

# Obezitede Endotelial İşlev Bozukluğu: Aterosklerozda Etiyolojik Rolü

## Endothelial Dysfunction in Obesity: Etiological Role in Atherosclerosis

Melissa R. MEYERS, MD,<sup>a</sup>  
Noyan GOKCE, MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Whitaker Cardiovascular Institute;  
and Evans Department of Medicine,  
Cardiology Section, Boston University  
School of Medicine, Boston,  
Massachusetts, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Noyan GOKCE, MD  
Section of Cardiology,  
Boston Medical Center, C-818,  
88 East Newton Street, Boston,  
MA 02118, USA  
Noyan.Gokce@bmc.org

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 14:365–369.  
2007 Lippincott Williams & Wilkins.

**BMI** Beden kitle indeksi  
**EDNO** Endotel kaynaklı nitrik oksit  
**MCP-1** Monosit kemoatraktan protein-1  
**NADPH** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat  
**ROS** Reaktif oksijen türleri  
**TNF- $\alpha$**  Tümör nekroz faktör alfa

2007 Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

**ÖZET Derlemenin amacı:** Obezitede vasküler endotelial işlev bozukluğu çalışmalarını gözden geçirmek, hastalığın potansiyel mekanizmalarını tartışmak ve kilo kaybı girişimlerinin arteriyel sağlık üzerindeki tedavi edici etkisini araştırmak. **Son bulgular:** Endotelial işlev bozukluğu vasküler hastalık gelişimindeki en erken anormalliği gösterir ve patofizyolojik olarak ardı sıra gelen ateroskleroz progresyonu ve kardiyovasküler hastalık olayları ile bağlantılıdır. Obezite; diabetes mellitus, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren kümülatif olarak endotele zarar verebilen bir dizi saptanmış kardiyovasküler risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Ek olarak obezitede proaterojenik adipokinlerin yağ dokuda üretimi, oksidatif stres ve kronik inflamasyonu içeren endotelial fenotipin potansiyel modülatörleri olarak geleneksel olmayan risk faktörleri artan oranda tanımlanmaya başlanmıştır. Klinik çalışmalarda ılımlı kilo kaybının dahi endotelial işlev bozukluğunu düzelttiği ve arteriyel homeostazisin restorasyonunun potansiyel olarak kardiyovasküler riski azaltabileceği gösterildi. **Özet:** Obezite arteriyel homeostaziste değişme ve endotelial işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Hastalığın mekanizması kilo kaybı girişimlerinde yanıt olarak arteriyel fonksiyon ile koordineli olarak düzelen inflamatuvar ve metabolik faktörlerin kompleks etkileşimine bağlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Adipokinler, aterosklerozis, endotel, obezite, vasküler yapı

**ABSTRACT Purpose of review:** To review studies of vascular endothelial dysfunction in obesity, discuss potential mechanisms of disease, and address the therapeutic effects of weight loss interventions on arterial health. **Recent findings:** Endothelial dysfunction represents the earliest abnormality in the development of vascular disease, and is pathophysiologically linked to subsequent atherosclerosis progression and cardiovascular disease events. Obesity is closely associated with a number of established cardiovascular risk factors, including diabetes mellitus, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension that are cumulatively damaging to the endothelium. In addition, there is now a growing recognition of non-traditional risk factors as potential modulators of the endothelial phenotype in obesity, including fat tissue production of proatherogenic adipokines, oxidative stress, and chronic inflammation. Clinical studies have demonstrated that even modest weight loss reverses endothelial dysfunction, and the restoration of arterial homeostasis could potentially reduce cardiovascular risk. **Summary:** Obesity is associated with altered arterial homeostasis and endothelial dysfunction. Mechanisms of disease are related to a complex interplay of metabolic and inflammatory factors that coordinately improve along with arterial function in response to weight loss interventions.

**Key Words:** Adipokines, atherosclerosis, endothelium, obesity, vasculature

**D**olaşımdaki kan ve damar duvarı arasında mekanik bir bariyer sunmasına ilaveten tek katmanlı hücrelerden oluşan vasküler endotel, vasküler yapının normal homeostatik ve fizyolojik fonksiyonlarında kritik rol oynar.<sup>1\*</sup> Endotel hücreler; vasküler tonusu idame ettiren, platelet ve inflamatuvar hücre adezyonunu inhibe eden, fibrinolizi sağlayan ve vasküler proliferasyonu sınırlayan endotelden kökenli nitrik oksit (EDNO)'i içeren bir dizi parakrin faktörler üretir.<sup>2</sup> Nitrik oksit biyoaktivasyonu vasküler gevşemenin majör belirteçidir ve arteriyel duvarda endotelial nitrik oksit sentaz enzimatik aksiyonu aracılığıyla L-arjininin L-sitruiline dönüşmesi yoluyla oluşur.<sup>3</sup> Endotelial işlev bozukluğu; vazospazm, tromboz, intimal büyüme, inflamasyon ve doku iskemesi, aterotromboz ve infakta neden olan plak rüptürüne yol açan kısmen azalmış nitrik oksit biyoyararlanımı ile ilişkili endotelial hücrelerin normal homeostatik mekanizmalarının kaybolduğu patofizyolojik bir hastalık olarak tanımlanır.<sup>4</sup> Endotelial işlev bozukluğu diabetes mellitus hiperkolesterolemi, hipertansiyon, insülin direnci, ileri yaş ve son olarak da obeziteyi içeren bir dizi geleneksel risk faktörleri ile ilişkilidir.<sup>5</sup> Arteriyel hastalığın ilerlemesinde bu fizyolojik bozukluk kilit bir erken olaydır ve çocuklarda gözle görülebilen yapısal ateromatöz plaklar gelişmeden çok önce onlu yaşlar kadar erken dönemde saptanabilir.<sup>6</sup> Bozulmuş vasküler fonksiyon aterosklerozun başlaması ve progresyonu ile ve patofizyolojik olarak akut kardiyovasküler sendromlarla ilişkilidir. Diğerleri ve bizim grup endotelin durumunun gelecekteki kardiyovasküler risk hakkında güçlü tanısal bilgi sağladığını gösterdi.<sup>7-9</sup> Endotelial ve vasküler işlev bozukluğu arasındaki bu biyolojik bağlantı, birincil öncelik stratejileri ve subklinik hastalığın saptanması için onu ideal hedef yapar.

Endotelial biyolojinin klinik değerlendirilmesi; onun yaygın farklı fizyolojik fonksiyonlarına bağlı olarak çok yönlüdür ve tek bir klinik araç kapsamlı bir değerlendirme sağlamaz. Von Willebrand faktör, plazminojen aktivatör inhibitör 1, E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü 1 ve

hücreler arası adezyon molekülü 1 gibi endotelial kaynaklı ürünlerin dolaşan plazma düzeyleri endotelial aktivitenin vekil belirteçleri olarak kullanılmaktadır ve aterosklerotik hastalığın ölçümleri ile koreledir. Bu belirteçlerin çoğu vasküler endotele spesifik olmayabilir. Çoğu klinik çalışmalar; kateter bazlı teknikler veya noninvaziv metodoloji kullanılarak asetilkolin ve shear stresi içeren hem santral hem de periferik dolaşıma spesifik agonistlere nitrik oksite bağımlı vazodilatör yanıtın değerlendirilmesi vasıtasıyla vasküler tonusun regülasyonuna primer olarak odaklanmıştır.<sup>4</sup> Yüksek çözünürlüklü vasküler ultrason ile brakiyal arterde endotele bağlı akım ile ilişkili dilatasyonun değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılan klinik araç olarak ortaya çıkmıştır. Brakiyal dolaşımda bozulmuş EDNO etkisi tüm vasküler sağlığın bir barometresini sunan daha anlamlı olarak koroner dolaşımdaki işlev bozukluğu için bir vekil belirteçtir ve kardiyovasküler risk hakkında bağımsız prognostik bilgi sağlar.<sup>10</sup> Halen araştırma altındaki diğer noninvaziv vasküler teknikler arteriyel katılığın nabız dalgası ölçümleri ve nabız amplitüd tonometresini içerir.<sup>11</sup>

## OBEZİTEDE ENDOTELYAL İŞLEV BOZUKLUĞU

Obezite, Amerika ve tüm dünyada majör halk sağlığı problemi. Amerika halkının yaklaşık % 65'i halen aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılır.<sup>12</sup> Aşırı obez kategorisi orantısız bir artışta ve alarm verici düzeydedir ve yavaşlama bulguları yoktur.<sup>13,14</sup> Obezite hipertansiyon, dislipidemi, DM, kalp yetmezliği, inme ve koroner arter hastalığında mortalite ve morbidite riskini önemli derecede arttırır. Son verilerde bu global epideminin geçen 200 yılda gözlenen yaşam beklentisindeki kararlı artışı primer olarak artan kardiyovasküler risk yüzünden tehdit ettiğini göstermektedir.<sup>15</sup> Aşırı yağ kitlesi; DM, metabolik sendrom ve prevalansı yaşla artmakta olan dislipidemiye içeren ve kümülatif olarak endotele zarar veren olarak tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri grubu ve insülin direnci ile güçlü olarak ilişkilidir.<sup>4</sup> Aterosklerozun

değerlendirilmesinde obezitede okluziv lezyonların ortaya çıkmasından çok önce çok erkenden arteriyel işlev bozukluğu saptanabilir. Foksiyonel ve yapısal anormallikler önceden mevcut olan 9-12 yaşlarındaki obez çocuklarda anormallikler, bozulmuş vazoreaktivite, azalmış arteriyel kompians (elastikiyet) ve intimal-medial kalınlaşma olarak ortaya çıkar.<sup>16,17</sup> Ergenlik ve erken erişkinlikte bu lezyonların yağ çizgilenmelerinde (fatty streak) ve hatta koroner lezyonlarda ortaya çıkması obezite ve akselere ateroskleroz arasında mekanistik bir bağlantıya kanıt sağlar.<sup>18</sup>

Obez erişkinlerde geniş ölçekli kanıtlar, endotele bağımlı azalmış koroner ve periferel vazodilatasyon tarafından aşikâr hale getirilen bozulmuş arteriyel fonksiyonu düzgün olarak gösterir. Bu konuyu araştıran en geniş çalışma olan Framingham Kalp Çalışmasında beden kitle indeksi (BKİ) ve körelmiş brakial arter akıma bağımlı (flow-mediated) dilatasyon arasında bağımsız bir ilişki rapor edildi.<sup>19</sup> Birincil olarak İspanyol bireylerdeki benzer bir araştırmada da bu ilişki doğrulandı.<sup>20</sup> Daha küçük kesitsel çalışmalar; ağırlık dağılımının özellikle santral yağ dağılımı ve abdominal obezitenin vasküler fenotipin daha önemli belirteçleri olduğunu düşündürdü. Yapılan aşırı kilolu erişkinlerin 3 çalışmasında da akıma bağımlı dilatasyon BKİ veya metabolik parametrelere göre bel/kalça oranı ile daha güçlü korele idi.<sup>21-23</sup> İleri görüntüleme yöntemlerinde abdominal bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi ile hesaplanan visserel yağ birikimi de bozulmuş vazoreaktivite ile bağımsız olarak ilişkili idi. İlave olarak, artan obezite durumu ile aortik sertliğin (stiffness) artması ile aşikâr hale gelen arteriyel ağacın santral bölümlerine periferel vasküler anormalliklerin yayılması daha fazla tanınmaktadır.<sup>24</sup> Ortak olarak bu çalışmalar adipozite ve vasküler diatez arasında bağlantı sağlar ve obezite yükünün artması ile arteriyel homeostaz kaybı ve sağlık risklerinin arttığını düşündürür.

## OBEZİTEDE ENDOTELYAL İŞLEV BOZUKLUĞU MEKANİZMALARI

Diyabet, metabolik sendrom ve hipertansiyonu içe-

ren geleneksel risk faktörleri obezite ile kümelenecek ve aterosklerotik mekanizmalarda iyi tespit edilmiş olmasına rağmen, klinik çalışmalardaki obezite ve kardiyovasküler risk arasında bağımsız ilişki, ilave faktörlerin hastalık aktivitesine aracılık ettiğini düşündürür.<sup>25</sup> Obezite standart risk faktörleri tarafından öngörülenin ötesinde koroner olaylar için bir risk oluşturduğundan endotelyal fonksiyonda spesifik bir bozulmanın saptanması daha büyük fonksiyonel önem arz eder. Obezitenin santral bir özelliği artan tanınmadır ki kronik, subklinik, düşük dereceli bir inflamasyon ile karakterize bir hastalık durumu oluşturur. Aşırı yağlı bireylerde devam eden inflamasyonun kaynağı veya uyarıcı belirsiz kalmaktadır ve hâlâ aterotrombotik mekanizma ile hayli ilişkilidir çünkü inflamasyon kardiyovasküler hastalık progresyonunun tüm evrelerinde kritiktir ve endotelyal işlev bozukluğunda nedensel bir rol oynar.<sup>26</sup> Aterojenik uyarıcı endotelyal hücrelerde fenotipik değişiklikler ortaya çıkarır ve aktive olur ve selektinler, vasküler hücre adezyon molekülü 1, hücreler arası adezyon molekülü 1 ve lökosit-endotel etkileşimini kolaylaştıran, subintimal monosit infiltrasyonu ve lipidden zengin köpük hücre oluşumunu sağlayan monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1) gibi hücre yüzeyi ligandlarını açığa çıkarır.<sup>27</sup> Bu işlem aterosklerozda hayati bir erken evre oluşturur ve transkripsiyonel olarak kronik inflamasyonun mekanizmalarının kalıcılığı için elzem olan nükleer faktör kappa B tarafından kontrol edilir. Bu damar duvarındaki inflamatuvar yanıtlar sonrasında oluşacak lezyonların değerlendirilmesi, aterosklerotik plakların rüptürü ve akut koroner sendromların patogenezi ile yakından ilişkilidir.<sup>28</sup> Bu mekanizmalara; monositler, T hücreleri nötrofillerin aktivasyonuna aracılık eden, lipid yüklü köpük hücreleri birikimi, rüptür ve tromboza neden olan zayıflamış plak stabilitesi ve nitrik oksidin aracılık ettiği endotele bağımlı gevşemenin bozulmasına aracılık eden tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi lokal salınan sitokinler kısım aracılık eder.

C-reaktif protein, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi plazma inflamatuvar biobelirteçleri ve hücresele adezyon mo-

lekülleri obez bireylerde düzenli olarak yükselmiş, adipozite ve insülin direnci parametreleri ile koreledir.<sup>29</sup> Ek olarak obezlerde dolaşan mononükleer hücreler damar duvarına migrasyon ve aterojenik etkileşimleri kolaylaştırabilen proinflamatuvar bir fenotip oluşturur.<sup>30</sup> Aşırı yağlı bireylerde devamlı inflamasyonun kaynağının veya uyarının belirsiz kalmasına rağmen, sistemik vasküler zedelenmeyi yöneten proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinlerin potansiyel önemli sentetik kaynakları olarak yağ depolarının tanınması artmaktadır.<sup>31</sup> Yağ dokusu önceleri birincil olarak pasif yağ depolama üniteleri olarak düşünüldüğü halde endotele hem faydalı hem de zararlı etkilere sahip biyolojik biçimde aktif bir dizi adipokin üreten metabolik ve aktif endokrin organ olarak fonksiyon gördüğü hakkında kati kanıtlar vardır.<sup>32,33</sup> Örneğin yağ hücreleri, endotelyal aktivasyon ve ateroskleroz mekanizmasından sorumlu olan IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1 ve CRP'yi içeren immün sinyaller ortaya çıkarır. Fare modellerinde yağ rezervlerinde makrofajların infiltrasyonu ve upregüle immün aktivite sistemik insülin direnci ile ilişkilidir.<sup>34</sup> Bu hayvan çalışmaları, adipositler ve immün hücre popülasyonları arasındaki lokal sitokin etkileşiminin obezite ile ilişkili kronik inflamasyon durumunu artırma ve devam ettirmede santral bir rol oynayabileceğini düşündürür.<sup>35</sup> Patojenik-adipoz-vasküler aksın ileri desteği sırası ile tromboza eğilimi artıran plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve vasküler tonusu bozan anjiyotensinogeni içerir.<sup>36</sup> İlave olarak adipoz dokunun serbest yağ asidi ürünleri endotelyal işlev bozukluğunun değeri ile korele olan periferik insülin direnci ile ilişkilidir ve endotelyal nitrik oksid sentaz aktivitesi üzerinde serbest yağ asitlerinin inhibitör etkisi ile kısmen mekanistik olarak desteklenir.<sup>37</sup> Yağ hücreleri antiaterojenik ve vasküloprotektif olan adiponektin gibi ürünler de ortaya çıkarır.<sup>38</sup> Adiponektin düzeyleri obez ve diyabetik bireylerde azalmıştır ve kilo kaybı veya farmakoterapi ile artar. Vasküler biyoloji ile ilişkili olarak, adiponektin, kültüre edilmiş vasküler endotelyal hücrelerde nitrik oksit üretimini uyarır ve nükleer faktör kappa B etkisinin inhibisyonu vasıtası ile TNF- $\alpha$ 'nın uyardığı adhezyon mo-

lekül ekspresyonunu down regüle eder. Hipoadiponektinemi endotele bağımlı vazodilatör fonksiyonun bozulması ile ilişkilidir ve plazma konsantrasyonları kalp krizi riski ile ters yönde ilişkilidir.<sup>39,40</sup>

Klinik çalışmalar adipokin gen ekspresyon paternlerinin yağ depoları ile visseral bölgedeki daha proaterojenik fenotip arasında değiştiğini göstermiştir.<sup>41</sup> Lipid depolarında adipokin üretiminin kontrolü kısmen anlaşıldığı halde visseral ve abdominal depolardaki birikim klinik olarak santral obezite olarak tanımlanır ve insülin direnci, metabolik sendrom ve kalp hastalığı riski ile yakından ilişkilidir. Bu gözlem santral yağ birikiminin vasküler endotelyal işlev bozukluğuyla bağlantısını gösteren klinik çalışmalar ile de uyumludur. Miyokard veya kan damarlarının çevresindeki periaortik yağın ektopik olarak büyümesinin de lokal vasküler fonksiyon ve aterogenezi düzenleyebileceğini gösteren artan kanıtlar da vardır. Aortik bölgede ateroskleroza yatkınlık oluşturan IL-8 ve MCP-1 üreten adipositlerin ve inflamatuvar hücrelerin tercihli birikimi histokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>42</sup> Benzer olarak hastalanmış koronerleri olan hastalarda epikardiyal yağ depolarının subkutan depolara göre daha fazla düzeyde kemokin ekspresyonu ortaya koyması ve immün hücre retansiyonunun olması; lokalize inflamatuvar yükün bölgesel vasküler homeostazi modüle ettiği spekülasyonunu doğurur.<sup>43</sup> Epikardiyal yağ yükü; manyetik rezonans görüntüleme tarafından hesaplanan visseral adipoz birikimin yaygınlığı ile koreledir ve insülin direnci ve metabolik sendrom parametreleri ile ilişkilidir.<sup>44</sup>

Bozulmuş nitrik oksit biyoyararlanımı ile ilgili diğer bir mekanizma obezitede reaktif oksijen türlerinin [reactive oxygen species (ROS)] artmış üretimi ile ilişkili olabilir. Artmış oksidatif stres ve süperoksid üretimi hipertansiyon ve ateroskleroz patofizyolojisi ile ilişkilidir ve diyabette olduğu kadar bu hastalık durumlarında da saptanan damar duvarında nitrik oksit inaktivasyonu, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu ve ROS üretimi ile upregüle olur. Obez bireylerden izole edilen endotelyal hücreler, vasküler duvarda pro-oksidan

bir ortam varlığını destekliyen nitrik oksit degradasyonu kadar hücreler arası sinyalizasyon ile ilişkili süperoksit üretiminin primer bir kaynağı olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve nitrotirozinin artmış bir ekspresyonunu ortaya çıkarır.<sup>45\*</sup> Kültüre adiposit ve obez farelerdeki çalışmalarda fonksiyonel olarak anormal adipokin üretimi ile birlikte bulunan lokal olarak upregüle edilen NADPH oksidaz aktivitesi olan yağ dokusunda oksidatif stresin arttığı gösterildi.<sup>46</sup> Yağ dokusu ROS üretiminin sistemik etkileri kadar lokal etkileri de olabilir. Bu nosyon; bir patofizyolojik bağlantı hakkında spekülasyon sağlayan sistemik lipid peroksidasyonunun belirteçleri olarak üriner F2-izoprostan konsantrasyonları ve adipozite parametreleri arasında pozitif bir ilişkinin gösterildiği büyük Framingham Çalışması tarafından desteklenmiştir.<sup>47</sup>

### ■ KİLO KAYBI GİRİŞİMLERİNİN VASKÜLER FONKSİYONA ETKİSİ

Obezite vasküler işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu halde vazodilatör anormalliklerin geriye döndürülmesinde ve diğer endotelyal fonksiyonlar yönünden kilo kaybettirici girişimler neyse ki başarılıdır. Bu tedavisel fayda ılımlı derecede (% 5-10) kilo kaybında ve aşıkâr olarak kısa süreli girişimlerden sonra bile gözlenir. Altı haftadan 6 aya kadar değişen çeşitli çalışmalar, sıklıkla egzersiz ile kombine olarak metabolik profilleri ve girişim sonrası endotele bağımlı vazodilatasyonu eşit olarak düzeltti.<sup>48-50</sup> Uzun süreli bir araştırmada bir yıllık periyotta BKİ'de %10'dan daha fazla kalıcı bir düşüşü olan kadınlar daha düşük sitokin konsantrasyonları ve EDNO sentezi için substrat olan L-arjinine artmış hemodinamik yanıt gösterdiler.<sup>51</sup> Bizim grup son zamanlarda hem cerrahi hem de diyetle kilo kaybının obez bireylerde vazomotor fonksiyonu düzelttiği ve düzelmenin kilo azalmasının derecesinden ziyade değişen glisemik durum ile daha yakından ilişkili olduğunu gösterdi.<sup>52</sup> Endotelyal anormallikler, diyet değişikliklerinden sonra erken yaşlarda obez çocuklarda eşit olarak geri dönüşümlüdür ve tedavinin etkisinin egzersizle kombine edildiğin-

de artması fiziksel aktivitenin arteriyel sağlık üzerine direkt aditif etkisini düşündürür.<sup>53</sup> İlimli kilo değişikliğinden (4.5 kg) sonra bile vasküler katılık parametreleri ve aortik nabız dalga hızında (aortic pulse wave velocity) gerileme olarak kilo kaybının yararları periferel endotelyumun ötesine santral vasküler yapılara yayılır.<sup>54</sup> Bu değişiklikler, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği riskini azaltıp, ardyükü düşüren vasküler kompliyansda (elastikiyet, uyum) düzelme olarak yorumlanır. Fonksiyonel düzelmeye ilave olarak erken yapısal plak depozitleri de gerilemeye uygun görünmektedir. Örneğin; prepubertal obez çocuklarda 1 yıllık girişim programı karotis media intima kalınlığını, vasküler duvardaki erken aterosklerotik değişikliklerin geri çevrilebilmesini göstererek azalttı.<sup>55</sup> Artan kanıtlar endotelin anti-inflamatuar ve antitrombotik özelliklerinin de kilo kaybettirici tedaviye paralel olarak düzelebileceğini düşündürür. Böyle çalışmalardaki anahtar bulgu; ılımlı kilo kaybının dahi vasküler fenotipin uygun bir modülasyonunu sağladığı ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler riskin azaltılmasında belirgin kazanç sağlayabilen arteriyel homeostazın restorasyonunu sağlıyabildiğidir.

Kilo kaybının endotelyal fonksiyon üzerindeki etkisinin mekanizmaları kısmen anlaşılmıştır ve olasılıkla multifaktöriyeldir. En ilimli kilo kayıplarının bile insülin direnci, lipid profilleri, hipertansiyon ve glukoz toleransında düzelmeyi içeren endotelyal işlev bozukluğu ile ilişkili iyi tanımlanmış geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini uygun olarak modifiye ettikleri bilinir. Çalışmalar, hormonal ortamda özgün değişiklikler ve ilave faktörlerin veya adiposit davranışının da endotelin regülatör fonksiyonunu etkiliyebileceğini gösterir. Örneğin; son zamanlarda tanımlanan yağ hücresi kaynaklı adipositokin olan adiponektin ve vasküler nitrik oksit üretiminin gastrik bypass'tan sonra belirgin olarak arttığı gösterildi. Kilo kaybı sonrası yağda anjiyotensinojen gen ekspresyonu tarafından down regülasyon ile paralel olarak kan basıncında düzelme, adipoz renin anjiyotensinojen aktivitesinde değişikliklerin sistemik arteriyel fenotiple ya-



kından ilişkili olabileceğini düşündürür.<sup>56</sup> Son çalışmalarda kilo kaybindan sonra proinflatuar adipoz fenotipin pasifleşmesi de gösterildi. Morbid obezlerde cerrahi kilo kaybı beyaz adipoz dokuda proinflatuar gen ekspresyonu ve makrofaj infiltrasyonunda azalma ile koordineli olarak inflamatuar biyobelirteçlerin serum düzeyleri azalttı.<sup>57</sup> Benzer olarak diyetsel kalori kısıtlaması da yağda immün gen kopyalarının bir repertuarını uygun olarak modüle eder.<sup>58</sup> İnsan adipositlerindeki proksidan NADPH aktivitesi de diyetle bağlı kilo kaybı ile azalır. Bunları bir araya topladığımızda patojenik bulmacanın birçok parçası bilinmez kaldığı halde bu bulgular adipoz dokunun değişen fonksiyonel profilinin sistemik, metabolik ve kardiyovasküler işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürür.

## SONUÇ

Obezite kardiyovasküler hastalık riski ile yakından ilişkilidir ve gelecekteki halk sağlığı sonuçları çok büyüktür. Aterosklerozda obezitenin nedensel rolü için çeşitli olası mekanizmalar vardır. Bunlar kan basıncı, lipidler, glukoz, insülin direnci, disregüle adipokin salınımı, protromboz ve inflamasyondaki anormalliklerin kompleks bir etkileşimini içerir. Bu faktörlerin tümü; obezitede önceden erken yaşlarda aşikâr olan hastalık mekanizmasının ortak bir paydası olarak kardiyovasküler riskin barometresi olan endotelial işlev bozukluğunu paylaşır. İlımlı kilo kaybı bile inflamasyonu ve bozulan endotel fonksiyonlarını düzeltir ve hedeflenen primer önleme stratejileri olarak tedavi edici kilo azaltma girişimlerine doğru olan halk sağlığı çabalarının vurgulanmasını sağlar.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

- özel ilgi uyandıran
- \*\* önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

1. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction - testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115:1285-1295.
- \*\* Hastalığındaki endotelial disfonksiyonunun mükemmel bir derlemesi.
2. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
3. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333:664-666.
4. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr. Vita: the clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1149-1160.
5. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97:2601-2610.
6. Gielen S, Hambrecht R. The childhood obesity epidemic - impact on endothelial function. *Circulation* 2004; 109:1911-1913.
7. Gokce N, Keaney JF Jr, Menzoian JO, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105:1567-1572.
8. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106:653-658.
9. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-1906.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.
11. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1413-1426.
12. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291:2847-2850.
13. McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296:79-86.
14. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA* 2002; 288:1758-1761.
15. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352:1138-1145.
16. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, et al. Arterial distensibility in adolescents - the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112:1789-1797.

17. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, et al. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006; 117:1560-1567.
18. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-2718.
19. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community-the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613-619.
20. Pulerwitz T, Grahame-Clarke C, Rodriguez CJ, et al. Association of increased body mass index and impaired endothelial function among Hispanic women. *Am J Cardiol* 2006; 97:68-70.
21. Williams IL, Chowiecny PJ, Wheatcroft SB, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:296-301.
22. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, et al. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88:1264-1269.
23. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:936-942.
24. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, et al. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003;42:468-473.
25. Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta* 2005; 360:9-26.
26. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 1135-1143.
27. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92:945-951.
28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
29. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease-a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism - endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110:2952-2967.
30. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 2004; 110:1564-1571.
31. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793-1801.
- Sistemik hastalıkla ilişkili yağ dokusunda inflamatuvar aktivitenin potansiyel mekanizmalarının orijinal bir derlemesi.
32. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:772-783.
33. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.
34. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1785-1788.
35. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006; 116:115-124.
36. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-949.
37. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:46-56.
- İnsuline dirençli durumlarda vasküler hastalıklara odaklanmış bir derleme.
38. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease - response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:531-538.
39. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231-234.
40. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:292-298.
41. Vohl MC, Sladek R, Robitaille J, et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obesity Res* 2004; 12:1217-1222.
42. Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin AS, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue - a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2594-2599.
43. Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108:2460-2466.
44. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6300-6302.
45. Silver AE, Beske SD, Christou DD, et al. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47(phox) expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation* 2007;115: 627-637.
- İnsanlarda endotelyal hücre özelliklerini incelemeye oldukça sıradışı bir tekniğin kullanıldığı klinik çalışma.
46. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-1761.
47. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:434-439.
48. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003;26:1673-1678.
49. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:2119-2125.
50. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, et al. Weight reduction with very-low-calorie diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:124-128.
51. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105:804-809.
52. Gokce N, Vita JA, McDonnell M, et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol* 2005;95:266-268.

53. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effects of diet and exercise on obesityrelated vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004; 109:1981-1986.
54. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005;45:187-192.
55. Wunsch R, de Sousa G, Toshke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006; 118:2334-2340.
56. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45:356-362.
57. Canello R, Henegar C, Viguerie N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemo-attractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277-2286.
58. Clement K, Viguerie N, Poitou C, et al. Weight loss regulates inflammationrelated genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J* 2004;18:1657-1669.