiyle biliopankreatik salgılarla gıdaların karışması ancak anastomoz sonrası ince bağırsakta gerçekleşir ve emilim kısıtlılığı nedeniyle malabsorbtif etki oluşur.

Operasyondan sonraki 30 gün içinde hastaların yaklaşık %4'ünde acil cerrahi müdahale gerektiren kanama, perforasyon veya sızıntı gibi erken komplikasyonlar

gelişir (154). Operasyondan 30 gün ila 10 yıl sonra ise hastaların %15-20'sinde ciddi karın ağrısı, ince bağırsak tıkanıklığı, anastomoz stenozu veya marjinal ülserasyon gibi geç komplikasyonlar ortaya çıkabilir (155). Operasyon sonrası malnütrisyon nedeniyle vitamin ve mineral eksiklikleri sık görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda RYGB ile 2 yıllık takipte yaklaşık %30 kilo kaybı sağlandığı ve bu kilo kaybının korunmasında başarılı sonuçlar verdiği gözlenmiştir (156). RYGB ile HT, T2DM, obstrüktif uyku apnesi ve kas-iskelet ağrısı gibi birçok obezite ile ilişkili eşlik eden hastalıkların iyileştiği veya remisyona girdiği bildirilmiştir (157, 158).

2.5.3.3. Ayarlanabilir Gastrik Band (AGB):

AGB, obezite tedavisinde uygulanan restriktif etkili bir prosedürdür. Proksimal mideye yerleştirilen ayarlanabilir bir band, kardiyanın alt kısmında ufak bir poş oluşturarak mide hacmini azaltır. Bu poşun gıdayla daha kısa sürede dolması, erken tokluk hissine yol açarak daha az gıda tüketimini sağlar. AGB'nin ayarlanabilir olması, bandın içinde bir tüpün bulunmasından kaynaklanır. Bu tüp, bandın içindeki sıvının miktarını değiştirmek için kullanılır. Sıvı miktarı artırılarak bandın sıkılığı artırılabilir veya azaltılabilir. Diğer bariyatrik cerrahi yöntemlerin aksine bu prosedürde sindirim sisteminde rezeksiyon yapılmadığı için normal sindirim ve absorpsiyon fonksiyonları korunur.

Günübirlik cerrahi port değişimi ile kolaylıkla düzeltilebilen tüp sızıntısı veya kırılması gibi enjeksiyon portuyla ilgili komplikasyonlar görülebilmektedir. AGB sonrası en önemli majör komplikasyon ise bant kaymasıdır (159). Yapılan bir çalışmada hastaların %53'ünde yeniden ameliyat gerektiren en az bir komplikasyon geliştiği göz önüne alındığında, uzun dönemde komplikasyon oranının son derece yüksek olduğu belirtilmektedir (160). Gastroözefajiyal reflü hastalığı da prosedüre bağlı olarak sıklıkla görülmektedir.

Prosedürün başarı oranı ile ilgili literatürde çok çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Bir metaanalizde AGB ile ortalama fazla kilo kaybının %47,5 olduğu bildirilmektedir (161). Başka bir çalışmada ameliyat sonrası ilk beş yılda fazla kiloda %73,2'lik bir kayıp sağlandığı belirtilse de zamanla hastalarda kilo kaybının durduğu ve BKİ'nin tekrar artmaya başladığı raporlanmıştır (160).

2.5.3.4. Duodenal Switch ile Biliopankreatik Diversiyon (BPD-DS):

BPD-DS, restriktif ve malabsorbif etkileri olan bir bariyatik cerrahi yöntemdir. Bu prosedürde pilor korunarak midenin %80'i rezeke edilir ve kalan kısım ince bir tüp haline getirilir. Daha sonra bypass oluşturmak için mideye bağlanan ince bağırsak ayrıştırılarak iki ayrı yol ve bir ortak kanal oluşturulur. Mide rezeksiyonu yapılması, alınan gıda miktarını azaltarak restriktif etki oluştururken, alınan besinlerin safra ve pankreas salgılarıyla temasının azaltılması, malabsorbif etki oluşturmaktadır.

Çok kompleks bir prosedür olmasına rağmen, uzun dönemde en yüksek kilo kaybına neden olan ve diyabet remisyonu sağlayarak metabolik sonuçlar açısından en etkili yöntemdir. Yüksek nutrisyonel risk taşıyan bu prosedür sonrası protein, vitamin ve mineral eksiklikleri sık görülmektedir. Ayrıca diyare, steatore, dumping sendromu ve marjinal ülserler operasyon sonrası sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlardır. Bu yöntemle iki yılın sonunda fazla kilonun yaklaşık %70-80'inin kaybedildiği bildirilmektedir (18). BPD-DS ile yapılan bir çalışmada 9 yıllık takipte ortalama BKİ'nin 53,4'ten 31,5'e düştüğü ve obezite ilişkili komorbiditelerdeki düzelmenin uzun vadede devam ettiği gözlenmiştir (162).

2.6. OBEZİTE VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER

2.6.1. Galektin-3

GAL-3, pleotropik düzenleyici aktivitelere sahip olan, hücrelerin çoğalması ve büyümesi, apoptotik düzenleme, hücresel adhezyon, inflamasyon, fibrozis, anjiyogenez, makrofaj aktivasyonu ve antimikrobiyal aktivite gibi bir dizi biyolojik aktivitede önemli olan bir β -galaktoz bağlayıcı lektinler olan galektin ailesinin bir üyesidir (163). İnsanlarda GAL-3, kromozom 14 üzerinde yer alan LGALS3 geni tarafından kodlanan 35 kDa'lık bir proteindir ve tüm bağışıklık hücresi türleri (makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş T ve B hücreleri), epitel hücreleri, endotel hücreleri ve duyu nöronları dahil olmak üzere insan dokularında yaygın olarak eksprese edilmektedir (164-166). GAL-3, ağırlıklı olarak sitoplazmada olmak üzere çekirdekte, mitokondride, hücre yüzeyinde ve hücre dışı alanda üretilebilmektedir (163).

Çok işlevli rolü nedeniyle GAL-3, KVH, böbrek hastalıkları, kanser, obezite, gastrit ve astım gibi birçok farklı klinik durum ve hastalıkta da önemli bir rol oynamaktadır (12). Bilindiği üzere KVH'nin değerlendirilmesinde standartlaştırılmış biyobelirteç panelinde BNP, NT-proBNP, kardiyak troponinler, C-Reaktif Protein (CRP) ve CK-MB yer almaktadır. 2014 yılında FDA, GAL-3'ü KV biyobelirteçler listesine dahil etmiştir. Ayrıca Amerikan Kalp Derneği'nin 2017 Kılavuzları tarafından KY hastalarının risk sınıflandırması ve prognoz değerlendirmesi için GAL-3 ölçümü tavsiye edilmeye başlanmıştır (167). GAL-3, hasarlı hücrelerden ve inflamatuvar hücrelerden hücre yüzeyine ve serum ve idrar gibi biyolojik sıvılara kolayca salgılandığından, çeşitli patolojik durumlar için hassas bir diagnostik veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilir.

GAL-3, inflamatuvar bir belirteç olarak aterosklerozda aracı bir rol üstelenmektedir. Farelerinin aterosklerotik eğilimli hayvanlar olarak kullanıldığı bir çalışmada, aterosklerotik plaklarda GAL-3 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (168). GAL-3 etkisini bir inhibitörle inhibe eden çalışmaların çoğu, aterosklerotik lezyonların oluşumunun azaldığını ancak yaygın inflamasyon, düşük kollajen içeriği ve mikrokalsifikasyon gibi hassas özelliklere sahip lezyonların arttığını göstermiştir (169). Bu bağlamda GAL-3'ün stabil aterosklerotik plak oluşumunu indüklediği savunulabilir. Yakın zamanlı başka bir çalışma yüksek plazma GAL-3 konsantrasyonlarının ileri aterosklerotik plağın güvenilir biyobelirteçleri olduğunu, çünkü bunların yaş, cinsiyet, LDL ve önceki AMI'den bağımsız olarak plak varlığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (170).

GAL-3, kardiyak ventriküler remodelling üzerindeki rolü nedeniyle KY'nin patofizyolojisinde yer almaktadır. Normalde kalpte GAL-3 ekspresyonu düşüktür, ancak KY'de sentezi ve salgılanması artar (171). GAL-3, son zamanlarda miyokardiyal disfonksiyon ve KY'nin erken tespitinde yeni bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır (172). PRIDE (Acil Serviste Pro-BNP Dispne Araştırması) çalışmasında akut dispnesi olan 599 hastada serum GAL-3 düzeylerinin, 60 günlük mortalitenin yanı sıra ölüm ve tekrarlayan KY birleşiminin de en iyi belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (173). Üstelik, GAL-3 ve NT-proBNP kombinasyonunun, risk sınıflaması için en büyük öngörü kapasitesine de sahip olduğu vurgulanmıştır (173). KY olan hayvan modellerinde serum GAL-3 düzeylerinin, akut miyokardit ve AMI'de kardiyak

dejenerasyonun erken tespiti için tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (174, 175).

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ), adiposit farklılaşması için önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve lipit metabolizmasında anahtar rol oynayan nükleer bir reseptördür. Çalışmalar GAL-3'ün, PPAR- γ düzenlemesi yoluyla adipogenezde doğrudan bir rol oynadığını göstermektedir (176). Rekombinant GAL-3'ün, insan preadipositlerinin in vitro proliferasyonunu stimüle ettiği ve dolayısıyla GAL-3'ün obezite sırasında adipoz dokunun genişlemesinde potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmektedir (177). Bu perspektifle aşırı kilolu bireylerde, serum GAL-3 seviyelerinin normal kilolu bireylerle kıyaslandığında, BKİ ile pozitif korelasyon göstererek daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (178). Bir başka çalışmada da obez kadınlarda GAL-3'ün yağlanma göstergesi olarak BKİ ve inflamasyon göstergeleri olarak IL-6 ve CRP ile korele olduğu bulunmuştur (179).

2.6.2. Apelin

İnsan X kromozomunun uzun kolunda bulunan Apelin geni (APLN), Apelin-36, Apelin-17, Apelin-13 ve Apelin-12 olmak üzere biyolojik olarak aktif Apelin fragmanları ailesine bölünen 77 amino asitlik bir preproteini kodlar (180). Bu peptit fragmanlarından en güçlü biyoaktif form, insan plazmasında da tespit edilen pyr-apelin-13'tür (181). Peptit yapılı bir hormon olan Apelin, G protein bağımlı bir reseptör olan APJ için endojen bir ligandır (180). Apelin ve APJ, beyin, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek ve bağırsaklarda yaygın olarak eksprese edilmektedir (182). Özellikle atriyumlar olmak üzere kalp ve yağ dokusu, insanlarda plazma Apelin'in baskın kaynaklarıdır (183, 184). İnsan kalbinin immünositokimya analizleri, Apelin'in kardiyomiyositlerde ve vasküler ve endokardiyal endotelde eksprese edildiğini ortaya çıkarmıştır (185).

Apelin, KV homeostazı düzenleyen önemli bir hormondur. İnsanlarda intravenöz Apelin uygulaması, vazodilatasyon yoluyla kan basıncının düşmesine neden olmaktadır (186). Apelin kaynaklı vazodilatasyon, ortalama dolum basıncında bir azalmaya yol açar, bu da ön yük ve ard yükün azalmasına neden olur (187). Apelin aynı zamanda kalp için güçlü bir inotropik ajandır. Apelin'in intrakoroner infüzyonu, kalp kontraktilesini uyarak koroner kan akışının artmasına, arteriyel

basıncın düşmesine ve periferik vasküler dirence yol açar (15). Apelin/APJ sistemi, Anjiotensin-II'nin merkezi bir rol oynadığı RAAS'ın karşıt düzenleyicisi olarak görev yapar (187). Apelin, KY için önemli bir biyobelirteç olarak da incelenmiştir (15). Kronik KY olan hastalarda dolaşımdaki Apelin seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (188). Aslında KY'de Apelin ve APJ ekspresyonları bifazik modda değişir; yani KY kompanze iken değişmez veya yukarı doğru regüle edilirken, KY dekompanze iken aşağı doğru regüle edilirler (189). KY olan hastalarda, Apelin infüzyonunun kalp debisini önemli ölçüde artırdığının tespit edilmesi, Apelin reseptör agonistlerinin KY olan hastalarda terapötik ajanlar olarak kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur (15). Ayrıca Apelin, endotel hücrelerinde endotelial nitrik oksit sentaz fosforilasyonunu indüklediğinden ve nitrik oksit anjiyogenez sürecine katıldığından, Apelin anjiyogenezde nitrik oksit aracılı etkin bir rol oynar (187, 190).

Apelin aynı zamanda bir adipokin olarak kabul edilmektedir ve adipositlerde Apelin ekspresyonu ve sekresyonunun ilk düzenleyicisi insülin (184). Çeşitli fare modellerinde hiperinsülinemi ile ilişkili obezitede, adipositlerde Apelin ekspresyonunun ve ayrıca plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (184). Öte yandan oksidatif dokularda hücrel enerji homeostazisinin önemli bir düzenleyicisi olan PPAR- γ Koaktivatör-la'nın aşırı ekspresyonunun da insan adipositlerinde Apelin gen ekspresyonunu ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir (191).

Obez ve insüline dirençli farelerde, uzun süreli Apelin tedavisinin hem glukoz hem de lipit metabolizması üzerinde faydalı etkileri olduğu, yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Farelerde Apelin tedavisinin, çeşitli yağ depolarının kütlesini ve bunların trigliserit içeriğini azalttığı, gıda alımında değişiklik yapmaksızın enerji harcamasına işaret eden rektal sıcaklık artışına neden olduğu ve oksijen tüketimini arttırdığı gözlenmiştir (192). Obez ve insüline dirençli farelerde, 4 hafta boyunca kronik Apelin tedavisinin iskelet kaslarında lipit oksidasyonunu arttırdığı ve artan mitokondriyal biyogenez nedeniyle lipit kullanımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (193). Bir başka çalışmada, sıçanlarda 4 haftalık Apelin tedavisinin glisemi ve insülin direnci üzerinde yararlı etki gösterdiği ve Apelin'in metformin kadar koruyucu olduğu gösterilmiştir (194). Ek olarak, hayvan

modellerinde Apelin ile tedavi edilen farelerde hepatik steatozun azaldığı gözlemlenmiştir (195).

2.6.3. Yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP4)

FABP'lar, hücre içi lipit şaperonları olarak bilinen, hücrelerdeki lipit trafiğini ve tepkilerini düzenleyen 14-15-kDa proteinlerinden oluşan bir ailedir (196). Doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipitler gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ve geniş seçicilik ile reversibl bir şekilde bağlanabilir (197). 1972'deki ilk rapordan bu yana, bugüne kadar memelilerde en az 9 farklı izoform tanımlanmıştır. FABP ailesi eksprese edildikleri dokuya göre, karaciğer (L-FABP/FABP1), bağırsak (I-FABP/FABP2), kalp (H-FABP/FABP3), adiposit (A-FABP/FABP4), epidermal (E-FABP/FABP5), ileal (IL-FABP/FABP6), beyin (B-FABP/FABP7), miyelin (M-FABP/FABP8) ve testis (T-FABP/FABP9) izoformları olarak adlandırılırlar (198). FABP'lar, mitokondri veya peroksizomdaki lipit oksidasyonu için yağ asitlerinin hücredeki spesifik organellere taşınmasını kolaylaştırırlar; çekirdekte lipit aracılı transkripsiyonel düzenlemeyi, endoplazmik retikulumda sinyalleşme ve membran sentezini, enzim aktivitesinin düzenlenmesini ve yağ asitlerinin sitoplazmada lipid damlacıkları halinde depolanmasını sağlarlar (199). Ayrıca yağ asitlerinin eikosanoidlere dönüştürülmesinde ve lökotrienin stabilizasyonunda da rol oynarlar (200).

Adiposit FABP (A-FABP) olarak da bilinen FABP4, adipositlerde yüksek düzeyde eksprese edilir ve adipoz dokudaki tüm çözünür proteinlerin yaklaşık %1'ini oluşturur (201). Makrofajlarda ve dendritik hücrelerde de eksprese edilirler, ancak adipositlerdeki FABP4 miktarı makrofajlardakinden yaklaşık 10.000 kat daha yüksektir (202). FABP4'ün adipositlerdeki hormon duyarlı lipazı aktive ederek lipolizi düzenlediği ve eksikliğinde adipositlerde, lipolizin etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (203, 204).

FABP4, adipositlerde ve makrofajlarda metabolik ve inflamatuvar yollara etki eder ve dolaşımda artan düzeyleri obezite, insülin direnci, diyabet, HT ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (205-207). Makrofajlarda, kolesterol ester birikimini ve köpük hücre oluşumunu arttırarak ve inflamatuvar yanıtları indükleyerek ateroskleroz gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (208). Aterosklerotik

plaklardaki FABP4 seviyeleri, daha çok advers bir KV olayın ortaya çıkmasını öngören kararsız plak fenotipi ile ilişkilendirilmiştir (209). İnsan endarterektomi örneklerindeki kararsız karotid plaklarında, makrofajlarda FABP4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (210). Son zamanlarda, akut koroner sendromlu hastalarda prognostik bir biyobelirteç olarak da önerilmiştir (211). Ayrıca KY ile ilişkisini araştıran çalışmalar, serum FABP4 seviyelerinin, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), sistolik ve diyastolik kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (13, 212, 213).

2.6.4. Endotrofin

ETP, kollajen VI alfa 3'ün (ColVIa3) karboksi terminal bölünme ürünüdür ve çeşitli fibroinflamatuvar hastalıklar ve kanser durumları için heyecan verici yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (14). Kollajen tip VI, kan damarları, kas, akciğer ve deri gibi bağ dokularında eksprese edilir, ancak yağ dokusu, kollajen tip VI'nın en çok üretildiği dokudur (214). Diğer matriks metaloproteinazların (MMP) yanı sıra özellikle MMP14'ün ColVIa3 zincirinin parçalanmasından ve ETP'nin salınmasından sorumlu anahtar enzim olduğu belirtilmektedir (215). Kemik morfogenetik protein-1 (BMP-1) gibi proteolitik enzimler de ETP'nin oluşumunda rol oynar (216). ETP bölündükten sonra parakrin/otokrin fonksiyonları yoluyla kaynaklandığı doku içinde lokal fonksiyon gösterebilir veya kan dolaşımına salınarak endokrin etkiyle uzak organlar üzerinde sistemik etkilere sahip olabilir (14, 217). Dolaşım biyobelirteci olarak ETP'ye ilişkin verileri bildiren çalışmaların büyük çoğunluğunda kullanılan ColVIa3 zincirinin son 10 amino asidini hedef alan PRO-C6 ölçümü, serum ETP düzeyini belirlemek için önerilen yöntemdir (14).

ETP, obez yağ dokusunda adipogenez, fibrozis ve inflamasyonun uyarılmasında önemli bir rol oynar ve sistemik insülin direnci ve lipotoksiste dahil birçok olumsuz metabolik sonuçlara yol açar (215, 217). Ayrıca ETP, kalp, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere diğer metabolik dokularda profibrotik ve proinflamatuvar reaksiyonları tetikler (218-220). Böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, KVH ve KY'nin yanı sıra akciğer fonksiyon bozuklukları, artan ETP seviyeleriyle ilişkilidir (14).

Kardiyak fibrozis; miyokardiyal gerilmenin, sol ventriküler kontraktilitenin ve kardiyak aritmilerin temel belirleyici faktörüdür (220, 221). ETP, Transforming Growth fFactor-B1 (TGF-B1) sekresyonunu arttırarak kardiyak fibroziste rol oynar

(220). Yakın zamanlı bir çalışmada, dolaşımdaki ETP seviyelerinin KY hastalarında, özellikle de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY)'nde gelecekteki kötü sonuçlarla bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (222). ETP, aterosklerotik plaklarda da saptanmıştır ve iki büyük prospektif grupta aterosklerozla ilişkili olarak gelecekteki KV olaylar, KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (223).

2.6.5. Adiponektin

Adiponektin, esas olarak yağ dokusunda büyük miktarlarda salgılanan, 30-kDa monomerik bir proteinden translasyon sonrası farklı multimerlere dönüştürülerek dolaşıma salgılanan bir adipokindir. Adiponektin, reseptörleri AdipoR1 ve R2'ye bağlandıktan sonra, adenosin monofosfat (AMPK) ve p38 mitojenle aktive edilen protein kinazın (p38 MAPK) fosforilasyonu ve PPAR-a ligand aktivitesi artışı dahil olmak üzere bir dizi dokuya bağlı sinyal iletim olayını başlatır (224). Adiponektin, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve karaciğerde glukoz üretimini inhibe ederek tüm vücut enerji homeostazisinde önemli rol oynar (225, 226). AdipoR1 ve R2 doğal seramidaz aktivitesine sahiptir ve insülin direnci, hücre ölümü, inflamasyon ve aterosklerozda rol oynayan bir sfingolipid olan hücre içi seramidin azalmasına neden olarak adiponektinin antidiyabetik, antiinflamatuvar, anti-aterosklerotik ve antiapoptotik etkilerine aracılık eder (224).

Düşük adiponektin seviyeleri, iskemik kalp hastalığı (İKH) ve periferik arter hastalığı dahil olmak üzere obeziteye bağlı KVH'nin artan prevalansı ile ilişkilidir (11). Adiponektin, aortik endotelial hücrelere monosit yapışmasını inhibe ederek ve makrofajdan köpük hücre dönüşümünü baskılayarak anti-aterosklerotik etki gösterir (227, 228). Hipoadiponektinemisinin endotel bağımlı vazorelaksasyonun bozulmasıyla da ilişkili olduğu ve HT'de plazma adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (229). Ayrıca adiponektinin kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu ve endojen bir antitrombotik faktör olarak görev yaptığı da bildirilmektedir (230, 231). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda hipoadiponektinemi, adiponektinin damar koruyucu etkisi ile tutarlı olarak KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (232, 233). Ancak stabil İKH'li olan hastalardan oluşan bir kohortta, daha yüksek adiponektin konsantrasyonlarının daha düşük BKİ, daha düşük non-HDL kolesterol, daha yüksek HDL kolesterol ve daha az diyabet ile ilişkili olumlu metabolik

profile rağmen, özellikle KY ve ölüm gibi daha kötü KV sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (234).

Obez/diyabetik fare ve insanlarda ve metabolik sendromu olanlarda, plazma adiponektin seviyeleri önemli ölçüde azalır (235-237). Obezitede adiponektin plazma seviyelerinin azalmasının yanı sıra, AdipoR1/R2'nin ekspresyon düzeyleri de azalarak adiponektin duyarlılığı azalır ve bu da sonunda "kısır döngü" olarak adlandırılan insülin direncine yol açar (238). Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda, adiponektin/adiponektin reseptörlerinin yukarı regülasyonu veya adiponektin reseptör fonksiyonunun arttırılması, obeziteye bağlı insülin direnci için terapötik bir strateji olabilir (239).

2.7. KARDİYAK MRG İLE MİYOKARDİYAL STRAİN DEĞERLENDİRMESİ

Günümüzde kardiyak MRG, kardiyomiyositler, interstisyum, mikrovasküler sistem ve metabolik anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlayarak KV fonksiyonları ve doku yapısını karakterize etmek için kullanılan altın standart görüntüleme yöntemidir. Miyokard sistolik fonksiyonları için en yaygın görüntüleme metodu EF olmasına rağmen, EF'de azalma genellikle altta yatan KV'nin geç ve geri döndürülemez bir aşamasına işaret ederek sıklıkla gecikmiş tanı ve kötü prognozla ilişkili olabilmesi nedeniyle hassas bir yöntem değildir. Bu bağlamda miyokardiyal strain, ventriküler EF'den daha hassas bir metot olarak miyokardiyal deformasyonun bir ölçüsüdür (9). Kardiyak MRG ile miyokardiyal strain değerlendirilmesi, EF'nin azalmasından önce subklinik sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu belirlemesiyle KV'nin erken tespiti konusunda büyük avantajlar sağlar.

Miyokardiyal strain, kardiak döngü sırasında miyofiberlerin kısalması, uzaması, kalınlaşması ve dönmesi nedeniyle doku ölçümündeki değişikliği referans olarak miyokard deformasyonunu ölçen bir yöntemdir (240). Miyokardiyal strain, iki farklı teknikte değerlendirilebilir; kişinin kendi miyokardını referans olarak kullanarak kasılma değişikliklerini gösteren Lagrangian strain ve belirli doku bölgelerindeki değişiklikleri sabit başlangıç çizgileriyle değerlendiren Eulerian strain (241). Lagrangian strain, en sık kullanılan tekniktir ve $\Sigma (L_1 - L_0 \text{ veya } \Delta L) / L_0$ olarak hesaplanır; burada L_0 başlangıç doku ölçümü (diastol sonu) ve L_1 son doku

ölçümüdür (sistol sonu). Son fiber uzunluğu veya kalınlığı başlangıç fiber uzunluğu veya kalınlığından büyükse strain değerleri pozitif iken tersi durumda strain değerleri negatif olur.

Sol ventrikül miyokardiyal sistol ve diyastolü, miyokardın üç katmanının farklı fakat sinerjistik kasılmalarını içeren, böylece hemodinamik stabiliteyi ve optimal sol ventrikül sistolik fonksiyonunu sağlayan karmaşık bir süreçtir. Miyokardiyal sistolde, miyokardın farklı katmanlardaki miyofibrillerin yönelimi farklı yönde olur. Subepikardiyal lifler sol yönlü bir sarmal (-60°), subendokardiyal lifler sağ yönlü bir sarmal ($+60^\circ$) şeklinde yönlenirken; myokardın ortasındaki lifler ise çevresel olarak yönlenirler. Tüm bu yönelim özellikleri karmaşık, çok katmanlı bir sarmal düzen oluşturarak yeterli uzunlamasına ve çevresel miyokardiyal gerilimi ve optimal sol ventrikül duvar kayma gerilimini sağlar (242). Sistolde, miyokardın tabandan tepeye kadar kısalması nedeniyle kalbin uzunlamasına eksen boyuncaya boyuna gerginlik, epikardiyal yüzeye paralel kavisli bir çizgi boyunca konsantrik intramural miyokardiyal kısalma nedeniyle kısa eksen çevresi boyunca çevresel gerginlik, miyokardın ventriküler boşluğun merkezine doğru radyal yönde kalınlaşması ile radyal gerginlik oluşur. Bu perspektifle, kardiyak MRG ve Speckle Tracking Echocardiography (STE) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak, üç miyokardiyal lifin tümünün deformasyonları global ve bölgesel olarak değerlendirilebilir ve sonuçta global uzunlamasına strain (GLS), global çevresel strain (GCS) ve global radyal strain (GRS) gibi önemli tanısal ve prognostik değerleri olan parametreler elde edilebilir. Ventriküler sistolde uzunlamasına ve çevresel strainler negatif değerlere sahipken, radyal strainler pozitif değerlere sahip olur. Ancak genellikle çalışmalarda, negatif değerlere sahip olan GLS ve GCS'nin mutlak değerleri dikkate alınarak doku boyutundaki değişimleri yorumlanır.

Miyokardiyal liflerin tabandan tepeye ve endokarttan epikarda olan düzenlerini takip ederek gerilmesi, sabit bir sol ventrikül çevresel-uzunlamasına kayma açısı sağlar. Bu bağlamda miyokard torsiyonu ve bükülmesi, bazal segmentlerin saat yönünde ve apikal segmentlerin saat yönünün tersine dönmesiyle spiral şeklinde subepikardiyal ve subendokardiyal liflerin karşıt kasılma ve gevşemesinden kaynaklanır. Bu fenomen, patolojik durumlarda önemli ölçüde değişen miyokardiyal liflerin normal fizyolojisinden kaynaklanmaktadır (243). Büküm açısı bazal ve apikal

rotasyonlar arasındaki farktır. Torsiyon, bükülme açısının iki bölge arasındaki mesafeye bölünmesiyle elde edilir (241). İKH olan hastalarda, efor sırasında bazal rotasyon bozularak sol ventrikül torsiyonuna neden olurken apikal rotasyonun ise muhtemelen telafi edici bir mekanizma olarak değişmediği bildirilmiştir (244). Tersine, dilate kardiyomiyopatili hastalarda anormal sol ventrikül torsiyonunun ana nedeninin ters apikal rotasyon olduğu öne sürülmektedir (245).

Bölgesel ve global miyokard fonksiyonunun noninvaziv değerlendirmesinde ekokardiyografi taşınabilirliği, düşük riski ve nispeten yüksek zamansal çözünürlüğü nedeniyle yaygın klinik kullanımı olan bir yöntemdir. Deformasyon görüntüleme olarak da bilinen ekokardiyografik strain görüntüleme, miyokard fonksiyonunu objektif olarak ölçmek için geliştirilmiş bir teknolojik ilerlemedir. Ekokardiyografi ile miyokardiyal strain için STE ve doku doppler görüntüleme (TDI), en çok uygulanan görüntüleme teknikleridir. Değişken görüntü kalitesi, sınırlı akustik pencereler, düşük sinyal-gürültü oranı ve operatör bağımlılığı ekokardiyografinin en sık karşılaşılan dezavantajlarıdır (240). Miyokard gerilimini belirlemede yaygın olarak STE kullanılsa da bu amaçla kardiyak MRG giderek daha fazla kullanıma girmektedir. Kardiyak MRG ile miyokardiyal strainin ana avantajı, STE bazlı değerlendirmelerde zayıf akustik pencereye sahip hastalarda daha iyi görüntü kalitesi sağlayabilmesidir. Ek olarak, kardiyak MRG ile gözlemciler arası değişken değerlendirmeler önemli ölçüde azalır (241). Diğer bir fayda, özellikle tek kalp atışı elde etme teknikleri kullanıldığında, MRG'nin yararlı veriler sağlayabileceği aritmi hastaları olabilir (246).

Miyokardiyal strainin değerlendirilmesinde pek çok kardiyak MRG tekniği mevcuttur; bunların çoğu özel MRG sekansları ve bazıları da özel işlem sonrası yazılım gerektirir. Miyokardiyal strain değerlendirmesinde kullanılan kardiyak MRG teknikleri; miyokardiyal etiketleme (tagging), strain-kodlu görüntüleme (SENC), uyarılmış yankılarla kodlama (DENSE), doku fazı haritalaması, deforme edilebilir kayıt analizi (DRA) ve özellik izleme (FT)'dir. En yaygın olarak kullanılan ve en yeni kardiyak MRG tekniği, rutin olarak elde edilen sine manyetik rezonans görüntülerinin sonradan işlenmesini içeren FT'dir.

Kardiyak MRG-FT, maksimum olasılık yöntemleri kullanılarak bir görüntü üzerinde küçük bir pencerenin tanımlandığı ve sonraki karede karşılaştırılabilir

boyutta benzer bir pencerenin tespit edildiği optik akış prensiplerine dayanmaktadır (9). Teknik açıdan bakıldığında MRG-FT tarafından takip edilen özellikler, kan havuzu ve miyokard arasındaki yüksek kontrast çözünürlüğü nedeniyle tipik olarak kavite-miyokardiyal arayüz boyunca tanımlanan anatomik unsurlardır (247). Endokardiyal ve epikardiyal sınırlar genellikle diyastol sonu aşamada manuel olarak belirlenir ve ardından kardiyak MRG-FT yazılımı tüm kalp döngüsü boyunca sınırı otomatik olarak izler. Uzun eksen görüntüleri üzerinden ventriküler uzun eksen ve halka şeklindeki düzlemlerin eksenleri tanımlanır. Konturlar daha sonra tüm kalp aşamalarına yayılır. Uzun eksenli görüntülerden boyuna strain, kısa eksenli görüntülerden çevresel strain ve uzun veya kısa eksenli görüntülerden de radyal strain elde edilebilir. Özelliklerin ince ayrıntılarını tespit etmek ve kalp döngüsünün kısa bölümleri boyunca yer değiştirmelerini takip etmek için yeterli zamansal ve uzaysal çözünürlüğe sahip iyi görüntü kalitesi gereklidir. Üç boyutlu teknik, radyal, çevresel ve uzunlamasına strain parametrelerinin eşzamanlı tahminine olanak tanır. Farklı MRG-FT yazılımları ticari olarak mevcuttur ve standart sabit durum serbest presesyon (SSFP) sine görüntüleri üzerinde çalıştıkları için tüm kardiyak MRG rutin taramalarına doğrudan uygulanabilirler.

Çeşitli strain ölçümleri mevcuttur. Birim olmadan veya yüzde olarak ifade edilen strain, uzunlamasına, çevresel ve radyal yönlerde ölçülür. Strain hızı (1/sn), yüke ve oda boyutuna strainden daha az bağımlı olması nedeniyle gerçek kontraktilitenin daha iyi bir göstergesidir (248). Zirve gerilimine kadar geçen süre (sn), kalp döngüsünün başlangıcından maksimum pozitif veya negatif gerilime kadar geçen süredir ve RR aralığı süresine göre normalleştirilir. Zirve gerilime kadar geçen sürede yer değiştirme miktarı (mm) ölçülerek strain hızı (mm/sn) elde edilir. Strain değerlerinin tümü, global kalp, kalbin bazal, mid ve apikal bölümleri, Amerikan Kalp Derneği 17 segmenti, endokardiyum ve epikardiyum veya ilgilenilen belirli bölge için görüntülenebilir (9). Tüm klinik uygulamalarda kullanılabilecek optimal strain parametresi üzerinde fikir birliği yoktur. Sağlıklı deneklerde kardiyak MRG-FT strain değerlerini araştıran çalışmalar, global ölçümlerin bölgesel ölçümlere kıyasla daha tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir (249). GLS en güçlü ve yaygın olarak kullanılan gerinim ölçüsüdür. Modalite (örneğin uzaysal ve zamansal çözünürlükler), yazılım (örneğin arama bölgesi boyutu, sınır tanımı ve hesaplama algoritmaları), operatör (örneğin kontur izleme),

hasta demografisi (yaş, cinsiyet, ırk) ve hemodinamik faktörler (kalp hızı, kan basıncı, yükleme koşulları) ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere birçok faktör nedeniyle, sol ventrikül gerilimi için normal referans aralıklarında geniş bir değişkenlik vardır. Yakın zamanda yayınlanan bazı çalışmalardan elde edilen veriler neticesinde kardiyak MRG-FT ile strain referans değerleri olarak left ventricular global longitudinal strain (LVGLS) için -20.1(-20.9 ile -19.3), left ventricular global circumferential strain (LVGCS) için -23(-24.3 ile -21.7), left ventricular global radial strain (LVGRS) için +34.1(+39.7 ile 28.5) olarak belirtilmiştir (9, 250, 251). Negatif strain değişkenleri için (GCS ve GLS) eşik değerlerden matematiksel olarak daha yüksek bir değer anormal kabul edilirken, pozitif strain değişkenleri için (GRS) eşik değer altındakiler anormal kabul edilir.

Strain, miyokard iskemisinin hassas bir belirteci olarak KAH'ın erken teşhisinde kullanılabilmektedir. AMI geçiren hastalarda GLS'nin etkisini hem ekokardiyografi hem de MRG ile değerlendiren yakın zamanda yayınlanmış bir sistematik incelemede, MRG'nin akustik pencereden bağımsız olarak doku karakterizasyonu ve çözünürlüğü konularında büyük avantajlar sergilediği gösterilmiştir (252). Başka bir çalışmada MRG-FT ile iskemik segmentlerde GCS'nin bozulduğu gösterilmiştir (253). Gavara ve arkadaşlarının 323 hasta üzerinde yürüttüğü klinik temelli bir çalışmada ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI)'nden bir hafta sonra MRG-FT'nin prognostik değeri araştırılmıştır (254). Ortalama 36 aylık takip süresince tüm strain parametreleri, kardiyak ölüm, KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış ve yeniden enfarktüs dahil olmak üzere bileşik sonlanım noktası insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak başlangıç ve kardiyak MRG değişkenleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra GLS (HR 1,21; %95CI: 1,11-1,32; P<0,001) majör olumsuz kardiyak sonuçların (MACE) tek bağımsız belirleyicisiydi. Özellikle GLS $\geq$ -%11 olan hastalarda MACE oranı daha yüksekti. Ayrıca son zamanlarda, akut göğüs ağrısı olan ve koroner arter hastalığından şüphelenilen hastalarda GLS ve GCS'yi kullanan tek atımlı hızlı SENC tekniğinin, EKG ve troponin dahil ek bir tetkiğe ihtiyaç duymadan miyokard iskemisinin teşhisinde hızlı ve doğru bir teknik olduğu gösterilmiştir (255).

Kardiyak MRG ile strain değerlendirmesi, kardiyomyopatilerin erken teşhisi ve risk sınıflandırmasında kullanılabilecek bir metottur. Bozulmuş GCS ve GLS, kardiyomiyopatili hastalarda olumsuz sonuçların bağımsız belirleyicileridir (256,

257). Hem iskemik hem de noniskemik dilate kardiyomiyopatili hastalarda yürütülen sistematik bir incelemede, her iki hasta grubunda da mortalite için prognostik bir belirleyici olarak GLS bulunmuştur (258). Dilate kardiyomiyopatili hastalarda MRG-FT, hastalığın erken evresinde bile bozulmuş LV strain parametrelerini doğru bir şekilde belirleyebilmiştir (259). Dilate kardiyomiyopatide çevresel gerilim, diğer strainlere göre daha düşüktür; bu da duvar ortası geç gadolinyum artışı (LGE) ile korele olan orta duvar liflerinin tutulumuna işaret ederek strain değerlendirmenin noniskemik kardiyomiyopatilerin patofizyolojisinin aydınlatılmasındaki rolünü ön plana çıkarmaktadır (242). Hipertrofik kardiyomiyopatili (HKMP) hastalarda, gerilim parametreleri ile LGE varlığı arasında doğrudan bir korelasyon olduğu defalarca kanıtlanmıştır ve fibrozisinin varlığı GCS'deki azalmayla ilişkilendirilmiştir (260). Ayrıca HKMP'li hastalarda, MRG-FT ile belirlenen bozulmuş GCS ile LGE'nin ventriküler taşiaritmilerin bağımsız belirleyicileri olduğu bulunmuştur (261). Ek olarak, 740 miyokardit hastası üzerinde yürütülen kardiyak MRG-FT tabanlı çalışmada GLS, ventriküler taşiaritmiler, KY nedeniyle hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölümler dahil olmak üzere MACE'nin ortaya çıkmasıyla anlamlı derecede ilişkili olduğu ve bunların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (262).

İletim gecikmesi nedeniyle farklı sol ventrikül segmentlerinin dissenkronik kasılması, kalp pompasının etkinliğini azaltır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), KY ve sol ventrikül dissenkroninin tedavisinde faydalıdır. CRT takılan hastaların önemli bir kısmı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve KY durumunun iyileşmesi açısından yeterli bir yanıt ulaşamayan “non-responders” hastalardır. Son yıllarda CRT için en uygun adayları daha iyi seçmek ve aynı zamanda yanıt şansını en üst düzeye çıkarmak amacıyla sol ventrikül lead implantasyonu için en iyi bölgeyi belirlemek için yoğun çabalar sarf edilmiştir. Zirve sistolik çevresel strain'e kadar geçen süre ile tanımlanan en son mekanik aktivasyona sahip ve LGE'nin bulunmadığı segmentlerin MRG ile belirlenmesiyle yönlendirilen CRT implantasyonunun, sol ventrikül ters yeniden şekillenmesini ve uzun süreli sağkalımı iyileştirebildiği ve KY nedeniyle hastaneye yatışların sayısını azaltabildiği gösterilmiştir (263).

Konjenital kalp hastalığı (KKH) olan yetişkin hastalarda, önceki çoklu cerrahi işlemler, onarılan konjenital defektlerin karmaşık anatomisi ve diğer anatomik deformitelerin bir arada bulunması nedeniyle ekokardiyografiyle elde edilen zayıf akustik pencereler, değerlendirmeyi zorlaştırarak takiplerde MRG kullanım ihtiyacını arttırmıştır. MRG ile miyokardiyal strain, onarılmış fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, fontan palyasyonu, ebstein anomalisi ve aort koarktasyonu gibi çeşitli KKH'da, ameliyat sonrası fonksiyon bozukluğunun erken teşhisi ve olumsuz etkileri öngören erken belirteçlerin tanımlanması için faydalı bir yöntemdir (9).

Mevcut kardiyo-onkoloji kılavuzları, kemoterapi alan yetişkin hastaların değerlendirilmesinde, sol ventrikül işlev bozukluğunun erken tespiti için ekokardiyografik bazlı LVEF ve GLS'yi önermektedir. Kardiyak MRG, LVEF değerlendirmesinin daha yüksek doğruluğu ve tekrarlanabilirliği, T1 ve T2 haritalaması ve LGE ile doku karakterizasyonunun yanı sıra straini de değerlendirme yeteneği nedeniyle kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır.

2.8. FRAMINGHAM RİSK SKORU

KVH'nin önlenmesine yönelik kılavuzlar, önleyici tedavinin daha yüksek mutlak fayda sağladığı, KVH riski daha yüksek olan yetişkinleri belirlemek için risk skorlarının kullanılmasını önermektedir. Klinisyenlerin KVH riskini değerlendirmesine yardımcı olmak için çeşitli skora sistemleri mevcuttur ve en yaygın olarak kullanılan 1998 yılında Framingham Heart Study tarafından geliştirilen FRS'dir (264, 265).

FRS bireylerde yaş, cinsiyet, HDL ve toplam kolesterol, sistolik kan basıncı, HT tedavisi, sigara ve diyabet gibi çok değişkenli risk parametrelerini değerlendirerek 10 yıl içinde koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı veya KY gibi KVH'nin gelişme riskini tahmin eder. Risk kategorileri olarak KVH açısından %0- %6 aralığı düşük riski, %6-%20 aralığı orta riski, >%20 ise yüksek riski temsil eder.

FRS, SCORE ve WHO/ISH KV risk tahmin modellerini karşılaştırılan bir çalışmada, 5 yıllık mortaliteye göre, WHO/ISH modelinin diğer yöntemlere kıyasla zayıf performans gösterdiği, SCORE'un erkeklerde riski belirlemede yeterli iken kadınlarda yetersiz olduğu, FRS'nin ise hem kadınlarda hem de erkeklerde KV riski

belirlemede iyi bir model olduğu görülmüştür (266). SCORE risk çizelgesi sadece 10 yıllık ölümcül aterosklerotik olay riskini verirken, toplam KV olay riskinin erkekler için yaklaşık 3 kat, kadınlar için yaklaşık 4 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (267). Buna karşılık, FRS hem ölümcül hem de ölümcül olmayan KAH, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve KY gibi oldukça heterojen KV olayları değerlendirir. Ayrıca FRS'nin ilk koroner olaylara ilişkin mutlak riski tahmin etmek için iyi bir metot olduğu belirtilmektedir (268).

2.9. QUALITY OF LIFE SHORT FORM-36

DSÖ yaşam kalitesini, “bireyin, içinde yaşadığı kültür ve değer sistemleri bağlamında ve hedefleri, beklentileri, standartları ve kaygılarıyla ilişkili olarak yaşamdaki konumunu algılaması” olarak tanımlamıştır (269). Yaşam kalitesi, bireyin fiziksel sağlığı, duygusal durumu, sosyal ilişkileri, çevresel koşulları ve genel olarak yaşamının her alanındaki memnuniyeti ile ilgili bir kavramdır. Bu kavram, kişinin yaşamını algılama ve değerlendirme biçimini yansıtır. Yaşam kalitesi, sadece hastalık durumunda değil, genel olarak sağlıklı bireylerde de önemli bir ölçüttür. Kişinin yaşam kalitesini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan çeşitli ölçeklerden biri QoL SF-36'dır.

QoL SF-36, orijinal olarak 22.000'den fazla hastayı kapsayan bir tıbbi sonuç çalışmasının parçası olarak bildirilen, sağlıkla ilgili doğrulanmış 149 sorunun kısaltılmış bir versiyonudur. Yaşam kalitesini hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bu anket formu, genellikle kısa ve kolay anlaşılır sorular içerir. Katılımcılardan kendi yaşamlarıyla ilgili çeşitli yönleri değerlendirmeleri istenir. QoL SF-36 formu, 35'i sekiz ayrı bölüme sıkıştırılmış ve 1'i de kişinin sağlıktaki değişikliklere ilişkin algısını değerlendiren 36 sorudan oluşur. Sekiz çok maddeli ölçeğin kapsamı şu şekildedir:

(a) Fiziksel İşlevsellik: Kişisel ihtiyaçları karşılama, yürüme ve esneklik gibi yaşamın fiziksel gereksinimleriyle başa çıkma becerilerini sorgulayan 10 soruluk bir ölçektir.

(b) Fiziksel Rol Kısıtlılığı: Fiziksel yeteneklerin aktiviteyi ne ölçüde sınırladığını değerlendiren 4 soruluk bir ölçektir.

(c) Bedensel Ağrı: Son 4 hafta boyunca yaşanan ve algılanan ağrı miktarını ve bu ağrının normal iş aktivitelerini ne ölçüde kısıtladığını değerlendiren 2 soruluk bir ölçektir.

(d) Genel Sağlık Algısı: Genel sağlığı, kişisel algı açısından değerlendiren 5 soruluk bir ölçektir.

(e) Enerji/Yorgunluk/Canlılık: Moral, enerji ve yorgunluk hissini değerlendiren 4 soruluk bir ölçektir.

(f) Sosyal İşlevsellik: Son 4 hafta boyunca fiziksel sağlık veya duygusal sorunların aile, arkadaşlar ve diğer sosyal etkileşimlere dair kısıtlamayı değerlendiren 2 soruluk bir ölçektir.

(g) Duygusal Rol Kısıtlılığı: Duygusal faktörlerin iş veya diğer faaliyetleri ne ölçüde kısıtladığını değerlendiren 3 soruluk bir ölçektir.

(h) Emosyonel İyilik Hali: Esas olarak anksiyete ve depresyon duygularını değerlendiren 5 soruluk bir ölçektir.

QoL SF-36'nın sekiz ölçeği, fiziksel ve zihinsel olmak üzere iki ana boyuta sıkıştırılmıştır. Fiziksel işlevsellik, fiziksel rol kısıtlılığı ve bedensel ağrı ölçekleri fiziksel boyut kapsamında değerlendirilirken; sosyal işlevsellik, duygusal rol kısıtlılığı ve emosyonel iyilik hali zihinsel boyut kapsamındadır. Genel sağlık algısı ve enerji/yorgunluk/canlılık ölçekleri ise her iki boyutun unsuru olarak değerlendirilebilmektedir.

QoL SF-36, çeşitli sağlık alanlarında ve araştırmalarda kullanılabilir. Özellikle, kronik hastalıkların tedavisi sırasında veya sonrasında yaşam kalitesini değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. QoL SF-36'nın pulmoner, kardiyak, endokrin, renal ve ortopedik bozukluklar dahil olmak üzere birçok tıbbi durumda güvenilir ve geçerli olduğu gösterilmiştir (270-274). SF-36'nın rastgele seçilmiş 1.980 denek arasında gerçekleştirilen ilk doğrulama çalışmalarından biri, benzer sağlık durumuna sahip hastalar arasında yüksek düzeyde güvenilir olduğunu saptamıştır (275). Aynı zamanda Garratt ve arkadaşlar tarafından 1.700 hasta ve 900 sağlıklı denek üzerinde yapılan bir araştırmada, benzer tıbbi koşullara sahip hastalar arasında formun yüksek düzeyde tekrarlanabilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir (276).

2.10. OBEZİTEDE GÖRÜLEN KARDİYOYASKÜLER HASTALIKLAR

2.10.1. Kalp Yetersizliği

Obezite, kalp fonksiyon bozukluğuna yol açan hemodinamik ve miyokardiyal değişiklikleri indükleyerek veya dislipidemi, ateroskleroz, HT, kardiyak ileti anormallikleri, glukoz intoleransı, inflamatuvar durum, obstrüktif uyku apnesi/hipoventilasyon ve protrombotik durum gibi pek çok risk faktörüne yatkınlık oluşturarak KY'ye neden olabilir (5, 6). Framingham Kalp Çalışmasında, obez bireylerde, normal kilolu bireylere göre KY gelişme riskinin 2 kat daha fazla olduğu ve yerleşik risk faktörlerine göre düzenleme yapıldıktan sonra BKİ'deki her bir birimlik artış için KY açısından erkeklerde %5 ve kadınlarda %7'lik bir risk artış olduğu gözlenerek obezite ile kardiyak disfonksiyon arasında doğrudan bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (277). Obezitenin kardiyak disfonksiyon oluşturma mekanizmaları kesin olarak bilinmese de, lipotoksositeye bağlı kardiyak miyosit hasarı, miyokardiyal lipit birikimi, aşırı yağ dokusu ve daha büyük mutlak yağsız kütlenin dolaşımdaki kan hacminde artışa ve bunun sonucunda kalp debisinde ve sistolik kan basıncında artışa neden olması kardiyomiyopatinin tezahürüne yol açan potansiyel mekanizmalar olarak gösterilmiştir (4).

Obezitede aşırı yağ dokusu ve yağsız kütleden kaynaklanan metabolik taleplerin artışı, vücut homeostazını korumayı amaçlayan KV sistemde bazı adaptasyonların gelişmesine neden olur. Bu adaptif değişikliklerden biri de hiperdinamik dolaşım ihtiyacı nedeniyle kan hacminde ve kalp debisinde artıştır. Artan kan hacmi, Franck-Starling eğrilerini sola kaydırarak kardiyak ön yükün artışına ve uzun vadede, kalp boşluklarının genişlemesi ve sonunda da LVH'ye yol açabilecek duvar gerilim artışı ile ventriküler remodellinge neden olur. Obezitede LVH'nin hem eksantrik hem de konsantrik modelleri tanımlanmıştır (278, 279). Ventrikül kalınlaşmasına diyastolik odacık kompliyansında bir azalma eşlik ederek sol ventrikül dolum basıncında artışa ve neticede sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açar. Obezitede görülen sol ventrikül dolum indekslerindeki değişiklikler, değişen yükleme koşullarına ve ventriküler kompliyansı azaltan artmış sol ventrikül kitlesine bağlı olabilir (279). Obez bireylerde genellikle E/A oranının azaldığı ve izovolümetrik gevşeme sürelerinin uzadığı ve TDI'de mitral anüler hız ve erken miyokardiyal diyastolik hızda azalma olduğu gösterilmiştir (280, 281). Obezitenin erken dönemlerinde, LVH'nin sol

ventrikül odacıklarının genişlemesine uyum sağlaması nedeniyle sistolik fonksiyon korunur. Bununla birlikte LVH, sol ventrikül dilatasyonundan daha önemli hale geldiğinde, sistolik fonksiyonda bozulma eninde sonunda gözlenmektedir (282). Daha önce, TDI ve strain görüntüleme gibi ekokardiyografik tekniklerle, obez bireylerde sol ventrikül sistolik fonksiyonunda subklinik depresyon tanımlanmıştır (278, 280, 281). LVH'ye ek olarak, kas dejenerasyonu, artmış toplam kan hacmi, diyastolik ve sistolik disfonksiyonlar obezitede KY'nin ana öncüleridir.

Adiposite, kardiyak steatoz adı verilen bir süreçle yüksek plazma serbest yağ asitleri ve trigliserit seviyeleri veya lipit oksidasyonundaki kusurlar nedeniyle kalpte ektopik olarak lipit birikmesine neden olur (283, 284). Miyokardiyal trigliseritler başlangıçta serbest yağ asitlerini toksik yollardan uzaklaştırarak bir tampon görevi görebilirken, kardiyomiyositlerin depolama kapasitesi sınırlı olması ve aşırı yağ asidi birikmesi, oksidatif olmayan yollara yönlendirilmesine neden olarak lipotoksositeye ve lipidle dolu kardiyomiyositlerin apoptozisine yol açar (282, 284). Miyokardiyal lipit birikimi aynı zamanda komşu miyokardiyal hücrelerde basınca bağlı atrofiye neden olabilir ve restriktif bir kardiyomiyopati paternine yol açabilir (282).

Yakın zamanda Shabbar ve arkadaşları tarafından obezitenin KY'ye yol açan farklı mekanik yolları araştırılmıştır (285). Obezitenin kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açan iki farklı mekanizma yoluyla KY'ye yol açtığı, yollardan birinin miyokardiyal fibrozis ve atriyal fibrilasyonu (AF) tetikleyen kalp sertleşmesi yoluyla KEFKY ile sonuçlandığı, diğerinin ise koroner ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü yoluyla düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğini (DEFKY) teşvik ettiği ve sistolik fonksiyonun bozulmasıyla birlikte sol ventriküler yeniden şekillenmeye neden olduğu belirtilmiştir.

Günümüzde obezitenin KVH açısından artmış morbidite ve mortalite riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte geçmişte çeşitli çalışmaların, obez hastaların, normal kilolu ve özellikle de düşük kilolu bireylere kıyasla daha iyi hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu ortaya koymasıyla "obezite paradoksu" kavramı literatüre girmiştir. Obezite paradoksu ilk olarak Horwich ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (286). 2001'de sistolik KY olan 1203 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, BKİ>27,8 kg/m² olmasının, sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini ortaya

koymuşlardır. Çalışmada en kötü sonuçlar düşük kilolularda ve ardından normal kilolu KY hastalarında görülmüştür. Ayrıca Dekompanse KY olan 108.927 hastayı kapsayan bir çalışmada, BKİ'deki her 5 birimlik artış için mortalitede %10'luk bir azalma olduğu gösterilmiştir (287).

KY'deki obezite paradoksuna ilişkin açıklamalar arasında, obez hastalarda mortalite azaltıcı, kılavuzlara dayalı tıbbi tedaviye daha fazla tolerans göstermelerine olanak tanıyan yüksek kan basıncına sahip olması yer almaktadır (288). Ayrıca KY katabolik bir durumdur ve KY'li obez hastalar, artan metabolik rezerv nedeniyle hayatta kalma avantajı gösterebilirler (289). Obez KY hastalarının, benzer şiddette olmalarına rağmen, obez olmayan KY hastalarına göre önemli ölçüde daha düşük BNP düzeylerine sahip olduğu ve bu nedenle BNP'nin fizyolojik faydalarının (vazodilatasyon, natriürez) bu hasta grubunda kaybolarak semptomların daha erken gelişmesine ve erken KY tanısına yol açtığı da belirtilmektedir. Bu nedenle bu hastalar, hastalık seyrinde mortalite azaltıcı tedavileri daha erken alabilirler ve bu da hayatta kalma avantajlarını artırmaktadır.

2.10.2. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı:

Yağ dokusu, adipokinler gibi birçok inflamatuvar sitokin üreten aktif bir endokrin ve parakrin organdır. Yaşam boyu ilerleyen ve dejeneratif bir süreç olan ateroskleroz, kronik enflamatuvar bir durum olan obezite ile ilişkilendirilmektedir. Deri altı yağ dokusundaki lipitlerin depolama kapasitesinde doygunluk ve bunun sonucunda ortaya çıkan ektopik yağ birikimi, kronik inflamasyona neden olur. Özellikle visceral yağlanma, yağlı çizgi gelişiminden aterotromboza kadar aterosklerotik sürecin tüm yönleri için temel olan sistemik ve vasküler inflamasyonu teşvik eder. Damar duvarının inflamasyonu ve endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimindeki önemli olaylardır. Obezitede yağ dokusu tarafından salgılanan adipokinler, endotelial vazomotor disfonksiyon, inflamasyon, hiperkoagülabilité ve dislipidemi gibi ateroskleroza teşvik eden süreçlerde rol oynayarak ateroskleroz oluşumuna doğrudan etkide bulunur.

Obezitede hücre içi yağ birikiminin dışında, epikartta koroner arterlere yakın yerlerde daha yüksek miktarda ektopik hücre dışı yağ birikimi olur. Visceral yağ miktarı ile ilişkili olan epikardiyal yağ ve koroner arterlerin yakınlığı, ateroskleroz yükü ile

ilişkili olabilir (290). Epikardiyal yağ, lokal olarak KAH gelişiminde rol oynayabilecek potansiyel pro-inflamatuar adipokinler, pro-aterosklerotik moleküller (IL-1 β , IL-6 veya TNF- α gibi) ile parakrin etkiyle veya makrofaj sinyalleri ile kan damarlarını etkileyebilir (290). Obezitenin neden olduğu inflamasyon, LDL oksidasyon olasılığını artırarak ateroskleroza teşvik eder (291). Vasküler yapıların direnci ve inflamasyonu obezitede aterosklerozun erken gelişimi ile ilişkilidir (282, 292). Trigliseritler, esterleşmemiş yağ asitleri ve LDL kolesterol dahil olmak üzere dolaşımdaki lipitlerin fazlalığı, vasküler dokulara zarar veren bir lipotoksisiteye neden olur (293). Lipotoksisite; hiperglisemi, oksidatif stres, upregüle edilmiş RAAS ve artan proinflamatuar sitokinlerle bağımsız ve sinerjistik etki göstererek obezitede endotel disfonksiyonuna neden olur (294). Bu süreç, endotelyal nitrik oksit sentaz gen ekspresyonunda ve katalitik aktivitede bir düşmeye neden olarak, nitrik oksit biyoyararlanımının azalmasına yol açar (294). Nitrik oksit ile ilişkisi nedeniyle endotel bağımlı vazodilatasyon, vasküler inflamasyonda olduğu gibi ateroskleroz gelişiminin erken bir belirteci olarak kabul edilir (295).

Obezite, artan aterosklerotik süreçlerle, özellikle de insülin duyarlılığının azalması, serbest yağ asidi döngüsünün artması, bazal sempatik tonusun artması, hiperkoagülabilitate durumu ve son olarak sistemik inflamasyonun artması nedeniyle KAH ile ilişkilidir. Çeşitli prospektif epidemiyolojik çalışmalar obezitenin daha yüksek KAH riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. 18.000 KAH olayı ile 300.000'den fazla yetişkinin incelendiği bir meta-analizde, fazla kilolu ve obez bireylerin daha yüksek KAH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (296). Yakın zamanda unstabil anjina ve Non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) olan 111.847 hastadan oluşan bir kohortu içeren büyük bir çalışmada, BKİ kategorileri ile NSTEMI insidansı arasındaki potansiyel ilişki retrospektif olarak değerlendirilmiş ve obezite, genç yaşta NSTEMI ile ilişkili en güçlü faktör olarak bulunmuştur (297).

2.10.3. Hipertansiyon

Günümüzde aşırı yağlanma ile yüksek kan basıncı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve obezitenin primer HT vakalarının %65-78'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (298). Çalışmalar, obez kişilerin HT'ye yakalanma olasılığının 3,5 kat arttığını ve HT'nin %60'ının yağ depolarındaki artışa atfedilebileceğini belirtmektedir (299). Ayrıca Framingham Kalp Çalışması'nda kiloda %5'lik bir artışın

HT insidansında %20-30'luk bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (300). Obezitenin HT'ye neden olduğu mekanizmalar karmaşıktır ve SSS aşırı aktivasyonunu, RAAS'ın uyarılmasını, yağ kaynaklı sitokinlerdeki değişiklikleri, insülin direncini ve yapısal ve fonksiyonel böbrek değişikliklerini içerir (298).

Obezitede, adipoz dokudan anormal adipokin salgılanması, RAAS yoluyla uyarı, insülin direnci ve baroreseptör fonksiyon bozukluğu nedeniyle SSS aşırı aktivasyonu gerçekleşir (301-303). Ayrıca yağ ve karbonhidrattan oluşan yüksek diyet içeriğinin periferik α -1 ve β -adrenerjik reseptörleri akut olarak uyardığı ve böylece sempatik aktivitenin ve HT'nin artmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (304). SSS aşırı aktivitesinin fizyolojik belirtileri arasında kalp atış hızı, kalp debisi ve renal tübüler sodyum yeniden emilimindeki artışlar yer alır; bunlar doğrudan a-adrenerjik ve b-adrenerjik reseptör uyarımının bir sonucu veya dolaylı olarak RAAS gibi diğer sistemlerin aktivasyonu yoluyla meydana gelir (298).

RAAS'ın aktivasyonu, sistemik vazokonstriksiyonu indükleyen ve adrenal korteksten aldosteron üretimini simüle eden anjiyotensin-II oluşumunun artmasına yol açar. Hem anjiyotensin-II hem de aldosteron, renal tübüler sodyumun yeniden emilimini ve su tutulmasını artırarak intravasküler hacim genişlemesine ve HT'ye neden olur. Obez bireylerin zayıf bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde plazma renin aktivitesi, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve aldosterona sahip olduğu belirtilmektedir (305).

Böbreklerden sodyum geri emiliminin artması ve hacim genişlemesi, obezite ile ilişkili HT'nin başlatılmasında önemli bir rol oynar (298). Böbreklerin etrafındaki yağ birikimi ve santral obeziteye bağlı olarak artan karın basıncının renal sodyum yeniden emilim bozukluğuna neden olduğu öne sürülmektedir. Perirenal yağ birikimi, böbrek medullasının sıkışmasına yol açarak renal medüller hücre dışı matriksin inflamasyonuna ve genişlemesine neden olabilir (306). Renal tübüler kan akışının azalması, fraksiyonel sodyum yeniden emilim süresini uzatarak makula densaya sodyum iletimini azaltır ve bu da renal aferent arteriyolar dirençte azalmayı, renal kan akışında artışı ve jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısını uyarır (302). Sonuçta, yüksek glomerüler hidrostatik basınç, ilerleyici glomerüler skleroza ve bozulmuş böbrek fonksiyonuna yol açar ve nefronların hasar gördüğü, sodyum tutulumunun

şiddetlendiği ve makula densaya sodyum iletimini sürdürmek için arteriyel basınçların yükseldiği zararlı bir döngü ortaya çıkar (307, 308).

Yağ dokuları çeşitli hormon ve sitokinlerin salgılanması yoluyla sistemik etkiler göstererek obezite ilişkili glomerülopatiye yol açabilir ve HT gelişiminde rol oynayabilir (307). Yağ dokusunda üretilen bir hormon olan leptin, sitokinlerin indüksiyonu yoluyla böbrek hasarının gelişimine neden olarak veya SSS'nin aktivasyonu yoluyla obezite ile ilişkili HT gelişimine neden olabilir (309, 310).

2.10.4. Kardiyak İleti Anormallikleri

Obezite, yalnızca kanıtlanmış bir KV risk faktörü değil, aynı zamanda ani kardiyak ölüm, AF ve çeşitli aritmilerin riskini de artırır. Birçok çalışma, obezite ile başta AF olmak üzere kardiyak aritmiler ve ani kardiyak ölüm riskinin artması arasındaki ilişkiyi göstermiştir (311, 312). Artan yağlanmanın ve buna eşlik eden kilo alımının metabolik sonuçlarının anormal aritmojenik substrata katkıda bulunduğu belirtilmektedir (313).

Framingham Çalışması, artan obezite şiddetiyle birlikte AF gelişme riskinin artması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (312). Bu ilişki, BKİ'deki birim artış başına AF riskinde %3-%7 artış ile diğer bilinen risk faktörleri için çok değişkenli düzeltme yapıldıktan sonra bile geçerliliğini korumuştur. Sol atriyal dilatasyon ve atriyal disfonksiyon, obeziteye bağlı kardiyomiyopatinin bilinen sonuçlarıdır (314). Obezitenin bir sonucu olarak görülen anatomik ve fonksiyonel atriyal yeniden yapılanmaya ek olarak son çalışmalarda önemli bir atriyal elektriksel yeniden yapılanma daha tespit edilmiştir (313). Obez AF hastalarında, normal kilolu hastalarla karşılaştırıldığında atriyal ve pulmoner ven refrakter periyodu daha kısa bulunmuştur (315). BKİ'ye göre ölçülen artan yağlanmanın, altta yatan atriyal elektrofizyolojik yeniden şekillenmenin göstergesi olan P dalga süresi, PR aralığı ve P dalgası terminal kuvveti dahil daha büyük elektrokardiyografik P dalgası indeksleriyle anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (316). Hayvan modellerinde, AF indüklenebilirliğinin artmasına yol açan artan iletim heterojenliği ile atriyal iletimin yavaşladığı gösterilmiştir (317). Bu elektriksel değişiklikler, artan atriyal interstisyel fibrozis, inflamasyon ve miyokard lipidozuyla birlikte görülmüştür. Kas demetleri içinde ve arasında ayrılmaya neden olan interstisyel

fibrozisin elektriksel iletimi engellediği ve böylece atriyal yeniden girişi ve fibrilasyonu teşvik ettiği düşünülmektedir (318). Ayrıca epikardiyal yağın parakrin etkileri yoluyla atriyal fibrozise katkıda bulunarak AF gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (313). Artmış arka sol atriyal yağ kalınlığının veya BT kullanılarak tespit edilen perikardiyal yağın, bağımsız olarak AF yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (319, 320).

Epidemiyolojik çalışmalar ani kardiyak ölüm ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (311, 321). Son veriler aynı zamanda geleneksel KV risk belirteçlerinin prevalansının azalmasına rağmen yaşlı bireylerle karşılaştırıldığında orta yaşlı ani kalp durması mağdurlarında obezite prevalansının ve ventriküler aritmi olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (322, 323). Obeziteye bağlı atriyal değişikliklere ek olarak LVH, subklinik sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu içeren ventriküler yeniden yapılanmayla birlikte miyosit hipertrofisi, fibrozis, fokal miyokardiyal düzensizlik, yağ infiltrasyonu ve epikardiyal yağ artışı gibi patolojik miyokardiyal değişiklikler görülmektedir (324). Bu değişiklikler obez bireylerde ventriküler aritmi eğiliminin artmasına katkıda bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Tek merkezli ve prospektif olarak tasarlanan bu araştırmada, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji ve Genel Cerrahi kliniklerinde, 01.11.2022-27.01.2024 tarihleri arasında, 18-80 yaş arası, $BKİ \geq 30$ olan ve obezite nedeniyle LSG planlanan ve dışlama kriterlerini kapsamayan 40 hasta operasyon öncesi ve operasyondan en az 6 ay sonra olmak üzere Kardiak MRG, FRS, QoL-SF36 anketi; Elisa ile ETP, Apelin, Adiponektin, GAL-3 ve FABP4 düzeyi; N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), HOMA-IR, HbA1c düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz düzeyi, lipid paneli, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü, nabız ölçümü, EKG, BÇÖ ve BKİ değerlendirilmesi yapılarak veriler karşılaştırılmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI VE HASTA ONAMI

08.11.2022 tarihinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Sayı No: E-60116787-020-258604 ve Proje No: 2023TIPF009 olmak üzere etik açıdan gerekli onay alınmıştır.

Araştırmaya katılan hastalara, araştırma hakkında gerekli bilgiler verilerek yazılı onamları alınmıştır.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- 1) Araştırma tarihleri arasında 18-80 yaş aralığında olmak,
- 2) $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olup LSG planlanan hastalar,
- 3) Soruları yanıtlayabilecek bilişsel yeterliliği olmak,
- 4) Görüşmeyi engelleyici herhangi bir sağlık sorununun olmaması,
- 5) Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek

3.4. ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 1) Araştırma tarihleri arasında 18-80 yaş aralığında olmamak,
- 2) $BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar,
- 3) Klostrofobi nedeniyle kardiyak MRG yapılamayacak olanlar,
- 4) Vücudunda implante metal cihazı olanlar,
- 5) Bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlar,
- 6) Bilinen kalp yetmezliği olanlar,
- 7) Kronik böbrek hastalığı olanlar,
- 8) Kronik karaciğer hastalığı olanlar,
- 9) Aktif malignitesi olan hastalar,
- 10) Hastanın iletişim kurmayı engelleyen algılama bozukluğu ve psikiyatrik rahatsızlığın bulunması,
- 11) Araştırmaya katılmayı kabul etmemek

3.5. TIBBİ ÖYKÜ, FİZİK MUAYENE BULGULARI VE RUTİN BİYOKİMYASAL TETKİKLER

Hastalar, operasyona hazırlık sürecinde klinik şartlarında çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildikten sonra çalışmaya katılmaya onay verenler ayrıntılı olarak değerlendirildi. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların semptomları, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, geçirdiği operasyonlar, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel egzersiz alışkanlığı sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

Hastaların başvuru anında sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kalp hızı ölçüldü. Kan basıncı ölçülmüne başlamadan önce hastalar en az 5 dk süreyle sakin bir ortamda rahat bir biçimde oturtuldu. Her hastaya kol çevresine uygun manşon kullanıldı. Sırt ve kollar desteklenerek ve manşon kalp düzeyinde konumlandırılarak ölçüm yapıldı. İlk değerlendirmede otomatik sfingomanometre ile her iki koldan ölçüm yapıldı, kan basıncı daha yüksek olan koldan ölçüme devam edildi. 1-2 dk ara ile üç kan basıncı ölçümü yapıldı. Kan basıncı son iki ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Otomatik sfingomanometrede kan basıncı ölçümü ile eş zamanlı ölçülen kalp hızı değerlerinin ortalaması alınarak kaydedildi.

Hastaların BKİ, kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metrekaresine (m²) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Bel çevresi, superior iliak kristalardan geçecek şekilde göbek hizasından belin en ince yerine doğru, yere paralel olarak ve mezura beli sıkmadan ölçüldü. Boyun çevresi ise vücut dik pozisyonunda iken prominentia laryngea'nın altından mezura boynu sıkmadan ölçülerek kaydedildi.

Hastalardan Kreatinin, GFR, Üre, BUN, Na, K, Cl, Ca, Mg, LDH, CRP, Ürik asit, ALT, AST, Açlık glukoz, Açlık insülin, Total protein, Albumin, Hgb, PLT, WBC, Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid, TSH, T3, T4, NT-proBNP, HOMA-IR ve Hb-A1C'yi içerecek şekilde rutin biyokimyasal tetkikler için kan alındı.

Her hastaya 12 derivasyonlu, 25 mm/sn hızında ve 10mm/mV kalibrasyonunda EKG çekildi.

3.6. FRAMINGHAM RİSK SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

FRS ile her hastanın cinsiyet, yaş, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı, antihipertansif ilaç kullanımı, sigara kullanımı, diyabet ve vasküler hastalık öyküsü dikkate alınarak 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski hesaplandı.

3.7. YAŞAM KALİTESİ ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan hastalara ameliyattan önce ve ameliyattan en az 6 ay sonra, QoL SF-36 anketi uygulandı. Anketler uygulanmadan önce hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastaların anketleri sakin bir ortamda ve 15 dakikalık sürede cevaplamaları istendi.

QoL SF-36 formu, 35'i sekiz ayrı ölçeğe sıkıştırılmış ve 1'i de kişinin sağlıktaki değişikliklere ilişkin algısını değerlendiren 36 sorudan oluşmaktadır. Sekiz çok maddeli ölçeğin kapsamı şu şekildedir:

1- Fiziksel İşlevsellik: Kişisel ihtiyaçları karşılama, yürüme ve esneklik gibi yaşamın fiziksel gereksinimleriyle başa çıkma becerilerini sorgulayan 10 soruluk bir ölçektir.

2- Fiziksel Rol Kısıtlılığı: Fiziksel yeteneklerin aktiviteyi ne ölçüde sınırladığını değerlendiren 4 soruluk bir ölçektir.

3- Bedensel Ağrı: Son 4 hafta boyunca yaşanan ve algılanan ağrı miktarını ve bu ağrının normal iş aktivitelerine ne ölçüde kısıtladığını değerlendiren 2 soruluk bir ölçektir.

4- Genel Sağlık Algısı: Genel sağlığı kişisel algı açısından değerlendiren 5 soruluk bir ölçektir.

5- Enerji/Yorgunluk/Canlılık: Moral, enerji ve yorgunluk hissini değerlendiren 4 soruluk bir ölçektir.

6- Sosyal İşlevsellik: Son 4 hafta boyunca fiziksel sağlık veya duygusal sorunların aile, arkadaşlar ve diğer sosyal etkileşimlere dair kısıtlamayı değerlendiren 2 soruluk bir ölçektir.

7- Duygusal Rol Kısıtlılığı: Duygusal faktörlerin iş veya diğer faaliyetleri ne ölçüde kısıtladığını değerlendiren 3 soruluk bir ölçektir.

8- Emosyonel İyilik Hali: Esas olarak anksiyete ve depresyon duygularını değerlendiren 5 soruluk bir ölçektir.

Formun toplam puanı hesaplanmayıp her alt ölçek için puanlar ayrı ayrı hesaplandı. Alt ölçeklerin puanları 0-100 arasında değişmekte olup yüksek puanlar daha iyi sağlık durumunu ifade etmektedir.

3.8. KARDİYAK MRG DEĞERLENDİRMESİ

1.5 Tesla MRG ünitesinde (Achieva, Philips, Hollanda) 16 kanallı faz dizili vücut bobini kullanılarak kardiyak MRG yapıldı. Tüm kardiyak MRG taramaları deneyimli bir kardiyolog ve radyolog tarafından değerlendirildi. Hastalar supin pozisyonda yatarken fonksiyonel görüntüleme, kısa ve uzun kalp ekseninin sine MRG'si ve bSSFP sekansı (bireysel olarak ayarlanmış görüş alanı; matris boyutu 256 × 216; kesit kalınlığı 8 mm; TR 3.5 ms; TE 1.48 ms; çevirme açısı 45°) ile değerlendirmeler yapıldı. Sol ventrikül kütlesi ve ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, sistol sonu hacim, diyastol sonu hacim ve MAPSE iş istasyonunda CVI 42 yazılımı (Circle CVi, Calgary Canada) kullanılarak analiz edildi. Kardiyak MRG-FT tekniği ile LVGLS analizi, CVI 42 yazılımının otomatik ölçüm seçeneği ile dört odacıklı ve iki odacıklı CINE görüntüleri kullanılarak, çevrimdışı gerçekleştirildi. Otomatik ölçümler kontrol edildi ve sistolik ve diyastolik fazlardaki sınırlar tatmin edici değilse manuel olarak düzeltildi.

3.9. ELISA YÖNTEMİ İLE ENDOTROFİN, APELİN, ADİPONEKTİN, GALEKTİN-3 VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN-4 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Hasta grubundan operasyon öncesi ve operasyondan en az 6 ay sonra alınan biyokimya tüpündeki kan örnekleri 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serum eldesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma örneklerinin tamamlanmasına kadar elde edilen serumlar -20 °C de muhafaza edilmiştir.

Serum örneklerinden Endotrofin, Apelin, Adiponektin, Galektin-3 ve FABP4 seviyeleri Elisa kit protokolleri uygulanarak tespit edilmiştir (Elabscience® ELISA

test kit). Kit içindeki kimyasalların hazırlanışı, standartların ayarlanması ve kit protokol uygulamaları aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

Kimyasalların hazırlanması:

• **Yıkama Tamponu:** 30 ml’lik konsantre yıkama tamponuna 750 ml deiyonize su veya distile su eklenerek 750 ml’ye tamamlanmıştır.

• **Standart Solüsyonları:** Standart 10.000g de 1 dk santrifüj edilmiş ve 1ml reference standart diluent koyulmuş ve 10 dk beklenmiştir. Seri dilüsyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Referans standart 500 pg/mL. Seri dilüsyonlarla

4000-2000-1000-500-250-125-62.5-0 pg/mL

Sample dilüentten 7 ayrı tüpe 500 µl eklenmiştir. 500 pg/mL referanstan 250’lik ilk tüpe koyulmuş ve sonra her bir tüpe bir öncekinden 500 µl aktararak seri dilüsyon yapılmıştır.

• **Biotinylated detection Ab working solution:** Stok şişeyi 1x e dilüe ederek kullanılmıştır.

• **Concentrated HRP Conjugate working solution:** Stok şişeyi 1x e dilüe edilerek kullanılmıştır.

1. Çalışmaya başlamadan 20 dk önce, kit malzemeler ve örnekler oda sıcaklığına getirilmiştir.

2. 25x yıkama tamponu 1x çalışma solüsyonuna dilüe edilmiştir.

3. Referans standartlar hazırlanmıştır.

4. Çalışmaya başlamadan 15 dk önce, 100x biotinlated detection Ab 1x e dilüe edilmiştir.

5. Çalışmaya başlamadan 15 dk önce, 100x consantarted HRP Conjugate 1x e dilüe edilmiştir.

Elisa Prosedür:

1. 50 µl standart veya örnekler kuyucuklara koyulmuş ve 50 µl Biotinylated detection Ab. eklenmiştir. 45 dakika 37 °C’de inkübe edilmiştir.

2. İnkübasyondan sonra sıvılar uzaklaştırılmıştır. İnkübasyon sonrasında aspirasyon ve 3 defa yıkama tamponu ile yıkama işlemi yapılmıştır.

3. 100 µl HRP conjugate eklenip 30 dakika 37 oC de inkübe edilmiştir.

4. İnkübasyon sonrasında aspirasyon ve 5 defa yıkama tamponu ile yıkama işlemi yapılmıştır.
5. 90 µl Substrate reagent eklenip 15 dakika 37 °C de inkübe edilmiştir.
6. 50 µl Stop solüsyonu eklenip 450 nm de mikropilaka okuyucu cihazı (elisa) ile okuma işlemi yapılmıştır.
7. Sonuçlar hesaplanıp ve analiz edilmiştir.

3.10. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ VE AMELİYAT SONRASI BAKIM

Tüm LSG prosedürleri aynı cerrahi ekip tarafından, standart bir yaklaşım kullanılarak genel anestezi altında gerçekleştirildi. Tüm ameliyatlarda Fransız pozisyonu kullanıldı ve beş trokar yerleştirildi. Karaciğerin sol lobunu geri çekmek için bir Nathanson karaciğer retraktörü (Cook Medical Inc., Bloomington, IN) kullanıldı. Midenin büyük kurvatüründen omental diseksiyon, 5 mm'lik bir LigaSure cihazı (Covidien, Mansfield, MA) kullanılarak pilorun 2-3 cm proksimalinden başlandı. Diseksiyon His açısına kadar devam etti. Anestezist tarafından zımbalamaya rehberlik etmek için 38 French gastrik kalibrasyon bujisi yerleştirildi. Midenin antral rezeksiyonu 60 mm'lik siyah kartuş (TriStaples; Medtronic, MN, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi ve üst mide için 60 mm'lik mor kartuşla tamamlandı. Zımba hattı, kanamayı ve sızıntıyı önlemek için bir V-Loc yara kapatma cihazı (Covidien) kullanılarak güçlendirildi. Sızıntıları test etmek için metilen mavisi kullanıldı ve rutin olarak dren yerleştirilmedi.

Ameliyat sonrası hastalara gastrointestinal yutma çalışmalarının ardından ilk gün sıvı diyet başlandı. Ameliyattan sonraki 12 saat içinde düşük molekül ağırlıklı heparin verildi ve derin ven trombozu riskini azaltmak için 10 gün boyunca devam edildi. Taburcu olduktan sonraki üç ay için proton pompa inhibitörleri reçete edildi. Takip ziyaretleri 1., 3., 6. ve 12. aylar için planlandı ve sonrasında yıllık ziyaretler yapıldı.

3.11. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 26.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile

gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası sayısal değerler arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda T testi ile parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. HASTA POPÜLASYONUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hasta popülasyonunun genel özellikleri Tablo 9’da verilmiştir. Çalışmaya 26 kadın ve 6 erkek olmak üzere toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $36,3 \pm 7,6$ idi. LSG’den ortalama 8,4 (7,3-9,8) ay sonra kontrol vizitler yapıldı. 4 hastanın Kardiyak MRG’si kötü görüntü kalitesi nedeniyle değerlendirme dışı bırakılırken, 5 hasta 30 yaşından küçük olduğu için FRS ile KVH riski hesaplanamadı. Diğer bütün tetkikler hastaların tamamına uygulandı.

4 (12,5%) hastada HT vardı ve bu nedenle antihipertansif tedavi alıyordu. 3 (9,4%) hastada DM, 31 (96,9%) hastada ise insülin rezistansı (İR) vardı ve hastaların 7’si antidiyabetik tedavi alıyordu. 3 hastada hipotiroidi vardı ve bu nedenle tedavi alıyorlardı. Hastaların 3’ü lipid düşürücü tedavi, 6’sı ise antidepresan tedavi alıyordu. 17 (53,1%) hasta sigara içiyordu.

Tablo 9: Hasta Popülasyonunun Genel Özellikleri

Parametre	Çalışma Popülasyonu (n=32)
Yaş	$36,3 \pm 7,6$
Cinsiyet (K)	26 (81,3%)
HT	4 (12,5%)
DM	3 (9,4%)
İR	31 (96,9%)
Hipotiroidi	6 (18,8%)
Antihipertansif tedavi	4 (12,5%)
Antidiyabetik tedavi	7 (21,9%)
Lipid düşürücü tedavi	3 (9,4%)
Tiroid tedavisi	5 (15,6%)
Antidepresan	6 (18,8%)
Sigara içenler	17 (53,1%)

4.2. FİZİKSEL ÖLÇÜMLER VE TEMEL KLİNİK VERİLER

Hastaların fiziksel ölçümleri ve temel klinik verileri Tablo 10'da verilmiştir. Cerrahi sonrası yapılan fiziksel ölçümler ve temel klinik verilerde anlamlı değişiklikler tespit edildi. Vücut ağırlığında belirgin bir azalma gözlemlendi ($110,3 \pm 13,7$ kg'den $77,4 \pm 10,7$ kg'ye, $P < 0,001$). Boy uzunluğunda ise cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($163,9 \pm 8,1$ cm'den $164,1 \pm 7,8$ cm'ye, $P = 0,654$). BKİ'deki düşüş oldukça belirgindi ($41,1 \pm 4,8$ 'den $28,8 \pm 4,1$ 'e, $P < 0,001$). Benzer şekilde, vücut yüzey alanında (VYA) da anlamlı bir azalma kaydedildi ($2,24 \pm 0,17$ m² 'den $1,87 \pm 0,15$ m²'ye, $P < 0,001$). Bel çevresi ölçümünde cerrahi sonrası dikkat çekici bir azalma saptandı ($120,0 \pm 12,7$ cm'den $93,9 \pm 11,6$ cm'ye, $P < 0,001$).

Kan basıncı parametrelerinde cerrahi sonrası olumlu değişiklikler gözlemlendi. Sistolik kan basıncı (SKB) anlamlı bir şekilde düşüş gösterdi ($119,2 \pm 10,8$ mmHg 'den $107,5 \pm 9,3$ mmHg'ye, $P < 0,001$). Diyastolik kan basıncı (DKB) da önemli ölçüde azaldı ($75,3 \pm 9,6$ mmHg 'den $70,8 \pm 7,6$ mmHg'ye, $P = 0,006$). Nabız sayısında da anlamlı bir düşüş kaydedildi ($82,8 \pm 9,6$ atım/dk'dan $78,7 \pm 6,9$ atım/dk'ya, $P = 0,003$). Ayrıca, boyun çevresinde de önemli bir azalma saptandı ($41,3 \pm 4,7$ cm'den $36,2 \pm 3,0$ cm'ye, $P < 0,001$).

Tablo 10: Fiziksel ölçümler ve temel klinik veriler

Parametre	1.Vizit (LSG Öncesi)	2.Vizit (LSG'den ortalama 8,4 ay sonra)	P
AĞIRLIK (kg)	$110,3 \pm 13,7$	$77,4 \pm 10,7$	<0.001
BOY (cm)	$163,9 \pm 8,1$	$164,1 \pm 7,8$	0.654
BKİ (kg/m ²)	$41,1 \pm 4,8$	$28,8 \pm 4,1$	<0.001
VYA (m ²)	$2,24 \pm 0,17$	$1,87 \pm 0,15$	<0.001
BEL ÇEVRESİ (cm)	$120,0 \pm 12,7$	$93,9 \pm 11,6$	<0.001
SKB (mmHg)	$119,2 \pm 10,8$	$107,5 \pm 9,3$	<0.001
DKB (mmHg)	$75,3 \pm 9,6$	$70,8 \pm 7,6$	0.006
NABIZ (atım/dk)	$82,8 \pm 9,6$	$78,7 \pm 6,9$	0.003
BOYUN ÇEVRESİ (cm)	$41,3 \pm 4,7$	$36,2 \pm 3,0$	<0.001

4.3. LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ ÖNCESİ VE SONRASI BİYOKİMYASAL VE METABOLİK PARAMETRELER

Cerrahi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve metabolik parametrelerin analizi Tablo 11’de gösterilmiştir. Kreatinin (KRE) seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($0,69 \pm 0,10$ mg/dL’den $0,69 \pm 0,10$ mg/dL’ye, $P = 0,723$). Benzer şekilde, Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) değerlerinde de anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($112,1 \pm 10,5$ mL/dk’den $112,4 \pm 12,2$ mL/dk’ye, $P = 0,865$). Ancak, inflamasyon belirteci olan high sensitive C-reaktif protein (hs-CRP) seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($7,3 \pm 5,3$ mg/L’den $2,4 \pm 3,5$ mg/L’ye, $P < 0,001$).

Karaciğer fonksiyon göstergeleri olan ALT ve AST seviyelerinde cerrahi sonrası anlamlı düşüşler kaydedildi (ALT: $20,4 \pm 11,3$ U/L’den $12,1 \pm 5,6$ U/L’ye, $P < 0,001$; AST: $17,8 \pm 5,6$ U/L’den $14,0 \pm 2,9$ U/L’ye, $P = 0,001$). Hemoglobin (HGB) seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($13,1 \pm 1,7$ g/dL’den $12,8 \pm 1,5$ g/dL’ye, $P = 0,157$). Trombosit (PLT) seviyelerinde azalma kaydedildi ($316,8 \pm 83,1 \times 10^9/L$ ’den $280,6 \pm 78,5 \times 10^9/L$ ’ye, $P = 0,001$) ve beyaz kan hücresi (WBC) sayısında anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($8,7 \pm 2,0 \times 10^9/L$ ’den $6,5 \pm 1,9 \times 10^9/L$ ’ye, $P < 0,001$).

LDL seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamasına rağmen ($102,8 \pm 27,3$ mg/dL’den $108,6 \pm 25,4$ mg/dL’ye, $P = 0,242$), HDL seviyelerinde artış kaydedildi ($45,0 \pm 9,2$ mg/dL’den $55,3 \pm 12,0$ mg/dL’ye, $P < 0,001$). Triglicerid (TG) seviyelerinde cerrahi sonrası düşüş gözlemlendi ($160,2 \pm 123,2$ mg/dL’den $111,3 \pm 66,0$ mg/dL’ye, $P = 0,006$). Ancak toplam kolesterol (TK) seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($177,7 \pm 35,4$ mg/dL’den $186,1 \pm 29,9$ mg/dL’ye, $P = 0,090$). VLDL seviyelerinde ise düşüş kaydedildi ($25,7 \pm 15,2$ mg/dL’den $20,7 \pm 12,9$ mg/dL’ye, $P = 0,025$).

Cerrahi sonrası NT-proBNP seviyelerinde artış gözlemlendi ($48,7 \pm 56,9$ pg/mL’den $106,2 \pm 105,4$ pg/mL’ye, $P < 0,001$). Glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c seviyelerinde düşüş kaydedilirken ($6,1 \pm 1,5$ ’ten $5,5 \pm 0,7$ ’ye, $P = 0,010$), insülin direnci (HOMA-IR) anlamlı ölçüde azaldı ($5,5 \pm 3,1$ ’den $2,4 \pm 3,7$ ’ye, $P < 0,001$).

Elektrolit analizlerinde, sodyum (Na) seviyelerinde hafif bir artış gözlemlendi ($139,1 \pm 2,1$ mmol/L’den $140,3 \pm 2,3$ mmol/L’ye, $P = 0,039$) ancak potasyum (K) ve klor (Cl) seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı (K: $4,5 \pm 0,4$ mmol/L’den $4,4 \pm 0,3$ mmol/L’ye, $P = 0,161$; Cl: $103,1 \pm 2,9$ mmol/L’den $103,4 \pm 2,7$ mmol/L’ye, $P =$

0,449). Toplam protein (TP) ve albümin (ALB) seviyelerinde de anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (TP: $71,4 \pm 4,4$ g/L'den $70,3 \pm 4,6$ g/L'ye, $P = 0,183$; ALB: $43,3 \pm 2,7$ g/L'den $43,7 \pm 3,3$ g/L'ye, $P = 0,565$).

Ürik asit seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlendi ($5,3 \pm 1,0$ mg/dL'den $4,6 \pm 1,0$ mg/dL'ye, $P < 0,001$), kalsiyum seviyelerinde ise hafif bir artış kaydedildi ($9,2 \pm 0,4$ mg/dL'den $9,5 \pm 0,4$ mg/dL'ye, $P = 0,001$). Magnezyum seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($2,1 \pm 0,1$ mg/dL'den $2,1 \pm 0,2$ mg/dL'ye, $P = 0,901$). İnsülin seviyelerinde belirgin bir azalma gözlendi ($20,8 \pm 9,2$ µIU/mL'den $10,0 \pm 13,0$ µIU/mL'ye, $P < 0,001$) ve glukoz seviyelerinde düşüş kaydedildi ($108,2 \pm 48,4$ mg/dL'den $90,2 \pm 13,3$ mg/dL'ye, $P = 0,035$).

Tiroid hormonlarından T3 seviyelerinde anlamlı bir düşüş tespit edildi ($3,3 \pm 0,5$ pg/mL'den $2,7 \pm 0,3$ pg/mL'ye, $P < 0,001$), ancak T4 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($1,3 \pm 0,6$ ng/dL'den $1,2 \pm 0,2$ ng/dL'ye, $P = 0,501$). TSH seviyelerinde ise belirgin bir azalma saptandı ($3,1 \pm 1,4$ µIU/mL'den $1,6 \pm 1,0$ µIU/mL'ye, $P < 0,001$).

Tablo 11: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal ve Metabolik Parametreler

Parametre	1.Vizit (LSG Öncesi)	2.Vizit (LSG'den ortalama 8,4 ay sonra)	P
KRE (mg/dL)	0,69 ± 0,10	0,69 ± 0,10	0.723
GFR (ml/dk)	112,1 ± 10,5	112,4 ± 12,2	0.865
Hs-CRP (mg/L)	7,3 ± 5,3	2,4 ± 3,5	<0.001
ALT (IU/L)	20,4 ± 11,3	12,1 ± 5,6	<0.001
AST (IU/L)	17,8 ± 5,6	14,0 ± 2,9	0.001
HGB (g/dL)	13,1 ± 1,7	12,8 ± 1,5	0.157
PLT (K/uL)	316,8 ± 83,1	280,6 ± 78,5	0.001
WBC (K/uL)	8,7 ± 2,0	6,5 ± 1,9	<0.001
TSH (mU/L)	3,1 ± 1,4	1,6 ± 1,0	<0.001
LDL (mg/dL)	102,8 ± 27,3	108,6 ± 25,4	0.242
HDL (mg/dL)	45,0 ± 9,2	55,3 ± 12,0	<0.001
TG (mg/dL)	160,2 ± 123,2	111,3 ± 66,0	0.006
TK (mg/dL)	177,7 ± 35,4	186,1 ± 29,9	0.090
NT-proBNP (ng/L)	48,7 ± 56,9	106,2 ± 105,4	<0.001
HBA1C (%)	6,1 ± 1,5	5,5 ± 0,7	0.010
HOMA-IR	5,5 ± 3,1	2,4 ± 3,7	<0.001
NA (mmol/L)	139,1 ± 2,1	140,3 ± 2,3	0.039
K (mmol/L)	4,5 ± 0,4	4,4 ± 0,3	0.161
CL (mmol/L)	103,1 ± 2,9	103,4 ± 2,7	0.449
TP (g/L)	71,4 ± 4,4	70,3 ± 4,6	0.183
ALB (g/L)	43,3 ± 2,7	43,7 ± 3,3	0.565
Ü.ASİT (mg/dL)	5,3 ± 1,0	4,6 ± 1,0	<0.001
CA (mg/dL)	9,2 ± 0,4	9,5 ± 0,4	0.001
MG (mg/dL)	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2	0.901
İNSÜLİN (mU/L)	20,8 ± 9,2	10,0 ± 13,0	<0.001
GLU (mg/dL)	108,2 ± 48,4	90,2 ± 13,3	0.035
T3 (ng/L)	3,3 ± 0,5	2,7 ± 0,3	<0.001
T4 (ng/L)	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,2	0.501
VLDL (mg/dL)	25,7 ± 15,2	20,7 ± 12,9	0.025

4.4. KARDİYAK MRG BULGULARI

Hastaların LSG öncesi ve sonrası LV Kardiyak MRG bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir. Sol ventrikül diyastolik hacminde (LVEDV) LSG sonrası ve öncesi arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($154,6 \pm 35,7$ ml’den $146,6 \pm 30,5$ ml’ye, $P = 0,090$). Buna karşın, sol ventrikül diyastolik hacim indeksinde (LVEDVI) artış gözlemlendi ($68,8 \pm 13,8$ ml/m²’den $78,1 \pm 12,6$ ml/m²’ye, $P < 0,001$). Sol ventrikül kasılma fonksiyonlarının iyileştiğinin bir göstergesi olarak, sol ventrikül sistolik hacminde (LVESV) belirgin bir azalma saptandı ($66,8 \pm 16,8$ ml’den $60,4 \pm 18,1$ ml’ye, $P = 0,003$). Ayrıca, sistolik hacim indeksinde (LVESVI) de anlamlı bir artış kaydedildi ($29,7 \pm 6,5$ ml/m²’den $32,1 \pm 8,1$ ml/m²’ye, $P = 0,018$). Sol ventrikül stroke volümünde (LVSV) anlamlı bir değişiklik bulunmazken ($90,3 \pm 19,0$ ml’den $86,3 \pm 15,4$ ml’ye, $P = 0,141$), stroke volüm indeksinde (LVSVI) artış gözlemlendi ($40,1 \pm 7,0$ ml/m²’den $46,0 \pm 6,2$ ml/m²’ye, $P < 0,001$). Sol ventrikül kardiyak output (LVCO) düzeyinde azalma kaydedildi ($6,5 \pm 1,2$ ml/dk’dan $5,3 \pm 1,0$ ml/dk’ya, $P < 0,001$), ancak kardiyak output indeksinde (LVCOI) anlamlı bir fark bulunmadı ($2,92 \pm 0,44$ ml/dk/m²’den $2,82 \pm 0,42$ ml/dk/m²’ye, $P = 0,175$).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) cerrahi sonrası anlamlı iyileşme gözlemlendi ($\%57,5 \pm 4,3$ ’ten $\%59,3 \pm 4,5$ ’e, $P = 0,021$). Sol ventrikül global longitudinal strain değerinde (LVGLS) anlamlı bir artış saptandı ($-\%16,0 \pm 3,1$ ’den $-\%18,6 \pm 3,8$ ’e, $P = 0,003$). LVGLS’deki değişim, ölçümlerin mutlak değerine göre yorumlandı. Mitral anüler düzlem sistolik ekskürsiyonda (MAPSE) artış kaydedildi ($11,7 \pm 2,9$ mm’den $14,1 \pm 4,4$ mm’ye, $P = 0,004$).

Sol ventrikül septum kalınlığında (LVST) belirgin bir azalma gözlemlendi ($9,2 \pm 2,4$ mm’den $8,3 \pm 2,1$ mm’ye, $P = 0,008$), ancak posterior duvar kalınlığında (LVPWT) anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($6,4 \pm 1,5$ mm’den $6,2 \pm 1,6$ mm’ye, $P = 0,509$). Sol ventrikül kütleinde (LVM) belirgin bir azalma görüldü ($93,3 \pm 17,8$ gr’dan $78,9 \pm 13,0$ gr’a, $P < 0,001$), fakat kütle indeksinde (LVMI) anlamlı bir fark bulunmadı ($41,6 \pm 6,7$ gr/m²’den $42,4 \pm 7,3$ gr/m²’ye, $P = 0,491$).

Sol ventrikül diyastolik çapında (LVEDÇ) ve sistolik çapında (LVESÇ) belirgin azalmalar kaydedildi (LVEDÇ: $49,2 \pm 5,5$ mm’den $46,5 \pm 4,6$ mm’ye, $P = 0,001$;

LVESÇ: $32,9 \pm 6,0$ mm'den $30,5 \pm 4,8$ mm'ye, $P < 0,001$). Aort kökü çapında da azalma gözlemlendi ($28,1 \pm 3,0$ mm'den $27,4 \pm 3,3$ mm'ye, $P = 0,019$).

Tablo 12: Sol ventrikül kardiyak MRG bulguları

Parametre	1.Vizit (LSG Öncesi)	2.Vizit (LSG'den ortalama 8,4 ay sonra)	P
LVEDV (ml)	$154,6 \pm 35,7$	$146,6 \pm 30,5$	0,090
LVEDVI (ml/m ²)	$68,8 \pm 13,8$	$78,1 \pm 12,6$	<0,001
LVESV (ml)	$66,8 \pm 16,8$	$60,4 \pm 18,1$	0,003
LVESVI (ml/m ²)	$29,7 \pm 6,5$	$32,1 \pm 8,1$	0,018
LVSV (ml)	$90,3 \pm 19,0$	$86,3 \pm 15,4$	0,141
LVSVI (ml/m ²)	$40,1 \pm 7,0$	$46,0 \pm 6,2$	<0,001
LVCO (ml/dk)	$6,5 \pm 1,2$	$5,3 \pm 1,0$	<0,001
LVCOI (ml/dk/m ²)	$2,92 \pm 0,44$	$2,82 \pm 0,42$	0,175
MAPSE (mm)	$11,7 \pm 2,9$	$14,1 \pm 4,4$	0,004
LVEF (%)	$57,5 \pm 4,3$	$59,3 \pm 4,5$	0,021
LVGLS (%)	$16,0 \pm 3,1$	$18,6 \pm 3,8$	0,003
Aort kökü (mm)	$28,1 \pm 3,0$	$27,4 \pm 3,3$	0,019
LVST (mm)	$9,2 \pm 2,4$	$8,3 \pm 2,1$	0,008
LVPWT (mm)	$6,4 \pm 1,5$	$6,2 \pm 1,6$	0,509
LVM (gr)	$93,3 \pm 17,8$	$78,9 \pm 13,0$	<0,001
LVMi (gr/m ²)	$41,6 \pm 6,7$	$42,4 \pm 7,3$	0,491
LVEDÇ (mm)	$49,2 \pm 5,5$	$46,5 \pm 4,6$	0,001
LVESÇ (mm)	$32,9 \pm 6,0$	$30,5 \pm 4,8$	<0,001

4.5. LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ ÖNCESİ VE SONRASI YAŞAM KALİTESİ ANKETİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLARI

Cerrahi sonrası yaşam kalitesi ve KV risk skorlarının detaylı analizi Tablo 13'te verilmiştir. Cerrahi sonrası yaşam kalitesi ve KV risk skorlarında anlamlı iyileşmeler gözlemlendi.

KVH riskini değerlendiren FRS cerrahi sonrası belirgin bir şekilde azaldı ($5,1 \pm 6,0$ 'den $3,7 \pm 5,9$ 'a, $P < 0,001$). Risk azalmasına etki edecek düzeydeki azalmalar HDL($n=17$), SKB($n=15$) ve TK'de ($n=5$) tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 5'i 30 yaşından küçük olduğu için KVH riski hesaplanamadı. 1 hastada operasyon öncesi ve sonrası risk çok yüksek ($>30\%$) olarak tespit edilirken, 1 hastada ise operasyon öncesi ve sonrası risk çok düşük ($<1\%$) olarak tespit edildi. 2 hastada KVH riski operasyon öncesine göre değişmezken, 2 hastada ise operasyon öncesine göre yaş nedeniyle KVH riski arttı. Toplam 21 hastada operasyon öncesine göre KVH riski anlamlı düzeyde azaldı.

QoL SF-36'nın parametrelerinden fiziksel işlevsellikte anlamlı iyileşme kaydedildi ($58,6 \pm 19,3$ 'ten $86,1 \pm 6,8$ 'e, $P < 0,001$). Fiziksel rol kısıtlılıklarının azalması ($44,5 \pm 42,5$ 'ten $90,6 \pm 15,2$ 'ye, $P < 0,001$) ve emosyonel rol kısıtlılıklarındaki iyileşme ($42,7 \pm 42,5$ 'den $88,6 \pm 18,2$ 'ye, $P < 0,001$) belirgindi. Enerji seviyelerinde artış kaydedildi ($43,8 \pm 23,6$ 'dan $74,7 \pm 9,0$ 'a, $P < 0,001$). Emosyonel iyilik hali de anlamlı ölçüde iyileşti ($54,8 \pm 22,8$ 'den $76,8 \pm 9,7$ 'ye, $P < 0,001$). Sosyal işlevsellikte kaydedilen belirgin artış dikkat çekiciydi ($46,1 \pm 27,4$ 'ten $91,4 \pm 11,2$ 'ye $P < 0,001$). Bedensel ağrı seviyelerinde anlamlı azalma kaydedildi ($52,9 \pm 30,4$ 'ten $90,4 \pm 8,7$ 'ye, $P < 0,001$). Genel sağlık algısında önemli bir iyileşme gözlemlendi ($40,3 \pm 18,4$ 'ten $80,0 \pm 10,0$ 'a, $P < 0,001$). Ayrıca, sağlık değişim skoru cerrahi sonrası belirgin bir artış gösterdi ($35,9 \pm 21,0$ 'dan $92,5 \pm 18,0$ 'a, $P < 0,001$).

Tablo 13: Laparoskopik Sleeve Gastektomi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi anketi ve kardiyovasküler risk skorları

Parametre	1.Vizit (LSG Öncesi)	2.Vizit (LSG'den ortalama 8,4 ay sonra)	P
Framingham Risk Skoru (%)	5,1 ± 6,0	3,7 ± 5,9	<0.001
Fiziksel İşlevsellik	58,6 ± 19,3	86,1 ± 6,8	<0.001
Fiziksel Rol Kısıtlılığı	44,5 ± 42,5	90,6 ± 15,2	<0.001
Emosyonel Rol Kısıtlılığı	42,7 ± 42,5	88,6 ± 18,2	<0.001
Enerji/Yorgunluk/Canlılık	43,8 ± 23,6	74,7 ± 9,0	<0.001
Emosyonel İyilik Hali	54,8 ± 22,8	76,8 ± 9,7	<0.001
Sosyal İşlevsellik	46,1 ± 27,4	91,4 ± 11,2	<0.001
Bedensel Ağrı	52,9 ± 30,4	90,4 ± 8,7	<0.001
Genel Sağlık Algısı	40,3 ± 18,4	80,0 ± 10,0	<0.001
Sağlık Değişimi	35,9 ± 21,0	92,5 ± 18,0	<0.001

4.6. SERUM GALEKTİN-3, YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN-4, APELİN, ADİPONEKTİN VE ENDOTROFİN BİYOBELİRTEÇLERİNİN DÜZEYLERİ

GAL-3, FABP4, Apelin, Adiponektin ve Endotrofin biyobelirteçlerinin cerrahi öncesi ve sonrası seviyeleri incelendi, ayrıntılı analizler Tablo 14'te verilmiştir.

Cerrahi öncesi ve sonrası biyobelirteç seviyelerinin analizi, bazı önemli değişiklikleri ortaya koydu. GAL-3 seviyelerinde cerrahi sonrası anlamlı bir azalma gözlemlendi ($5,23 \pm 1,96$ ng/ml'den $2,37 \pm 1,72$ ng/ml'ye, $P < 0,001$). FABP4 seviyeleri açısından cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($4,36 \pm 1,98$ ng/ml'de $4,31 \pm 2,77$ ng/ml'ye, $P = 0,935$). Apelin seviyelerinde de cerrahi sonrası

anlamli bir değişiklik tespit edilmedi ($50,74 \pm 7,47$ ng/ml'den $49,56 \pm 8,70$ ng/ml'ye, $P = 0,437$). Adiponektin seviyelerinde de cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamli bir fark bulunmadı ($3,97 \pm 0,65$ ng/ml'den $3,79 \pm 1,12$ ng/ml'ye, $P = 0,401$). Bununla birlikte, Endotrofin seviyelerinde cerrahi sonrası anlamli bir azalma kaydedildi ($0,009 \pm 0,003$ ng/ml'den $0,006 \pm 0,004$ ng/ml'ye, $P < 0,001$).

Tablo 14: Serum Galektin-3, Yağ Asidi Bağlayıcı Protein-4, Apelin, Adiponektin ve Endotrofin biyobelirteçlerinin düzeyleri

Parametre	1.Vizit (LSG Öncesi)	2.Vizit (LSG'den ortalama 8,4 ay sonra)	P
GAL3 (ng/ml)	$5,23 \pm 1,96$	$2,37 \pm 1,72$	<0.001
FABP4 (ng/ml)	$4,36 \pm 1,98$	$4,31 \pm 2,77$	0.935
Apelin (ng/ml)	$50,74 \pm 7,47$	$49,56 \pm 8,70$	0.437
Adiponektin (ng/ml)	$3,97 \pm 0,65$	$3,79 \pm 1,12$	0.401
Endotrofin (ng/ml)	$0,009 \pm 0,003$	$0,006 \pm 0,004$	<0.001

5. TARTIşMA

5.1. OBEZİTE, KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE BARİYATRİK CERRAHİ

Obezite, sadece estetik bir problem olmanın ötesinde, ciddi sağlık sorunlarının habercisi olarak modern çağın en yaygın ve tehlikeli sağlık sorunlarından biridir. DSÖ epidemiyoloji çalışmaları, dünyada 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezitenin 1990'dan bu yana iki kattan daha fazla arttığını ve 2022 yılında 890 milyondan fazla insanın obez olduğunu saptamıştır (1). Daha dikkat çekici bir unsur, 2023'te Dünya Obezite Federasyonu tarafından yayınlanan Dünya Obezite Atlası'nda, 2020 de %14 olan obezite prevalansının 2035'te %24'e çıkarak yaklaşık 2 milyar yetişkin, çocuk ve ergeni etkilemesine ilişkin tahminlerdir (26). Toplumun genel sağlığı üzerinde önemli bir etkide bulunan obezite, ciddi bir ekonomik yükü de beraberinde getirir. Sağlık

sistemleri, obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisi için büyük maliyetler üstlenmek zorunda kalırken, ayrıca iş gücü kaybı ve üretkenlikteki azalmalar da küresel ekonomiyi olumsuz etkileyen faktörlerdir. 2020'den 2035'e kadar aşırı kilo ve obezitenin ekonomik etkisi için öngörüler, 2020'de küresel ekonomiye 1,96 trilyon ABD dolarına mal olan obezitenin 2035'te 4 trilyon ABD dolarının üzerinde bir maliyete çıkacağını gösteriyor (26).

Obezite, etkilenen bireyleri genellikle birbiriyle ilişkisi olan KVH, diyabet, yüksek kan basıncı ve hatta bazı kanser türleri gibi kronik çok çeşitli hastalıklara yatkın hale getirerek normal kiloya sahip kişilerle karşılaştırıldığında basit (iki komorbidite) ve karmaşık (dört veya daha fazla komorbidite) çoklu hastalık riskini artırır (325). Obezitenin neden olduğu komorbiditeler arasında KVH'ye, özellikle de kardiyak disfonksiyona ilişkin yakın zamanlarda pek çok araştırma yapılmıştır. Framingham Kalp Çalışmasında, obez bireylerde, normal kilolu bireylere göre KY gelişme riskinin 2 kat daha fazla olduğu ve yerleşik risk faktörlerine göre düzenleme yapıldıktan sonra BKİ'deki her bir birimlik artış için KY açısından erkeklerde % 5 ve kadınlarda % 7'lik bir risk artışı gözlenmiştir (277). Bu sonuçlar obezite ile kardiyak disfonksiyon arasında doğrudan bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Genel olarak uzun vadeli obezite, LVH, kardiyak fibrozis ve sonunda belirgin KY'ye dönüşen diyastolik disfonksiyon olarak karakterize edilen kardiyak yeniden şekillenme ile yakından ilişkilidir. Kardiyak yeniden şekillenme, subklinik miyokardiyal hasara neden olarak, günümüzde yalnızca obeziteden kaynaklanan kardiyak morfolojik, fonksiyonel ve metabolik anormallikleri ifade eden bir terim olarak ortaya çıkan "obezite kardiyomiyopatisi"ne giden süreçte önemli bir rol oynar (326-328). Daha önceki birçok çalışmada, obezite kardiyomiyopatisinde subklinik olarak baskılanmış LV sistolik fonksiyonu doğrulanmıştır. LVEF, şiddetli obezitede bile normal olabilse de, özellikle 20 yıldan uzun süredir devam eden obezite, açıkça bozulmuş LV sistolik ve diyastolik fonksiyon ile ilişkilidir (329). Miyokardiyal strain gibi daha hassas metodlar kullanılarak aşikâr kardiyomiyopati ve KY'nin başlangıcından önce LV ve sağ ventrikül (RV) fonksiyonundaki subklinik anormallikler belirlenebilmektedir. Çağdaş kanıtlar, obezite kardiyomiyopatisinin etiyolojisinde yağ doku disfonksiyonu, sistemik inflamasyon, insülin direnci ve lipotoksisite gibi metabolik bozukluklar, özellikle mitokondriyal olmak üzere

değişmiş hücre içi Ca^{+2} homeostazı, oksidatif stres, otofaji/mitofaji defektleri, miyokardiyal fibrozis, azalmış koroner akım rezervi, koroner mikrovasküler disfonksiyon ve endotel bozukluğu dahil olmak üzere çok çeşitli hücrel ve moleküler mekanizmaların bulunduğunu ortaya koymaktadır (327). Obeziteye bağlı kardiyomiyopatinin, erkeklerde KY vakalarının %11'ine, kadınlarda ise %14'e varan oranlara neden olduğu tahmin edilmektedir (277).

Geçmişte çeşitli çalışmaların, obez hastaların, normal kilolu ve özellikle de düşük kilolu bireylere kıyasla, daha iyi hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu ortaya koymasıyla "obezite paradoksu" kavramı literatüre girmiştir. İlk olarak Horwich ve arkadaşları tarafından, 2001'de sistolik KY olan 1203 hasta üzerinde yapılan çalışmada, $BKİ > 27,8 \text{ kg/m}^2$ olmasının sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmesiyle tanımlanan obezite paradoksu ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (286). KY'de obezite paradoksuna ilişkin, obez hastalarda, kılavuzlara dayalı mortaliteyi azaltan medikal tedaviye daha fazla tolerans göstermelerine olanak tanıyan yüksek kan basıncının olması; katabolik bir durum olan KY'nin obez hastalarda yeterli metabolik rezerv nedeniyle hayatta kalma avantajı göstermesi; obez KY hastalarının, obez olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük BNP düzeylerine sahip olması ve bu nedenle BNP'nin fizyolojik faydalarının (vazodilatasyon, natriürez) bu hasta grubunda kaybolarak semptomların daha erken gelişmesi ve dolayısıyla daha erken KY tanısı alarak hastalık seyrinde mortaliteyi azaltıcı tedavileri daha erken almaları gibi çok çeşitli görüşler bulunmaktadır (288, 289, 330, 331). Obezite paradoksu kavramına ilişkin görüşler ve çalışmalar gerçeği yansıtsa da, obezlerin KVH açısından obez olmayanlara kıyasla artmış morbidite ve mortalite riski altında olduğu iyi bilinmektedir (277).

Günümüzde, obezitenin hem doğrudan hemodinamik ve miyokardiyal değişiklikleri indükleyerek olumsuz etkiler göstermesi, hem de neden olduğu komorbiditelerin çoğunun dünyada en sık ölüm nedeni olan KVH için birer risk faktörü olması, obezite yönetiminde odak noktasını KV sisteme çevirmiştir. Gerçekten de önceki çalışmalar $BKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olunca KVH kaynaklı ölüm olasılığının iki ila üç kat daha fazla olduğunu ve $BKİ$ 'deki her 5 kg/m^2 artışla KVH ile ilişkili ölüm riskinin %30 arttığını göstermiştir (332, 333).

Başta KVH olmak üzere ciddi komorbiditelere yol açan obezitenin beslenme, diyet, egzersiz ve davranış terapilerini içeren YTD ve medikal tedavi gibi geleneksel tedavi yöntemleri olsa da günümüzde uzun vadeli ve etkili kilo kaybının sağlanması hususunda en etkili yöntem bariyatrik cerrahidir. Obezitenin tedavisinde kullanılan cerrahi prosedürlerin genel adı olan bariyatrik cerrahi, kişinin kilo vermesine yardımcı olacak şekilde mide hacmini azaltılması veya sindirim sisteminin işleyişinin değiştirilmesi prensiplerine dayanarak doygunluk hissini artırır, gıda alımını azaltır ve dolayısıyla kilo kaybını teşvik eder.

Genellikle laparoskopik cerrahi olarak adlandırılan minimal invaziv bir teknikle gerçekleştirilen SG, midenin büyük kurvatur kısmının çıkarıldığı bir tür parsiyel gastrektomi operasyonudur. Önceki çalışmalarda, LSG sonrası uzun vadede önemli kilo kaybının sağlandığı, kilo kaybının korunduğu, açlığın azaldığı, tokluk hissini oluştuğu, besin tercihinin değiştiği ve enerji harcamasının arttığı gözlenmiştir (334). Son yıllarda, gastrointestinal anastomoz veya bağırsak bypass'ı gerektirmeyen LSG, komplikasyon riskinin az olmasıyla dikkate değer bir cerrahi ilgi görmüştür (7). Çeşitli çalışmalarda RYGB gibi karma etkili prosedürlerin önemli kilo kaybında ve özellikle T2DM gibi metabolik bozuklukları olanlarda daha fazla iyileşmeye yol açtığı bildirilse de, bu yöntemlerin komplikasyon oranının SG ile kıyaslanınca neredeyse iki kat daha fazla olduğu ve teknik olarak zorlayıcı ve daha karmaşık yöntemler olduğu belirtilmektedir (152, 153). Ayrıca bazı raporlar LSG'nin RYGB ile benzer olarak metabolik sendrom çözülme oranlarına ve kilo kaybı eğrisine sahip olabileceğini göstermiştir (335, 336). Önemli bir başka husus olarak önceki çalışmalarda, SG ve RYGB'nin bir yıllık takipte obez hastalarda KV riski azaltmada eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir (337, 338).

Sonuç olarak, LSG ile obezitenin tedavi edilmesi, en önemli KV komorbiditelerden biri olan obezite kardiyomiyopatisinin LV yeniden şekillenmesi ve subklinik miyokardiyal hasar aşamasına önemli bir etkide bulunarak aşikâr KY tablosunun oluşumunun önüne geçebilir.

5.2. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN LABORATUAR BULGULARI VE KOMORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİLERİ

T2DM riskinin BKİ'deki artışla doğrusal olarak ilişkili olduğu bilinmektedir ve obezite hem insülinin etkisini hem de β hücre fonksiyonunu etkileyerek KVH için önemli bir risk faktörü olan T2DM ve İR insidansını önemli ölçüde artırır. Çalışmamızda LSG sonrası, glisemik kontrol göstergesi olarak HbA1c seviyelerinde ($6,1 \pm 1,5$ 'ten $5,5 \pm 0,7$ 'ye, $P = 0,010$), insülin direncinde (HOMA-IR) ($5,5 \pm 3,1$ 'den $2,4 \pm 3,7$ 'ye, $P < 0,001$), plazma insülin seviyelerinde ($20,8 \pm 9,2$ μ IU/mL'den $10,0 \pm 13,0$ μ IU/mL'ye, $P < 0,001$) ve açlık glukoz düzeyinde ($108,2 \pm 48,4$ mg/dL'den $90,2 \pm 13,3$ mg/dL'ye, $P = 0,035$) anlamlı azalmalar elde ettik. Daha önceki çalışmalarda, orta düzeyde (%5-%10) kilo kaybının glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir (339). Bariyatrik cerrahi gibi yöntemlerle daha fazla kilo kaybının sağlanması diyabet remisyonunu sağlayabilir. Gerçekten de daha önceki çalışmalarda, Dixon ve arkadaşları, 2 yıldan az süredir diyabet hastası olan hastaların %73'ünde, laparoskopik AGB işleminden 24 ay sonra; Schauer ve arkadaşları da ortalama 8 yıldır diyabet hastası olan hastaların %42'sinde RYGB'den 12 ay sonra diyabet remisyonu elde etmişlerdir (340, 341). Öte yandan Frida ve arkadaşları, LSG ile medikal tedavinin T2DM üzerindeki etkisini karşılaştırmış ve konvansiyonel tedavi grubunda tüm hastaların diyabetik kaldığını, LSG grubunda ise hastaların %80'inde diyabetin düzeldiğini gözlemlemişlerdir (342). HbA1c, HOMA-IR, insülin ve açlık glukoz düzeyinde elde ettiğimiz anlamlı azalmalar, mevcut literatürle uyumlu olarak, bariyatrik cerrahinin KVH'de kritik bir risk faktörü olan T2DM ve İR gibi komorbiditeler üzerindeki olumlu etkileri açıkça ortaya koymaktadır.

Düşük HDL ve yüksek TG düzeyleri obezite ile ilişkili iki yaygın KV risk faktörüdür. Çalışmamızda, LSG sonrası LDL ($102,8 \pm 27,3$ mg/dL'den $108,6 \pm 25,4$ mg/dL'ye, $P = 0,242$) ve TK seviyelerinde ($177,7 \pm 35,4$ mg/dL'den $186,1 \pm 29,9$ mg/dL'ye, $P = 0,090$) anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Ancak HDL seviyelerinde anlamlı artış ($45,0 \pm 9,2$ mg/dL'den $55,3 \pm 12,0$ mg/dL'ye, $P < 0,001$); TG ($160,2 \pm 123,2$ mg/dL'den $111,3 \pm 66,0$ mg/dL'ye, $P = 0,006$) ve VLDL seviyelerinde ($25,7 \pm 15,2$ mg/dL'den $20,7 \pm 12,9$ mg/dL'ye, $P = 0,025$) anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bulgularımızla tutarlı olarak, Zhang ve arkadaşlarının LSG'den 1 yıl sonra şiddetli obez hastalarda lipid profilini değerlendirdikleri çalışmada da HDL'de ($48,4 \pm 12,5$ 'ten

54,5 ± 13,2 mg/dl'ye, p < 0,01) önemli ölçüde artış, TG düzeylerinde (141,7 ± 81,9'dan 109,3 ± 58,4 mg/dl'ye, p < 0,01) ise azalma gözlenirken; TK ve LDL düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (TK; 186,1 ± 40,9 mg/dl'den 186,3 ± 36,1 mg/dl'ye, LDL; 109,4 ± 35,9 mg/dl'den ve 109,7 ± 30,8 mg/dl'ye) (343). Obez hastalarda düşük serum lipid profilleri, bağırsakta diyet kolesterolünün emilimini düzenleyen yakın zamanda tanımlanmış bir reseptörün ifadesindeki değişikliklerden, anormal bağırsak florasından, hayvan modellerinde tanımlanan viral enfeksiyondan veya serum leptin seviyelerinden etkilenebilir (344-347). Ayrıca serum kolesterol düzeylerinin, bariyatrik cerrahinin beklenen hipolipidemik etkisinin aksine değişmemesi veya artması, kilo kaybı döneminde yağ dokusundan kolesterolün artan mobilizasyonuna atfedilebilir. Sonuçlarımız, Zhang ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak, LSG'den sonra önemli bir oranda BKİ'deki azalmaya (41,1 ± 4,8 kg/m²'den 28,8 ± 4,1 kg/m²'ye, p<0,001) rağmen toplam kolesterol değerlerinde değişiklik olmamasıyla bu paradoksu vurgulamaktadır (343). Elde ettiğimiz HDL düzeyindeki önemli artışlar ve TG düzeyindeki anlamlı azalmalar, LSG'nin lipid profili üzerinde olumlu etkiler göstererek KV riski azalttığını göstermektedir.

HT, obez kişilerde normal kilolu kişilere kıyasla iki kattan daha fazla yaygındır (348). Framingham Kalp Çalışması'nda kiloda %5'lik bir artışın HT insidansında %20-30'luk bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (300). Obezitenin HT'ye neden olduğu mekanizmalar karmaşıktır ve SSS'nin aşırı aktivasyonunu, RAAS'ın uyarılmasını, yağ kaynaklı sitokinlerdeki değişiklikleri, insülin direncini ve yapısal ve fonksiyonel böbrek değişikliklerini içerir (298). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 4'ünde (12.5%) LSG öncesi HT vardı ve bu nedenle antihipertansif tedavi alıyorlardı. LSG sonrası kan basıncı parametrelerinde olumlu değişiklikler gözlemledik. SKB (119,2 ± 10,8 mmHg'den 107,5 ± 9,3 mmHg'ye, P <0,001) ve DKB (75,3 ± 9,6 mmHg'den 70,8 ± 7,6 mmHg'ye, P = 0,006) belirgin bir düşüş gösterdi. Daha önce yapılan birçok çalışmada bariyatrik cerrahi sonrası kan basıncında elde edilen anlamlı azalmalar, bulgularımızı desteklemektedir. Samson ve arkadaşlarının LSG'nin kan basıncına etkisini araştırdıkları çalışmada, hipertansif hastalarda ameliyattan 12 ay sonra ortalama SKB/DKB 131,9/79,9'dan 127,6/77,1 mmHg'ye düşerken (P<0,001); normotansif hastalarda ortalama SKB'ı 117,5'ten 114,0 mmHg'ye düşmüştür (P<0,001) (349). Benzer şekilde Yin ve arkadaşlarının, LSG'yi takiben erken evredeki

kan basıncı değişikliklerini araştırdıkları çalışmada, operasyondan 12 ay sonra SKB/DKB 136,3/83,8'den 121,9/76,4 mmHg'ye anlamlı bir düşüş göstermiştir (350). LSG'nin kan basıncında sağladığı düşüş, KAH ve KY gibi diğer KVH için bir risk faktörü olan HT'nin insidansında azalmaya ek olarak, antihipertansif ilaç kullanımında azalmalar sağlayarak sağlık harcamalarında tasarruf gibi ek faydalara yol açmaktadır.

Metabolik sendrom, KVH ve T2DM için; düşük HDL, yüksek TG, kan basıncı yüksekliği, artmış açlık plazma glukozu ve artmış bel çevresi gibi geri dönüşümlü majör risk faktörleri ile karakterize bir durumdur. Önceki çalışmalar, metabolik sendromun DM ve KVH gelişimine neden olduğu ve KVH ile ilişkili ölüm oranını arttırdığını ortaya koymuştur (351, 352). Metabolik sendrom fenotipinin ortaya çıkması kilo alımıyla, özellikle de geniş bel çevresiyle yansıtılan karın içi yağ birikimindeki artışla tetiklenir. Çalışmamızda LSG sonrası metabolik sendromun tüm bileşenlerinde olumlu değişimler elde ettik. Çalışmamızla uyumlu bir şekilde daha önce Turgut ve arkadaşlarının, LSG'nin metabolik sendrom üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, ameliyat öncesi metabolik sendrom tanısı konulan hasta sayısı 118 iken, bu sayı ameliyat sonrası 12. ayda 11'e düşerek mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olarak kabul edilen metabolik sendromun tedavisinde LSG'nin oldukça etkili bir prosedür olduğu ortaya konmuştur (353). Öte yandan Łukaszewicz ve arkadaşları tarafından, LSG'nin obeziteyle ilişkili komorbiditeleri tedavi etmede yaştan etkilenip etkilenmediğini belirlemek için yaptıkları çalışmada elde edilen bulgular, LSG'nin metabolik sendrom bileşenlerinin tedavisinde yaştan bağımsız olarak etkili bir yöntem olduğunu ve yaşlı hastalarda tedavi edici bir araç olarak kullanılabileceğini desteklemiştir (354). Bulgularımız literatürle tutarlı olarak, LSG ile obezitenin tedavi edilmesinin, metabolik sendromun tüm bileşenleri üzerinde önemli ölçüde olumlu etkiler göstererek KV riski azalttığını ortaya koymaktadır.

Obezite, besin fazlalığının yarattığı ve kardiyometabolik komplikasyonlara zemin oluşturan, "metaflamasyon" olarak da tanımlanan kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili karmaşık bir hastalıktır (355). Bu kronik inflamasyon durumu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), retinopati, KVH ve nefropati dahil olmak üzere diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarına katkıda bulunur (356). Çalışmamızda LSG sonrası inflamasyon belirteci olan hs-CRP seviyelerinde ($7,3 \pm 5,3$ mg/L'den $2,4 \pm 3,5$ mg/L'ye, $P < 0,001$) ve WBC sayısında ($8,7 \pm 2,0 \times 10^9/L$ 'den $6,5 \pm$

1,9 x10⁹/L'ye, P <0,001) ameliyat öncesine göre önemli bir azalma gözlemledik. Çalışmamızla benzer şekilde Lautenbach ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahinin obeziteyle ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon belirteçleri üzerindeki uzun dönem etkilerini değerlendirdikleri çalışmada da, hs-CRP ve lökositlerin kilo kaybı sonrası anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir (p <0,001) (357). Elde ettiğimiz bulgular, obezitenin inflamasyonla ilişkili olduğunu ve LSG sonrası kardiyometabolik komplikasyonlara zemin oluşturan inflamasyonun önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.

BNP ve NT-proBNP, kardiyak ventriküler miyositler tarafından yüksek ventriküler dolum basınçlarına ve artan duvar stresine yanıt olarak salgılanır ve KV homeostazda; diürez, natriürez, RAAS aktivitesinin baskılanması ve kalp üzerinde hem antihipertrofik hem de antifibrotik etkiler dahil olmak üzere biyoaktivite yoluyla merkezi bir rol oynar (358, 359). Natriüretik peptit salgılanması, LV disfonksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar ve bu durum diyastol sonu duvar stresinin, natriüretik peptitlerin salınımında ana düzenleyici mekanizma olduğu düşüncesini güçlendirmektedir (360). NT-proBNP, KY şiddeti için bir tanı belirteçidir ve asemptomatik bireylerde bile subklinik LV disfonksiyonu ile ilişkilidir (361, 362). Çalışmamızda LSG sonrası NT-proBNP seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemledik (48,7 ± 56,9 pg/mL'den 106,2 ± 105,4 pg/mL'ye, P<0,001). Gerçekten de son veriler NT-proBNP düzeyleri ile BKİ arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. KY olan obez hastalar, obez olmayanlara kıyasla daha düşük NT-proBNP düzeylerine sahip olma eğilimindedir (363). Obezite ve natriüretik peptitler arasında karmaşık bir ilişki vardır; yağ dokusu, BNP'nin temizlenmesini teşvik eden yüksek konsantrasyonda reseptörlere sahiptir ve ayrıca daha yüksek BNP seviyelerinin gelişmiş lipoliz ve metabolizma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (364). Azalmış miyokardiyal hormon salınımı veya bozulmuş sentez gibi faktörler de obezitede görülen düşük plazma natriüretik peptit düzeyleri için önemli bir açıklama olabilir (365, 366). Obezitede natriüretik peptit düzeylerinde beklenen azalmanın ötesinde, Bahniwal ve arkadaşları, yüksek NT-proBNP seviyelerine sahip obez bireylerin, yüksek NT-proBNP seviyelerine sahip normal kilolu bireylere kıyasla daha düşük mortalite oranlarına sahip olduğunu göstererek, KVH olmayan bireylerde ilginç bir şekilde obezite paradoksunu NT-proBNP seviyeleri üzerinden bildirmişleridir (367).

Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, Anvari ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde de, NT-proBNP düzeyleri bariatrik cerrahi sonrası 6. ayda (ortalama fark [MD] 53,67 pg/mL; %95 güven aralığı [GA], 28,72-78,61; $P \leq 0,001$, $I^2 = \%99$; 8 çalışma) ve 12. ayda (MD 51,16 pg/mL; %95 GA, 20,46-81,86; $P = 0,001$, $I^2 = \%99$; 8 çalışma) başlangıç değerine göre önemli ölçüde artmıştır (368). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, LSG sonrası kilo kaybıyla birlikte artan plazma NT-proBNP seviyelerinin, azalan yağ dokusu nedeniyle muhtemelen fizyolojik olduğu görüşünü desteklemektedir.

5.3. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ’NİN KARDİYAK MRG İLE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİLERİ

Miyokardiyal yapı ve fonksiyondaki değişiklikler, KVH’nin doğal seyri sırasında erken dönemde ortaya çıkar ve genellikle klinik olarak sessizdir. Geç evrelerde klinik olarak belirgin belirti ve semptomlarla ortaya çıkan KVH kötü sonuçlarla ilişkilidir. Günümüzde KVH’nin ve subklinik değişikliklerin erken tespiti, doğru yönetim, uygun tedavinin hızla başlatılması ve geri dönüşü olmayan komplikasyonların gelişmesini önleme noktasında oldukça kritik öneme sahiptir. Miyokard sistolik fonksiyonları için en yaygın görüntüleme metodu EF olmasına rağmen hassas bir yöntem değildir. Ayrıca EF’de azalma genellikle altta yatan KVH’nin geç ve geri döndürülemez bir aşamasına işaret ederek sıklıkla gecikmiş tanı ve kötü prognozla ilişkili olabilmektedir.

Miyokardiyal strain, ventriküler EF’den daha hassas bir metod olarak kardiyak döngü sırasında miyofiberlerin kısalması, uzaması, kalınlaşması ve dönmesi nedeniyle doku ölçümündeki değişikliği referans alan, miyokardiyal deformasyonu yansıtan bir ölçümdür (9, 240). Strain görüntüleme, kardiyak iskemi ve enfarktüsün patofizyolojisinin, miyokardın primer hastalıklarının, CRT için dissenkroni değerlendirmesinin, kapak hastalığının miyokardiyal fonksiyon üzerindeki etkilerinin ve diyastolik fonksiyonun mekaniğinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (10).

Kardiyak MRG, kalp fonksiyonunu ve doku yapısını karakterize etmek için kullanılan altın standart görüntüleme yöntemidir ve böylece kardiyomiyositler, interstisyum, mikrovasküler sistem ve metabolik anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlar (369). Kardiyak MRG ile miyokardiyal strain değerlendirilmesi, EF’nin

azalmasından önce LV fonksiyon bozukluğunu belirlemesiyle KVH'nin erken tespiti hususunda büyük önem arz eder.

Obez hasta grubunda bariyatrik cerrahinin LV fonksiyonları üzerindeki etkileri, temel çalışma hedefimizdi ve bu anlamda kardiyak MRG, hem miyokardiyal strain hem de diğer kardiyak fonksiyon parametrelerini değerlendirmede objektif ve ayrıntılı bilgi olanağı sunması nedeniyle en önemli inceleme aracımızdı.

Çalışmamızda, obez hasta grubunda LSG'den ortalama 8,4 ay sonra yapılan değerlendirmede operasyon öncesine göre LVGLS'de anlamlı bir artış tespit ettik ($-16,0 \pm 3,1$ 'den $-18,6 \pm 3,8$ 'e, $P = 0,003$; negatif değerlerin mutlak değerleri dikkate alınarak doku boyutundaki değişimleri yorumlanır). Yakın zamanda, Rajiah ve arkadaşları tarafından yapılan ve kardiyak MRG strain tekniklerinin fiziği, prensipleri ve klinik uygulamalarının gözden geçirildiği kapsamlı bir çalışmada, kardiyak MRG-FT ile LVGLS için referans değeri $-20,1$ ($-20,9$ ile $-19,3$) olarak belirtilmiştir (9).

Önceki klinik ve deneysel çalışmalardan gelen önemli kanıtlar, KY dahil olmak üzere KVH patogenezinde obezitenin rolünü vurgulamakta ve "obezite kardiyomiyopatisi" adı verilen benzersiz bir hastalığın varlığını desteklemektedir (326, 327, 330, 370). Bu bağlamda çalışmamızda, bariyatrik cerrahi öncesi elde ettiğimiz düşük LVGLS değerleri, obezite kardiyomiyopatisinin subklinik dönemindeki miyokardiyal hasarı yansıtıyor gibi görünmektedir. Gerçekten de bulgularımızla uyumlu olarak hem ekokardiyografik hem de kardiyak MRG bazlı çalışmalarda, obez hasta grubunda daha düşük LVGLS değerleri gözlenmiştir. Bigdelu ve arkadaşlarının obezitenin kardiyak yapı ve fonksiyon üzerine etkilerini ve çeşitli ekokardiyografi ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, LVGLS, obez grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($-18,93 \pm 0,78$ 'e karşı $-21,05 \pm 2,46$ $p < 0,001$) (371). Benzer şekilde Verpalen ve arkadaşlarının kronik hastalığı olan ergenlerde aort değişiklikleri ve LV işlevi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada da obez grupta, kontrol grubuna kıyasla ekokardiyografik olarak anlamlı derecede daha düşük LVGLS değerleri elde edilmiştir ($-18,00 \pm 1,11$ 'e karşı $-20,00 \pm 1,82$, $p < 0,05$) (372). Yakın zamanda Bai ve arkadaşlarının farklı abdominal visceral yağ alanlarının kalp ve karaciğer göstergeleri arasındaki farklılıkların ve korelasyonların MRG ile açıklığa

kavuşturulması amacıyla yaptıkları çalışmada da LVGLS obez grupta, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($-\%13,31 \pm 4,04$ 'e karşı $-\%15,22 \pm 2,36$, $P = 0,016$) (373). Bir diğer çalışmada, Kalisz ve arkadaşları tarafından bilinen KVH olmayan obez hastalarda, kardiyak MRG ile kardiyak fonksiyonları incelenmiş, obez grupta obez olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşük LVGLS saptanmıştır ($-\%12,6 \pm 2,2$ 'ye karşı $-\%15,5 \pm 2,0$, $P = 0,005$) (374). Önceki çalışma sonuçları bulgularımızla uyumlu olarak, obezitede KV fonksiyonlardaki bozulmayı ve subklinik kardiyomiyopatiyi açıkça ortaya koymakta ve bu durum, sağlık politikaları açısından önemli bir endişe kaynağı oluşturmaktadır.

Obezitenin, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere neden olduğu komorbiditeler, etkili ve uzun vadeli kilo yönetimi arayışlarını doğurmuştur ve bu anlamda günümüzde en etkili yöntem bariyatrik cerrahidir. Son zamanlarda bariyatrik cerrahinin kilo kaybının da ötesine geçerek KV risk faktörlerinden kan basıncını azaltma, lipid profilinde iyileşme ve diyabet kontrolü gibi olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (372, 373). Obezitenin bariyatrik cerrahi ile tedavisinin doğrudan KV fonksiyonlar üzerindeki etkisi ise giderek artan bir ilgi uyandırmaktadır.

Çalışmamızda LSG sonrası LVGLS'de elde ettiğimiz anlamlı artışla tutarlı olarak çoğunlukla ekokardiyografik verilere dayanan önceki çalışmalar, obezitesi olan hastalarda bariyatrik cerrahi sonrası LVGLS değerlerinde artış olduğunu göstermektedir. Hughes ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahinin LV yapısı ve fonksiyonları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, bariyatrik cerrahi geçiren (RYGB, SG, AGB) 398 hastada ameliyattan önce ve en az 6 ay sonra, ekokardiyografik LVGLS değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($-\%15,7$ 'den $-\%18,6$ 'ya; $P < 0,001$) (374). Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, ek olarak bizim çalışmamızda olduğu gibi LVEF'te artış ve LVM ile LV duvar kalınlığında azalma gözlenmiştir. Sorimachi ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahi sonrası uzun dönem kilo kaybının kardiyak yapı, fonksiyon, ventriküler etkileşim, epikardiyal yağ kalınlığı ve abdominal visseral yağ dokusu dahil olmak üzere vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada ise toplam 158 obez hastaya bariyatrik cerrahiden (açık ve endoskopik cerrahiler dahil) önce ve en az 180 gün sonra ekokardiyografi uygulanmış ve LV mekaniğindeki iyileşmeyi gösteren LVGLS'de anlamlı bir artış saptanmıştır ($-\%14,3 \pm 3,2$ 'den $-\%15,1 \pm 3,0$ 'ye; $p = 0,0006$) (375).

İlginç bir şekilde LV endokardiyal fonksiyonları yansıtan LVEF ve endokardiyal fraksiyonel kısalmada anlamlı azalmalar gözlenmiş ancak yazarlar bu durumu sistolik fonksiyondaki bir bozulmadan ziyade ters yeniden şekillenmeyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Öte yandan yakın zamanda yayınlanan ve ekokardiyografik verilerden oluşan bir metaanalizde, Sargsyan ve arkadaşları bariatrik cerrahinin kardiyak yapı ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmışlar, 539 hastayı kapsayan on üç çalışmada LVGLS'nin %3,43'lük ağırlıklı ortalama artış gösterdiği (95% CI 2,41–4,45; $p < 0,001$) ve çalışmalar arasında $I^2 = \%91,1$ 'lik bir heterojenlik olduğunu bildirilmişlerdir (376).

Geçmişte ekokardiyografi, miyokardiyal strain değerlendirmesi için en sık kullanılan yöntem olsa da değişken görüntü kalitesi, sınırlı akustik pencereler, düşük sinyal-gürültü oranı ve operatör bağımlılığı gibi sık karşılaşılan dezavantajları bulunması nedeniyle bu alanda kardiyak MRG giderek daha fazla kullanıma girmektedir. Kardiyak MRG ile miyokardiyal strainin ana avantajları, STE bazlı değerlendirmelerde zayıf akustik pencereye sahip hastalarda daha iyi görüntü kalitesi sağlayabilmesi, deri altı yağdan daha az etkilenmesi, yumuşak dokuda daha yüksek çözünürlüğe sahip olması, geniş bir görüş alanı sağlaması ve gözlemciler arası değişken değerlendirmeleri önemli ölçüde azaltarak güçlü tekrarlanabilirliğe sahip olmasıdır.

Mevcut literatür incelendiğinde bariatrik cerrahi sonrası miyokardiyal disfonksiyonu kardiyak MRG bazlı LVGLS ile değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır. 2024 yılında Bai ve arkadaşlarının obez hastalarda bariatrik cerrahi sonrası kalbin yapısı, fonksiyonu ve yağ içeriğindeki değişiklikleri inceledikleri prospektif kardiyak MRG çalışmasında, SG uygulanan 44 hasta çalışmaya alınmış, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. 3. ve 6. aylarda hastalar değerlendirilmiştir (377). Ancak LVGLS değerleri sadece 6. ayda anlamlı artış ($-\%14,38 \pm 3,23$ 'ten $-\%17,82 \pm 1,44$ 'e; $p=0,004$) göstermiş ve 6. ay kontrolüne sadece 17 hasta katılım sağlamıştır. Ayrıca LVEDV, LVEDVI, LVESVI, LVSV, LVSVI, LVCO ve LVM gibi diğer parametrelerde, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ek olarak, perikardiyal yağ dokusu hacmi ve miyokardiyal proton yoğunluğu yağ oranında azalma gözlenen çalışmanın sonuçları, bulgularımızla

uyumlu olarak, obez hastalarda bariyatrik cerrahi sonrası kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki önemli iyileşmeyi göstermektedir.

Geçmişte yapılan tüm çalışmalar analiz edildiğinde bariyatrik cerrahi türünden bağımsız olarak LVGLS'de iyileşme olduğu görülmektedir. Bir diğer önemli husus, bizim çalışmamızda olduğu gibi mevcut çalışmaların çoğu kontrol değerlendirmeyi ameliyattan en az 6 ay sonra yapmıştır, sadece Bai ve arkadaşlarının çalışmasında operasyon sonrası 1. Ve 3. ayda da kontrol değerlendirmeler yapılmış ancak anlamlı bir fark elde edilememiştir (377). Bu bağlamda bariyatrik cerrahi sonrası miyokardiyal fonksiyonlardaki iyileşmelerin günümüz teknolojisiyle ancak 6. aydan sonra tespit edilebilir olduğunu düşünüyoruz.

MAPSE, mitral kapak düzleminin z yönündeki yer değiştirmesini ifade eder ve LV uzunlamasına kasılmasını veya kısılmasını yansıtır; bunun LVSV'nin yaklaşık %60'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir (378). MAPSE, LVGLS ile benzer şekilde ancak görüntü kalitesine daha az bağlı olarak, subklinik kardiyak disfonksiyon durumlarında, özellikle EF gibi diğer parametrelerden daha erken etkilenebilen global longitudinal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilen bir metoddur. Önceki çalışmalarda, MAPSE ve LVGLS'nin benzer değişkenliğe sahip olduğu ve bu nedenle klinik kullanım için eşdeğer olabileceği belirtilmektedir (379). Kardiyak MRG bazlı çalışmalarda, ölçüm yapılan yere göre ortalama normal değerlerin 13 ± 3 ile 17 ± 3 mm aralığında olduğu bildirilmektedir (380). Çalışmamızda LSG öncesine kıyasla MAPSE'de önemli bir artış kaydedilmiştir ($11,7 \pm 2,9$ mm'den $14,1 \pm 4,4$ mm'ye, $P = 0,004$). Bariyatrik cerrahi öncesi normal referans değerinin altında olan MAPSE, daha önce LVGLS ile de ortaya koyduğumuz obezitenin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Operasyon sonrası önemli bir artış sağlayarak normal referans aralıklarına gelen değerler de bariyatrik cerrahinin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki iyileştirici etkisini yansıtmaktadır. Daha önce Strzelczyk ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahinin sol atriyal strain üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, bariyatrik cerrahiden önce ve $12,2 \pm 2,2$ ay sonra yapılan ekokardiyografileri retrospektif olarak değerlendirmişler ve başlangıç değeri alt sınıra yakın olmakla birlikte MAPSE'de anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir ($14,1 \pm 1,9$ mm'den $14,6 \pm 1,7$ mm'ye; $p = 0.027$) (381). Benzer şekilde Tromba ve arkadaşlarının SG'den sonra metabolik değişiklikleri kaydetmek, kan testlerinin sonuçlarını ve uluslararası bilim

topluluğu tarafından KV risk değerlendirmesi için güvenilir olarak kabul edilen enstrümantal parametrelerin davranışlarını analiz etmek amacıyla yaptıkları çalışmada da operasyondan 6 ay sonra ekokardiyografik olarak MAPSE’de anlamlı artış saptanmıştır (17.0 mm’den 19.0 mm’ye, $p < 0,001$) (382). Operasyon sonrası MAPSE’deki artışlar LV sistolik fonksiyondaki iyileşmeyi yansıtırsa da, operasyon öncesi normal MAPSE değerleri çalışmamızla tutarlı değildir. Yazarlar bu durumu, KVH olan hastaların çalışmadan hariç tutulmasıyla açıklasa da günümüzde artık obezitenin yol açtığı subklinik miyokardiyal hasar iyi bilinmektedir. Ayrıca çalışmamızda LVGLS ile MAPSE’de gözlemlediğimiz benzer anlamlı değişimler, sonuçlarımızın güvenilirliğini arttıran önemli bir husustur.

LV global longitudinal fonksiyonlara ilişkin sonuçlarımız bariyatrik cerrahinin KVH üzerindeki iyileştirici etkisini objektif bir şekilde göstermektedir. Obezite kardiyomyopatisi bağlamında LVEF azalmadan önce LVGLS ve MAPSE’deki azalmalar hastalığın subklinik fazına işaret etmektedir. Bariyatrik cerrahi ile LVGLS ve MAPSE’deki artış, subklinik dönemde obezite kardiyomyopatisinin geri döndürülebilir olduğunu ve tedavi anlamında bariyatrik cerrahinin radikal sonuçlarıyla önemli bir konumda olduğunu göstermektedir.

LVEF, subklinik miyokardiyal disfonksiyonu belirlemede hassas olmasa da günümüzde, sistolik fonksiyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemdir. Çalışmamızda, bariyatrik cerrahi sonrası LVEF’te anlamlı bir artış tespit ettik ($\%57,5 \pm 4,3$ ’ten $\%59,3 \pm 4,5$ ’e; $p=0.021$). MAPSE ve LVGLS’deki artıştan sonra LVEF’te gözlemlediğimiz anlamlı artış, bariyatrik cerrahinin KV fonksiyonlar üzerindeki iyileştirici etkisini daha da pekiştiriyor gibi görünmektedir. Benzer şekilde, Iancu ve arkadaşlarının LSG’nin obezite ile ilişkili kardiyak ve vasküler morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler üzerine etkilerini analiz ettikleri çalışmada, ameliyat sonrası LVEF’te anlamlı bir artış gözlenmiştir ($\%62,5 \pm 4,6$ ’dan $\%63,8 \pm 5,6$ ’ya; $p<0.05$) (383). Sonuçlarımızla uyumlu bir başka çalışmada Hughes ve arkadaşları, ekokardiyografik Simpson’s biplane metoduyla bariyatrik cerrahi sonrası LVEF’te $\%58$ ’den ($\%55-61$) $\%60$ ’a ($\%55-64$; $P < 0,001$) küçük fakat statik olarak anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (374). Çalışmanın ilgi çekici noktalarından biri, bazal LVEF’i düşük olan hastalarda, LVEF’de $\%15$ ’lik bir göreceli iyileşme ile bariyatrik cerrahiden önemli bir fayda elde edilmiş olmasıdır. Bu sonuçlar CHAMP-HF kayıt defterinden

elde edilen verilerle karşılaştırılabilir büyüklüktedir, çünkü bu kayıt defterinde azalmış LVEF'i olup KY nedeniyle optimal medikal tedavi alan hastalarda ancak ortalama %14'lük bir artış bildirilmiştir (384). Bu nedenle düşük bir bazal LVEF'e sahip olmanın aslında LVEF üzerinde yararlı etkiler sağlayabilecek bariyatrik cerrahinin önünde bir engel olarak görülmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. Sonuçlarımız, Sargsyan ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizle de tutarlıdır; 1955 hastayı içeren 43 çalışma incelenmiş, birleştirilmiş analizle LVEF'de ameliyattan sonra %1,636'lık bir artış (95% CI 0,706–2,566, $p<0,001$) ve $I^2=0,84,2$ 'lik çalışma içi heterojenlik olduğu gösterilmiştir (376). Öte yandan Ruano-Campos ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahi öncesi ve sonrası ekokardiyografik GLS ile miyokardiyal mekanikleri karşılaştırdıkları çalışmada, ameliyattan ortalama 9 ay sonra LVGLS'de anlamlı bir artış olurken, LVEF'te anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($57,2 \pm 1,9$ 'dan $55,1 \pm 1,1$ 'e; $p=0,255$) (385). Bu durum subklinik miyokardiyal hasarla açıklanabilmekle birlikte, çalışmalarında benzer sonuçları elde eden Bai ve arkadaşları, sorunu endeksleme methodologyyla çözmüş gibi görünmektedirler; operasyondan sonra 1. 3. ve 6. ayda LVEF'te anlamlı bir değişiklik görülmezken, LVEF'in VYA'ya endekslenmiş varyantında her üç kontrolde de anlamlı artışlar gözlenmiştir ($p<0,001$) (377).

LVESV, kalp kasının kasılma gücünü ve etkinliğini ölçmek için kritik bir parametredir. Çalışmamızda LSG'den ortalama 8,4 ay sonra yapılan ölçümlerde operasyon öncesine göre LVESV'de anlamlı azalma ($66,8 \pm 16,8$ ml'den $60,4 \pm 18,1$ ml'ye, $p=0,003$) tespit ederken, LVESVI'nde anlamlı bir artış ($29,7 \pm 6,5$ ml/m²'den $32,1 \pm 8,1$ ml/ m²'ye, $p=0,018$) tespit ettik. Yüksek LVESV değerleri genellikle sol ventrikülün etkin şekilde kasılamadığını ve kanı etkili bir şekilde pompalayamadığını gösterir. LVESV'de gözlemlediğimiz azalma, bariyatrik cerrahinin miyokardiyal kontraktilite üzerindeki olumlu etkisini yansıtmaktadır. Sonuçlarımızla uyumlu olarak, Sargsyan ve arkadaşları yaptığı metaanalizde, 1024 hastayı kapsayan on altı çalışma incelenmiş, LVESV'de ameliyattan sonra $I^2=93,3\%$ 'lük bir heterojenite skoruyla ortalama 7,29 ml'lik (95% CI 2,31–12,27; $p=0,004$) bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (376). Öte yandan, Jhaveri ve arkadaşlarının volümetrik kardiyak MRG kullanarak, bariyatrik cerrahi sonrası önemli kilo kaybı yaşayan kadınlarda kardiyak anatomi ve sistolik fonksiyondaki değişiklikleri inceledikleri çalışmada ise

operasyondan 3 ay sonra LVESV’de anlamlı bir değişim olmazken, 17.ayda anlamlı bir artış tespit edilmiştir (50 ± 18 ml’den 61 ± 19 ml’ye, $P < 0,004$) (386). Bu çelişkinin olası nedenleri, küçük örneklem büyüklüğü ($n=17$), çalışma kohortunun nispeten daha yaşlı (ortalama 44 yaş) ve sadece kadınlardan oluşması ile açıklanabilir. Daha önce van Schinkel ve arkadaşlarının insüline bağımlı T2DM’li obez hastalarda RYGB ameliyatından önce ve 16 hafta sonra miyokardiyal trigliserit içeriğini, perikardiyal yağı ve kardiyak fonksiyonu değerlendirdikleri çalışmada, operasyon sonrası kardiyak MRG ile LVESVI’de anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($35,3 \pm 8,8$ ml/ m²’den $37,6 \pm 11,2$ ’ye, $p=0,186$) (387). Yazarlar anlamlı fark oluşmamasını küçük örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresiyle açıklamışlardır. Ancak benzer şekilde, 2025 yılında, Asteria ve arkadaşlarının, bariatrik ve metabolik cerrahi ile sağlanan kilo kaybının epikardiyal yağ doku hacmine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, ameliyattan 12 ay sonra kardiyak MRG ile LVESVI’de anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir (($16,0$ ($14,2-18,0$) ml/m²’den $17,8$ ($14,7-20,8$) ml/m²’ye, $p=0,2078$)) (388). LVESVI ile ilgili sonuçlarımızın literatür verileriyle örtüşmemesindeki en önemli nedenin bariatrik cerrahinin VYA üzerindeki etkisine atfedilebilir.

Kalbin dolum basıncını yani preload’u temsil eden LVEDV, miyokardın kasılmadan önceki gerilimini belirleyerek kalbin pompalama gücünü doğrudan etkileyen bir faktördür. Çalışmamızda LVEDV’de cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark tespit etmedik ($154,6 \pm 35,7$ ml’den $146,6 \pm 30,5$ ml’ye, $P = 0,090$), buna karşın LVEDVI’de anlamlı bir artış gözlemledik ($68,8 \pm 13,8$ ml/m²’den $78,1 \pm 12,6$ ml/m²’ye, $P < 0,001$). LVEDVI’de gözlemlediğimiz artış, bariatrik cerrahinin miyokardiyal gerilim kapasitesindeki artışa etkisini ifade ediyor olabilir. Nitekim bulgularımızla uyumlu olarak, Jhaveri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LVEDV’de 17.ayda anlamlı bir değişim tespit edilmezken (152 ± 26 ml’den 163 ± 26 ml’ye, $p < 0,05$), Asteria ve arkadaşları bariatrik cerrahi sonrası LVEDVI’inde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir ((54.0 ($41.0-57.0$)ml/m²’den 60.2 ($54.5-68.5$) ml/m²’ye, $p=0,0009$)) (386, 388). Sonuçlarımız, Sargsyan ve arkadaşlarının yaptığı, 1111 hastayı kapsayan, on dokuz çalışmanın incelendiği, LVEDV’de ameliyattan sonra, ortalama $14,49$ ml’lik (95% CI $6,42-22,56$; $p < 0,001$) bir azalma olduğunu bildirdikleri ve çoğunlukla ekokardiyografik verilerden oluşan metaanaliz sonuçlarıyla örtüşmemektedir (376).

Her sistolde sol ventrikülden pompalanan kan hacmini ifade eden LVSV, kardiyak outputun ve ejeksiyon fraksiyonunun önemli bir belirleyicisidir. Çalışmamızda, LVSV’de anlamlı bir değişiklik saptamadık ($90,3 \pm 19,0$ ml’den $86,3 \pm 15,4$ ml’ye, $P = 0,141$), ancak LVSVI’de anlamlı bir artış gözlemledik ($40,1 \pm 7,0$ ml/m²’den $46,0 \pm 6,2$ ml/m²’ye, $P < 0,001$). Bulgularımızla uyumlu olarak kardiyak MRG bazlı çalışmalardan, Jhaveri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada operasyondan sonra LVSV’de 17.ayda anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir (103 ± 14 mL’den 102 ± 15 mL’ye) (386). Öte yandan, Asteria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise LVSVI’inde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir (($75,0$ ml/m²’den $78,1$ ml/m²’ye, $p=0,4212$)) (388). Ayrıca Sargsyan ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise 676 hastayı kapsayan sekiz çalışmada, ameliyattan sonra LVSV’de 2,95 ml’lik ($p < 0,001$) bir azalma olduğu bildirilmiştir (376). Kilo kaybıyla birlikte vücutta toplam volümün azalması beklenen bir bulgudur, bu adaptif değişikliğe rağmen LVSV ve LVSVI’inde operasyon öncesine göre değişim olmaması veya artış saptanması kardiyak fonksiyonlardaki iyileşmeyi yansıtır olabilir.

Çalışmamızda, LVCO düzeyinde anlamlı bir azalma kaydettik ($6,5 \pm 1,2$ ml/dk’dan $5,3 \pm 1,0$ ml/dk’ya, $P<0,001$), ancak LVCOI’de anlamlı bir fark bulamadık ($2,92 \pm 0,44$ ml/dk/m²’den $2,82 \pm 0,42$ ml/dk/m²’ye, $P=0,175$). LVSV’de bariyatrik cerrahi sonrası anlamlı bir değişim gözlenmezken nabız sayısında gözlenen azalma, LVCO düzeyindeki azalmayı açıklar niteliktedir. Sonuçlarımız literatür verileriyle uyumludur. Sargsyan ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde, 151 hastayı kapsayan üç çalışmada, ameliyattan sonra LVCO’da $0,625$ ml/dk azalma olduğu bildirilmiştir ($p = 0,089$) (376). Van Schinkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada operasyon sonrası kardiyak MRG ile LVCOI’de anlamlı bir değişim tespit edilememiştir (3276 ± 498 ml/dk/m²’den 3030 ± 388 ml/dk/m²’ye, $p=0,085$) (387).

Obezitede volüm artışı, ventriküler dilatasyon ve duvar gerilimindeki artışlar, LVH’ye yol açar. LVH’nin bir göstergesi olarak LVM, kardiyak mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (389). Çalışmamızda, LVM’de belirgin bir azalma elde ettik ($93,3 \pm 17,8$ gr’dan $78,9 \pm 13,0$ gr’a, $P<0,001$), fakat LVMI’de anlamlı bir fark bulamadık ($41,6 \pm 6,7$ gr/m²’den $42,4 \pm 7,3$ gr/m²’ye, $P=0,491$). Jhaveri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem LVM (120 ± 23 gr’dan 82 ± 11 gr’a, $P < 0,004$) hem de LVMI’de (55 ± 7 gr/m²’den 45 ± 6 gr/m²’ye, $P < 0,004$) operasyondan sonra

17.ayda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (386). LVM'deki gerileme, bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybının büyüklüğü ile doğrusal olarak ilişkili olduğu ve BKİ için normalleştirildiğinde, LVM'nin 17 ay içinde %32'lik bir kilo kaybına rağmen sabit kaldığı görülmüştür. Asteria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ameliyattan 12 ay sonra kardiyak MRG ile LVMI'de anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir ((59.0 (50.0-63.0) gr/m²'den 61.8 (54.7-70.6) gr/m²'ye, p= 0,2238)) (388). Çoğunlukla ekokardiyografik verilere dayanan, Sargsyan ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise 1142 hastayı içeren yirmi iki çalışmada, VYA'ya göre LVMI bildirilmiş olup, ameliyattan sonra %10,13'lük bir azalma olduğu tespit edilmiştir (p<0,001) (376). LVMI'de beklenen düzeyde bir azalma elde edemememiz, bariyatrik cerrahinin VYA üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Öte yandan, LV diyastolik çapında (LVEDÇ), sistolik çapında (LVESÇ) ve septum kalınlığında (LV Septum) belirgin azalmalar tespit ettik (LVEDSÇ: 49,2 ± 5,5 mm'den 46,5 ± 4,6 mm'ye, P = 0,001; LVESÇ: 32,9 ± 6,0 mm'den 30,5 ± 4,8 mm'ye, P<0,001; LV Septum 9,2 ± 2,4 mm'den 8,3 ± 2,1 mm'ye, P=0,008). LV çaplarında ve LVM'de elde ettiğimiz belirgin azalmalar, bariyatrik cerrahinin olumlu yeniden şekillenme ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki iyileştirici etkisini yansıtmaktadır.

Bulgularımız, literatürdeki kardiyak MRG bazlı çalışmalarla çoğunlukla uyum gösterirken, 2D ve M-mod ekokardiyografik bazlı çalışma sonuçlarıyla bazı uyumsuzluklar tespit edilmiştir. Bu farklılığın temel nedeninin, ekokardiyografinin geometrik modellemesi ile kardiyak MRG'nin volümetrik yaklaşımı olduğunu düşünüyoruz. Öte yandan mevcut literatürde VYA'ya göre indekslenmiş parametrelerde incelenen kohortlara göre farklı sonuçların elde edilmesindeki temel nedenin bariyatrik cerrahinin hem kilo kaybı hem de VYA üzerindeki etkisinin bir sonucu olabilir. Ayrıca bariyatrik cerrahi ile kilo kaybı sonrası vücut volüm dengesinin sağlanma zamanlamasına ilişkin net bir veri yoktur. Zaman geçtikçe tekrar kilo alımı görülebilmektedir ve bu nedenle dinamik bir süreç söz konusudur ve bu da literatürdeki farklılıklara neden olabilecek önemli bir husustur. Bunların dışında kullanılan bariyatrik cerrahi tekniği, takip süresi, kohortların büyüklüğü farklılıkların oluşmasına etki etmesi muhtemel diğer önemli unsurlardır.

Sonuç olarak, bariyatrik cerrahi öncesi ve sonrası kardiyak MRG ile LV fonksiyonlarını ayrıntılı olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada elde ettiğimiz

bulgular, bariyatrik cerrahinin obezite kardiyomiyopatisi ve KV sistem üzerindeki etkilerinin kapsamlı bir analizini sunmaktadır. Bariyatrik cerrahi ile obezite kardiyomiyopatisinin geri dönüşümlü olduğuna dair objektif veriler ortaya koyan çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, geleneksel metotlarla kilo veremeyen obez hastalarda bariyatrik cerrahinin kullanım sıklığının arttırılması gerektiği önerisinde bulunuyoruz.

5.4. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI FRAMİNGHAM RİSK SKORUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

FRS, 1998 yılında Framingham Heart Study tarafından geliştirilen ve bireylerde yaş, cinsiyet, HDL ve TK, SKB, antihipertansif tedavi, sigara ve diyabet gibi çok değişkenli risk parametrelerini değerlendirerek 10 yıl içinde KAH, inme, periferik arter hastalığı veya KY gibi KVH'nin gelişme riskini tahmin eden bir skorlama sistemidir. Obezite bu modele bağımsız bir risk faktörü olarak dahil edilmemiştir çünkü modeldeki diğer değişkenler dahil edildikten sonra 10 yıllık KVH riski üzerinde minimum kalıntı etkisi olmuştur. Ağırlık kaybından bağımsız olması sayesinde FRS, bariyatrik cerrahinin 10 yıllık KVH riski üzerindeki değişimi tahmin etmek için ideal bir modeldir, çünkü dikkati kilo kaybının daha görünür sonucundan bariyatrik cerrahinin nihai amacına, yani morbidite ve mortalite riskinin azaltılmasına odaklar.

Çalışmamızda, KVH riskini değerlendiren FRS'de, LSG sonrası belirgin bir azalma gözlemledik ($5,1 \pm 6,0$ 'den $3,7 \pm 5,9$ 'a, $P<0,001$). Bu da $1,4$ 'lük mutlak risk azalması veya 27 'lik rölatif risk azalmasına tekabül etmektedir. Risk azalmasına etki edecek düzeydeki azalmalar HDL ($n=17$), SKB($n=15$) ve TK'de ($n=5$) tespit edildi.

Mevcut literatür incelendiğinde, bariyatrik cerrahi sonrası FRS'de dramatik bir azalma olduğu görülmektedir. Bulgularımızla tutarlı olarak daha önce, Kligman ve arkadaşları, RYGB öncesi ve sonrası 12.ayda FRS'yi kullanarak genel 10 yıllık KVH riskinin $6,7 \pm 5,5$ 'ten $3,2 \pm 3,1$ 'e düşerek $3,3$ 'lük mutlak risk azalması veya 52 'lik bağıl risk azalması elde etmişlerdir ($P<0,0001$) (390). Batsis ve arkadaşları da bariyatrik cerrahi geçiren hastalarda KVH riskini değerlendirdikleri çalışmada 1 yıllık takipte FRS'nin 7 'den $3,5$ 'e gerilediğini göstermişlerdir ($p<0,001$) (391). Benzer şekilde Heneghan ve arkadaşlarının, bariyatrik cerrahinin KVH risk faktörleri üzerinde

etkisini inceledikleri bir metaanalizde ise bariyatrik cerrahi öncesi %6,3 olan FRS'nin ortalama 34 aylık takipte %3,8'e kadar önemli ölçüde azaldığı ve 10 yıllık KVH riski için %40'lık göreceli bir risk azalmasını temsil ettiğini ortaya koymuşlardır (392).

Öngörülenin aksine, KV riski azaltmada malabsorbtif ve restriktif etkili prosedürler, sadece restriktif etkili prosedürlerden üstün değildir. Nitekim daha önce Benaiges ve arkadaşlarının LRYGB ve LSG'nin KV risk üzerindeki etkilerini karşılaştırdıkları 12 aylık prospektif çalışmada, LSG'nin 1 yıllık takipte KV riski azaltmada LRYGB kadar etkili olduğu görülmüştür (337). Benzer şekilde, Blanco ve arkadaşlarının LSG ve LRYGB'nin KV risk azalmasına olan etkiyi karşılaştırdıkları çalışmada da, 12 aylık takipte KV riski iyileştirmede her iki prosedürün de eşit derecede etkili olduğunu göstermişlerdir (338).

Çalışmamızda önemli ve anlamlı ancak literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bir risk azalması tespit etmemizin olası sebepleri; kohortumuzun bariyatrik cerrahi öncesi KV riskinin önceki çalışmalara göre daha düşük olması ve düşük risk grubunda KV riskin temel belirleyicilerinin yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemeyen risk faktörleri olması, 2 hastamızın bariyatrik cerrahi sonrası takip süresinde yaş nedeniyle daha yüksek risk grubuna girmesi, risk faktörlerindeki hafif düzeyde iyileşmelerin risk kategorilerini değiştirmemesi, takip süresinin daha kısa ve örneklem büyüklüğümüzün nispeten daha küçük olmasıyla açıklanabilir.

Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak bulgularımız, LSG'nin özellikle lipid profili ve SKB üzerindeki olumlu etkileri sayesinde KVH riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.

5.5. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN QOL SF-36 ANKETİ İLE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yaşam kalitesi, bireyin fiziksel sağlığı, duygusal durumu, sosyal ilişkileri, çevresel koşulları ve genel olarak yaşamının her alanındaki memnuniyeti ile ilgili bir kavramdır. Kişinin yaşam kalitesini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan çeşitli ölçeklerden biri QoL SF-36'dır. QoL SF-36, orijinal olarak 22.000'den fazla hastayı kapsayan bir tıbbi sonuç çalışmasının parçası olarak bildirilen, sağlıkla ilgili doğrulanmış 149 sorunun kısaltılmış bir versiyonudur (393). 35'i sekiz ayrı bölüme sıkıştırılmış ve 1'i de kişinin sağlıktaki değişikliklere ilişkin algısını değerlendiren 36

sorudan oluşur ve kapsamı şu şekildedir: fiziksel işlevsellik, fiziksel rol kısıtlılığı, emosyonel rol kısıtlılığı, canlılık/enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal işlevsellik, bedensel ağrı, genel sağlık algısı ve sağlık değişimi. QoL SF-36'nın sekiz ölçeği, fiziksel ve zihinsel olmak üzere iki ana boyuta sıkıştırılmıştır. Fiziksel işlevsellik, fiziksel rol kısıtlılığı ve bedensel ağrı ölçekleri fiziksel boyut kapsamında değerlendirilirken; sosyal işlevsellik, emosyonel rol kısıtlılığı ve emosyonel iyilik hali, zihinsel boyut kapsamındadır. Genel sağlık ve enerji/yorgunluk ölçekleri ise her iki boyutun unsuru olarak değerlendirilebilmektedir (394, 395).

Çalışmamızda hastalara LSG öncesi ve ortalama 8,4 ay sonra QoL SF-36 anketi uygulandı. 50 puanın ortalama bir norm olarak kabul edildiği varsayıldığında, LSG öncesi hastalarda fiziksel rol kısıtlılığı, emosyonel rol kısıtlılığı, enerji/yorgunluk, sosyal İşlevsellik ve genel sağlık algısı açısından yaşam kalitesinde önemli bir azalma söz konusuydu. LSG'den sonra tekrarlanan QoL SF-36 anketinde fiziksel fonksiyon ($58,6 \pm 19,3$ 'ten $86,1 \pm 6,8$ 'e, $p<0,001$), fiziksel rol kısıtlılığı ($44,5 \pm 42,5$ 'ten $90,6 \pm 15,2$ 'e, $p<0,001$), emosyonel rol kısıtlılığı ($42,7 \pm 42,5$ 'ten $88,6 \pm 18,2$ 'ye, $p<0,001$), enerji/yorgunluk ($43,8 \pm 23,6$ 'ten $74,7 \pm 9,0$ 'e, $p<0,001$), emosyonel iyilik hali ($54,8 \pm 22,8$ 'ten $76,8 \pm 9,7$ 'e, $p<0,001$), sosyal işlevsellik ($46,1 \pm 27,4$ 'ten $91,4 \pm 11,2$ 'e, $p<0,001$), bedensel ağrı ($52,9 \pm 30,4$ 'ten $90,4 \pm 8,7$ 'e, $p<0,001$), genel sağlık algısı ($40,3 \pm 18,4$ 'ten $80,0 \pm 10,0$ 'e, $p<0,001$) ve sağlık değişiminde ($35,9 \pm 21,0$ 'ten $92,5 \pm 18,0$ 'e, $p<0,001$) anlamlı iyileşmeler gözlemlendi.

Bulgularımızla uyumlu olarak, Major ve arkadaşlarının, morbid obezitesi olan hastalarda bariyatrik cerrahinin obeziteyle ilişkili hastalıklar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, bariyatrik cerrahiden 12 ay sonra QoL SF-36'nın tüm parametrelerinde olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (396). Örneklem grubu LSG ile tedavi edilen 34 hasta ve LRYGB ile tedavi edilen 31 kişiden oluşuyordu. LSG ve LRYGB prosedürleri uygulanan hastalarda benzer sonuçlara ulaşıldı ($p=0,06$). LSG grubunda çalışılan parametrelerin başlangıç değerleri önemli ölçüde daha düşük olmasına rağmen, her iki gruptaki yaşam kalitesi tedavinin bitiminden sonra benzer bir düzeye ulaştı. Bu sonuç, LSG uygulanan hasta grubunda iyileşmenin daha belirgin ve daha hızlı olduğu anlamına geliyor.

Benzer şekilde Zwaan ve arkadaşları tarafından da RYGB'nin morbid obez hastalarda, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesine etkisi, kesitsel bir çalışmada araştırıldı (397). RYGB'den ortalama 13,8 yıl sonra SF-36 anketi, 78 hastadan oluşan bir postoperatif grup, 110 hastadan oluşan bir preoperatif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Zihinsel sağlık hariç tüm alt ölçekler için postoperatif grup lehine anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları, bariyatrik cerrahi sonrası uzun vadede fiziksel boyut kapsamında kazanılan olumlu özelliklerin sürdüğünü ancak zihinsel boyut kapsamındaki parametrelerde kazanımların kaybolabileceğini göstermektedir. Yazarlar, SF-36'nın zihinsel alanını olumsuz yönde etkileyen temel unsurun, ameliyattan sonra uzun vadede aşırı yeme bozukluğunun tekrarlaması olduğu yönünde fikir belirtmişlerdir. Öte yandan SF-36'yı kullanan tüm çalışmalar karşılaştırıldığında, hepsinde zihinsel bileşenlere kıyasla fiziksel bileşenlerde daha yüksek bir artış olduğu görülmektedir (398).

Raaijmakers ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahinin yaşam kalitesi üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerine ilişkin mevcut prospektif kanıtlara dayanarak içgörü sağlama ve toplum normlarıyla karşılaştırma amacıyla yaptıkları bir metaanalizde, incelenen tüm çalışmalarda bariyatrik cerrahiden sonra yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir (398). Uzun takip süresine sahip çalışmaların çoğunda yaşam kalitesindeki maksimum artışa bir yıl sonra ulaşıldığını ve sonrasında bir plato fazının başladığı görülmektedir. Çalışmamızda maksimum artış için gerekli 1 yıllık süreye ulaşmamamıza rağmen elde ettiğimiz sonuçlar birçok çalışmanın 1 yıllık süreçte gösterdiği yaşam kalitesindeki artıştan daha fazlasını gösteriyor. Nitekim Freys ve arkadaşları da yaşam kalitesindeki önemli artışın, ameliyattan 3 ay sonra meydana geldiğini belirtiyorlar (399). Bu süre, bariyatrik cerrahi sonrası en fazla ve en hızlı kilo kaybının olduğu döneme karşılık gelmektedir. Bariyatrik cerrahinin etkili kilo kaybıyla sağladığı fiziksel yaşam kalitesindeki artışın yanı sıra; SKB, HbA1c, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stresi azaltması gibi olumlu metabolik özellikler de yaşam kalitesinin artışına katkı sunması muhtemel önemli faktörlerdir.

Sonuç olarak bulgularımız, LSG'nin QoL SF-36'nın tüm parametrelerinde önemli değişimler sağlayıp yaşam kalitesini belirgin ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir.

5.6. LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM GALEKTİN-3 DÜZEYİNE ETKİSİ

GAL-3, miyokardiyal fibrozis gelişiminde, aterosklerotik süreçte ve daha genel olarak inflamasyona dayalı KVVH'de aktif rol alan bir β -galaktoz bağlayıcı lektinler olan galektin ailesinin bir üyesidir (163). GAL-3'ün artmış ekspresyonu ateroskleroz, akut iskemik inme, AMI, KY, HT, kardiyomiyopatiler ve AF gibi KVVH'de gösterilmiştir (169). Ayrıca KV mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (400, 401).

Hem KVVH'de hem de obezitede serum GAL-3 düzeylerinin arttığı bilinmektedir (169, 178). Dolayısıyla GAL-3'ün bariyatrik cerrahi sonrası subklinik miyokardiyal hasar ile ilişkisi temel araştırma hedeflerimizden biriydi.

Çalışmamızda, LSG'den ortalama 8,4 ay sonra yapılan kontrollerde, hasta grubunda operasyon öncesine göre serum GAL-3 seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit ettik ($5,23 \pm 1,96$ ng/ml'den $2,37 \pm 1,72$ ng/ml'ye, $P < 0,001$). Daha önceki çalışmalar GAL-3'ün, adiposit farklılaşması için önemli bir transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ düzenlemesi yoluyla adipogenezde doğrudan bir rol oynadığını göstermiştir (176). Rekombinant GAL-3'ün, insan preadipositlerinin in vitro proliferasyonunu stimüle ettiği ve dolayısıyla GAL-3'ün obezite sırasında adipoz dokunun genişlemesinde potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmektedir (177). Bu perspektifle aşırı kilolu veya obez bireylerde serum GAL-3 seviyelerinin normal kilolu bireylerle kıyaslandığında BKİ ile pozitif korelasyon göstererek daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (178). Dolayısıyla bariyatrik cerrahi ile kilo kaybı sonrası serum GAL-3 düzeyinin azalması beklediğimiz bir sonuçtu. Daha önce Cabre ve arkadaşlarının, LSG uygulanan obez hastalarda oksidatif stres ve inflamasyonun hepatik endekslerinin modülasyonunu araştırdıkları çalışmada da ameliyattan 12 ay sonra dolaşımdaki GAL-3 düzeylerinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi, anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0,05$) (402). Ancak elde ettiğimiz bulgular, Merve ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan, bariyatrik cerrahinin GAL-3 seviyesi ile metabolik inflamatuvar süreç üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri ve operasyon sonrası 3. ve 6. aylardaki GAL-3 düzeylerinde anlamlı azalmanın saptanmadığı çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmemektedir (3.ay $p=0,957$, 6.ay $p= 0,326$) (403). Yazarlar tarafından bu uyumsuzluğun altındaki potansiyel nedenler; GAL-3'ün

metabolizmadaki hücrel lokalizasyona göre farklı özellikleri ve etkileri, GAL-3'te anlamlı bir azalma gözlemlemek için yeterince uzun olmayabilecek ameliyat sonrası takip süresi, obeziteyle ilişkili veya ilişkisiz komorbid hastalıklardan kaynaklanan istenmeyen değişiklikler, ilaçlar, bitkisel ürünler veya takviyelerin neden olabileceği olası etkileşimler olarak açıklanmıştır.

İnflamasyon ve fibrozis biyobelirteci olarak GAL-3, ventriküler remodelling üzerindeki etkisi nedeniyle KY'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (404). Normalde kalpte GAL-3 ekspresyonu düşüktür, ancak KY'de sentezi ve salgılanması artar (171). Kardiyak makrofajlar tarafından salgılanan GAL-3, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini teşvik edip olumsuz kardiyak yeniden şekillenmeye ve fibrozise yol açarken, makrofaj aktivasyonu ve monosit kemoatraksiyonu yoluyla da inflamasyonu artırır (405, 406). Sharma ve arkadaşları deneysel olarak da daha önce intraperikardiyal GAL-3 infüzyonunun kalpte makrofaj infiltrasyonuna neden olduğunu ve hem kardiyak yapısal değişikliklere hem de işlev bozukluğuna yol açtığını göstermişlerdir (405).

Sonuç olarak yüksek GAL-3 düzeyleri, kardiyak disfonksiyonla ilişkilidir. Obezitenin de KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obeziteyle beraber miyokardiyal hasarın olası birlikteliği göz önünde bulundurulduğunda serum GAL-3 düzeylerinin yüksekliği kaçınılmazdır. Nitekim yakın zamanda yayınlanan ARIC çalışması, obezitenin kardiyak inflamasyon ve fibrozisin bir biyobelirteci olan GAL-3 ile ilişkisini ve KY riskini değerlendirmiştir (407). Çalışmanın sonuçlarına göre obezite ve GAL-3'ün her biri KY riskiyle bağımsız olarak ilişkiliydi ve obezite ile yüksek GAL-3 kombinasyonu, agresif önleyici stratejilerden fayda görebilecek, gelecekte KY riskinin 4 kat daha yüksek olabileceği bir alt grubu belirlemiştir.

ARIC çalışması, obez hastalarda ortalama 20,5 yıllık takipte GAL-3 düzeyiyle ilişkili olarak yeni KY vakası, KY nedeniyle hastaneye yatış ve KY nedeniyle ölüm gibi aşikâr KY olaylarını incelemiştir. KY belirteci olarak NT-proBNP ve ekokardiyografik parametreler kullanılmıştır. KY alt tipleri belirlenememiş, demonstratif KY vakalarının dışındaki daha hafif tabloların gözden kaçırılmış olabileceği veya KY olaylarının hafife alınmış olabileceği açıkça belirtilmiştir. Bu sorunu gidermek ve aynı zamanda subklinik miyokardiyal hasarı da tespit etmek için

çalışmamızda kardiyak MRG ile LVGLS'yi değerlendirdik. Hasta grubumuzda kardiyak MRG bazlı LVGLS ile gözlemlediğimiz miyokardiyal perfomanstaki iyileşmenin ardından GAL-3 düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmesi, obez hastalarda kilo kaybı sonrası GAL-3 düzeylerinin miyokardiyal performansın önemli bir biyobelirteci olabileceğini göstermektedir. Ayrıca GAL-3 düzeyinde gözlemlediğimiz değişim, LSG'nin KV fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerini de göstermektedir.

5.7. LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM APELİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Özellikle atriyumlar olmak üzere kalp ve yağ dokusundan eksprese edilen ve günümüzde bir adipokin olarak kabul edilen Apelin, KV homeostazı düzenleyen önemli bir hormondur (183, 184). Apelin'in, vazodilatasyon yoluyla kan basıncının düşmesine, KV sistemde ortalama dolum basınçlarında azalmaya yol açarak ön ve ard yükün azalmasına, güçlü bir inotropik ajan olarak kalp kontraktilesini uyarak koroner kan akışının artmasına neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15, 186, 187). Anjiotensin-II'nin merkezi bir rol oynadığı RAAS'ın karşıt düzenleyicisi olarak da görev yapan Apelin, daha önce KY için bir biyobelirteç olarak da incelenmiştir (15, 187).

Önceki çalışmalar, kronik KY olan hastalarda dolaşımdaki Apelin seviyelerinin azaldığını, hiperinsülinemi ile ilişkili obezitede ise adipositlerde Apelin ekspresyonunun ve ayrıca plazma konsantrasyonlarının arttığını bildirmektedir (184, 188). Çalışmamızdaki temel araştırma hedeflerimizden biri de bariyatrik cerrahi sonrası serum Apelin düzeyindeki değişiklikler ve bunun KV fonksiyonlar üzerindeki etkisiydi.

Çalışmamızda, obez hastalarda LSG'den ortalama 8,4 ay sonra, operasyon öncesine göre plazma Apelin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir ($50,74 \pm 7,47$ ng/ml'den $49,56 \pm 8,70$ ng/ml'ye, $P = 0,437$). Bariyatrik cerrahiyi takiben plazma Apelin düzeylerindeki değişimler tartışmalıdır. Yakın zamanda Pınar ve arkadaşları şiddetli obezitesi olan hastalarda LSG öncesi ve sonrası serum Resistin, Apelin ve Visfatin düzeylerindeki değişiklikleri ve kilo kaybı ile bu adipokinler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (408). Bu çalışmada ameliyat öncesi ve sonrası

yapılan kontrollerde, serum Apelin konsantrasyonlarında ameliyat sonrası 3. ayda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p= 0,030$). Benzer şekilde Khajeh ve arkadaşlarının, morbid obez bireylerde bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının, plazma Apelin ve Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) konsantrasyonları üzerindeki kısa dönem etkisini araştırdıkları çalışmada da Laparoskopik gastrik plikasyondan (LGCP) 6 hafta sonra serum Apelin değerleri 284 ± 339 pg/ml'den 133 ± 251 pg/ml'ye düşerek anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p = 0.032$) (409).

Çalışmamızda anlamlı bir azalma tespit etmememizin en önemli olası sebeplerinden biri, takip süresinin bu iki çalışmadan daha uzun olması olarak açıklanabilir. Nitekim Sarah-Maude ve arkadaşları, BPD-DS'nin plazma Apelin ve Visfatin düzeyleri üzerindeki akut ve kronik etkilerini araştırmak için operasyondan önce ve operasyondan sonra 1. ve 5. günlerde ile 6. ve 12. aylarda plazma düzeylerini ölçmüşlerdir (410). Plazma Apelin düzeylerinin ameliyattan sonra 5. günde azaldığı (bazal başlangıç değeri $0,55 \pm 0,33$ ng/mL'ye karşı operasyon sonrası $0,50 \pm 0,28$ ng/mL; $p = 0,040$) ancak 6. ve 12. aylarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, başlangıç düzeyine kıyasla herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Dahası Matthias ve arkadaşları bariyatrik cerrahiden 2 yıl sonra serum Apelin konsantrasyonunun $482,6 \pm 66,6$ pg/ml'den $2458,3 \pm 499,8$ pg/ml'ye anlamlı şekilde arttığını tespit etmişlerdir ($p<0,0001$) (411). Üstelik serum Apelin konsantrasyonlarının BKİ ile negatif korelasyona sahip olduğu gözlenmiştir ($r = -0,28$, $p<0,01$). Sonuç olarak mevcut literatürü incelediğimizde bariyatrik cerrahi sonrası akut dönemde serum Apelin düzeylerinde azalma beklenirken süreç ilerledikçe Apelin seviyelerinin artarak operasyon öncesi serum seviyelerine gelmesi ve uzun dönemde de artması muhtemeldir. Bu perspektifle, çalışmamızda serum Apelin düzeyine ilişkin gözlemlediğimiz değişim, literatür verileriyle örtüşmektedir.

Elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, bariyatrik cerrahi sonrası erken dönemde Apelin seviyelerinde görülen azalmanın, zamanla önce denge düzeyine ulaşip sonra da artış sürecine girmesi, Apelin'in bariyatrik cerrahi geçiren kişilerde KV fonksiyonlardaki iyileşmeyi öngören bir biyobelirteç olabileceğini gösteriyor. İlgi çekici bir husus olarak, bariyatrik cerrahi sonrası serum Apelin düzeylerinin artış trendine girdiği eşik süre, aynı zamanda bariyatrik cerrahi sonrası KVH'deki anlamlı iyileşmenin başladığı süreyi ifade ediyor

olabilir. Bu nedenle kardiyoprotektif bir ajan olarak Apelin'in bariyatrik cerrahi sonrası serum düzeylerindeki zamansal dalgalanmayı ve KVH ile ilişkisini araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

5.8. LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN-4 DÜZEYİNE ETKİSİ

Adipositlerdeki hormon duyarlı lipazı aktive ederek lipolizi düzenlediği öne sürülen ve metabolik ve inflamatuvar yollara etki eden FABP4'ün dolaşımda artan düzeylerinin obezite, insülin direnci, diyabet, kanser, hipertansiyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (203, 205-207). Daha önce LVH, sistolik ve diyastolik KY ile de ilişkilendirilen FABP4'ün plazma düzeylerinin LSG yapılan hastalarda obezite ve KV disfonksiyon üzerindeki etkilerini de incelediğimiz bu araştırmada, bu biyobelirtecini klinik önemini ve olası prognostik değerini ortaya koymayı amaçladık (13, 212, 213).

Çalışmamızda plazma FABP4 seviyeleri açısından cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark tespit edemedik ($4,36 \pm 1,98$ ng/ml'den $4,31 \pm 2,77$ ng/ml'ye, $P = 0,935$). Bulgularımız Justyna K. ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahinin dolaşımdaki ekstraselüler veziküller üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (412). Bu çalışmaya göre bariyatrik cerrahi öncesine göre serbest plazma FABP4 seviyeleri operasyon sonrası 1.ayda anlamlı olmayan bir artış gösterirken, 6.aydaki takiplerde anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir. Serbest plazma FABP4 düzeyinde akut dönemdeki geçici postoperatif artış, toplam yağ kütlesi ve yağ hücresi boyutunda azalma ve lipolizde artış dahil olmak üzere operasyon sonrası yağ dokusunda meydana gelen dinamik değişiklikleri yansıttığı belirtilmektedir. Gerçekten de bariyatrik cerrahi sonrası ilk 3 ayda yağ kütlesinin kaybı ve vücut yağ yüzdesinin azalması en hızlı iken, süreç ilerledikçe hız azalmaya başlar ve yağ parametreleri daha kararlı hale gelir (413). Bu doğrultuda, geçici postoperatif artış sonrası serbest plazma FABP4 düzeylerinin zamanla azalmaya başlaması şaşırtıcı değildir. Dahası, Stejskal ve arkadaşları, FABP-4 düzeylerinin artış ve azalış periyotlarından bazal seviyelere doğru normalleşme örüntüsünün kalıcı kilo kaybıyla ilişkili olduğunu ve serum FABP4'ün kilo kaybının prognostik bir belirteci olabileceğini belirtmişlerdir (414).

Cyrus ve arkadaşları şiddetli T2DM’li obez hastalarda RYGB, yoğun YTD ve tıbbi tedavinin FABP4 ve metabolik parametreler üzerindeki etkilerini ve FABP4 salgılanmasına abdominal subkutan yağ ve viseral yağın göreceli katkısını değerlendirdikleri çalışmada, RYGB’den sonra 1. yılda FABP4 düzeyinin ortalama %50 oranında azaldığını tespit etmişlerdir (415). Çalışmamızın bulgularıyla ortaya çıkan uyumsuzluğun, birkaç önemli nedenden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Birincisi, çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası daha kısa bir takip süresinin olması uyumsuzluğu oluşturan önemli bir faktör olabilir. Nitekim biyolojik işlevi de göz önüne alındığında, hızlı kilo kaybıyla lipoliz ve yağ asidi taşınmasındaki artış nedeniyle FABP4 konsantrasyonlarının artması beklenirken, kilodaki uzun vadeli azalmalarda FABP4 konsantrasyonlarının azalması olağandır (416). Gerçekten de daha önceki başka çalışmalarda RYGB sonrası, çalışmamızdaki takip süresine kıyasla daha uzun sürede, FABP-4 seviyelerinde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (417, 418). Bariyatrik cerrahi sonrası yağ doku miktarı ve aktivitesindeki değişiklikler düşünüldüğünde, daha uzun takip süresinde FABP4 konsantrasyonlarında daha fazla azalma tespit etmemiz muhtemel bir sonuç olurdu. İkincisi, çalışmanın kohortu ortalama HbA1c’nin %9,5 olduğu T2DM’li hastaları içeriyordu ve başlangıç FABP4 düzeyi 38 ng/ml idi. Hem obezitenin hem de DM’in FABP4 konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir (205). Bizim çalışmamızda hastalarımızdan sadece 3’ünde (%9,4) DM vardı, LSG öncesi ortalama HbA1c %6,1±1,5 ve ortalama FABP4 düzeyi ise 4,36 ± 1,98 ng/ml idi. DM ve obezite etkileşimi sonucu başlangıç FABP4 yüksek seviyelerinin belirgin bir şekilde azalması aynı zamanda bariyatrik cerrahinin DM üzerindeki olumlu etkisinin bir sonucu olabilir. Üçüncüsü, bariyatrik cerrahi yöntem olarak RYGB’nin tercih edilmesi FABP4 düzeyindeki azalma üzerinde belirleyici bir faktör olabilir. Açık bariyatrik cerrahi, laparoskopik yaklaşıma kıyasla daha fazla yağ dokusu hasarına neden olur. Ayrıca RYGB’nin, LSG’nin restriktif etkilerine ilave olarak malabsorbtif etkilere de sahip olması, FABP4 düzeyindeki anlamlı azalmanın olası bir nedeni olarak değerlendirilebilir.

Günümüzde, FABP4’ün miyokardiyal fonksiyon üzerindeki etkileri hala bir tartışma konusudur ve olumsuz etkileri olduğuna dair kanıtlar daha yaygındır. Önceki çalışmalar, FABP4 seviyelerinin KY hastalarında, KY olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve KY şiddeti ve insidansı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (13,

419). Yakın zamanda FABP4, diyabet/lipid kaynaklı kardiyomiyopatide rol oynayan bir biyobelirteç olarak da tanımlanmıştır (420). Dolaşımdaki FABP4'ün yükselmesi genel popülasyonda LV diyastolik disfonksiyonuyla da bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (421). Ayrıca yükselmiş serum FABP4 düzeylerinin AMI geçiren hastalarda, miyokard hasarı ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir (422).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular zamansal olarak literatürle tutarlı olsa da serum FABP4 düzeylerinde KV fonksiyonlardaki iyileşmeyi yansıtmaması muhtemel bir azalma tespit edemedik. Bu sonucun arka planındaki en önemli hususu, Ricardo ve arkadaşlarının T2DM'li ve T2DM'siz kronik KV hastalarında FABP4'ün prognostik değerini araştırdıkları çalışmanın sonuçlarıyla açıklıyoruz; FABP4'ün Tip 2 DM'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ve KV mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu ancak T2DM'si olmayan hastalarda benzer ilişkinin tespit edilememesi, FABP4'ün olumsuz KV etkilerinin DM varlığında daha güçlü bir şekilde ortaya çıktığını göstermektedir (423).

5.9. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ’NİN SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Adiponektin, esas olarak yağ dokusundan olmak üzere kardiyomiyositler, endotel ve iskelet hücreleri tarafından salgılanan, proteinden translasyon sonrası farklı multimerlere dönüştürülerek dolaşıma salgılanan bir adipokindir. Önceki çalışmalar, Adiponektin’in, enerji homeostazını koruduğu, anjiyogenezi hızlandırdığı, anti-inflamatuar, antiapoptotik, antihipertrofik ve antifibrotik etkilerle KV sistemde koruyucu rol üstlendiğini göstermişlerdir (424, 425). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, azalan plazma adiponektin seviyelerinin, KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (232, 233). Bunun yanı sıra obezitede de plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir (236). Bu bağlamda düşük adiponektin seviyelerinin iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı dahil olmak üzere obeziteye bağlı KVH’nin artan prevalansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (11).

Temel araştırma hedeflerimizden biri olarak Adiponektin’in obezite ile ilişkili kardiyak hasarı incelediğimiz çalışmamızda, Adiponektin seviyelerinde cerrahi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir değişim tespit edemedik ($3,97 \pm 0,65$ ng/ml’den $3,79 \pm 1,12$ ng/ml’ye, $P = 0,401$). Obez kişilerde, bariatrik cerrahiden sonra serum

Adiponektin seviyelerinde bir artış beklenmektedir. Nitekim Salman ve arkadaşlarının, LSG'nin karaciğer histopatolojisi ve adiponektin, leptin, resistin ve pre-B hücre artırıcı faktör/nampt/visfatin kan seviyeleri üzerindeki etkisini prospektif olarak inceledikleri araştırmada, 18 aylık takipte, serum adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür ($7,45 \pm 0,44$ 'ten $8,53 \pm 0,59$ $\mu\text{g/ml}$ 'ye, $P < 0,001$) (426). Benzer şekilde Sebunova ve arkadaşlarının, bariatrik cerrahinin adipokin seviyeleri ve metabolik profil ile metabolik sendrom ve T2DM üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmada da serum Adiponektin'in operasyondan önce $5,1 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ olan düzeyi operasyon sonrası 1.yılda $10,6 \pm 4,3$ $\mu\text{g/ml}$ 'ye çıkararak yaklaşık 2 kat artmıştır ($p = 0,03$) (427). Yakın zamanda Huang ve arkadaşlarının, bariyatrik cerrahi yapılan hastalarda adipokinler ve gastrointestinal hormon düzeylerindeki değişimi konu aldıkları bir metaanalizde, bariatrik cerrahi Adiponektin düzeyinde anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiştir (428). Alt grup analizi, tek anastamozlu gastrik bypass (OAGB), RYGB ve BPD gibi restriktif ve malabsorbtif etkili prosedürlerin, sadece restriktif gastrik bypass (GB) gibi prosedürlere kıyasla Adiponektin'de daha önemli bir artış sağladıklarını göstermiştir. Meta-regresyon analizi; yayın yılı, çalışma tasarımı, hasta sayısı, ameliyat öncesi yaş, ameliyat öncesi BKİ ve kalite değerlendirme puanının, Adiponektin düzeylerindeki değişimle anlamlı bir ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Çalışmamızın sonuçları mevcut literatür verileriyle büyük ölçüde örtüşmemektedir. Bu uyumsuzluğun muhtemel nedenlerinden biri örneklem büyüklüğü olsa da uyumsuzluğu açıklayabilecek başka olası nedenlerin olduğunu da düşünüyoruz. Daha önceki bazı çalışmalarda da dikkat çekildiği gibi restriktif ve malabsorbtif etkili prosedürlerin, sadece restriktif prosedürlere kıyasla serum Adiponektin düzeyinde daha belirgin artışa yol açması, çalışmamızda LSG ile Adiponektin düzeyinde anlamlı düzeyde artış elde edememizin bir bileşeni olabilir. Bir diğer önemli husus, dolaşımdaki Adiponektin oligomerlerinin düşük moleküler ağırlık (LMW), orta moleküler ağırlık (MMW) ve yüksek moleküler ağırlık (HMW) olmak üzere 3 farklı formda bulunması ve kilo kaybıyla indüklenen dolaşımdaki Adiponektin artışının homojen olmamasıdır. Kilo kaybıyla birlikte daha aktif form olan HMW'nin arttığı ancak LMW ve MMW formlarının azaldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (429). Bu doğrultuda Adiponektin oligomerlerinin ölçümü

şüphesiz daha doğru sonuçlar elde etmemize olanak tanıyacaktı. Başka bir dikkat çekici nokta ise Adiponektin'in sirkadiyen değişim profilidir. Adiponektin konsantrasyonların 24 saat boyunca yaklaşık %20 oranında dalgalandığı, gece boyunca oranlarda hafif bir düşüş olduğu ve sabahın erken saatlerinde minimum seviyeye ulaştığı ve bu değişimin özellikle kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmektedir (430, 431). Çalışmamızda kadın oranının yüksek olması ve Adiponektin'in olası sirkadiyen değişimi, bariyatrik cerrahi sonrası beklenen artışı elde edememizin önemli bir nedeni olabilir. Ek olarak, komorbid hastalıklardaki patofizyolojik süreçlerle olası etkileşim ve etnisiteye özgü değişimler sonuçlarımıza etki etmesi muhtemel diğer unsurlardır.

Adiponektinin miyokartta antiapoptotik, antifibrotik, antihipertrofik, oksidatif stresi azaltıcı ve iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif etkileri ve yararları açıkça bilinmektedir (424, 425). Düşük serum Adiponektin düzeyleri KAH, miyokard enfarktüsü, HT ve LVH gibi KVH ile ilişkilidir (11, 229, 432). İlginç bir husus olarak, yüksek Adiponektin düzeylerinin tekrarlayan KV olayların ve AMI ve KY olan hastalarda mortalitenin artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (433-436). Özellikle sistolik KY olan hastalarda Adiponektin düzeylerinin arttığı ve mortalite, hastalığın şiddeti ve KY semptomlarıyla doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmıştır (437, 438). Bu paradoks, kronik bir durum geliştikten sonra geleneksel epidemiyolojinin tersine döndüğü “ters epidemiyoloji” bağlamında açıklanmaktadır. Gerçekten de şiddetli KVH dışında, Adiponektin seviyelerinin son dönem böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, Tip 1 DM ile retinopati ve nefropati, sistemik lupus eritematozusu ve yaşlılıkta yükseldiği görülmüştür (439-445). Bu durumların tümü birlikte değerlendirildiğinde, belirgin bir sistemik proinflamatuvar durum ve sıklıkla da endotel disfonksiyonu söz konusudur. Bu koşullarda adiponektin düzeylerinin, sistemik inflamasyonu dengelemek veya telafi etmek için bir girişim olarak arttığı ve vücutta birden fazla dokuyu etkileyen altta yatan hastalıklar tarafından etkilendiği belirtilmektedir (446). Öte yandan, KY sırasında adiponektin reseptörlerinden AdipoR1 ve AdipoR2'nin ekspresyonunu azaldığı ve bu nedenle Adiponektin direncinin gelişerek, Adiponektin düzeyinde yükselmeye yol açtığı yönünde görüşler ve çalışmalar da mevcuttur (447).

Hem şiddetli hastalık durumunda hem de sağlıklı kişilerde Adiponektin düzeyinin yüksek olması, nispeten hafif hastalık durumlarında ise düşük olması, belirtecin birçok patofizyolojik süreçteki çok yönlü fonksiyonunu ve kompleks dengeleyici rolünü ortaya koymaktadır. Ancak özellikle obeziteyle ilişkili KV hasar veya subklinik hastalık durumunda, Adiponektin'in biyolojik davranışını karakterize etmek için serum düzeylerinde, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak değişiklik yapması muhtemel faktörlerin elimine edilerek daha büyük kohortlarda ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

5.10. LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN SERUM ENDOTROFİN DÜZEYİNE ETKİSİ

En fazla yağ dokusu olmak üzere çeşitli bağ dokusunda eksprese edilen, ColVIa3 karboksi terminal bölünme ürünü olan ve dolaşımdaki düzeyi PRO-C6 ile ölçülen ETP, başta kalp olmak üzere karaciğer, böbrek ve diğer metabolik dokularda profibrotik ve proinflamatuvar reaksiyonları tetikleyen bir biyobelirteçtir (14, 218-220). Çeşitli fibrotik hastalıklarda gözlenen kollajen VI'nın pro-fibrotik özelliklerinin çoğundan ETP'nin sorumlu olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır (217, 219, 448). Önceki çalışmalar KY, MI sonrası olumsuz kardiyak yeniden şekillenme ve ateroskleroz başta olmak üzere ETP düzeylerinin KVH'de yükseldiğini ortaya koymuştur (222, 449, 450). Ayrıca dolaşımdaki ETP seviyelerinin KY hastalarında, özellikle de KEFKY'de gelecekteki kötü sonuçlarla ve ateroskleroz bağlamında gelecekteki KV olaylar, KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (222, 223). Öte yandan serum ETP düzeylerinin obezitede arttığı ve metabolik kötüleşmenin erken bir belirteci olabileceği belirtilmektedir (451). Bu bağlamda obez hasta grubunda bariyatrik cerrahinin serum ETP düzeyi üzerine etkilerini ve bunun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi araştırma hedeflerimizden biriydi.

Çalışmamızda, serum ETP seviyelerinde LSG sonrası anlamlı bir azalma elde ettik ($0,009 \pm 0,003$ ng/ml'den $0,006 \pm 0,004$ ng/ml'ye, $P < 0,001$). Bulgularımızla uyumlu olarak Bel Lassen ve arkadaşları, bariyatrik cerrahinin PRO-C3 ve PRO-C6 konsantrasyonlarına etkisi ve karaciğer fibrozisi ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, bariyatrik cerrahi sonrası 3. ve 12. ayda PRO-C6 düzeyinde anlamlı azalmalar ($-0,05$

ng/mL/ay, $P = 0,01$) tespit etmişlerdir (452). Benzer şekilde Sachan ve arkadaşlarının, obezitesi olan ve olmayan bireyler arasında belirli ekstrasellüler matriks belirteçlerindeki farklılıkları araştırdıkları çalışmada, bariyatrik cerrahi sonrası Col6A3 ($p < 0,01$) ve ETP ($p < 0,001$) düzeylerinde anlamlı azalmalar tespit edilirken, ColVIa3 zincirinin parçalanmasından ve ETP'nin salınmasından sorumlu anahtar enzim olduğu belirtilen MMP-14 düzeylerinde belirgin bir artış görülmüştür ($p < 0,001$) (453). Ayrıca Bay-Jensen ve arkadaşlarının, semptomatik diz osteoartriti olan aşırı kilolu ve obez bireylerde, egzersizle ve egzersizsiz diyetle kilo vermenin, fibroblast aktivitesinin çözünür fibrozis belirteçleri, tip III ve VI kollajen (PRO-C3 ve PRO-C6) oluşumu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada, PRO-C6 konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir (454). Çalışmamızda kilo kaybıyla birlikte profibrotik ETP konsantrasyonunun azalması, daha önce doku biyopsisi çalışmalarında da öne sürülen, obez bireylerde zayıf bireylere kıyasla yağ dokusunda daha yüksek oranda fibrozis olduğuna yönelik görüşleri destekler niteliktedir (455).

KEFKY, özellikle interstisyel fibrozis ve aşırı kollajen birikimi olmak üzere endotel disfonksiyonu, kardiyomiyosit hipertrofisi, anormal kalsiyum kullanımı, mikrovasküler seyrelme gibi hücrel ve moleküler düzeyde bir dizi değişiklikle karakterizedir (456). ETP, fibroblastlarda TGF-B1 sekresyonunu artırarak miyokardiyal gerilmenin ve sol ventriküler kontraktilitenin temel belirleyici faktörü olan kardiyak fibrozisde önemli bir rol oynar (220). ETP'nin kardiyak fibrozisdeki rolü daha önce aktivasyon ve inhibisyon temelinde 2 farklı "Scar-in-a-Jar" (SiaJ) modelinde gösterilmiştir. Reese-Petersen ve arkadaşları, ETP'nin kalp fibroblastlarını aktive ettiğini ve fibrojenezi indüklediğini gösterirken; Plonowski ve arkadaşları ise VS-041 ile ETP inhibisyonunun LV fibrozisinde %62'lik bir azalmaya ($p < 0,01$) yol açtığını tespit etmişlerdir (457, 458).

Yakın zamanda Chirinos ve arkadaşları, bir KEFKY biyobelirteci olarak ETP'ye ilişkin çoklu replikasyon kohortlarının dahil edildiği kapsamlı bir analiz gerçekleştirdiler (222). İlk olarak, KEFKY'li hastaları kaydeden 7 klinik çalışmadan ve gözlemsel kohortlardan elde edilen biyodepoları kullanarak dolaşımdaki ETP düzeylerinin KY sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirdiler. Aldosteron Antagonisti ile Tedavi Edilen Korunmuş Kardiyak Fonksiyonlu KY (TOPCAT) çalışmasından ($n =$

205) alınan kan örnekleri birincil analiz kohortu olarak kullanıldı. Diğer 6 küçük prospektif KEFKY kohortundaki 605 kişiden alınan örnekler çoğaltma için kullanıldı ve aynı zamanda bireysel katılımcı meta-analizi gerçekleştirildi. MAGGIC risk skorunu (KEFKY'de doğrulanmış 13 klinik değişkeni içeren bir prognostik model) ayarlayan çok değişkenli analizlerde, ETP, TOPCAT'ta hem ölümle hem de ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışının bileşimiyle ilişkilendirildi ve bulgular meta-analizde de tekrarlandı. Başka bir analiz setinde yazarlar bu kez DEFKY'li 1642 hastada ETP'nin klinik sonuçlarla ilişkilerini değerlendirdiler. ETP düzeyleri DEFKY'de ölüm riskiyle ve ölüm veya KY nedeniyle hastaneye başvuruyla ilişkili olmasına rağmen, ilişkinin büyüklüğü KEFKY çalışmalarında gözlemlenenlerden daha küçüktü ve MAGGIC risk skoru ve NT-proBNP için ayarlama yapan modellerde yalnızca marjinal olarak anlamlıydı. 4 çalışmayı içeren son bir analiz setinde yazarlar, ETP düzeylerini KEFKY'li hastalar, DEFKY'li hastalar ve KY olmayan kontroller arasında karşılaştırdılar. Genel olarak düzeyler KEFKY'li hastalarda DEFKY'li hastalara ve KY olmayan kontrollere kıyasla daha yüksekti. Ancak şiddetli KY hastalarını içeren bir analizde KEFKY'li ve DEFKY'li hastalar arasında benzer ETP düzeylerinin saptanması bulgulara bazı tutarsızlıklara yol açmıştır. Nitekim Reese-Petersen ve arkadaşları, PRO-C6 ile ölçülen dolaşımdaki ETP'nin KEFKY'de olumsuz sonuçlar için prognostik potansiyelini doğrulamak ve DEFKY'de prognostik yeteneklerini test etmeyi amaçladıkları çalışmalarında, ETP'nin hastalık şiddetiyle arttığı, KEFKY'de yüksek bir olumsuz sonuç riskiyle ilişkilendirildiği ancak DEFKY hastalarında böyle bir ilişkinin tespit edilemediğini belirtilmişlerdir (459).

Daha önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde elde ettiğimiz bulgular, obezitenin, serum ETP düzeyiyle tespit edilebilen ve KEFKY patogenezinde kritik bir rol oynayan miyokardiyal fibrozise neden olduğunu göstermektedir. LSG ile kilo kaybı sonrası serum ETP düzeylerindeki azalma, miyokardiyal fibrozisdeki azalmayı yansıtarak kardiyak fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

Obez hastalarda LSG'nin KV fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirdiğimiz bu kapsamlı çalışmada:

- Kardiyak MRG bazlı LVGLS, LVEF, MAPSE ve diğer parametrelerde saptadığımız anlamlı ve olumlu bulgular, obezite kardiyomiyopatisinin geri dönüşümlü olduğunu, LSG'nin bu geri dönüşümde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.
- Başta glisemik kontrol göstergeleri, lipid profili, sistolik ve diyastolik kan basıncı olmak üzere metabolik sendromun tüm bileşenlerindeki olumlu değişimler ve inflamasyon belirteçlerindeki azalmalar, LSG'nin komorbiditeler üzerindeki iyileştirici etkilerini ortaya koyarak FRS'deki anlamlı düşüşle birlikte KV riski azalttığını göstermektedir.
- LSG sonrası kilo kaybıyla birlikte hem KV fonksiyonlardaki hem de obezite ile ilişkili diğer komorbiditelerdeki iyileşmeyi yansıtan bulgularımızın bireyin yaşamı üzerindeki etkisi, QoL SF-36 ile değerlendirilmiş ve tüm parametrelerde önemli olumlu değişimler gözlenerek LSG'nin yaşam kalitesini belirgin ölçüde iyileştirdiği sonucuna varılmıştır.
- LSG sonrası serum GAL-3 ve ETP seviyelerinde tespit ettiğimiz anlamlı azalma ve serum Apelin ve FABP4 düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamasına rağmen zamansal örüntü bağlamında mevcut literatür verileriyle tutarlılık, bu biyobelirteçlerin miyokardiyal performansın önemli bir göstergesi olabileceğini göstermekle birlikte aynı zamanda LSG'nin KV fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerini de yansıtmaktadır. Çalışmamızda, Adiponektin ile KV fonksiyonlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, çok kapsamlı ve çok farklı metotlarla gerçekleştirdiğimiz çalışmamız; LSG'nin KV yapı ve fonksiyonlarda önemli bir iyileşmeye yol açtığını, KV riski belirgin ölçüde azalttığını ve bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde yükselttiğini ortaya koymakta ve geleneksel yöntemlerle kilo veremeyen obez hastalarda bariyatrik cerrahinin daha yaygın olarak uygulanması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

7. KISITLILIKLAR

LSG'nin KV fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdığımız bu kapsamlı analize rağmen çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli ve örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktü; bu nedenle, daha büyük popülasyonlarda

ve çok merkezli yapılan çalışmalarda bulgularımız tekrarlanabilir. Bir diğer husus, hastaları LSG öncesi ve ortalama 8,4 ay sonra olmak üzere toplam 2 vizitte değerlendirdik. Ancak daha uzun ve daha çok vizitte hastaların değerlendirilmesinin faydalı olacağı görüşündeyiz. Son olarak çalışmanın tasarımına sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun eklenmesinin çalışmanın gücünü arttıracak bir faktör olabileceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim tarihi: 24 Kasım 2024.
2. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. Current obesity reports. 2020;9:571-81.
3. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. American journal of cardiovascular disease. 2021;11(4):504.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e61.
5. Ebong IA, Goff Jr DC, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. Obesity research & clinical practice. 2014;8(6):e540-e8.
6. Collaboration ERF. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. The Lancet. 2011;377(9771):1085-95.
7. Kheirvari M, Nikroo ND, Jaafarinejad H, Farsimadan M, Eshghjoo S, Hosseini S, et al. The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review. Heliyon. 2020;6(2).

8. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European Journal of Echocardiography*. 2000;1(3):154-70.
9. Rajiah PS, Kalisz K, Broncano J, Goerne H, Collins JD, François CJ, et al. Myocardial strain evaluation with cardiovascular MRI: physics, principles, and clinical applications. *Radiographics*. 2022;42(4):968-90.
10. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1401-13.
11. Shibata R, Ouchi N, Murohara T. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2009;73(4):608-14.
12. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP, et al. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(2):379.
13. Liu M, Zhou M, Bao Y, Xu Z, Li H, Zhang H, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels are independently associated with heart failure. *Clinical science*. 2013;124(2):115-22.
14. Henriksen K, Genovese F, Reese-Petersen A, Audoly LP, Sun K, Karsdal MA, et al. Endotrophin, a Key Marker and Driver for Fibroinflammatory Disease. *Endocrine reviews*. 2024;45(3):361-78.
15. Japp A, Cruden N, Barnes G, Van Gemeren N, Mathews J, Adamson J, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2010;121(16):1818-27.
16. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *The American journal of cardiology*. 2009;103(10):1403-7.
17. Al Amer R, Al Khalifa K, Alajlan SA, Al Ansari A. Analyzing the psychometric properties of the short form-36 quality of life questionnaire in patients with obesity. *Obesity Surgery*. 2018;28:2521-7.

18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/obezitetanitedavikilavizu-2024.pdf> Erişim tarihi: 20 Eylül 2024.
19. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/11/health-at-a-glance-2023_e04f8239/7a7afb35-en.pdf Erişim tarihi: 12 Eylül 2024
20. Fryar C, Carroll M, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: united states, 1960–1962 through 2017–2018. Nchs Health E-Stats. 2020.
21. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. Journal of health economics. 2012;31(1):219-30.
22. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(13):1506-31.
23. World Health Organization (WHO), European Regional Obesity Report 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf> Erişim tarihi:10 Temmuz 2024
24. Krzysztozek J, Laudanska-Krzeminska I, Bronikowski M. Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2019;26(2).
25. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Boddy LM. Worldwide trends in children's and adolescents' body mass index, underweight and obesity, in comparison with adults, from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2,416 population-based measurement studies with 128.9 million participants. Lancet. 2017.
26. World Obesity Atlas. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Erişim tarihi: 24 Kasım 2024

27. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
28. Satman I. Türkiye'de obezite sorunu. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*. 2016;9(2):1-11.
29. Türkiye Beslenme Ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara;TC Sağlık Bakanlığı Yayını No:931.
30. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2017). Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite Ve Diyabet Klinik Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Yayını No:1070, Ankara.
31. Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:706978.
32. Yanagibori R, Kondo K, Suzuki Y, Kawakubo K, Iwamoto T, Itakura H. Effect of 20 days' bed rest on the reverse cholesterol transport system in healthy young subjects. *Journal of internal medicine*. 1998;243(4):307-12.
33. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky ME, Schulz E, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(12):2650-6.
34. Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary lifestyle: overview of updated evidence of potential health risks. *Korean journal of family medicine*. 2020;41(6):365.
35. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(9-10):904-17.
36. Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell*. 2002;111(7):919-22.

37. Leise TL, Wang CW, Gitis PJ, Welsh DK. Persistent cell-autonomous circadian oscillations in fibroblasts revealed by six-week single-cell imaging of PER2: LUC bioluminescence. *PloS one*. 2012;7(3):e33334.
38. Oussaada SM, Van Galen KA, Cooiman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019;92:26-36.
39. Keser A, Karatas E. Sirkadiyen ritim ve metabolizma: obezite üzerine etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;24(2):113-9.
40. Colles S, Dixon J, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *International journal of obesity*. 2007;31(11):1722-30.
41. Pinheiro Volp A, de Oliveira F, Duarte Moreira Alves R, Esteves EA, Bressan J. Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(3).
42. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Nutrition reviews*. 2004;62(suppl_2):S82-S97.
43. Nelson KM, Weinsier RL, Long CL, Schutz Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(5):848-56.
44. Cunningham JJ. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *The American journal of clinical nutrition*. 1980;33(11):2372-4.
45. Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Näslund E, King NA, et al. Body composition and appetite: fat-free mass (but not fat mass or BMI) is positively associated with self-determined meal size and daily energy intake in humans. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(3):445-9.
46. Verga S, Buscemi S, Caimi G. Resting energy expenditure and body composition in morbidly obese, obese and control subjects. *Acta diabetologica*. 1994;31:47-51.

47. Astrup A, Buemann B, Toubro S, Ranneries C, Raben A. Low resting metabolic rate in subjects predisposed to obesity: a role for thyroid status. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(6):879-83.
48. Boulpaep E, Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical physiology*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005.
49. Levine JA, Kotz C. NEAT–non-exercise activity thermogenesis–egocentric & geocentric environmental factors vs. biological regulation. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2005;184(4):309-18.
50. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. *Reproduction Nutrition Development*. 1996;36(4):391-7.
51. Girardier L, Stock MJ. Mammalian thermogenesis: an introduction. *Mammalian thermogenesis*: Springer; 1983. p. 1-7.
52. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutrition & metabolism*. 2004;1:1-5.
53. Camastra S, Bonora E, Del Prato S, Rett K, Weck M, Ferrannini E. Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. *International journal of obesity*. 1999;23(12):1307-13.
54. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *Journal of diabetes research*. 2015;2015(1):341583.
55. Young JB, Landsberg L. Suppression of sympathetic nervous system during fasting. *Obesity Research*. 1997;5(6):646-9.
56. Welle S. Sympathetic nervous system response to intake. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(5):1118S-22S.
57. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(14):5998-6004.

58. Bartness TJ. Dual innervation of white adipose tissue: some evidence for parasympathetic nervous system involvement. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(9):1235-7.
59. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular aspects of medicine*. 2013;34(1):1-11.
60. Leitner BP, Huang S, Brychta RJ, Duckworth CJ, Baskin AS, McGehee S, et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2017;114(32):8649-54.
61. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nature medicine*. 2021;27(1):58-65.
62. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circulation research*. 2021;128(7):951-68.
63. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of nutrition*. 2009;139(3):629-32.
64. Ferrario CR, Labouèbe G, Liu S, Nieh EH, Routh VH, Xu S, et al. Homeostasis meets motivation in the battle to control food intake. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(45):11469-81.
65. van Galen KA, Ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obesity Reviews*. 2021;22(7):e13210.
66. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*. 2000;16(10):843-57.
67. la Fleur SE, Serlie MJ. The interaction between nutrition and the brain and its consequences for body weight gain and metabolism; studies in rodents and men. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(5):649-59.

68. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*. 2011;69(4):664-79.
69. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*. 2003;19(4):1709-15.
70. Blum K, Sheridan P, Wood R, Braverman E, Chen T, phd JC, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1996;89(7):396-400.
71. Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2002;6(5):601-9.
72. Gluskin B, Mickey B. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Translational psychiatry*. 2016;6(3):e747-e.
73. Noble EP, Noble RE, Ritchie T, Syndulko K, Bohlman MC, Noble LA, et al. D2 dopamine receptor gene and obesity. *International Journal of Eating Disorders*. 1994;15(3):205-17.
74. Mok JK, Makaronidis JM, Batterham RL. The role of gut hormones in obesity. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2019;4:4-13.
75. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain–gut communication. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016;28(5):620-30.
76. Muller AF, Lamberts SW, Janssen J, Hofland LJ, Van Koetsveld P, Bidlingmaier M, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *European Journal of Endocrinology*. 2002;146(2):203-7.
77. Panaro BL, Tough IR, Engelstoft MS, Matthews RT, Digby GJ, Møller CL, et al. The melanocortin-4 receptor is expressed in enteroendocrine L cells and regulates the release of peptide YY and glucagon-like peptide 1 in vivo. *Cell metabolism*. 2014;20(6):1018-29.

78. Briggs DI, Enriori PJ, Lemus MB, Cowley MA, Andrews ZB. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. *Endocrinology*. 2010;151(10):4745-55.
79. Makaronidis JM, Batterham RL. Obesity, body weight regulation and the brain: insights from fMRI. *The British journal of radiology*. 2018;91(1089):20170910.
80. Hayes MR, Schmidt HD. GLP-1 influences food and drug reward. *Current opinion in behavioral sciences*. 2016;9:66-70.
81. Butler AA, Girardet C, Mavrikaki M, Trevaskis JL, Macarthur H, Marks DL, et al. A life without hunger: the ups (and downs) to modulating melanocortin-3 receptor signaling. *Frontiers in neuroscience*. 2017;11:128.
82. Toda C, Santoro A, Kim JD, Diano S. POMC neurons: from birth to death. *Annual review of physiology*. 2017;79(1):209-36.
83. Garfield AS, Li C, Madara JC, Shah BP, Webber E, Steger JS, et al. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nature neuroscience*. 2015;18(6):863-71.
84. Glas E, Mückter H, Gudermann T, Breit A. Exchange factors directly activated by cAMP mediate melanocortin 4 receptor-induced gene expression. *Scientific Reports*. 2016;6(1):32776.
85. Holland J, Sorrell J, Yates E, Smith K, Arbabi S, Arnold M, et al. A brain-melanocortin-vagus axis mediates adipose tissue expansion independently of energy intake. *Cell reports*. 2019;27(8):2399-410. e6.
86. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte Jr D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature medicine*. 1996;2(5):589-93.
87. Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(3):153-65.

88. Fruhwürth S, Vogel H, Schürmann A, Williams KJ. Novel insights into how overnutrition disrupts the hypothalamic actions of leptin. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:338321.
89. Li M-D. Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *The Yale journal of biology and medicine*. 2011;84(1):1.
90. Myers MG, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell metabolism*. 2012;15(2):150-6.
91. Stouffer MA, Woods CA, Patel JC, Lee CR, Witkovsky P, Bao L, et al. Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nature communications*. 2015;6(1):8543.
92. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond “calories in, calories out”. *JAMA internal medicine*. 2018;178(8):1098-103.
93. Wang Y, Zhong J, Zhang X, Liu Z, Yang Y, Gong Q, et al. The role of HMGB1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of diabetes research*. 2016;2016(1):2543268.
94. Şahin T, Tozcu D. Leptin, Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2022;6(1):77-84.
95. Durmaz B. Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite İlişkisi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2019;76(3):353-60.
96. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*. 2006;7(7):688-93.
97. Aksoyalp ZŞ, Nacitarhan C. Diabetes Mellitus' ta Mikrobiyotanın Rolü ve Hedeflenmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2021;5(1):51-8.
98. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ES. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020;123(10):1127-37.

99. Yao H, Fan C, Fan X, Lu Y, Wang Y, Wang R, et al. Effects of gut microbiota on leptin expression and body weight are lessened by high-fat diet in mice. *British Journal of Nutrition*. 2020;124(4):396-406.
100. Elks CE, Den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:29.
101. Kaur Y, De Souza R, Gibson W, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews*. 2017;18(6):603-34.
102. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.
103. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science*. 2016;130(12):943-86.
104. Saeed S, Arslan M, Froguel P. Genetics of obesity in consanguineous populations: toward precision medicine and the discovery of novel obesity genes. *Obesity*. 2018;26(3):474-84.
105. Van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015;161(1):119-32.
106. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008;57(9):2511-8.
107. Goshu E, Jin H, Fasnacht R, Sepenski M, Michaud JL, Fan C-M. Sim2 mutants have developmental defects not overlapping with those of Sim1 mutants. *Molecular and cellular biology*. 2002.
108. Ramachandrappa S, Raimondo A, Cali AM, Keogh JM, Henning E, Saeed S, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):3042-50.

109. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Current genomics*. 2011;12(3):154-68.
110. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206.
111. Ho EV, Klenotich SJ, McMurray MS, Dulawa SC. Activity-based anorexia alters the expression of BDNF transcripts in the mesocorticolimbic reward circuit. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166756.
112. Horstmann A, Kovacs P, Kabisch S, Boettcher Y, Schloegl H, Tönjes A, et al. Common genetic variation near MC4R has a sex-specific impact on human brain structure and eating behavior. *PloS one*. 2013;8(9):e74362.
113. Boender AJ, Van Rozen AJ, Adan RA. Nutritional state affects the expression of the obesity-associated genes *Etv5*, *Faim2*, *Fto*, and *Negr1*. *Obesity*. 2012;20(12):2420-5.
114. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C, et al. Genetic variation near *IRS1* associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nature genetics*. 2011;43(8):753-60.
115. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94.
116. BT H. Persistent epigenetic differences associated with perenatl exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;1105:7046-9.
117. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, et al. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008;57(1):95-101.
118. Sıtil A, Çavdar C, Yeniçerioğlu Y, Çömlekçi A. Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli

hastalardaki uygulama alanları. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2002;11(3).

119. Serter R. Obezite atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.

120. Timothy Garvey W. Clinical definition of overweight and obesity. Bariatric endocrinology: evaluation and management of adiposity, adiposopathy and related diseases. 2019:121-43.

121. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nature Reviews Endocrinology. 2020;16(3):177-89.

122. Darsini D, Hamidah H, Notobroto HB, Cahyono EA. Health risks associated with high waist circumference: A systematic review. Journal of public health research. 2020;9(2):jphr. 2020.1811.

123. Esparza-Ros F, Moreira AC, Vaquero-Cristóbal R, Barrigas C, Albaladejo-Saura M, Vieira F. Differences between four skinfold calipers in the assessment of adipose tissue in young adult healthy population. Nutrients. 2022;14(10):2085.

124. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes care. 2010;33(4):920-2.

125. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. International journal of endocrinology. 2014;2014(1):730827.

126. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. International journal of food sciences and nutrition. 2005;56(5):303-7.

127. Yang G-r, Yuan S-y, Fu H-j, Wan G, Zhu L-x, Bu X-l, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic

syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes care*. 2010;33(11):2465-7.

128. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino Sr RB, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2010;95(8):3701-10.

129. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25_suppl_2):S102-S38.

130. Webb VL, Wadden TA. Intensive lifestyle intervention for obesity: principles, practices, and results. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1752-64.

131. Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *Journal of endocrinological investigation*. 2019;42:1365-86.

132. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, Mekary RA, Radenkovic D. The effect of low-fat and low-carbohydrate diets on weight loss and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(12):3774.

133. Jenkins DJ, Wolever T, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(3):362-6.

134. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2004;27(9):2266-71.

135. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the

American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081.

136. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O’Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circulation Journal*. 2013;77(2):281-92.

137. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(1):31-9.

138. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(3):350-9.

139. Guare JC, Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, Burton LR, Gooding WE. Analysis of changes in eating behavior and weight loss in type II diabetic patients: which behaviors to change. *Diabetes Care*. 1989;12(7):500-3.

140. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, Toubro S, Niskanen L, Madsbad S, et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes care*. 2007;30(1):27-32.

141. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):11-22.

142. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2009;374(9701):1606-16.

143. Smith SR. Trial of Lorcaserin for Weight Management Reply. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2469-70.

144. Aronne L, Shanahan W, Fain R, Glicklich A, Soliman W, Li Y, et al. Safety and efficacy of lorcaserin: a combined analysis of the BLOOM and BLOSSOM trials. *Postgraduate medicine*. 2014;126(6):7-18.
145. Shekelle PG, Morton SC, Maglione M, Suttorp M, Tu W, Li Z, et al. Pharmacological and surgical treatment of obesity: Summary. *AHRQ Evidence Report Summaries*. 2004.
146. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1311(1):1-13.
147. Kramer C, Leitao C, Pinto L, Canani L, Azevedo M, Gross J. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity reviews*. 2011;12(5):e338-e47.
148. Lei XG, Ruan JQ, Lai C, Sun Z, Yang X. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2021;29(6):985-94.
149. Cercato C, Roizenblatt V, Leança C, Segal A, Lopes Filho A, Mancini M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *International journal of obesity*. 2009;33(8):857-65.
150. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity*. 2011;19(1):110-20.
151. Iannelli A, Treacy P, Sebastianelli L, Schiavo L, Martini F. Perioperative complications of sleeve gastrectomy: review of the literature. *Journal of minimal access surgery*. 2019;15(1):1-7.
152. Dang JT, Karmali S. Is RYGB more effective than sleeve gastrectomy? *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(3):134-5.
153. Shoar S, Saber AA. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-

analysis of comparative studies. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13(2):170-80.

154. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2683-93.

155. Franco JVA, Ruiz PA, Palermo M, Gagner M. A review of studies comparing three laparoscopic procedures in bariatric surgery: sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding. *Obesity surgery*. 2011;21:1458-68.

156. Olbers T, Gronowitz E, Werling M, Mårlid S, Flodmark C-E, Peltonen M, et al. Two-year outcome of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity: results from a Swedish Nationwide Study (AMOS). *International journal of obesity*. 2012;36(11):1388-95.

157. Boza C, Gamboa C, Awruch D, Perez G, Escalona A, Ibañez L. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding: five years of follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010;6(5):470-5.

158. Wong SK, Kong AP, Mui WL, So W, Tsung BY, Yau PY, et al. Laparoscopic bariatric surgery: a five-year review. *Hong Kong Medical Journal*. 2009;15(2):100.

159. Thornton CM, Rozen WM, So D, Kaplan ED, Wilkinson S. Reducing band slippage in laparoscopic adjustable gastric banding: the mesh plication pars flaccida technique. *Obesity surgery*. 2009;19:1702-6.

160. Lanthaler M, Aigner F, Kinzl J, Sieb M, Cakar-Beck F, Nehoda H. Long-term results and complications following adjustable gastric banding. *Obesity surgery*. 2010;20:1078-85.

161. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004;292(14):1724-37.

162. Strain GW, Torghabeh MH, Gagner M, Ebel F, Dakin GF, Abelson JS, et al. The impact of biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS) over 9 years. *Obesity surgery*. 2017;27:787-94.
163. Hara A, Niwa M, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Matsuo M, et al. Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of various diseases. *Biomolecules*. 2020;10(3):389.
164. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *International journal of molecular medicine*. 2018;41(2):599-614.
165. Newlaczyl AU, Yu L-G. Galectin-3—a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer letters*. 2011;313(2):123-8.
166. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(8):1019-28.
167. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-e91.
168. Lee Y-J, Koh Y-S, Park HE, Lee HJ, Hwang B-H, Kang M-K, et al. Spatial and temporal expression, and statin responsiveness of galectin-1 and galectin-3 in murine atherosclerosis. *Korean Circulation Journal*. 2013;43(4):223-30.
169. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in cardiovascular diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(23):9232.
170. Palma D, Agnello L, Di Taranto MD, Giacobbe C, Savoia M, Travaglino A, et al. Galectin-3 and Lp (a) plasma concentrations and advanced carotid atherosclerotic plaques: Correlation with plaque presence and features. *Biochimica Clinica*. 2019;43(3):289-95.

171. Clementy N, Garcia B, Andre C, Bisson A, Benhenda N, Pierre B, et al. Galectin-3 level predicts response to ablation and outcomes in patients with persistent atrial fibrillation and systolic heart failure. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201517.
172. De Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(6):334-44.
173. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1217-24.
174. Noguchi K, Tomita H, Kanayama T, Niwa A, Hatano Y, Hoshi M, et al. Time-course analysis of cardiac and serum galectin-3 in viral myocarditis after an encephalomyocarditis virus inoculation. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210971.
175. Hashmi S, Al-Salam S. Galectin-3 is expressed in the myocardium very early post-myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(4):213-23.
176. Baek J-H, Kim S-J, Kang HG, Lee H-W, Kim J-H, Hwang K-A, et al. Galectin-3 activates PPAR γ and supports white adipose tissue formation and high-fat diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2015;156(1):147-56.
177. Kiwaki K, Novak CM, Hsu DK, Liu FT, Levine JA. Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. *Obesity*. 2007;15(1):32-9.
178. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1404-11.
179. Pang J, Nguyen V, Rhodes D, Sullivan M, Braunschweig C, Fantuzzi G. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39:1435-43.
180. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human

APJ receptor. Biochemical and biophysical research communications. 1998;251(2):471-6.

181. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. Pharmacological reviews. 2010;62(3):331-42.

182. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ: tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(28):21061-7.

183. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, et al. OR-33: Circulating and cardiac levels of apelin, novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. American Journal of Hypertension. 2003;16(S1):15A.

184. Boucher Jrm, Masri B, Daviaud DL, Gesta Sp, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology. 2005;146(4):1764-71.

185. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. Regulatory peptides. 2004;118(3):119-25.

186. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(11):908-13.

187. Folino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. Heart failure reviews. 2015;20:505-18.

188. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, Gkontopoulos A, Theofilogiannakos EK, Fotiadis G, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease—Kozani Study. Translational Research. 2010;155(5):238-46.

189. Japp AG, Newby DE. The apelin–APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochemical pharmacology*. 2008;75(10):1882-92.
190. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Am Heart Assoc*; 2002. p. 2133-5.
191. Mazzucotelli A, Ribet C, Castan-Laurell I, Daviaud D, Guigné C, Langin D, et al. The transcriptional co-activator PGC-1 α up regulates apelin in human and mouse adipocytes. *Regulatory peptides*. 2008;150(1-3):33-7.
192. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*. 2007;148(6):2690-7.
193. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, et al. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*. 2012;61(2):310-20.
194. Li M, Fang H, Hu J. Apelin-13 ameliorates metabolic and cardiovascular disorders in a rat model of type 2 diabetes with a high-fat diet. *Molecular medicine reports*. 2018;18(6):5784-90.
195. Bertrand C, Pradère J-P, Geoffre N, Deleruyelle S, Masri B, Personnaz J, et al. Chronic apelin treatment improves hepatic lipid metabolism in obese and insulin-resistant mice by an indirect mechanism. *Endocrine*. 2018;60:112-21.
196. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Miura T. Lipid chaperones and metabolic inflammation. *International journal of inflammation*. 2011;2011(1):642612.
197. Zimmerman A, Veerkamp J. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2002;59:1096-116.
198. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of

metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical medicine insights: cardiology*. 2014;8:CMC. S17067.

199. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(6):489-503.

200. Zimmer JSD, Dyckes DF, Bernlohr DA, Murphy RC. Fatty acid binding proteins stabilize leukotriene A4: competition with arachidonic acid but not other lipoxygenase products. *Journal of lipid research*. 2004;45(11):2138-44.

201. Baxa CA, Sha RS, Buelt MK, Smith AJ, Matarese V, Chinander LL, et al. Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA. *Biochemistry*. 1989;28(22):8683-90.

202. Shum BO, Mackay CR, Gorgun CZ, Frost MJ, Kumar RK, Hotamisligil GS, et al. The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2183-92.

203. Smith AJ, Sanders MA, Juhlmann BE, Hertzfel AV, Bernlohr DA. Mapping of the hormone-sensitive lipase binding site on the adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP): Identification of the charge quartet on the AFABP/aP2 helix-turn-helix domain. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(48):33536-43.

204. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *Journal of lipid research*. 1999;40(5):967-72.

205. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical chemistry*. 2006;52(3):405-13.

206. Ota H, Furuhashi M, Ishimura S, Koyama M, Okazaki Y, Mita T, et al. Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation. *American journal of hypertension*. 2012;25(10):1124-30.

207. Yeung D, Xu A, Cheung C, Wat N, Yau M, Fong C, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(8):1796-802.
208. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GkS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity: macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor γ and I κ B kinase activities. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(13):12888-95.
209. Peeters W, de Kleijn DP, Vink A, van de Weg S, Schoneveld AH, Sze SK, et al. Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events. *European heart journal*. 2011;32(14):1758-68.
210. Agardh H, Folkersen L, Ekstrand J, Marcus D, Swedenborg J, Hedin U, et al. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 2011;269(2):200-10.
211. Reiser H, Klingenberg R, Hof D, Cooksley-Decasper S, Fuchs N, Akhmedov A, et al. Circulating FABP4 is a prognostic biomarker in patients with acute coronary syndrome but not in asymptomatic individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(8):1872-9.
212. Baessler A, Lamounier-Zepter V, Fenk S, Strack C, Lahmann C, Loew T, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with left ventricular diastolic dysfunction in morbidly obese subjects. *Nutrition & diabetes*. 2014;4(2):e106-e.
213. Engeli S, Utz W, Haufe S, Lamounier-Zepter V, Pofahl M, Traber J, et al. Fatty acid binding protein 4 predicts left ventricular mass and longitudinal function in overweight and obese women. *Heart*. 2013;99(13):944-8.

214. Scherer PE, Bickel PE, Kotler M, Lodish HF. Cloning of cell-specific secreted and surface proteins by subtractive antibody screening. *Nature biotechnology*. 1998;16(6):581-6.
215. Li X, Zhao Y, Chen C, Yang L, Lee H-h, Wang Z, et al. Critical role of matrix metalloproteinase 14 in adipose tissue remodeling during obesity. *Molecular and cellular biology*. 2020;40(8):e00564-19.
216. Heumüller SE, Talantikite M, Napoli M, Armengaud J, Mörgelin M, Hartmann U, et al. C-terminal proteolysis of the collagen VI $\alpha 3$ chain by BMP-1 and proprotein convertase (s) releases endotrophin in fragments of different sizes. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(37):13769-80.
217. Sun K, Park J, Gupta OT, Holland WL, Auerbach P, Zhang N, et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction. *Nature communications*. 2014;5(1):3485.
218. Fenton A, Jesky MD, Ferro CJ, Sørensen J, Karsdal MA, Cockwell P, et al. Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175200.
219. Lee C, Kim M, Lee JH, Oh J, Shin HH, Lee SM, et al. COL6A3-derived endotrophin links reciprocal interactions among hepatic cells in the pathology of chronic liver disease. *The Journal of Pathology*. 2019;247(1):99-109.
220. Eruzun H, Toprak İD, Arman Y, Yılmaz U, Özcan M, Kutlu Y, et al. Serum endotrophin levels in patients with heart failure with reduced and mid-range ejection fraction. *European journal of internal medicine*. 2019;64:29-32.
221. Zile MR, Baicu CF, S. Ikonomidis J, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59.
222. Chirinos JA, Zhao L, Reese-Petersen AL, Cohen JB, Genovese F, Richards AM, et al. Endotrophin, a collagen VI formation–derived peptide, in heart failure. *NEJM evidence*. 2022;1(10):EVIDoa2200091.

223. Holm Nielsen S, Edsfeldt A, Tengryd C, Gustafsson H, Shore AC, Natali A, et al. The novel collagen matrikine, endotrophin, is associated with mortality and cardiovascular events in patients with atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 2021;290(1):179-89.
224. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*. 2011;8(3):1031-63.
225. Fruebis J, Tsao T-S, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MRS, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(4):2005-10.
226. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(12):1875-81.
227. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
228. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63.
229. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231-4.
230. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK-and COX-2-dependent mechanisms. *Nature medicine*. 2005;11(10):1096-103.

231. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(1):224-30.
232. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(1):85-9.
233. Bouhali T, Brisson D, St-Pierre J, Tremblay G, Perron P, Laprise C, et al. Low plasma adiponectin exacerbates the risk of premature coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):262-9.
234. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):587-92.
235. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001;7(8):941-6.
236. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J-i, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;257(1):79-83.
237. Trujillo M, Scherer PE. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of internal medicine*. 2005;257(2):167-75.
238. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews*. 2005;26(3):439-51.
239. Caselli C. Role of adiponectin system in insulin resistance. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;113(3):155-60.
240. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Poulleur A-C, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation,

and sources of discrepancies. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2019;20(6):605-19.

241. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart failure reviews*. 2017;22:465-76.

242. Jeung M-Y, Germain P, Croisille P, ghannudi SE, Roy C, Gangi A. Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. *Radiographics*. 2012;32(5):1381-98.

243. Rüssel IK, Götte MJ, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, van Rossum AC. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):648-55.

244. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullon J, Sanchez-Fernandez G, Barbeito C, Perez-Cebey L, et al. Left ventricular torsion and circumferential strain responses to exercise in patients with ischemic coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33:57-67.

245. Popescu BA, Călin A, Beladan CC, Muraru D, Roșca M, Deleanu D, et al. Left ventricular torsional dynamics in aortic stenosis: relationship between left ventricular untwisting and filling pressures. A two-dimensional speckle tracking study. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(5):406-13.

246. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2016;18(1):51.

247. Muser D, Castro SA, Santangeli P, Nucifora G. Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging. *World journal of cardiology*. 2018;10(11):210.

248. Hagdorn QA, Vos JD, Beurskens NE, Gorter TM, Meyer SL, van Melle JP, et al. CMR feature tracking left ventricular strain-rate predicts ventricular tachyarrhythmia, but not deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *International journal of cardiology*. 2019;295:1-6.

249. Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Lotz J, et al. Inter-study reproducibility of left ventricular torsion and torsion rate quantification using MR myocardial feature tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;43(1):128-37.
250. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-derived myocardial strain measures in normal subjects. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2 Part 1):196-205.
251. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, et al. Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2020;22(1):87.
252. Mangion K, McComb C, Auger DA, Epstein FH, Berry C. Magnetic resonance imaging of myocardial strain after acute ST-segment–elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(8):e006498.
253. Schneeweis C, Qiu J, Schnackenburg B, Berger A, Kelle S, Fleck E, et al. Value of additional strain analysis with feature tracking in dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance for detecting coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):72.
254. Gavara J, Rodriguez-Palomares JF, Valente F, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, et al. Prognostic value of strain by tissue tracking cardiac magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1448-57.
255. Riffel JH, Siry D, Salatzki J, Andre F, Ochs M, Weberling LD, et al. Feasibility of fast cardiovascular magnetic resonance strain imaging in patients presenting with acute chest pain. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251040.
256. Mordi I, Bezerra H, Carrick D, Tzemos N. The combined incremental prognostic value of LVEF, late gadolinium enhancement, and global circumferential strain assessed by CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(5):540-9.

257. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):307-15.
258. Fong LCW, Lee NHC, Poon JWL, Chin CW, He B, Luo L, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance derived global longitudinal strain analysis in patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022;38(12):2707-21.
259. Yu Y, Yu S, Tang X, Ren H, Li S, Zou Q, et al. Evaluation of left ventricular strain in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(6):2092-100.
260. Bogarapu S, Puchalski MD, Everitt MD, Williams RV, Weng H-Y, Menon SC. Novel cardiac magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) analysis for detection of myocardial fibrosis in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatric cardiology*. 2016;37:663-73.
261. Pu C, Fei J, Lv S, Wu Y, He C, Guo D, et al. Global circumferential strain by cardiac magnetic resonance tissue tracking associated with ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:670361.
262. Fischer K, Obrist SJ, Erne SA, Stark AW, Marggraf M, Kaneko K, et al. Feature tracking myocardial strain incrementally improves prognostication in myocarditis beyond traditional CMR imaging features. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(9):1891-901.
263. Taylor RJ, Umar F, Panting JR, Stegemann B, Leyva F. Left ventricular lead position, mechanical activation, and myocardial scar in relation to left ventricular reverse remodeling and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: a feature-tracking and contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Heart rhythm*. 2016;13(2):481-9.

264. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
265. Rodondi N, Locatelli I, Aujesky D, Butler J, Vittinghoff E, Simonsick E, et al. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. *PloS one*. 2012;7(3):e34287.
266. Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, Cheong KC, Hiong TG, van der Graaf Y, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *International journal of cardiology*. 2014;176(1):211-8.
267. Piepoli MF. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2017;24(3):321.
268. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *American heart journal*. 2007;153(5):722-31. e8.
269. Group W. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine*. 1995;41(10):1403-9.
270. Marquis P, Fayol C, Joire J, Leplege A. Psychometric properties of a specific quality of life questionnaire in angina pectoris patients. *Quality of Life Research*. 1995;4:540-6.
271. Meyer KB, Espindle DM, DeGiacomo JM, Jenuleson CS, Kurtin PS, Davies AR. Monitoring dialysis patients' health status. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;24(2):267-79.
272. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware Jr JE, et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(2):371-5.

273. Jacobson AM, Groot MD, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes care*. 1994;17(4):267-74.
274. Patel AA, Donegan D, Albert T. The 36-item short form. *JAAOS- Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2007;15(2):126-34.
275. Brazier JE, Harper R, Jones N, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British medical journal*. 1992;305(6846):160-4.
276. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *British Medical Journal*. 1993;306(6890):1440-4.
277. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305-13.
278. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007;49(1):34-9.
279. Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Medical Clinics*. 2004;88(5):1273-94.
280. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7.
281. Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. 2008;118(20):2091-102.
282. Poirier P. Obesity and cardiovascular disease. *Am Heart Assoc*; 2006.
283. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, Sartoni-D'Ambrosia G, Arbique D, Vongpatanasin W, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in

humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;49(3):417-23.

284. Ebong IA, Goff Jr DC, Rodriguez CJ, Chen H, Sibley CT, Bertoni AG. Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):371-8.

285. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Andersson-Assarsson JC, Karason K. Heart failure development in obesity: underlying risk factors and mechanistic pathways. *ESC Heart Failure*. 2021;8(1):356-67.

286. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):789-95.

287. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M, Committee ASA, et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108 927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *American heart journal*. 2007;153(1):74-81.

288. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. 2016;58(4):393-400.

289. Kachur S, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva medica*. 2017;108(3):212-28.

290. Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(5):1077-84.

291. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules

in men with abdominal obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(12):6454-9.

292. Bucerius J, Duivenvoorden R, Mani V, Moncrieff C, Rudd JH, Calcagno C, et al. Prevalence and risk factors of carotid vessel wall inflammation in coronary artery disease patients: FDG-PET and CT imaging study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(11):1195-205.

293. Kim J-a, Montagnani M, Chandrasekran S, Quon MJ. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart failure clinics*. 2012;8(4):589-607.

294. Symons JD, Abel ED. Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: a focus on the contribution from ceramide. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013;14:59-68.

295. Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *American journal of hypertension*. 1995;8(5):28S-41S.

296. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1720-8.

297. Baker AR, Da Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5:1-7.

298. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland surgery*. 2020;9(1):80.

299. Gino S, Guido G. Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*. 2017;122:1-7.

300. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9294):1682-6.

301. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *Journal of biological chemistry*. 2010;285(23):17271-6.
302. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation research*. 2015;116(6):991-1006.
303. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Trevano FQ, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *Journal of hypertension*. 2004;22(12):2363-9.
304. Rocchini AP, Yang JQ, Gokee A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension*. 2004;43(5):1011-6.
305. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *Journal of molecular medicine*. 2001;79:21-9.
306. Dwyer TM, Banks SA, Alonso-Galicia M, Cockrell K, Carroll JF, Bigler SA, et al. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney international*. 2000;58(2):721-9.
307. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney international*. 2001;59(4):1498-509.
308. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research*. 2010;33(5):386-93.
309. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(11):2775-91.
310. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman RH, Reams GP, et al. Obesity hypertension: the regulatory role of leptin. *International journal of hypertension*. 2011;2011(1):270624.

311. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
312. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7.
313. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(2):203-10.
314. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, et al. Atrial myocardial deformation properties in obese nonhypertensive children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):151-6.
315. Munger TM, Dong Y-X, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):851-60.
316. Magnani JW, Lopez FL, Soliman EZ, Macle hose RF, Crow RS, Alonso A. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity*. 2012;20(3):666-72.
317. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2013;10(1):90-100.
318. Lammers W, Kirchhof C, Bonke F, Allessie MA. Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1992;262(1):H47-H55.
319. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(3):230-6.

320. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(4):345-50.
321. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999;99(15):1978-83.
322. Noheria A, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Reinier K, Mariani R, Gunson K, et al. Distinctive profile of sudden cardiac arrest in middle-aged vs. older adults: a community-based study. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):3495-9.
323. Plourde B, Sarrazin J-F, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2014;12(9):1099-110.
324. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiological reviews*. 2008;88(2):389-419.
325. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(4):253-63.
326. Aurigemma GP, de Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(1):142-52.
327. Ren J, Wu NN, Wang S, Sowers JR, Zhang Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological reviews*. 2021;101(4):1745-807.
328. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007;4(9):480-90.
329. Kishi S, Armstrong AC, Gidding SS, Colangelo LA, Venkatesh BA, Jacobs DR, et al. Association of obesity in early adulthood and middle age with incipient left ventricular dysfunction and structural remodeling: the CARDIA study

(Coronary Artery Risk Development in Young Adults). JACC: Heart Failure. 2014;2(5):500-8.

330. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. Circulation research. 2016;118(11):1752-70.

331. Elagizi A, Carbone S, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Implications of obesity across the heart failure continuum. Progress in cardiovascular diseases. 2020;63(5):561-9.

332. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. New England Journal of Medicine. 1999;341(15):1097-105.

333. Selmer R, Tverdal A. Body mass index and cardiovascular mortality at different levels of blood pressure: a prospective study of Norwegian men and women. Journal of Epidemiology & Community Health. 1995;49(3):265-70.

334. Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018;15(10):606-24.

335. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. LWW; 2009.

336. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. Obesity surgery. 2008;18:1077-82.

337. Benaiges D, Goday A, Ramon JM, Hernandez E, Pera M, Cano JF, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow-up. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2011;7(5):575-80.

338. Blanco DG, Funes DR, Giambartolomei G, Menzo EL, Szomstein S, Rosenthal RJ. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass in

cardiovascular risk reduction: a match control study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(1):14-20.

339. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(7):1481-6.

340. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(3):316-23.

341. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(17):1567-76.

342. Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, Casella G, Baglio G, Paradiso F, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Archives of Surgery*. 2012;147(8):694-700.

343. Zhang F, Strain GW, Lei W, Dakin GF, Gagner M, Pomp A. Changes in lipid profiles in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). *Obesity surgery*. 2011;21:305-9.

344. Hauser H, Dyer JH, Nandy A, Vega MA, Werder M, Bieliauskaite E, et al. Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol in the intestine. *Biochemistry*. 1998;37(51):17843-50.

345. Li L, Batt SM, Wannemuehler M, Dispirito A, Beitz DC. Effect of feeding of a cholesterol-reducing bacterium, *Eubacterium coprostanoligenes*, to germ-free mice. *Comparative Medicine*. 1998;48(3):253-5.

346. Bernard A, Cohen R, Khuth S-T, Vedrine B, Verlaeten O, Akaoka H, et al. Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *Journal of virology*. 1999;73(9):7317-27.

347. Vierhapper H, Heinze G, Nowotny P, Bieglmayer C. Serum concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate and leptin in obese patients with normal serum cholesterol. *Metabolism*. 2003;52(3):379-81.
348. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, Seravalle G, Coca A, Sierra C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *Journal of hypertension*. 2018;36(7):1441-55.
349. Samson R, Milligan G, Lewine E, Sindi F, Garagliano J, Fernandez C, et al. Effect of sleeve gastrectomy on hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018;12(11):e19-e25.
350. Yin X, Qian J, Wang Y, Yang C, Jia B, Cheng Y, et al. Short-term outcome and early effect on blood pressure of laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019;41(7):622-6.
351. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2006;119(10):812-9.
352. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112(5):666-73.
353. Turgut E, Aydın C, Uğurlu L. The Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Metabolic Syndrome. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2019;14(4):172-7.
354. Łukaszewicz A, Głuszyńska P, Razak Hady Z, Pawłuszewicz P, Łukaszewicz J, Hady HR. The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Body Mass Index and the Resolution of Other Metabolic Syndrome Components in Patients over 50 Years Old during a Two Year Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(19):5662.

355. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
356. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55.
357. Lautenbach A, Stoll F, Mann O, Busch P, Huber TB, Kielstein H, et al. Long-term improvement of chronic low-grade inflammation after bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2021;31:2913-20.
358. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148-59.
359. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical Science*. 2016;130(2):57-77.
360. Watanabe S, Shite J, Takaoka H, Shinke T, Imuro Y, Ozawa T, et al. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure. *European heart journal*. 2006;27(7):832-8.
361. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004;110(13):1780-6.
362. Luers C, Wachter R, Kleta S, Uhler M, Koschack J, Scherer M, et al. Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction. *Clinical research in Cardiology*. 2010;99:217-26.
363. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *American heart journal*. 2005;149(4):744-50.

364. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):377-8.
365. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension*. 1994;23(1_supplement):I20.
366. Morabito D, Vallotton MB, Lang U. Obesity is associated with impaired ventricular protein kinase C-MAP kinase signaling and altered ANP mRNA expression in the heart of adult Zucker rats. *Journal of Investigative Medicine*. 2001;49(4):310-8.
367. Bahniwal RK, Sadr N, Schinderle C, Avila CJ, Sill J, Qayyum R. Obesity Paradox and the Effect of NT-proBNP on All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clinical Cardiology*. 2024;47(11):e70044.
368. Anvari S, Lee Y, Lam M, Wong JA, Hong D, Doumouras AG. Effect of bariatric surgery on natriuretic peptide levels: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in Review*. 2022;30(1):8-15.
369. Lee E, Ibrahim E-SH, Parwani P, Bhavne N, Stojanovska J. Practical guide to evaluating myocardial disease by cardiac MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(3):546-56.
370. Turdi S, Kandadi MR, Zhao J, Huff AF, Du M, Ren J. Deficiency in AMP-activated protein kinase exaggerates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2011;50(4):712-22.
371. Kalisz K, Scott M, Avery R, Sarnari R, Barker AJ, Carr JC, et al. Cardiac magnetic resonance imaging feature tracking demonstrates altered biventricular strain in obese subjects in the absence of clinically apparent cardiovascular disease. *Journal of Thoracic Imaging*. 2022;37(1):W1-W2.
372. Albaugh VL, Kindel TL, Nissen SE, Aminian A. Cardiovascular risk reduction following metabolic and bariatric surgery. *Surgical Clinics*. 2021;101(2):269-94.

373. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *Jama*. 2019;322(13):1271-82.
374. Hughes D, Aminian A, Tu C, Okushi Y, Saijo Y, Wilson R, et al. Impact of bariatric surgery on left ventricular structure and function. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(1):e031505.
375. Sorimachi H, Obokata M, Omote K, Reddy YN, Takahashi N, Koeppe KE, et al. Long-term changes in cardiac structure and function following bariatric surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(16):1501-12.
376. Sargsyan N, Chen JY, Aggarwal R, Fadel MG, Fehervari M, Ashrafian H. The effects of bariatric surgery on cardiac function: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2024;48(2):166-76.
377. Bai J, Li X, Shi Z, Pan H, Wang S, Gao C, et al. Changes in the Structure, Function, and Fat Content of the Heart in Patients with Obesity After Bariatric Surgery—A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study. *Obesity Surgery*. 2024:1-10.
378. Carlsson M, Ugander M, Mosén H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;292(3):H1452-H9.
379. Støylen A, Mølmen HE, Dalen H. Relation between mitral annular plane systolic excursion and global longitudinal strain in normal subjects: the HUNT study. *Echocardiography*. 2018;35(5):603-10.
380. Ochs MM, Fritz T, André F, Riffel J, Mereles D, Müller-Hennessen M, et al. A comprehensive analysis of cardiac valve plane displacement in healthy adults: age-stratified normal values by cardiac magnetic resonance. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33:721-9.

381. Strzelczyk J, Kalinowski P, Zieniewicz K, Szmigielski C, Byra M, Styczyński G. The influence of surgical weight reduction on left atrial strain. *Obesity Surgery*. 2021;31:5243-50.
382. Tromba L, Tartaglia F, Carbotta S, Sforza N, Pelle F, Colagiovanni V, et al. The role of sleeve gastrectomy in reducing cardiovascular risk. *Obesity surgery*. 2017;27:1145-51.
383. Iancu ME, Copăescu C, Șerban M, Ginghină C. Favorable changes in arterial elasticity, left ventricular mass, and diastolic function after significant weight loss following laparoscopic sleeve gastrectomy in obese individuals. *Obesity surgery*. 2014;24:364-70.
384. DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J, Patterson JH, et al. Improvement in left ventricular ejection fraction in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: data from CHAMP-HF. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(7):e006833.
385. Ruano-Campos A, Cruz-Utrilla A, López-Antoñanzas L, Luaces M, Pérez de Isla L, Rubio Herrera MÁ, et al. Evaluation of myocardial function following SADI-S. *Obesity Surgery*. 2021;31:3109-15.
386. Jhaveri RR, Pond KK, Hauser TH, Kissinger KV, Goepfert L, Schneider B, et al. Cardiac remodeling after substantial weight loss: a prospective cardiac magnetic resonance study after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2009;5(6):648-52.
387. van Schinkel LD, Sleddering MA, Lips MA, Jonker JT, de Roos A, Lamb HJ, et al. Effects of bariatric surgery on pericardial ectopic fat depositions and cardiovascular function. *Clinical endocrinology*. 2014;81(5):689-95.
388. Asteria C, Secchi F, Morricone L, Malavazos AE, Simona, 1 F, et al. Open-bore MRI scanner assessment of epicardial adipose tissue after bariatric surgery: a pilot study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2025;25(2):173-88.

389. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(22):1561-6.
390. Kligman MD, Dexter DJ, Omer S, Park AE. Shrinking cardiovascular risk through bariatric surgery: application of Framingham risk score in gastric bypass. *Surgery*. 2008;143(4):533-8.
391. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity. *The American journal of cardiology*. 2008;102(7):930-7.
392. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *The American journal of cardiology*. 2011;108(10):1499-507.
393. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study: an application of methods for monitoring the results of medical care. *Jama*. 1989;262(7):925-30.
394. McHorney CA, Ware John E, Anastasia R. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*. 1993;31(3):247-63.
395. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang H, Lazarus JM. Quality-of-life evaluation using Short Form 36: comparison in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;35(2):293-300.
396. Major P, Matłok M, Pędziwiatr M, Migaczewski M, Budzyński P, Stanek M, et al. Quality of life after bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2015;25:1703-10.
397. de Zwaan M, Lancaster KL, Mitchell JE, Howell LM, Monson N, Roerig JL, et al. Health-related quality of life in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery. *Obesity Surgery*. 2002;12(6):773-80.
398. Raaijmakers L, Pouwels S, Thomassen S, Nienhuijs S. Quality of life and bariatric surgery: a systematic review of short-and long-term results and

comparison with community norms. *European journal of clinical nutrition*. 2017;71(4):441-9.

399. Freys SM, Tigges H, Heimbucher J, Fuchs K-H, Fein M, Thiede A. Quality of life following laparoscopic gastric banding in patients with morbid obesity. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2001;5(4):401-7.

400. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: The Rancho Bernardo Study. *American heart journal*. 2014;167(5):674-82. e1.

401. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(3):725-32.

402. Cabré N, Luciano-Mateo F, Fernández-Arroyo S, Baiges-Gayà G, Hernández-Aguilera A, Fibla M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy reverses non-alcoholic fatty liver disease modulating oxidative stress and inflammation. *Metabolism*. 2019;99:81-9.

403. Aksit MZ, Arslan FD, Karakoyun I, Aydin C, Turgut E, Parildar H, et al. Galectin-3 levels and inflammatory response in patients undergoing bariatric surgery. *Cytokine*. 2022;151:155793.

404. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *European journal of heart failure*. 2009;11(9):811-7.

405. Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ, Van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-8.

406. Papaspyridonos M, McNeill E, de Bono JP, Smith A, Burnand KG, Channon KM, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic

plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3):433-40.

407. Florido R, Kwak L, Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Michos ED, Nambi V, et al. Obesity, Galectin-3, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(9):e023238.

408. Çalışkan P, Çağlar TR, Seyit H, Çağlar HG, Vural M, Kural A. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Serum Levels of Resistin, Visfatin, and Apelin. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2023;18(2):109-14.

409. Khajeh E, Panahi N, Golpaie A, Shirvani SH, Afarideh M, Ghamarnejad O, et al. Plasma apelin and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels shortly after laparoscopic greater curvature plication. *Obesity Surgery*. 2017;27:1596-603.

410. Caron-Cantin S-M, Martin J, Bastien M, Munkonda MN, Lu H, Cianflone K, et al. Acute and chronic effects of biliopancreatic diversion with duodenal switch surgery on plasma visfatin and apelin levels in patients with severe obesity. *Obesity surgery*. 2013;23:1806-14.

411. Weidlich M, Huang X, Pratschke J, Dubiel W, Ordemann J. Bariatric Surgery Significantly Reduces Serum Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor A and Increases Apelin-12 in Patients with Morbid Obesity. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2017;12(1):16-20.

412. Witczak JK, Min T, Prior SL, Stephens JW, James PE, Rees A. Bariatric surgery is accompanied by changes in extracellular vesicle-associated and plasma fatty acid binding protein 4. *Obesity Surgery*. 2018;28:767-74.

413. Haghighat N, Ashtari-Larky D, Aghakhani L, Asbaghi O, Hoseinpour H, Hosseini B, et al. How does fat mass change in the first year after bariatric surgery? A systemic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*. 2021;31(8):3799-821.

414. Stejskal D, Karpisek M, Bronsky J. Serum adipocyte-fatty acid binding protein discriminates patients with permanent and temporary body weight loss. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2008;22(5):380-2.

415. Jahansouz C, Xu H, Kizy S, Thomas AJ, Josephrajan A, Hertzel AV, et al. Serum FABP4 concentrations decrease after Roux-en-Y gastric bypass but not after intensive medical management. *Surgery*. 2019;165(3):571-8.
416. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(10):592-605.
417. Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porras JA, Hernández M, Sabench F, et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(4):539-47.
418. Simón I, Escoté X, Vilarrasa N, Gómez J, Fernández-Real JM, Megía A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity*. 2009;17(6):1124-8.
419. Djoussé L, Bartz TM, Ix JH, Kochar J, Kizer JR, Gottdiener JS, et al. Fatty acid-binding protein 4 and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(4):394-9.
420. Rodríguez-Calvo R, Girona J, Rodríguez M, Samino S, Barroso E, de Gonzalo-Calvo D, et al. Fatty acid binding protein 4 (FABP4) as a potential biomarker reflecting myocardial lipid storage in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2019;96:12-21.
421. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, et al. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:1-9.
422. Chengcheng Z, Chunpu G, Huang C, Jing L, Zhang S. Relationship of serum FAK and F ABP4 levels with myocardial injury and cardiac function in elderly patients with acute myocardial infarction. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*. 2024:284-7.
423. Rodríguez-Calvo R, Granado-Casas M, Pérez-Montes de Oca A, Julian MT, Domingo M, Codina P, et al. Fatty acid binding proteins 3 and 4 predict both all-

cause and cardiovascular mortality in subjects with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Antioxidants*. 2023;12(3):645.

424. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*. 2017;161(1).

425. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of cardiology*. 2014;63(4):250-9.

426. Salman AA, Sultan AAEA, Abdallah A, Abdelsalam A, Mikhail HMS, Tourky M, et al. Effect of weight loss induced by laparoscopic sleeve gastrectomy on liver histology and serum adipokine levels. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(10):1769-73.

427. Šebunova N, Štšepetova J, Kullisaar T, Suija K, Rätsep A, Junkin I, et al. Changes in adipokine levels and metabolic profiles following bariatric surgery. *BMC endocrine disorders*. 2022;22(1):33.

428. Huang J, Chen Y, Wang X, Wang C, Yang J, Guan B. Change in adipokines and gastrointestinal hormones after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obesity surgery*. 2023;33(3):789-806.

429. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circulation research*. 2004;94(4):e27-e31.

430. Gavrilu A, Peng C-K, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2838-43.

431. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008;6(2):87-102.

432. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood pressure*. 2004;13(4):236-42.
433. Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, Ray KK, De Lemos JA, Zhou S, et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: Observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22). *American heart journal*. 2011;161(6):1147-55. e1.
434. Lindberg S, Pedersen SH, Møgelvang R, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2012;109(4):492-6.
435. Bobbert P, Scheibenbogen C, Jenke A, Kania G, Wilk S, Krohn S, et al. Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favourable outcome and inflammation control. *European heart journal*. 2011;32(9):1134-47.
436. Maresca F, Palma VD, Bevilacqua M, Uccello G, Taglialatela V, Giaquinto A, et al. Adipokines, vascular wall, and cardiovascular disease: a focused overview of the role of adipokines in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Angiology*. 2015;66(1):8-24.
437. Walkey AJ, Rice TW, Konter J, Ouchi N, Shibata R, Walsh K, et al. Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 2010;38(12):2329-34.
438. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;112(12):1756-62.
439. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(9):2599-606.

440. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004;287(1):E82-E9.
441. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(9):1198-201.
442. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(2):100-5.
443. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, et al. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*. 2005;48:1088-92.
444. Sada K-E, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(8):1545-52.
445. Rathmann W, Haastert B, Herder C, Hauner H, Koenig W, Meisinger C, et al. Differential association of adiponectin with cardiovascular risk markers in men and women? The KORA survey 2000. *International journal of obesity*. 2007;31(5):770-6.
446. Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for “reverse epidemiology”. *Hormone and metabolic research*. 2007;39(01):1-2.
447. Khan RS, Kato TS, Chokshi A, Chew M, Yu S, Wu C, et al. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: correction after ventricular assist device implantation. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(3):340-8.

448. Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(11):4243-56.
449. Garcia-Arguinzonis M, Vilahur G, De Santisteban V, Badimon L, Padro T. Collagen VI and endotrophin: potential extracellular matrix targets to attenuate adverse cardiac remodeling post-infarction. *European Heart Journal*. 2024;45(Supplement_1):ehae666. 3724.
450. Holm Nielsen S, Goncalves I, Shore A, Natali A, Khan F, Genovese F, et al. 3043 Endotrophin, a fragment of collagen type VI, is correlated to IMT and associated with cardiovascular events in patients with atherosclerosis and diabetes: the IMI-SUMMIT cohort. *European Heart Journal*. 2019;40(Supplement_1):ehz745. 0010.
451. Aydin Yoldemir Ş, Arman Y, Akarsu M, Altun Ö, Dikker O, Toprak ID, et al. The relationship between insulin resistance, obesity, and endotrophin. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2020;40:191-5.
452. Bel Lassen P, Nori N, Bedossa P, Genser L, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, et al. Fibrogenesis marker PRO-C3 is higher in advanced liver fibrosis and improves in patients undergoing bariatric surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(4):e1356-e66.
453. Sachan A, Aggarwal S, Pol MM, Singh A, Yadav R. Expression analysis of MMP14: Key enzyme action in modulating visceral adipose tissue plasticity in patients with obesity. *Clinical Obesity*. 2023;13(5):e12607.
454. Bay-Jensen A-C, Loeser R, Frederiksen P, Beaver D, Karsdal M, Nicklas B, et al. Effects of dietary weight loss with and without exercise on fibrosis biomarkers in adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29:S157-S8.
455. Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, Rasouli N, Gurley CM, Zhu B, et al. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;299(6):E1016-E27.

456. Carnes J, Gordon G. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: an update on progress and future challenges. *Heart, Lung and Circulation*. 2020;29(1):62-8.

457. Reese-Petersen A, Karsdal M, Genovese F. P5001 Acute cardiac fibrogenic response triggered by endotrophin, a type VI collagen signalling molecule. *European Heart Journal*. 2019;40(Supplement_1):ehz746. 0179.

458. Plonowski A, Berger J, Pratt B, Krupa M, Vekich J, Bochenek W, et al. Inhibition of Cardiac Fibrosis and Pro-Fibrotic Collagen Hormone Endotrophin by VS-041, a Novel Drug Candidate for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2024;150(Suppl_1):A4137688-A.

459. Reese-Petersen A, Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, Karsdal M, Genovese F, et al. Endotrophin is significantly associated with disease severity and increased risk of adverse outcome in HFpEF but not in HFrEF patients. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement_1):ehab724. 0732.