

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE GELİŞİMİNDE BİR ENDOKRİN ORGAN OLARAK  
KAS DOKUSUNUN ROLÜ:  
ADİPOKİN/MİYOKİN/HEPATOKİN PROFİLİNİN EGZERSİZ  
KAPASİTESİYLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Selvi Selin TEKİN SÜNER**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2021**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE GELİŞİMİNDE BİR ENDOKRİN ORGAN OLARAK  
KAS DOKUSUNUN ROLÜ:  
ADİPOKİN/MİYOKİN/HEPATOKİN PROFİLİNİN EGZERSİZ  
KAPASİTESİYLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Selvi Selin TEKİN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN**

**ANKARA  
2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında çok kıymetli bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan, tüm özverisini, desteğini her adımda hissettiğim, hekimliğini ve kişiliğini her zaman örnek aldığım, tez danışmanım, Sayın hocam Prof. Dr. Selçuk Dağdelen'e en içten şekilde teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama verdikleri katkı ve destek için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Ebru Çalık Kütükçü'ye ve Uzm. Fzt. Aslıhan Çakmak'a içtenlikle teşekkür ederim

Tez çalışmalarımın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyelerine ve görevli tüm personele gönülden teşekkür ederim.

Her adımında beni destekleyen, ilgi ve sevgileriyle yanımda olan, emekleri asla ödenemeyecek olan aileme ve desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili eşim Dr. Mert Orhan Süner'e teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık hayatım boyunca manevi ailem olan Dr. Berçemhan Yazırlı, Dr. Güldehan Haberal, Dr. Sema Nur Özsan'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selvi Selin Tekin Süner

ANKARA, 2021

## İTHAF

Bu tez ; dünya'nın en yaygın, bulaşıcı olmayan salgın hastalığı olan obezite hakkında, dünya'nın Covid-19 pandemisiyle mücadelesi sırasında yürütülmüş olup, pandemide fedakarca çalışan tüm sağlık çalışanlarıyla, 1 Mart 2020 ile 12 Nisan 2021 arasında COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiş meslektaşlarımız ;

*Cemil Taşcıoğlu, Nurettin Mutluergil, Ali İhsan Bulut, Mehmet Ulusoy, Sinan Kaki, Muhammed Şamaa, Nihat Dayanıklı, Cemal Özkan, Yavuz Kalaycı, Nuri İdiz, Muharrem İdiz, Erdinç Şahin, Tahir Bababeyli, Galip Berkan Dingiloğlu, Uğur Ertuğrul, Salih Cenap Çevli, İbrahim Örnek, Halil Yücel Kutun, Mustafa Özlü, Abdurrahim Demir, Ahmet Aydın Şener, Engin Ünal, Turgut Erkutlu, Mehdi Tasouji, Mehmet Hozikligil, Muhannad Mushavah, Nevruz Erez, Seyit Ahmet Okur, Mehmet Kan, Necdet Oğuzer, Orhan Özdiller, Natıg Tağıyev, Nevzat Açıık, Atilla Baran, Recep Ali Köseoğlu, Necdet Gökçınar, Esat Ülkü, Salih Kanlı, Engin Türkmen, Hasan Tepeçinar, İbrahim Onur, Erol Bahçe, Aydın Ünsal, Metin Kebapçı, Sami İpek, Salim Akın, Mesut Cem İlkin, Aslı Yıldız, Cengiz Çil, Mücahit Çelik, Ali Murat Dilek, Hüseyin Süyür, Kahraman Pehlivan, Ömer Akalın, Enver Özçoban, Gökhan Ercan, Mustafa Selek, Mehmet Karakum, Ferruh İter, Ahmet Zare, Ahmet Oğuz Tezcanlı, İbrahim Akyıldız, Adnan Çetin, Ahmet Bacanlı, Ümit Erdem, Mustafa Kartal, Metin İber, Hamdi Kandilcioğlu, Faik Mümtaz Koyuncu, Yusuf Duman, Erçin Özüntürk, Ertaç Altuner, Neziha Aygoğan, Cumhur Toker, Kerim Çağlı, Serdal Gül, Cesur Ayaslan, Nuri Ocak, Orhan Çaşkurlu, Soner Oğuz, Mustafa Vedat Gök, Orhan Doğan, Ayhan Dağlı, Recep Memik, Halil Kuddar, Ali Murat Uludoğan, Lütüfi Çetinkaya, Levent Cemal Güngör, Yavuz Durmuş, Hakan Türkoğlu, Nimetullah Reşidi, Tahir Güngör İnce, Mustafa Yiğit, Özgür Özdemir, Emin Akyıldız, Adnan Ezelsoy, İlhan Doğan, Hüseyin İlhan Demirel, Kemal Aslan, Yavuz Eryılmaz, Ahmet Uğur Yılmaz, Doğan Yıldırım, Soyer Şimşek, Öztekin Yüce, Necati Emirhan, Cemal Yıldız, Hasan Erdoğan, Mehmet Y. Karabacak, Mehmet Soysal, Sezgin Can, Tayfun Kepiç, Cengiz Aslan, Uğur Yılmaz, Mehmet Ertane, Necmi Arslan, Kaya Kılıç, Lütüfi Aktan Kokuoğlu, Ali Rıza Şahap Barlas, Mehmet Ümit Ergenoğlu, Gürdal Günenç'in*

aziz hatıralarına ithaf olunmuştur.

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda obezitesi olan ve olmayan bireylerde Asprosin, Fetuin-A, Meteorin-like protein, GDF-15 düzeyleri ile vücut bileşimi, egzersiz kapasitesi ve egzersize kardiyopulmoner dayanıklılık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** VKİ 30 ve üzerinde olan, obezitesi olan 90 hasta ile VKİ 25'in altında olan 90 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Antropometrik ölçümler kaydedildi. 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinde kreatinin, kan üre azotu, glomerüler filtrasyon hızı hesaplaması, açlık plazma glukozu, açlık insülini, Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, glikolize hemoglobin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol/HDL oranı, kalsiyum, inorganik fosfor, albümin, ALT, AST, ürik asit, Tiroid uyarıcı hormon, serbest T4, serbest T3, Asprosin, GDF-15, Fetuin-A, Meteorin-like protein ölçümleri yapıldı. Egzersiz kapasitesi artan hızda mekik yürüme testi ile değerlendirildi. Vücut bileşimi, antropometrik indeksler ve TANİTA ile ölçüldü.

**Sonuçlar:** Vaka grubunda vücut kompozisyonlarından; yağ yüzdesi ve kas oranı egzersiz kapasitesi ile negatif yönde, Meteorin-like protein pozitif yönde ilişkili bulundu ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda vücut kompozisyonlarından; VKİ negatif, iskelet kas indeksi pozitif yönde ilişkiliyken ( $<0.05$ ), Meteorin-like protein negatif, GDF-15'in pozitif yönde ilişkili olduğu saptandı. Kontrol grubunda sitokinlerin egzersiz kapasitesi ile ilişkisi olmadığı halde ( $p>0.05$ ), obezite seyrinde Meteorin-like protein ve Asprosinin pozitif yönde ilişkili idi ( $p<0.05$ ). Meteorin-like protein düzeyleri ile oksijen tüketimi ve tamamlanan mesafe arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi.

**Tartışma:** Çalışmamız, egzersiz kapasitesinin ve oksijen tüketiminin obeziteden etkilendiğini göstermektedir. Meteorin-like protein düzeyleri, egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir. Çalışmamız, literatürde obezitesi olan ve olmayan bireylerde hepatokin, adipokin, miyokin profilinin egzersiz kapasitesi ile ilişkisinin aynı anda değerlendirildiği ilk çalışmadır.

## ABSTRACT

**Purpose:** It was aimed to evaluate the relationship between Asprosin, Fetuin-A, METRNL, GDF-15 levels and exercise tolerance and physiological responses to exercise test in individuals with and without obesity in our study.

**Patients and Methods:** Ninety patients with obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) and 90 healthy controls with BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> were included in the study. Anthropometric measurements were recorded. Creatinine, blood urea nitrogen, glomerular filtration rate calculation, fasting plasma glucose, fasting insulin, Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, glycolyzed hemoglobin, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL, HDL/total cholesterol ratio, Calcium, inorganic phosphorus, albumin, ALT, AST, uric acid, thyroid stimulating hormone, free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub>, Asprosin, GDF-15, Fetuin-A, Meteorin-like protein were measured from venous blood samples taken after 12 hours of fasting. Exercise capacity was evaluated using the incremental shuttle walk test. Body composition was determined with andropometric index and measurements, and with TANITA analysis.

**Results:** Fat percentage and muscle ratio were negatively correlated with exercise capacity, and Meteorin-like protein was positively correlated in the case group ( $p < 0.05$ ), while BMI was negatively and skeletal muscle index was positively correlated in control group ( $< 0.05$ ), Meteorin-like protein was negatively, GDF-15 was positively related with BMI. Although cytokines were not related to exercise capacity in the control group ( $p > 0.05$ ), Meteorin-Like protein and Asprosin were positively correlated with exercise capacity ( $p < 0.05$ ). A significant relationship was determined between meteorin-like protein levels and oxygen consumption and exercise capacity.

**Conclusion:** The results of our study show that exercise capacity and oxygen consumption are affected by obesity. Meteorin-like protein levels and Asprosin are related to exercise capacity. Our study is the first study of the literature in which the relationship between hepatokin, adipokine and myokine profile and exercise capacity was simultaneously investigated.

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>ix</b>
<b>TABLolar</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Obezite Tanımı	3
2.2. Obezitenin Önemi ve Epidemiyolojik Veriler	3
2.2.1. Dünyada Obezite	3
2.2.2. Türkiye’de Obezite	4
2.3. Beden Kompozisyonu ve Obezitenin Değerlendirilmesi	5
2.3.1. Vücut kütle indeksi	6
2.3.2. Antropometrik Ölçümler	6
2.3.3. Biyoelektrik İmpedans Analizi	9
2.3.4. Diğer yöntemler	10
2.4 Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar	10
2.4.1. Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Risk	11
2.4.2. Prediyabet ve Tip 2 Diabetes Mellitus	15
2.4.3 Dislipidemi	15
2.4.4 Hipertansiyon	15
2.5. Obezite Patogenezi	16
2.5.1 Endokrin Organ Olarak Kas Dokusu ve Miyokinler	16
2.5.2 Endokrin Organ Olarak Yağ Dokusu ve Adipokinler	17
2.5.3 Obezite ve Egzersiz	18
2.6. Obezite patogenezinde Miyokin-Adipokin-Hepatokin etkileşimi	22
2.6.1 Meteorin Like Protein (METRNL)	22
2.6.2 Fetuin-A	24
2.6.3 Asprosin	26

2.6.4 GDF-15	28
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Çalışma Grubu	31
3.2. Çalışma Protokolü	31
3.2.1. Klinik Değerlendirme	31
3.2.2. Antropometrik Ölçümler	33
3.2.3. Laboratuvar Ölçümleri	34
3.2.4. Maksimal Egzersiz Kapasitesi Değerlendirilmesi	35
3.3. İstatistiksel Analiz	37
3.4. Araştırmanın Etik ve Finansal yönü	38
<b>4. BULGULAR</b>	<b>39</b>
4.1. Olgulara Ait Özellikler	39
4.2. Olguların antropometrik ölçümleri	40
4.2 Olguların Metabolik Profilleri	41
4.3 Olguların Miyokin/Adipokin/Hepatokin Profilleri	43
4.4 Olguların Egzersiz Kapasiteleri	48
4.5. Miyokin/Adipokin/Hepatokinlerin tek değişkenli analizleri	54
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>65</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>78</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>79</b>



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1</b> MetS, ateroskleoz ve obezite ilişkisi	12
<b>3.1</b> Artan hızda mekik yürüme testi	35
<b>3.2</b> Artan hızda mekik yürüme testi uygulaması	36
<b>4.1</b> Çalışma gruplarında Fetuin-A	44
<b>4.2</b> Çalışma gruplarında cinsiyete göre Fetuin-A	44
<b>4.3.</b> Çalışma gruplarında Asprosin	45
<b>4.4.</b> Çalışma gruplarında cinsiyete göre Asprosin	45
<b>4.5</b> Çalışma gruplarında Meteorin-like protein	46
<b>4.6</b> Çalışma gruplarında cinsiyete göre Meteorin-like protein	46
<b>4.7</b> Çalışma gruplarında GDF-15	47
<b>4.8</b> Çalışma gruplarında cinsiyete göre GDF-15 dağılımı	47

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayı</b>
<b>2.1.</b> Dünya Sağlık Örgütü/WHO obezite sınıflandırılması	3
<b>2.2.</b> Beden kompozisyon değerlendirme araçlarının avantaj ve dezavantajları	6
<b>2.3.</b> Obeziteye eşlik eden hastalıklar	11
<b>3.1.</b> Egzersiz kapasitesi değerlendirmesinde kullanılan parametreler	37
<b>4.1.</b> Olguların demografik ve temel klinik özellikleri	40
<b>4.2.</b> Olguların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimi	41
<b>4.3.</b> Olguların metabolik profili	42
<b>4.4.</b> Çalışma gruplarının miyokin/adipokin/hepatokin profili	43
<b>4.5.</b> Gruplar arasında miyokin/adipokin/hepatokin profilinin cinsiyete göre dağılımı	43
<b>4.6.</b> Metabolik olarak sağlıklı obez hastalarla, metabolik olarak sağlıklı obez hastalarda miyokin/hepatokin/adipokin profillerinin karşılaştırılması	48
<b>4.7.</b> Olguların egzersiz kapasitesi değerlendirmesi	49
<b>4.8.</b> Olguların egzersiz testi öncesi ve sonrası ölçümleri	50
<b>4.9.</b> Çalışma gruplarının egzersize yanıtı	51
<b>4.10.</b> Çalışma grupları arasında cinsiyete göre egzersiz kapasitesi göstergelerinin karşılaştırılması	53
<b>4.11.</b> Vaka ve kontrol grupların plazma Fetuin-A düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)	56
<b>4.12.</b> Vaka ve kontrol gruplarının plazma Asprosin düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)	57
<b>4.13.</b> Vaka ve kontrol gruplarının plazma METRNL düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)	58
<b>4.14.</b> Vaka ve kontrol gruplarının plazma GDF-15 düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)	59
<b>4.15.</b> VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak) kontrol grubunda vücut bileşimi ve sitokinlerle ilişkisi	60
<b>4.16.</b> VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak) vaka grubunda vücut bileşimi ve sitokinlerle ilişkisi	60
<b>4.17.</b> VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak) vaka grubunda vücut bileşimi ile ilişkisi	61
<b>4.18.</b> Vaka grubunda ΔKalp hızı (atım/dk) ve sitokin ilişkisi	61
<b>4.19.</b> Kontrol grubunda ΔOksijen saturasyonu (%) ve sitokin ilişkisi	62
<b>4.20.</b> Kontrol grubu ΔSistolik kan basıncı (mmHg) ve sitokin ilişkisi	62
<b>4.21.</b> Kontrol grubu ΔDiyastolik kan basıncı (mmHg) ve sitokin ilişkisi	62

<b>4.22</b>	Vaka grubu $\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmhg) ve sitokin ilişkisi	62
<b>4.23</b>	Kontrol grubunda $\Delta$ Borg-dispne vücut bileşimi ilişkisi	63
<b>4.24</b>	Vaka grubunda $\Delta$ Borg-kuadriiceps femoris yorgunluğu sitokin ilişkisi	63

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite tüm dünyayı etkisi altına alan günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Yağ kütlesinin sağlığı bozacak ölçüde artışı olarak tanımlanan obezite; patogenezi yağ miktarının artışına indirgenemeyecek kadar karmaşık bir metabolik süreçtir (1).

Obezite gelişimi yalnızca vücut kütlelerinde nicel bir artışa bağlı olmayıp, enerji metabolizmasını düzenleyen 3 temel doku olan kas, karaciğer ve yağ dokusunun metabolik işlev bozukluklarıyla karakterizedir (2). Kas dokusu, yağ dokusu, karaciğer, arasındaki etkileşim mekanizmasının, bu organlardan salınan sitokinler sayesinde düzenlendiği güncel klinik çalışmalarla gösterilmektedir (3). Kas dokusundan salınan sitokinlere ‘‘miyokin’’, yağ dokusundan salınan sitokinlere ‘‘adipokin’’, karaciğerden salınan sitokinlere ‘‘hepatokin’’ adı verilmektedir. Bu proteinler otokrin, parakrin, endokrin etki gücüne sahip olup obezite ve obezite ilişkili hastalıkların etiyopatogenezinde rol alırlar (4).

Obezite gelişiminde meydana gelen bu metabolik işlev bozukluğunun önlenmesinde egzersizin rolü oldukça büyüktür. Bazı miyokin, hepatokin, adipokinlerin salınımı egzersiz ile ilişkili olup bu moleküller ‘‘egzersiz faktörü’’ olarak adlandırılırlar (5, 6). Egzersiz, bu sitokinler sayesinde kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer dokusunda metabolik yolları düzenleyerek obeziteyi ve obezite ilişkili bozuklukları düzeltebilmektedir. İrisin, interlökin-6 (IL-6), interlökin-15 (IL-15), meteorin-like protein (METRNL), miyostatin; egzersiz etkisiyle kas dokusundan salınan ligandlardır. Miyokinler iskelet kasından salınmalarına rağmen, etki alanları iskelet kasıyla sınırlı kalmaz. Karaciğer, yağ dokusu, santral sinir sistemi, kemik dokusu gibi pek çok organ ve dokuyla etkileşerek; insülin sensitivitesi, inflamasyon, enerji metabolizması üzerine etki ederler (7, 8). FGF-21, follistatin, fetuin-A gibi hepatokinler egzersiz etkisiyle karaciğerden salınırlar ve yağ dağılımında, enerji harcanması yollarında rol oynarlar. Yağ dokusundan salınan leptin, adipokin, omentin, chemerin, apelin, vasfin, adiponektin, IL-6, TNF-alfa, asprosin, GDF-15 otokrin, parakrin, endokrin etki mekanizmalarıyla metabolik yolları düzenlerler. Ancak bu ligandların salınım mekanizması ve etkileşimleri oldukça karmaşık olup,

egzersiz ve obezite ile ilişkilerine dair henüz kesinleşmiş bir mekanistik model söz konusu değildir.

Literatüre bakıldığında, egzersiz ilişkili sitokin çalışmalarının sonuçları farklı ve bazen çelişkili sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Bu durum genel olarak, metabolik profili homojen tek bir hasta grubunda tek bir sitokinin araştırılması, örneklem küçüklüğü, cinsiyet dağılımındaki farklılıklar, vücut kas ve yağ dağılımının gözlemlenmemesi gibi faktörler neticesinde ortaya çıkan bir tablodur. Dolayısıyla kas endokrinolojisinin, obezite patogeneziindeki yerini kavrayabilmek için, kas kütlesi ve işlevlerini etkileyebilecek cinsiyet dağılımı dahil tüm potansiyel karıştırıcı faktörlerin kontrol altına alınabildiği, farklı doku kökenli ligandların eş zamanlı olarak aynı hasta gruplarında araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın amacı miyokin, adipokin ve hepatokinlerin egzersiz kapasitesiyle ve obezite patogeneziyle ilişkisini araştırmaktır. Hipotezimi; obeziteye yatkınlıkla ilişkili egzersiz kapasitesi; yalnızca kas dokusu değil, hem kas dokusu hem karaciğer hem de adipoz doku işlevleriyle ilişkilidir. Obezite literatüründe miyokin, adipokin, hepatokin profilinin, egzersiz kapasitesi ile ilişkisini eş zamanlı olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite Tanımı

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (Dünya Sağlık Örgütü/WHO, World Health Organization) tarafından “Yağ kütlelerinin sağlığı bozacak ölçüde artışı” olarak tanımlanmıştır. Obezite tanım ve derecelendirilmesi vücut kütle indeksi (VKİ)’ne dayanarak “ $VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ ” formülü ile değerlendirilir. VKİ 25.0 ile 29.9  $\text{kg/m}^2$  arasında olanlar fazla kilolu, VKİ’nin 30  $\text{kg/m}^2$  ve üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir (1). VKİ 30  $\text{kg/m}^2$  ile 34,99  $\text{kg/m}^2$  arasında olan bireyler hafif obez, 35  $\text{kg/m}^2$  ile 39,9  $\text{kg/m}^2$  orta derecede obez, 40  $\text{kg/m}^2$  ve üzeri olanlar morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (1) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Dünya Sağlık Örgütü/WHO obezite sınıflandırılması

Sınıflandırma	Vücut kütle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ )
Düşük kilo	<18.5 $\text{kg/m}^2$
Normal	18.5-24.9 $\text{kg/m}^2$
Pre-obez	25-29.9 $\text{kg/m}^2$
Obezite -sınıf I	30-34.9 $\text{kg/m}^2$
Obezite – sınıf II	35-39.9 $\text{kg/m}^2$
Obezite – sınıf III	$\geq 40$ $\text{kg/m}^2$

### 2.2. Obezitenin Önemi ve Epidemiyolojik Veriler

#### 2.2.1. Dünyada Obezite

Obezite dünya genelinde hızlı bir artış göstererek epidemik düzeye ulaşmış ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1990’lı yıllarda 21.yüzyılın en önemli sağlık sorununun obezite olacağı yönünde tahminde bulunmuştu. Günümüzdeki verilere bakıldığında bu tahmin gerçekleşmiştir. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu’nun (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) tahminlerine göre dünya genelinde 18 yaş ve üzeri nüfusta yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı 1975 yılından 2014 yılına kadar geçen yaklaşık 40 yıllık süreçte erkeklerde üç kat, kadınlarda ise iki

kat artmıştır (9). Her yıl obezite ve fazla kilo ilişkili hastalıklardan dünya genelinde 2.8 milyon insan hayatını kaybetmektedir. DSÖ 2020 yılı tahminlerine göre dünya genelinde 18 yaş ve üzeri 1.9 milyar yetişkin fazla kilo problemi yaşamakta; bunların da 650 milyonu obezite kategorisindedir. Kadın ve erkeklerde fazla kilo benzer oranda görülmektedir (sırasıyla, %39 ve %40) (1). Obezite yetişkinler arasında yaygın olduğu kadar çocukluk çağına da giderek büyüyen bir sorun haline gelmektedir. DSÖ'ye göre 2019 yılında 5 yaş altı 38 milyon çocuğun fazla kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir. 2016 yılında 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuğun fazla kilolu veya obez olduğu düşünülmektedir (1).

### 2.2.2. Türkiye'de Obezite

DSÖ 2016 yılında Türkiye'de 16.092.644 obez birey bulunduğunu ve %29.5 obezite prevalansı ile Türkiye'nin Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir (10). Türkiye'nin obezite epidemiyolojisi hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlayan başlıca çalışmalar; TURDEP, TOHTA, TEKHARF ve TBSA çalışmalarıdır.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasında 1997-1998 yılları arasında 540 merkezde 20 yaş ve üstü 24788 kişi incelenmiş ve Türkiye obezite prevalansı %22.3 (kadın %30, erkek %13) olarak belirlenmiştir (11). TURDEP-I çalışmasının tamamlanmasından 12 yıl sonra 2010 yılında tekrarlanan TURDEP-II çalışmasında, genel popülasyonda obezite prevalansı %35 (kadınlarda %44, erkeklerde %27) olarak güncellenmiştir (12). Çalışma verileri TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde 1998 ile 2010 yılları arasında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22.3'ten %31.2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. TURDEP –I 'den TURDEP-II'ye kadar geçen 12 yıllık süreçte toplumda normal VKİ değerlerine sahip bireylerin oranı %41'den %26'ya düşmüş, fazla kiloluların oranı değişmemekle birlikte morbid obezite sıklığı %1'den %3.1'e yükselmiştir. TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda obezite prevalansı 45-74 yaş aralığında %50'den fazla, erkeklerde 45-64 yaş aralığında %30'dan fazla olarak bulunmuştur (11, 12). Türkiye'de obezite prevalansının araştırıldığı bir diğer araştırma olan TOHTA çalışmasında obezite prevalansı %25 (kadın %36, erkek %21.5) olarak saptanmıştır

(13). Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) tarafından yapılan ve 3681 kişiyi kapsayan TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verilerine göre 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %12.5'inde, kadınların %32'sinde VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde bulunmuştur. TEKHARF çalışması 2001 yılı verilerine göre 30 yaşını aşkın bireylerde VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanların prevalansı, erkeklerde %25.3, kadınlarda %44.2 olup 1990 yılı taramasına göre obez kişi sayısının yaklaşık %90 oranında arttığı görülmektedir (14). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2019 raporuna göre 15 yaş ve üzerindeki bireylerde obezite görülme sıklığı % 31.5, fazla kiloluğun görülme sıklığı %34'tür. Erkeklerde obezite görülme sıklığı %24.6 iken kadınlarda %39.1 olarak bildirilmiştir (15). 2017 yılında sonuçları yayınlanan Avrupa kardiyovasküler hastalık istatistikleri (ATLAS) çalışmasında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) üyesi 56 ülkenin verileri incelenmiş ve Türk erkekleri için ortalama VKİ 27.1 kg/m<sup>2</sup> ve kadınlar için ortalama VKİ 28.5 kg/m<sup>2</sup> olarak bildirilmiştir. Bu veriler Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) üyesi 56 ülke arasında Türkiye'yi en kilolu ülkeler arasında 15. sıraya, Türk kadınlarını ise ilk sıraya yerleştirmektedir (16).

### **2.3. Beden Kompozisyonu ve Obezitenin Değerlendirilmesi**

Vücut kompozisyonu esas olarak yağsız vücut kütlesi (kas, kemik, su ve diğer organik maddeler) ve yağ kütlesinden oluşmaktadır. Yağsız kütle ana bileşenleri organlar, yumuşak doku ve kas dokusudur (17). Obezite, yağ kütlesinin sağlıklı olumsuz etkileyecek düzeyde artışı olarak tanımlanmaktadır (1). Erişkinlerde ideal yağ oranı erkekler ve kadınlar için yaşa göre farklılık göstermekte, vücut yağ oranı yetişkin erkeklerde kadınlara göre daha düşük seyretmektedir (18). Beden kompozisyonundaki farklılıklar cinsiyet, yaş, etnik yapı, genetik, yaşam tarzı, diyet, fiziksel aktivite düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Beden kompozisyonu değerlendirilmesinde birçok farklı yöntem kullanılmaktadır her birinin avantajı ve dezavantajı Tablo 2.2'de özetlenmiştir.



**Tablo 2.2.** Beden kompozisyon değerlendirme araçlarının avantaj ve dezavantajları

	<b>Avantaj</b>	<b>Dezavantaj</b>
<b>Vücut kütle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Basit, ucuz, kolay ulaşılabilir	Yağsız ve yağ kütlesi ayırımı yapılamaz
<b>Bel çevresi (cm)</b>	KVS riski öngörür	Kesme noktaları toplumlara göre değişken
<b>Bel/kalça oranı</b>	KVS riski öngörür	Kesme noktaları toplumlara göre değişken
<b>Bel/boy oranı</b>	KVS riski VKİ ve bel/boydan daha iyi gösterir	Kesme noktaları net değil
<b>VAI</b>	Metabolik sendromla ilişkili	Kesme noktaları net değil
<b>BAI</b>	Uygulaması kolay	Cinsiyete, etnik kökene göre doğruluğu değişken
<b>ABSI</b>	Kardiyometabolik profili öngörür	Kesme noktaları net değil
<b>Bel/kalça/boy</b>	KVS riski öngörüsü ABSI ve VKİ'den yüksek	Kesme noktaları cinsiyet ve etnik kökenle değişken
<b>Bel/√kalça (WHT.5R) oranı</b>	Diğer ölçümlere kıyasla KVS riski en iyi gösteren ölçüm	Kesme noktaları net değil
<b>Biyoelektrik impedans analizi</b>	Detaylı bilgi, uygulama kolaylığı,maliyet	Yağ doku tipi ayırımı yapamaz, hidrasyon etkiler
<b>MRG, BT, D2O, DEXA</b>	Uygulanması zor, pahalı	Yağ doku dağılımı ve kütlesi hakkında net bilgi

### 2.3.1. Vücut kütle indeksi

Obezite tanısında vücut kütle indeksi (VKİ); basitliği, ucuzluğu ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. VKİ ölçümü, yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesini birbirinden ayırmadan toplam vücut kütlesi hakkında bilgi vermektedir. VKİ ölçümlerine bakarak bireylerin obezitesinin olup olmadığı yüksek bir doğruluk payıyla söylenmesine karşın, bazı kısıtlılıklara sahiptir. Kadın ve erkeklerde yağ dağılımları ve kas dağılımları farklılık göstermektedir. Ancak VKİ ölçümüyle her iki cinsiyet için de aynı kesme noktaları kullanılarak obezite tanısı konulmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte kas kütlesi azalan, yağ kütlesi ve dağılımı değişen geriatrik popülasyonda, genç popülasyon ile aynı kesme noktalarını kullanarak obezite tanısı konulması, VKİ yönteminin kısıtlılıkları arasındadır. Aktif spor yapan, kas kütlesi belirgin yüksek olan sporcularda da ölçülen vücut ağırlığı kas dokusu nedeniyle yüksek çıkmaktadır ancak bireyler obez değildir. Çocuklardaki vücut bileşimi farklılıkları, etnik gruplar arasındaki vücut tipi farklılıkları da VKİ ile saptanan obezite tanısında kısıtlılıklara neden olmaktadır (19).

### 2.3.2. Antropometrik Ölçümler

**Bel çevresi:** Abdominal yağlanma vücut yağ kütlesinin önemli bir göstergesidir. Abdominal yağlanmayı değerlendirebilecek ölçümlerden en yaygın kullanılanı bel çevresi ölçümüdür. 2005 yılında metabolik sendrom tanımında

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. IDF kendi verileri mevcut olmayan toplumlarda bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir (20). Avrupa’da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları erkekler için 94 cm ve üzeri, hamile olmayan kadınlar için 80 cm ve üzeri olarak kabul edilmektedir. Amerikan toplumu için, DSÖ değerleri (bel çevresinin erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm) kabul edilmiştir (21). Türkiye’de ilk kez 2009 yılında yayınlanan TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma) metabolik sendrom kılavuzunda Türk toplumu için yerel veriler olmadığından Avrupa verilerinin kullanılması önerilmiştir (22). Ancak bel çevresi ölçümlerinin de kısıtlılıkları mevcuttur, erişkinlerde VKİ  $35 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olan kişilerde bel çevresi güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmemektedir (23).

**Bel/ kalça oranı:** Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranı olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre bel/kalça oranının  $> 0.85$ ’ten büyük olması obezite için risk faktörü olarak belirlenmiştir (24). Yüksek bel/kalça oranı abdominal obeziteye işaret etmesi nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riskle ilişkilidir

**Bel/boy oranı:** Bel çevresi ve bel/kalça oranı dışında farklı antropometrik ölçümlerin vücut yağ dağılımını tahmin etme gücünü karşılaştıran çalışmalar söz konusudur. 2017 yılında İngiltere’de Swainson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vücut kütle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/ boy oranlarının visseral yağ doku oranını yansıtmaları karşılaştırılmış ve bel/boy oranının visseral yağ doku kütlesini en iyi gösteren antropometrik ölçüm olduğu gösterilmiştir (25). Birleşik Krallık’ta NICE (İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü) verilerine göre yapılan bir çalışmada bel/boy oranının 0.5 ve üzerinde olması, abdominal yağlanma göstergesi olarak kabul edilmiş ve kardiyovasküler hastalık riskini VKİ ve bel/kalça oranına göre daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (26).

**Viseral Adiposity Index (VAI):** Viseral adipozite indeksi obezite ile ilişkili kardiyometabolik komplikasyon riskini gösterme gücüne sahip yeni bir antropometrik göstergedir. VAI cinsiyete göre değişen, trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-kolesterol) konsantrasyonları gibi biyokimyasal parametreler ve VKİ ile bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere dayanan ampirik bir matematiksel

modeldir. VAI visseral adipoz doku disfonksiyonu göstergesi olarak kabul edilmektedir. Amato ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada  $VAI > 1.9$  olması metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuş, yine aynı çalışmada VAI artışının obez kişilerde insülin direnciyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (27). Akromegali, Tip 2 diabetes mellitus, viral hepatit C, nonalkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve polikistik over sendromu olan hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler mevcuttur (28).

**Body Adiposity Index (BAI):** Bergman tarafından tanımlanmış bir matematiksel bir formül sonucu vücut yağı ile ilgili bilgi verdiği düşünülen ölçümdür (29). Ancak cinsiyetler ayrı ayrı ele alındığında doğruluğu azalabilmektedir (30). Farklı etnik gruplarda ve farklı vücut yapılarında (atletler) doğruluğu netleştirilememiştir (31).

**Vücut Şekli İndeksi (ABSI):** Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve boy arasında kurulan matematiksel bir ilişki sonucu ortaya çıkan vücut şekli indeksi (ABSI), abdominal obezite göstergesi olarak kabul edilen bir ölçümdür. ABSI'nın vücuttaki yağ yüzdesini gösterme gücü birçok çalışmanın konusu olmuştur. 2015 yılında Chang ve ark. tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada (32) ABSI'nın Tip 2 diabetes mellitus riskini tahmin etme gücünün rutinde kullanılan VKİ, bel çevresi, bel/boy oranı gibi antropometrik ölçümlerden üstün olmadığı gösterilmiştir (32). Yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmış ve ABSI'nın kardiyometabolik riski öngörme konusunda diğer antropometrik ölçümlere üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (26, 33, 34). Bu çalışmaların aksine 2017 yılında yapılan 6081 kişilik bir çalışmada ABSI'nın bozuk kardiyometabolik profil ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

**Bel/ Kalça/ Boy Oranı:** İlk olarak Rosenblad tarafından 2011 yılında tanımlanan bu formül ve bel/ kalça oranının boy uzunluğuna bölünmesiyle elde edilen bir antropometrik ölçümdür (36). Çin'de yürütülen 4686 bireyin dahil edildiği bir çalışmada bel çevresi, VKİ, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, bel/kalça/boy oranlarının hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi ile ilişkisi araştırılmış; diğer antropometrik ölçümlere kıyasla bel/kalça/boy oranının kardiyometabolik bozukluklarla belirgin şekilde yüksek korrelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (33). Yapılan çalışmalarda bel/ kalça/ boy oranının cinsiyete göre farklı kesim değerleri olması gerektiği yazarlar tarafından vurgulanmakta olup kadınlar için 0.53, erkekler için 0.51 değerlerinin üzerinde bulunan ölçümlerin en az bir kardiyometabolik hastalık ile ilişkili olabileceği

öne sürülmektedir. Song ve ark. tarafından bel/kalça/boy oranının kardiyovasküler hastalık riskini gösterme gücünü diğer antropometrik ölçümlerle kıyaslamak amacıyla dizayn edilen uzun süreli (ortalama 7.9 yıl) ve 4 Avrupa ülkesinden (Türkiye, İsveç, Finlandiya, İngiltere) hastaların dahil edildiği büyük bir çalışmada bel/ kalça/ boy oranı, bel çevresi, bel/ kalça oranı, bel/ boy oranlarının kardiyovasküler hastalıkları öngörme gücünün ABSI'den ve VKİ'den belirgin şekilde fazla olduğu gösterilmiştir (37).

**Bel/ $\sqrt{\text{kalça}}$  (WHT.5R) Oranı:** Obezite değerlendirilmesinde çok yeni bir antropometrik ölçüm olan bel/ $\sqrt{\text{kalça}}$  (WHT.5R) oranı 2017 yılında Nevill ve Duncan tarafından bel çevresinin; boy uzunluğu, vücut cesameti ve cinsiyetten bağımsız olarak matematiksel olarak formülize edilmesi amacıyla; bel çevresinin kalça çevresinin kareköküne bölünmesiyle türetilmiş yeni bir antropometrik ölçümdür (34). Bu yeni matematiksel formülün amacı; bel çevresinin abdominal yağlanmayı ve kardiyometabolik riski yansıtmaya derecesini boy uzunluğundan ve cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirmektir. Aynı çalışmada bel /kalça<sup>0.5</sup> (WHT.5R), vücut kütle indeksi, bel/ kalça oranı, ABSI, bel/ boy oranının kardiyometabolik profili yansıtmaya güçleri karşılaştırılmış ve en güçlü ilişkinin bel /kalça<sup>0.5</sup> (WHT.5R) ile olduğu görülmüştür (38). İki bin yirmi yılında yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada aynı antropometrik ölçümlerin, santral subkutan yağ dokuyu öngörme güçleri karşılaştırılmış; bel çevresindeki subkutan yağ doku miktarı deri kıvrımının üç farklı noktadan (krista iliaka, supraspinal ve karın çevresi) ölçülmesiyle elde edilen veriler ile değerlendirilmiş; deri katlantılarının ölçümleriyle en iyi korrelasyon gösteren antropometrik ölçümün bel /kalça<sup>0.5</sup> (WHT.5R) olduğu gösterilmiştir (39).

### 2.3.3. Biyoelektrik İmpedans Analizi

Biyoimpedans cihazları klinik pratikte oldukça yaygın kullanılan, uygulaması kolay, maliyeti düşük, hasta için az zaman alıcı cihazlar olup, vücut kompozisyonu hakkında nicel ve nitel bilgiler verebilmektedir (40). Bu cihazlar vücut kompozisyon oranları ile fiziksel aktivite durumunun ilişkisini belirleyip, belirli bir algoritma oluşturarak iskelet kası, kemik kütlesi ve sistemik inflamasyon durumu gibi değişkenler hakkında tahmin yapabilmektedir (41). Hesaplanan yağ miktarının visseral veya subkutan olduğunu ayırt edememesi dezavantajlarından birisidir.

Biyomedans cihazı ile vücut yağ oranlarının belirlenmesi kişileri radyasyona maruz bırakmayan, özelleşmiş personel gerektirmeyen, girişimsel olmayan, basit, ucuz ve hızlı bir yöntemdir. Ölçümler kişinin hidrasyon durumundan etkilenebilir.

#### **2.3.4. Diğer yöntemler**

Vücuttaki total yağ miktarı ölçümünde antropometrik ölçümler dışında klinikte kullanılabilen ve daha net ölçümlere dayalı birçok yöntem bulunmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), döteryum oksit (D<sub>2</sub>O), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) bunlardan bazılarıdır. Ancak bu ölçümlerin klinik pratikte hem maliyet açısından hem zaman açısından kullanımı kısıtlıdır. DEXA; düşük maliyet, minimal radyasyon maruziyeti, yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik gibi özellikleri sayesinde BT ve MRG'ye göre daha avantajlı, total ve bölgesel yağ kütlesi tahmininde güvenilir bir yöntemdir (42).

#### **2.4 Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar**

Obezite, pek çok metabolik hastalığın eşlik ettiği yaşam kalitesini önemli derece bozan kompleks bir hastalıktır. Obeziteye birçok hastalık eşlik etmektedir ve mortaliteye katkı sağlamaktadır en sık eşlik edenler; prediyabet, Tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu, erkek ve kadın hipogonadizmi, depresyon, osteoartrit, malignite (kolon kanseri, meme kanseri, böbrek ve özefagus kanserleri), obezite hipoventilasyon sendromu, obstruktif uyku apne sendromu, lipotoksik kalp yetmezliği en sık görülenlerdir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler risk, hiperglisemi ve hiperlipidemiden ayrıntılı bahsedilecektir.

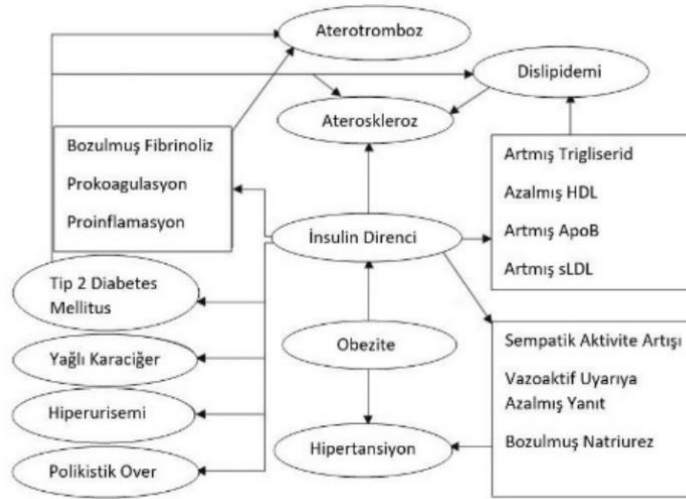
**Tablo 2.3** Obeziteye eşlik eden hastalıklar

Obeziteye eşlik eden hastalıklar
• Prediyabet
• Tip 2 diabetes mellitus
• Metabolik sendrom
• Hipertansiyon
• Dislipidemi
• Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
• Lipotoksik kalp yetmezliği
• Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
• Polikistik over sendromu
• İnfertilite
• Obstrüktif uyku apne sendromu
• Osteoartrit
• Depresyon
• Malignite
-meme kanseri
-serviks kanseri
-endometriyum kanseri
-kolon kanseri
-böbrek kanseri
-özefagus kanseri

#### 2.4.1. Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Risk

İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından kardiyometabolik risk faktörlerinin birlikteliği tanımlanmıştır ve "sendrom X" terimini kullanmıştır (43). İlerleyen süreçlerde "metabolik sendrom" tanımlaması kullanılmaya başlanmıştır. Metabolik sendrom (MetS) ortak etiyopatogeneze sahip olan artmış kardiyovasküler risk, glukoz metabolizma bozukluğu, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyonun birarada görüldüğü klinik tabloyu tanımlar.

MetS ana komponentinin abdominal obezite ve insülin direnci olduğu düşünülmektedir (44). Metabolik sendrom sürecinde bozulan insülin direnci prediyabete ve sonrasında Tip 2 diabetes mellitus gelişimine zemin hazırlar. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörüdür (44, 45). İnsülin direnci, dislipidemi ve fonksiyonu bozulan yağ dokusundan salınan proinflamatuvar bir takım moleküllerin etkisiyle aterosklerotik süreç başlar (43, 46, 47). Aterosklerotik süreç artmış kardiyovasküler hastalık riski ile karakterizedir.



**Şekil 2.1** MetS, ateroskleoz ve obezite ilişkisi (Kepez A, Oto A, Dagdelen S. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . BioDrugs. 2006;20(2):121-35.'dan, izin alınarak uyarlanmıştır.)

Obezitede hem nicel olarak artan hem de niteliği bozulan yağ dokusu peroxisome proliferatör reseptör aktivatörlerinin (PPARs) de rol oynadığı bir mekanizmayla insülin direncinin ana sorumlusudur (45). Yağ dokusu normal şartlarda adiponektin, TGF- $\beta$ , IL-6, nitrik oksit (NO) ve antiaterojenik/antiinflamatuvar mediyatörler ve peroxisome proliferatör reseptörleri gibi bir takım faktörler salgımlarken obezitede fonksiyonu bozulan yağ dokusundan, inflamasyonu artıran ve insülin sinyal yolağını bozan IL-1, IL-6, TNF-alfa, leptin ve bir vazokonstriktör olan endotelin-1 gibi faktörlerin salınımı da artar (48). Kas dokusunda, karaciğerde ve diğer dokularda insülin reseptör ekspresyonunda ve tirozin kinaz aktivitesindeki azalma hiperinsülinemiye yol açar (49). Hiperinsülinemi karaciğerde glukoz homeostazında bozulma sonucunda portal yağ asidi ve dolaşıma salınan esterleşmemiş serbest yağ asidi miktarında artışa neden olur. Endotel disfonksiyonu, insülin direnci, düşük dereceli inflamasyon, serbest yağ asidi artışı, vazokonstriktör etki, prokoagulan etki yolları ortak ve karmaşık bir metabolizma ile obezitedeki kardiyovasküler hastalık riski artışının temel sorumlu mekanizmalarını oluştururlar (50, 51). İnsülin direnci nedeniyle dolaşımda artan serbest yağ asitleri yine insülin direnci ile oluşan inflamasyona yatkınlık durumuyla birlikte ateroskleroza katkıda bulunur (52). Endotel disfonksiyonu ve hiperinsülinemi nedeniyle oluşan artmış sempatik aktivite ile birlikte MetS sürecinde hipertansiyon da obezite ve MetS eşlik eder (45).

Obezitede abdominal yağlanmanın yanısıra viseral yağ dokusunun artışı özellikle de epikardiyal yağ dokusunun arttığı gösterilmiştir (53). Epikardiyal yağ dokusu artışının metabolik sendromun şiddeti, abdominal yağlanma düzeyi, koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğu görülmektedir (54). Aynı zamanda obeziteye eşlik eden ritm bozuklukları, ani kardiyak ölüm, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği görülme sıklığının da, epikardiyal yağ dokusuyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (43, 44, 45). Dolayısıyla obezitede toplam yağ kütesinden çok, abdominal yağ dokusu artışı özellikle de viseral/epikardiyal yağ dokusu artışı morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Aksine gluteal ve femoral bölgede yağ doku artışının ise metabolik profili koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (55, 56).

Obezite kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Özellikle bel/kalça oranının artmış olduğu santral obezitede kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendrom tanımını yaparken santral obeziteyi metabolik sendromun temel tanımlayıcısı olarak kabul etmiştir (47). Santral obezite tanımlanırken, popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olması santral obezite varlığını göstermektedir. IDF tarafından Avrupa, Doğu Akdeniz ve Ortadoğu halkları için önerilen üst sınır değerleri (kadınlar için 80 cm, erkekler için 94 cm) olarak belirlenmiştir. Türkiye'de ilk kez 2009 yılında yayınlanan TEMD Metabolik Sendrom kılavuzunda, metabolik sendrom tanımlanırken bel çevresi için yerel verilerin olmaması nedeniyle, IDF verilerinin kullanılması önerilmiştir (kadınlar için 80 cm, erkekler için 94 cm) (22).

Sönmez ve ark. tarafından Türkiye'nin 7 farklı bölgesinden 1898 erkek, 2308 kadının bel çevresi ölçümleri yapılmış ve erkeklerde  $\geq 100$  cm, kadınlarda  $\geq 90$  cm olması abdominal obezite kriteri, erkeklerde  $> 90$  cm olması fazla kilolu, kadınlarda  $> 80$  cm fazla kilolu olarak önerilmiştir (57). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan Türkiye'de obezite ile ilgili çalışmaların metaanalizinde (58), bel çevresi ölçümü yapılmış altı çalışmaya göre kadınlarda ortalamanın 89.7 cm, erkeklerde 93.6 cm olduğu hesaplanmış, hem DSÖ hem IDF tarafından belirtilen değerlere kıyasla, özellikle kadınlarda oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Abdominal obezite prevalansı kadınlar için %51, erkekler için %21 olarak



belirlenmiştir (58). Bu veriler Türk kadınlarında santral obezitenin ciddi anlamda yüksek olduğunu ve Türk kadının Avrupa ülkeleri arasında en yüksek obezite oranına sahip kadınlar olduğunu göstermektedir. Özellikle abdominal obezite sıklığı açısından Ortadoğu ülkeleriyle daha benzer oranlara sahip olduğumuz görülmektedir (58).

### **Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

MetS tanımı farklı organizasyonlarca farklı tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır. DSÖ, IDF, NCEP, TEMD kuruluşlarının metabolik sendrom kriterleri tanıda kullanılabilir.

Metabolik sendrom tanımında en sık *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) uzlaşısı kriterleri en sık kullanılandır. Tanı kriterleri içinde bel çevresi ölçüsünde artış (bel çevresinin erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm olması), kan basıncı yüksekliği ya da hipertansiyon tedavisi almak ( kan basıncı  $\geq 130/85$  mmhg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olmak), açlık kan şekeri (AKŞ) ( $\geq 100$  mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olmak), trigliserid (TG) yüksekliği ( $\geq 150$  mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olmak) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) erkeklerde  $< 50$  mg/dl, kadınlarda  $< 40$  mg/dl olması bulunur. Bir olguda metabolik sendrom tanımının karşılanması için bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı aranır.

### **Metabolik Sağlıklı Obezite ve Metabolik Sağlıksız Obezite**

Vücut kütle indeksinin artışıyla birlikte metabolik sendrom komponentlerinin görülme sıklığında artış beklenir. Ancak son yıllarda ‘‘metabolik olarak sağlıklı obez’’ tanımı gündeme gelmiştir (59). Metabolik sağlıklı obez kavramı, obezitesi olmasına rağmen metabolik sendrom kriterlerini taşımayan, komorbiditesi olmayan olguları tanımlamak için kullanılmaktadır. Metabolik sağlıklı obezite prevalansının Avrupa ülkelerinde %10 ile %30 arasında değişen oranlarda olduğu görülmüştür. Obeziteye metabolik sorunların eşlik etmeyişini açıklamak üzere yapılan araştırmalarda, bu olguların obezitesi olmasına rağmen visseral yağ doku miktarlarının az olduğu, karaciğer yağlanma miktarlarının az olduğu, bacadaki yağ miktarının daha çok olduğu görülmüş ve bu olgularda kardiyorespiratuvar kapasitenin daha yüksek olduğu

saptanmıştır (50). Patogenezinde ise yağ doku disfonksiyonunun olmadığı, inflamatuvar belirteçlerin daha az olduğu görülmüştür. Özetle bu kişilerin daha az inflamatuvar sürece maruz kalmalarının metabolik bozukluk geliştirmelerini engellediği düşünülmektedir (60).

#### **2.4.2. Prediyabet ve Tip 2 Diabetes Mellitus**

Obezite sürecinde insülin direnci gelişme ihtimali ve Tip 2 diabetes mellitus görülme ihtimalinin arttığı bilinmektedir (49). Bu sürecin patogenezinde obezite nedeniyle yağ dokuda oluşan kronik inflamasyon sürecinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yağ dokudan salınan inflamatuvar sitokinler ve adipokinler bu süreçte baş rol oynamaktadır. Adipokinlerin iskelet kasından salınan miyokinler ve karaciğerden salınan hepatokinlerle etkileşimi sonucu glukoz sensitivite mekanizmalarını değiştirmeleri temel bozukluktur. İskelet kası glukoz alımının ağırlıklı olarak gerçekleştiği yerdir. Obezitede iskelet kasının proinflamatuvar bir sürece girmesiyle ve inflamatuvar sitokinlerin hem salgılanması hem otokrin ve parakrin etkilenim ile insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında obezitedeki insülin direnci ve diyabete yatkınlığın temelinde kas dokusunun da en az yağ dokusu kadar etkili olduğu düşünülmektedir (61). İnsülin direnci öncelikle prediyabete ve sonrasında aşikar diyabet gelişimine neden olabilmektedir.

#### **2.4.3 Dislipidemi**

Obezite ile birlikte sık görülen diğer bir metabolik bozukluk da dislipidemidir. Obezitedeki dislipidemi TG, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksekliği ve HDL düşüklüğü ile karakterizedir (62). Obezitede hipertrigliserideminin sık görülmesi, insülin direnci nedeniyle hepatik TG yapımında artışa ve yüksek karbonhidatlı diyete bağlı hepatik VLDL yapımında artış olması, trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizinde bozukluk olmasıyla açıklanır (53).

#### **2.4.4 Hipertansiyon**

Obezitede artmış sempatik aktivite, vasküler direnç ve kardiyak output artışının hipertansiyon patogenezine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (63). Sistemik

vasküler direnç artışına renin-anjiotensin-aldosteron aktivitesindeki artışın, insülin direnci ve hiperinsülineminin, leptin-melanokortin yolağının, obeziteye eşlik eden uyku-apne sendromunun yol açtığına dair görüşler vardır (64).

## **2.5. Obezite Patogenezi**

Güncel çalışmalarda yağ dokusunun ve kas dokusunun aslında birer endokrin organ olarak görev aldığı ve ürettikleri sitokinlerle metabolizmayı düzenledikleri görülmüştür (6). Yağ dokusundan salınan sitokinlere ‘adipokin’, kas dokusundan salınan sitokinlere ‘miyokin’ adı verilmektedir. Her iki sitokin grubu da parakrin, otokrin ve endokrin etki gücüne sahiptir.

### **2.5.1 Endokrin Organ Olarak Kas Dokusu ve Miyokinler**

Kas dokusu insan vücudundaki en büyük organ olarak tanımlanabilir. Nitekim obez olmayan bir insanın vücut ağırlığının %40’lık bölümünü kas dokusu oluşturmaktadır. Kasılan iskelet kası ‘miyokin’ adı verilen proteinler salgılar (irisin, IL-6, IL-15, meteorin-like protein, BAIBA, myostatin, myonektin) (4). Aynı şekilde yağ dokusu da aynen bir endokrin organ gibi metabolizmayı düzenleyen ‘adipokin’ adı verilen proteinler salgılar (omentin, chemerin, apelin, vasfin, IL-6, TNF-alfa, adipisin, adiponektin, asprosin, leptin, vaspin, GDF-15) (65).

Miyokinler ve adipokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkili moleküllerdir. İskelet kasından salınan miyokinler ve metabolitleri; yağ dokusu, karaciğer, beyin gibi pek çok organa sinyaller taşır ve ‘egzersiz faktörü’ olarak tanımlanır (66). Kas dokusunun yağ dokusu, karaciğer, pankreas ve kemik dokusuyla arasında bir etkileşim olduğu ve bu etkileşim sayesinde metabolizmayı düzenlediği düşünülmektedir (6).

Fiziksel aktivite miyokin salınımını etkileyerek; glukoz metabolizması, lipoliz, insülin direnci gibi metabolik yollarda değişikliğe yol açar. Bu etkiyi direkt kas dokuda insülin sensitivitesini artırarak veya karaciğer ve yağ dokusunda insülin sensitivitesini artırarak yaparlar. Miyokinler aynı zamanda kas dokusunda hipertrofik, anjiyojenetik ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde egzersiz kapasitesini artırır (7). Düzenli fiziksel egzersizin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri tüm bilim dallarınca konsensüs şeklinde kabul görmüştür. Uzun yıllar boyunca fiziksel aktivitenin metabolik yolları nasıl etkilediği, homeostazis üzerine olumlu etkilerinin

mekanizmaları ilgi ve araştırma konusu olmuştur. 1961 yılında Goldstein istirahat halindeki köpeklerde elektriksel uyarıyla kas kasılması sağlandığında, salınan moleküllerin glukoz kullanımını artırdığı hipotezini öne sürdü (67). Bin dokuz yüz seksen üç yılında bir saatlik bisiklet egzersizi sonrası insan plazmasında 14 kDa moleküler büyüklüğünde bir pirojenik substrat farkedildi, ancak yapısı tanımlanamadı (68). Ostrowski ve ark. tarafından egzersiz sonrası kas biyopsilerinde IL-6 düzeyinin arttığı ve aynı zamanda dolaşımında da IL-6 artışı olduğu görüldü (69). İki bin'li yıllarda kas dokusundan salınan yeni sitokinlerin keşfi ve endokrin işlevlerinin ne olduğu, “kas endokrinolojisi” araştırmalarının odak noktası olarak devam etti. Miyofibrillerden salınan bu proteinlerin parakrin etki göstererek kas dayanıklılığı, egzersiz kapasitesi, kas hipertrofisi üzerine etki edebildiği; yağ dokusu ve kas dokusu ile etkileşerek, glukoz metabolizması ve enerji metabolizmasını regüle ettiği düşünülmektedir. Bu molekülleri tanımlamak için kas hücre kültürlerine in vitro uyarı verilerek bu sitokinlerin seviyeleri gözlemlenmiş, yine egzersiz sonrası insan plazmasında bu sitokinlerin düzeyleri araştırılmış ancak hiçbir çalışma insan dolaşımında bu sitokin profilinin bütüncül resmini tam olarak çizememiştir (70, 71). Plazma seviyesi ve kas dokusunda düzeylerin farklı olması bu sitokinlerin sadece kas dokusundan değil aynı zamanda başka hücrelerden de salınabilmesiyle ve kan örneğinin alınma zamanı, bekleme süresi gibi birçok faktörle ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmaktadır. Miyokinler günümüzde obezite patogenezinin odak noktası haline gelmiştir ancak klinik pratikte kullanılabilmesi için bu alanda daha fazla mekanistik araştırmaya ihtiyaç vardır.

### **2.5.2 Endokrin Organ Olarak Yağ Dokusu ve Adipokinler**

Yetişkin erkeklerin vücut kompozisyonlarının %10-15'lik kısmı, kadınların ise %20-25'lik kısmı yağ dokusundan oluşur. Beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır (48). Beyaz yağ dokusu (BYD) alınan fazla enerjiyi gerektiğinde tekrar kan dolaşımına serbest yağ asidi şeklinde salgılamak üzere, nötral trigliserid (TG) damlacıkları şeklinde depolar. Beyaz yağ dokusu, viseral ve subkutan beyaz yağ doku olarak iki farklı lokalizasyona göre isimlendirilmiştir. Viseral beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından, insülin direncinden, obezite ilişkili morbiditeden sorumlu iken, subkutan beyaz yağ dokusu ise insülin sensitivitesi ve daha olumlu bir

metabolik profil ile ilişkilidir (63). Embriyonik kökeni net olmamakla birlikte, subkutan adipoz dokuda kahverengi adipositlere yapısal ve işlevsel olarak benzeyen ara formda hücreler olup, bunlara bej (brit) adiposit adı verilmektedir (63). Bej adipositlerin beyaz adipositlerden farklılaşma mekanizması net olarak bilinmemektedir (63). Kahverengi yağ dokusu (KYD) ise vücutta daha az miktarda bulunmakla birlikte, soğuk ve diyetle cevap olarak adaptif termogenezis ile ısı üretir (64).

Obezitede yağ dokusu miktarı arttıkça fonksiyonu ve içeriği değişmektedir (72). Beyaz yağ dokusu hipertrofisi ekstrasellüler alanın daralmasıyla hipoksiye neden olur (73). Hipoksik ortam yağ dokuda M1 makrofaj artışına yol açarak proinflamatuvar sitokinlerin (RBP-4, PAI-1, leptin, resistin, IL-6) salınmasına neden olur (74, 75). Böylece metabolizmada düşük dereceli bir inflamasyon olur bu durum ‘metainflamasyon’ olarak da tanımlanır (72). Metainflamasyon sistemik salınan sitokinler, aktive olan transkripsiyon faktörleri, enerji harcanmasının azalması yönleriyle sistemik inflamasyondan ayrılır (72). Beyaz adipositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler esas görevi termogenez olan KYD’nin aktivitesinde azalmaya yol açarlar (76). Hipertrofik adipositler salgıladıkları sitokinlerle kas dokusunda insülin direncine, karaciğerde glukoz metabolizması bozukluğuna yol açarak metabolik komplikasyonlara neden olur (75). Bu salgı fonksiyonuyla yağ dokusu aynen bir endokrin organ gibi işlev görmektedir. Yağ dokusu bir endokrin organ gibi faaliyet göstererek metabolik yolları düzenlemek üzere diğer organlarla etkileşir. Yağ dokusundan salınan otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyon gösteren bu sitokinlere ‘adipokin’ adı verilmektedir (6). Leptin, adipokin, omentin, chemerin, apelin, vasfin, adiponektin, IL-6, TNF-alfa, Asprosin, GDF-15 farklı metabolik etkilere sahip adipokinlerdendir.

### **2.5.3 Obezite ve Egzersiz**

Obezitede, yağ dokudan salınan proinflamatuvar adipokinler ile meydana gelen düşük dereceli inflamasyon ve kas dokusunda meydana gelen insülin direncini azaltan en önemli faktör egzersizdir (77). Aerobik egzersiz proinflamatuvar mikroçevreyi antiinflamatuvar duruma getirerek metabolizma dengesini düzenler (78). Egzersiz sadece yağ dokunun salgılarını ve mikroçevresini değiştirerek değil, aynı zamanda kas

ve karaciğerden de sitokin salınımını uyararak 3 dokunun işbirliğiyle metabolizmayı düzenler (79). Fiziksel aktivite ve egzersiz kapasitesi metabolik sağlık profilinin belirleyicisidir (80). Birçok araştırma, kardiyorespiratuar uygunluk seviyesi yüksek olan kişilerin mortalitelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir (81, 82).

Obezitede salınan proinflamatuvar sitokinler kahverengi yağ dokusunun fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır (83). Kahverengi yağ dokusu, küçük memelilerde ve yeni doğanlarda çok miktarda bulunur, soğuk havada hayatta kalmayı sağlar (64). Uzun süre yetişkinlerde KYD'nin olmadığı düşünülürken, daha sonra yapılan çalışmalarda yetişkin bireylerde de metabolik olarak aktif KYD olduğu ve enerji dengesinde önemli rol oynayabileceği anlaşılmıştır (84). İç mitokondriyal membranda bulunan uncoupling protein1 (UCP1), KYD'nin belirleyici proteindir ve enerji harcamasına katkı sağlar (85). Kahverengi yağ dokusunda eksprese edildiği için KYD'ye özel molekül olarak kabul edilen UCP1, ATP sentezinde oksidatif fosforilasyonu durdurarak enerjinin; ATP yerine ısı olarak açığa çıkmasını tetikler (85). Termogenezis, KYD'de çok miktarda bulunan sempatik sinirler tarafından düzenlenir (83). Soğuk ve besin alımı ile adipoz dokudaki sempatik sinir aktivitesi artar (86). Noradrenalin, beta-adrenerjik reseptörleri bağlar ve trigliserit hidrolizi için ardışık sinyalleri tetikler (86). Serbest kalan yağ asitleri UCP1'i aktive ederek KYD'de termogenezis için enerji kaynağı sağlar (87). beta-adrenerjik agonistler, tiroid hormonu, insülin, cAMP analogları da UCP1 ekspresyonunu artırabilirler (84, 88). Beyaz adipositler kahverengi adipositlere dönüşebilirler bu olay "esmerleşme" olarak isimlendirilir (89). KYD'nin metabolizma üzerine yararlı etkileri çalışmalarla gösterildikten sonra yeni çalışmalar KYD aktivitesinin nasıl artırılacağı hipotezi üzerine yönelmiştir (5). Soğuk ve beta adrenerjik uyarılar dışında FGF-21, kardiyak natriüretik peptid, follistatin gibi sitokinlerin de esmerleşmede önemli rol oynayabildiği gösterilmiştir (86, 90). Egzersizin, kahverengi yağ dokusunun fonksiyonunda düzelmeye yol açarak obezitenin olumsuz etkilerini azaltıyor olabileceği düşünülmektedir (89). Egzersiz sonrası iskelet kasından salgılanan irisin, IL-6 ve meteorin-like proteinin KYD aktivitesinin artışında etkili olduğu gösterilmiştir (91).

Egzersizin metabolik profil üzerine olumlu etkileri, egzersiz ile kas, yağ ve karaciğerden salınan sitokinler sayesinde gerçekleşmektedir (92). Akut tek seferlik

egzersizde lipoliz, glikojenoliz ile kas dokusu için yağ asidi ve glukoz tedarik edilir. Kronik aerobik egzersizde iskelet kasında oksidatif mekanizmalar aktive olur, mitokondri sayısı artar, hipertrofi gelişir (93). Egzersiz esnasında artan metabolik aktivite, egzersiz sonrasındaki 24-48 saatlik süreçte de devam eder (94). Metabolik aktivite artışı yalnızca kas dokusunda meydana gelen modifikasyonlar sayesinde değil aynı zamanda kahverengi yağ dokusunda meydana gelen aktivite artışı ile de sağlanır (95, 96). Kas dokusu vücut ağırlığının neredeyse yarısını oluşturması ve insülin aracılı glukoz alımının neredeyse %80'inden fazlasının gerçekleştiği organ olması nedeniyle bu etki temel olarak egzersiz esnasında kas dokusundan salınan ve diğer dokularla iletişime geçen miyokinlere atfedilmektedir (6, 97). Ancak bazı hepatokinlerin, adipokinlerin de miyokinler gibi egzersiz ile salınımlarının ilişkili olduğu ve egzersiz ilişkili metabolik yolları düzenledikleri gösterilmiştir (79). Bu nedenle egzersiz sonrası devam eden ve bazal metabolizma hızında meydana gelen değişim bu sitokinlere bağlanmakta ve bu sitokinlere "egzersiz faktörü" tanımlaması yapılmaktadır (6). Egzersiz faktörü olarak anılan sitokinlerden bazıları İrisin, IL-6, IL-15, METRNL, BAIBA, FGF21, ANGPTL4, follistatin, Fetuin-A'dır (6, 98, 99).

**Egzersiz kapasitesi;** Egzersiz kapasitesi, kişinin devam ettirebileceği maksimum fiziksel efordur (100). Egzersiz kapasitesinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için maksimal eforun dolaşım üzerinde stabil ve stabil olmayan etkilerinin oluşması gereklidir (101). Egzersiz performansı egzersize katılan kaslar ile kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner sistemin fonksiyonlarında birbirleriyle koordinasyon halinde olan yanıtları göstermektedir. Egzersiz solunum derinliğinde ve hızında, miyokardın kasılmasında, kardiyak debide, arteryel basınç ve kalp hızında artmaya neden olmaktadır. Egzersiz cevaplarının herhangi bir bölümündeki bozukluk egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açabilir (102). Egzersiz kapasitesinin azalması; endokrin, metabolik, hematolojik, nöromusküler, kardiyovasküler veya pulmoner hastalıkları yansıtabilir. Maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesini değerlendirmek için egzersiz testleri yapılmaktadır (103). Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), kardiyorespiratuar uygunluğu değerlendirmede altın standart yöntemdir (104) ve gaz değişim analizi ile maksimum oksijen tüketimini ( $VO_{2maksimum}$ ) ölçerek kardiyorespiratuar uygunluk için objektif ve somut bir ölçüm sağlar (105). Aynı zamanda KPET, metabolizmanın kontrol altında olduğu koşullarda kardiyovasküler,

muskuloskeletal ve solunum sisteminin uygunluğunu, egzersiz sırasında herhangi bir kısıtlama meydana getirip getirmediğini ortaya koyarak herhangi bir problem varlığında problemin kaynağına ilişkin veri sağlar (106). KPET, hastalıkların tanısında ve prognozunda, maksimum iş yükünün ve uygun egzersiz modunun belirlenerek egzersiz reçetelendirilmesinde ve egzersiz programlarıyla kişilerdeki değişimlerin belirlenmesinde oldukça önemli bilgi vermektedir. KPET uygulamasında bisiklet ergometresi ve koşu bandı (treadmill) cihazları tercih edilmektedir. Ancak bu koşullarda egzersiz testini yapmak için pahalı ve özel ölçüm ekipmanları, deneyimli personel ve özel koşullar gerekmektedir. Bu nedenle laboratuvar ortamında egzersiz kapasitesini belirlemek her zaman mümkün olmayabilir. KPET yapılamadığı durumlarda uygulanması kolay olan, ucuz, tekrarlanabilir ve güvenilirlikleri olan saha testleri geliştirilmiştir (107). Bunlar artan hızda mekik yürüme testi, 6 dakika yürüme testleridir.

Artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT); 12 dakika süresince giderek artan hızda 10 metre aralıklı iki koni arasında yürünen ve iki koni arasındaki her bir 10 metrelik gidişin bir mekik olarak sayıldığı egzersiz testidir. Hastanın nefes darlığı nedeniyle teste devam edemediği, kalp hızının maksimum beklenen kalp hızının %85'ine ulaştığı veya 12 dakikalık testi tamamladığı noktaya kadar devam ettirilir. Bu testte asıl ölçülen yürünen mesafedir. Tamamlanan mekik sayısının 10 ile çarpılmasıyla yürünen mesafe hesaplanır. AHMYT, KOAH hastalarında fonksiyonel kapasiteyi ölçmek için geliştirilmiştir (108). Testin artan hızda olması aynen KPET'deki gibi fizyolojik cevap oluşmasını sağlamaktadır (109). Obez popülasyonda artan hızda mekik yürümenin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Jürgensen ve ark. tarafından 46 obez kadına artan hızda mekik yürüme testi yapılarak KPET ile  $VO_{2maksimum}$  değerleri karşılaştırılmış ve artan hızda mekik yürüme testinin obezlerde egzersiz kapasitesini ölçmede KPET'den güçsüz olmadığı gösterilmiştir (110).

KPET ile ölçülen maksimal oksijen tüketimi ( $VO_{2maksimum}$ ) ile artan hızda mekik yürüme testi ile ölçülen maksimal oksijen tüketimi arasındaki korrelasyon Singh ve ark. tarafından gösterilmiş olup (111) artan hızda mekik yürüme testinde yürünen mesafeden maksimal oksijen tüketimini tahmin eden bir formül geliştirilmiştir:



$$VO_{2maksimum} = 4.19 + [0.025 \times AHMYT \text{ yürünen mesafe (metre)}]$$

Obezitede egzersiz kapasitesi belirgin olarak azalır. Miyositlerin içerisinde artan yağ miktarı kas dokusunda insülin direnci oluşturarak egzersiz kapasitesini düşürür (61). Vücut kütle indeksinde her  $1\text{kg}/\text{m}^2$  lik artışın egzersiz kapasitesinde 0.4 birimlik azalmaya neden olduğuna dair yayınlar vardır (112-114). Obezler ve zayıf bireylerin KPET ile egzersiz kapasitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada obezlerin egzersiz kapasitesinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (115). Obezitesi olan bireylerin yağ kütlelerinin kardiyak ve pulmoner fonksiyonları etkileyerek, egzersiz yanıtlarını kısıtladığı gösterilmiştir (116, 117).

## 2.6. Obezite patogeneğinde Miyokin-Adipokin-Hepatokin etkileşimi

Obezite etiopatogeneğinde güncel araştırma konusu; kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer arasında “üçlü” bir etkileşim mekanizmasının olduğu ve bu etkileşimin salınan sitokinler sayesinde gerçekleştiği yönündedir (4). Sağlıklı insanda ve hastalıklarda adipokin, myokin ve hepatokin etkileşimine dair araştırmalar sayesinde bu “üçlü”nün metabolizma ve ilişkili hastalıklardaki rolü net olarak anlaşılabilir. Egzersiz faktörü olarak tanımlanan myokinler (irisin, meteorin-like protein), egzersizi takiben yağ dokusunu uyararak esmerleşme sürecini tetikleyebilir (3, 80). Fiziksel aktivite ve egzersizi takiben salınan hepatokinler (IGF-1, FGF-21, Fetuin A), insülin direnci ve obezite zemininde, karaciğeri hepatostatozdan koruyabilir (80).

Obezite patogeneğinde rol alan ve güncel çalışmaların konusu olan sitokinlerden bazıları; Meteorin-like protein, asprosin, GDF-15, fetuin-A’dır.

### 2.6.1 Meteorin Like Protein (METRNL)

Meteorin-like protein (Subfatin, Cometin) yağ ve kas dokusundan salınan 226 aminoasitten oluşan, 30 kDa molekül ağırlığına sahip bir adipomiyokindir. Meteorin like protein geni farelerde 11qE2 kromozomunda, insanlarda 17q25.3 kromozomunda lokalize olmaktadır (118, 119). 2014 yılında Spielgeman tarafından farelerde egzersiz sonrası kas dokusundan ve soğuk maruziyeti sonrası yağ dokusundan kana salındığı, termogenez ile ilgili genleri aktive ettiği görülmüştür (120). Aynı zamanda Meteorin-like protein’in obez farelerde antiinflamatuvar gen ekspresyonunu artırarak glukoz

metabolizmasında iyileşmeye yol açtığı da gösterilmiştir (121). Liet ve ark. yaptıkları çalışmalarda farelerde Meteorin-like protein gen blokajının yağ dokuda insulin direncinde kötüleşmeye neden olduğunu ve gen aşırı ekspresyonunun insulin direncini önleyebileceğini göstermişlerdir (119, 120).

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  coactivator (PGC-1 $\alpha$ ) hücrel enerji metabolizmasında önemli rol oynayan bir transkripsiyon koaktivatörüdür (102). Hücrel solunum, glukoneogenez, glikojenoliz, yağ asidi oksidasyonu, oksidatif fosforilasyon gibi pek çok hücrel enerji süreçlerinde rol alır. PGC-1 $\alpha$  ve onu düzenleyen genler obezite ve T2DM oluşum sürecine katkıda bulunurlar (122). Yapılan çalışmalarda T2DM hastalarında PGC-1 $\alpha$  düzeyinin azalmış olduğu, aynı zamanda iskelet kasında PGC-1 $\alpha$  disregülasyonunun bozuk glukoz profili ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). İrisin,  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA) ve Meteorin-like protein (METRNL) iskelet kasında PGC-1  $\alpha$  aşırı sekresyonu ile ilişkili olan üç yeni miyokindir. Üç miyokinin de bej yağ dokusu termogenezi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bej yağ dokusu beyaz yağ dokusu içerisine dağılmış termojenik özelliğe sahip adipositlerdir, termojenik özellikleri sayesinde aynen kahverengi yağ dokusu gibi metabolik homeostazis düzenlenmesinde önemli bir yere sahip oldukları düşünülmektedir (124).

Rao ve ark. tarafından soğuk ve egzersizle birlikte yağ dokusunda ve kas dokusunda PGC1-a düzeyleriyle orantılı olarak dolaşımda Meteorin-like protein düzeylerinin arttığı ve Meteorin-like protein'in eozinofilleri yağ dokusuna yönlendirerek IL-4 ve IL-13 salınımını arttırarak termogenezi uyardığını; böylece enerji harcanmasını tetiklediğini göstermişlerdir (100). Meteorin-like protein bu anlamda obezite ve Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde önemli role sahip olmaya aday bir moleküldür (120).

Meteorin-like protein düzeyi ve Tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Lee ve ark.(125) tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada yeni tanı diyabet hastalarında diyabet olmayanlara göre serum Meteorin-like protein seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Dadmanesh ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar olduğu görülmektedir (126). Önal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada en yüksek Meteorin-like protein seviyesinin kontrol grubuna ait olduğu ve en düşük Meteorin-

like protein seviyesinin uzun süreli diyabet hastalarına ait olduğu görülmüştür (127). Bununla birlikte tam tersi sonuçlara ulaşılan yayınlardan olan Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Meteorin-like protein serum seviyelerinin yeni tanı Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu görülmüş yine benzer şekilde Chung ve ark. tarafından Tip 2 Diabetes Mellitusu olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında serum Meteorin-like protein seviyelerinin diyabetli grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (128, 129).

Serum Meteorin-like protein seviyelerinin obezite ile ilişkisine dair, yine diyabet çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde, farklı ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Loffler ve ark.(130) obez ve zayıf çocukların yağ dokularında üretilen Meteorin-like protein seviyelerini karşılaştırmış ve obez çocukların yağ dokularında Meteorin-like protein ekspresyonunun daha yüksek olduğunu göstermiştir. AlKhairi ve ark. tarafından T2DM, obezite ve irisin seviyelerinin serum Meteorin-like protein düzeyleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada serum Meteorin-like protein ve İrisin düzeyleri ölçülmüş, en yüksek Meteorin-like protein düzeyinin T2DM ve obezitenin birlikte olduğu gruba ait olduğu sonucuna ulaşılmıştır (131). Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada ve yine Li ve ark. tarafından çalışmada ise VKİ ile serum Meteorin-like protein seviyeleri arasında ilişki olmadığı görülmüştür (119, 132).

Güncel araştırmalar Meteorin-like protein'in salınımının egzersiz ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Kas dokusundaki Meteorin-like protein mRNA ekspresyonu 20 günlük HITT (yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman) öncesi istirahat durumuyla ve HITT sonrası dönemdeki istirahat halindeki konsantrasyonu ile karşılaştırılmış; HITT sonrası dönemde 36 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (133). Meteorin-like protein'in obezite patogenezindeki rolüne dair literatürde yeterli çalışma olmayıp yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.6.2 Fetuin-A**

Fetuin-A özellikle hepatositlerden salınan bir glikoproteindir. Fetuin-A çok fonksiyonlu bir protein olup kalsifikasyon, mineralizasyon, koroner arter kalsifikasyonu üzerine inhibitör etkisi olup, obezite, T2DM, tümör progresyonu üzerine stimulator etkiye sahiptir (134). fetuin-A hem hepatokin hem adipokin olarak sınıflandırılır çünkü hem hepatositlerden hem adipositlerden salınır (135).

Hem viseral yağ dokusu hem subkutan yağ dokusu fetuin-A salgılar (136). Yağ kütlesinin egzersiz ve diyetle değişimine cevaben, dolaşımdaki fetuin A seviyelerinin de değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (136). Kilo kaybının dolaşımında Fetuin A seviyelerinde düşmeye neden olduğu bildirilmektedir (137).

NAFLD (alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı) ile insülin direnci, obezite arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Fetuin A düzeyleri ile NAFLD arasında da çok yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir ancak mekanizması tam anlaşılabilmiş değildir (115). Diyabetik olmayan bireylerde vücut yağ kompozisyonundan bağımsız olarak fetuin-A düzeylerinin yağlı karaciğer ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138). Obez ve NAFLD olan çocukların serum örneklerinde Fetuin-A düzeylerinin obez olup NAFLD olmayan ve zayıf olup NAFLD olmayan çocukların serum düzeylerinden belirgin yüksek olduğu görülmüştür (139).

İnsülin reseptörünün ekstrasellüler kısmıyla ilişkide olan iki protein vardır bunlardan bir tanesi insülin, diğeri fetuin-A'dır (140). İnsülin; tirozin kinaz aktivasyonu yaparak glukoz transportunu sağlar, fetuin-A; tirozin kinaz otofosforilasyonunu inhibe ederek tirozin kinaz inhibisyonu sağlar ve karaciğer ile kas dokusunda insülin sensitivitesini azaltır (117, 118, 119). Bu etkileşim Fetuin-A'nın glukoz metabolizmasında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Artmış fetuin-A düzeyinin insülin direnci ile ilişkisi sadece tirozin kinaz yolağı ile bağlantılı değildir. Fetuin-A aynı zamanda adipositlerde ve makrofajlarda toll-like receptor 4 (TLR-4) aktivasyonu yaparak proinflamatuvar belirteçlerin salınmasına neden olur aynı zamanda serbest yağ asitlerini taşıyıp TLR-4 ligandı görevi üstlenerek insülin direncine neden olur (141, 142). Fosforlanmış fetuin-A iskelet kasında GLUT-4 translokasyonunu, glukoz alımını, glikojen sentezini inhibe ederek de obezite gelişimine katılır. Bu mekanizmalara ek olarak peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) reseptörünün ekspresyonunu azaltarak enerji metabolizmasında olumsuz etkilere yol açarak da obezite gelişimine katkıda bulunur (134, 143, 144). Çalışmalar, artmış serum Fetuin-A düzeyleri ile insülin direnci, T2DM gelişimi, bozuk glukoz toleransı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (145, 146).

Fetuin-A ektopik kalsifikasyonu önleyen önemli bir moleküldür. Düşük fetuin-A kemik dışı dokularda artmış kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (147). Altta yatan mekanizma henüz net olarak anlaşılmiş olmasa da fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfat

minerallerini stabilize ederek hücre içine girişlerini engellediği, anti-inflamatuar etki sayesinde TGF-beta inhibisyonu yaparak kalsifikasyonu engellediği varsayılan mekanizmalar arasındadır (148). Düşük fetuin-A düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmasının yanında tam tersini öne süren çalışmalar da mevcuttur (149, 150).

Egzersizin fetuin-A seviyesi ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermektedir. Fiziksel aktivite ve fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişki egzersiz sayesinde azalan abdominal ve viseral yağ dokusu ve güçlenmiş kas dokusuna atfedilmektedir (151, 152). Yapılan çalışmaların bir kısmında egzersizin Fetuin-A seviyelerinde düşmeye neden olduğu gösterilebilmişken bir kısmında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Egzersizin fetuin-A seviyeleri üzerine etkisi inceleyen bir metaanalizde bir gözlemcinin gözetiminde yapılan egzersizler sonrası yetişkinlerde ve yaşlılarda Fetuin-A düzeylerinde düşme olduğu, yapılan egzersizin türünün ve süresinin fetuin-A seviyesinin düşüşü ile ilişkili olabileceği, VKİ’de belirgin azalmanın fetuin-A düzeylerindeki azalma ile korrelasyon göstermeyebileceği görüşleri öne sürülmüştür (153).

### 2.6.3 Asprosin

Asprosin 140 aminoasitten oluşan bir polipeptit olup Fibrillin 1 (FBN1) geni tarafından kodlanır (154). Romero ve arkadaşları tarafından Progeria hastalığı üzerine yapılan araştırmalar esnasında keşfedilmiştir. Bu hastalar çok zayıf, az yemek yiyen, plazma insülin düzeyleri aşırı düşük olan bir gruptan oluşmaktadır ve yağ dokuları yok denecek kadar azdır. Asprosin Yunanca beyaz anlamına gelen ‘aspros’ kelimesinden türemiştir bunun nedeni de sıklıkla beyaz yağ dokusundan sekrete olmasıdır. Asprosin yağ dokusundan salınan ve metabolizma üzerine belirgin etkileri olan bir adipokindir ancak tek üretim yerinin yağ dokusu olmadığı düşünülmektedir.

Asprosin düzeyi açlık durumunda artar ve hepatik glukoz salınımını stimüle eder (154). Ayrıca kan-beyin bariyerini geçerek, cAMP aracılığı ile oreksijenik AgRP nöronlarını aktive eder (155). Bu uyarı aynı zamanda GABA aracılığı ile anoreksijenik POMC nöronlarında inhibisyona da yol açarak adipozite ve vücut ağırlığında artış ile ilişkilidir (156). Obez insan ve farelerde yapılan çalışmalarda, insülin düzeyleri ile korrele olarak asprosin düzeylerinin de patolojik olarak yüksek olduğu saptanmıştır

(157). Bu da asprosin ile insülin direnci arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Yine obez farelere kandaki asprosinin nötralize edebilmek için monoklonal antikor verildiğinde iştahlarında azalma olduğu, kilo kaybettikleri ve glisemik profillerinde düzelme olduğu görülmüştür (155). Wang ve arkadaşları 143 hastayı normal glukoz toleransı, bozuk glukoz toleransı, yeni tanı T2DM olmak üzere üç gruba ayırmış ve plazma asprosin düzeylerini karşılaştırmış plazma asprosin düzeylerinin bozuk glukoz toleransı ve yeni tanı T2DM grubunda belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuş aynı zamanda bel çevresi, açlık glukozu, hba1c, trigliserid düzeylerinin serum asprosin düzeyleriyle körele olduğu gösterilmiştir (157). Asprosin hepatik glukoz salınımını uyararak dolaşımında kontrolsüz bir hiperglisemik duruma yol açar (135, 136). Sağlıklı insanlarda asprosin salınımı sirkadyan ritm gösterir (154). Sabah açlıkta artar toklukta azalır. Ancak T2DM olan bireylerde hem açlıkta hem toklukta Asprosin seviyelerinin yüksek olarak bulunduğu çalışmalar mevcuttur (158). Bu nedenle bozuk asprosin salınım mekanizmasının T2DM gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Asprosinin T2DM'nin erken biyobelirteci ve tedavide hedef molekül olabileceği düşünülmektedir (158-160). Dolayısıyla asprosinin çeşitli mekanizmalarla diyabet gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Obezite ve asprosin düzeyleri arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir. Literatürde yüksek VKİ ile ilişkili olduğuna dair yayınlar çoğunluktadır. Kader ve ark.(161) tarafından yapılan çalışmada VKİ'ne göre gruplanan hastalardan alınan kan ve tükürük örneklerinde Asprosin seviyelerine bakılmış ve VKİ en düşük grupta Asprosin seviyesi en düşük, VKİ en yüksek grupta Asprosin seviyeleri en yüksek bulunmuştur (161). Yakın zamanda yılında yayınlanan bir derlemede (162) asprosin'in vücut kitle indeksi ilişkisini inceleyen literatürdeki 12 çalışma incelenmiş ve 1 tanesi hariç tüm çalışmalarda serum asprosin düzeylerinin obez bireylerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Long ve ark. (163) tarafından 47 obez ve 40 normal kilodaki 6-14 yaş arası çocuğun plazma asprosin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada obez grupta asprosin daha düşük bulunmuştur(163). Asprosin'in obezite patogenezindeki rolü net değildir. Asprosinin obezite ile arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da Asprosinin metabolik yollarda çok önemli rol oynayan yeni bir molekül olduğu ve obezitede

biyobelirteç olarak kullanılabilceği ve tedavide hedef molekül olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (156).

Egzersiz ve serum asprosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Wiecek ve ark. tarafından egzersizin 10 sağlıklı kadın ve erkekteki serum asprosin düzeyleri ile ilişkisi incelenmiş (144), erkeklerde akut egzersiz sonrası serum asprosin düzeylerinde değişiklik olmazken, kadınlarda egzersizden 3 dakika sonra serum asprosin seviyelerinin en düşük olduğu ancak 30.dakikada arttığı görölmüştür. Bu durum egzersiz esnasındaki temel enerji kaynağının glukoz olması ve glukoz harcandıkça dolaşımdaki glukoz seviyelerini dengelemek için karaciğerden glukoz salınımının Asprosin tarafından indüklenmesi ile açıklanmıştır (164). Asprosinin tek kaynağının yağ dokusu olmadığı ve diğer organların da asprosin üretimine katkıda bulunduğu öne sürölmektedir (154). Kas dokusunun asprosinin diğer bir kaynağı olabileceği, egzersiz ile Asprosin düzeyleri arasındaki ilişkinin açıklanmasında öne sürölen diğer görüşlerden biri olmakla birlikte literatürde bu bilgiye dair bir çalışma bulunmamaktadır ve yeni klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.6.4 GDF-15**

Makrofaj inhibitor sitokin 1 (MIC-1) olarak da bilinen growth diferansiyasyon faktör-15 (GDF-15), transforming growth faktör-beta (TGF-beta) süperfamilyasının bir üyesidir (165). Daha çok prostat ve plasentada eksprese olmakla beraber kalpte, pankreasta, karaciğerde, böbrekte ve kolonda da ekspresyonu vardır (165, 166). Stresle ve oksidatif stresle indüklenen bir sitokin olan GDF-15 makrofajlar (167), vasküler düz kas hücreleri (168), kardiyomiyositler, adipositler (169) ve endotelial hücrelerden salınır (170).

GDF-15 besin alımını azaltır, doyunluk hissini artırır (171). GDF-15'in kilo alımı, anoreksi, kaşeksi ile ilişkisi pek çok hayvan ve insan deneyinde gösterilmesine rağmen metabolizmadaki rolünün tam olarak aydınlatılamamasının nedeni bağlandığı reseptörün kesin olmayışı idi (172). GDF-15'in anoreksik etkisini beyin sapında, area postremada ve nucleus tractus solitariusta bulunan GDNF family receptor a-like (GFRAL) reseptörü üzerinden gösterdiği kanıtlanmıştır (173). Obez rodentlerde GFRAL reseptörünün GDF-15 ile uyarılması sonrasında, besin alımında azalma ve

vücut kütlesinde azalma olduğu gösterilmiştir (174). GDF-15, obezite tedavisindeki potansiyel hedef moleküllerden birisidir (171). Pek çok prelinik çalışmada artmış yüksek yağlı diyete maruz bırakılan obez rodentlere dışarıdan GDF-15 verilmesiyle birlikte adipozitede azalma, insülin direncinde düzelme ve kilo verdikleri görülmüştür (173). Kilo verdirici etkinin GDF-15'in besin alımını azaltıcı etkisi üzerinden gerçekleştiği düşünülmekle birlikte aslında GDF-15'in lipolizde, enerji harcanmasında, yağ dokunun esmerleşme sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir (175, 176).

Artmış GDF-15 düzeylerinin bozuk glukoz kontrolü ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (177, 178). Artmış GDF-15 düzeylerinin T2DM hastalarında mortaliteyi artırdığına ve komplikasyonların çok daha şiddetli görülmesiyle ilişkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır (171). GDF-15' in aynı zamanda insülin sensitivitesini artırarak diyabet gelişmesini önlediği de araştırmalarda gösterilmiştir (158, 159). Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan metforminin GDF-15 düzeyini artırarak kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir (179, 180).

GDF-15 düzeylerinin kanser hastalarında ve anoreksiya nervozalı hastalarda, mitokondriyal bozukluklarda arttığı gösterilmiştir (181-183). Hayvan modellerinde ve sınırlı sayıda insan çalışmalarında iskelet kaslarında mitokondriyal stres sonucu GDF-15 salınımının arttığı gösterilebilmiştir (184). GDF-15 gen transkripsiyonundan temel olarak sorumlu olan genler P53 ve EGR-1 genidir (185). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda endoplazmik retikulum stres yolağında bulunan CHOP ve ATF4 genlerinin de GDF-15 üretiminde rol oynadığı gösterilmiştir (172). GDF-15'in fizyolojik stres yaratan durumlarda veya patolojik stres durumlarında artışı bu durumla açıklanmaktadır. GDF-15 bu nedenle iskelet kaslarının mitokondriyalardan salınan sitokin anlamına gelen "mitomiyokin" olarak da adlandırılır (175). Mario ve ark. farelerde mitokondriyal stress altında kas dokusundan GDF-15 salındığı ve bu salınımın diüurnal bir ritim ile gündüz anoreksiye neden olup gece enerji harcanmasını artırarak homeostazisi düzenlemeye çalıştığını göstermişlerdir ve aynı zamanda GDF-15 salınımı bloke edildiğinde yağ depolanmasının arttığı insülin sensitivitesinin azaldığı gösterilmiştir (186).

GDF-15'in yaşlanma sürecinde etkili olduğu, kas kütlesinde azalma, egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. GDF-15'in



anoreksik etkisinden dolayı sarkopeni gelişimine katkıda bulunduğu ve egzersiz kapasitesinde düşmeye neden olabileceğine dair görüşler mevcut olup bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır (180).

Literatürdeki verilere bakıldığında GDF-15 ile ilgili bilgiler çelişkilidir, artmış GDF-15 düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunurken, GDF-15 düzeylerinin artmasıyla kilo kaybı, adipozitede azalma, insülin direncinde düzelme görüldüğü bilinmektedir (152). Bu bilgiler GDF-15'in obezojenik mi yoksa antiobezojenik etkili bir ligand mı olduğu sorusunu cevapsız bırakmaktadır. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından şu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır; GDF-15 metabolizmayı olumsuz etkilerden koruma görevini üstlenmiştir, ne zaman ki metabolizma dengesi inflamasyon yönüne kayarsa GDF-15 kompensatuar bir mekanizma aracılığı ile artarak metabolizmayı bu olumsuz durumdan korumaya çalışmaktadır. Bu nedenle artmış GDF-15 düzeyleri artmış komplikasyon ve mortalite ile ilişkili olabilir (172). Literatürde GDF-15 ile ilgili yeterli çalışma olmayıp yeni bütüncül, klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Bu araştırma tek merkezli, kesitsel, tanımlayıcı vaka kontrol çalışması olarak tasarlanıp yürütülmüştür. Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran ve araştırmaya katılmak için onam veren 18-64 yaş aralığında, yürüyebilen, koopere olabilen, VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olan, obezitesi olan 90 hasta ile VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> 'den küçük 90 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Gebelik, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıf 3-4) olanlar, akut enfeksiyonu bulunanlar, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, aşikar hipotiroidi veya hipertiroidisi olanlar, kronik alkolizm öyküsü olanlar, aktif bronkodilatör kullanımı olanlar, oksijen kullanma ihtiyacı olanlar, vitamin K antagonisti kullanımı olanlar, Cushing sendromu olanlar dahil edilmedi. Sağlıklı kontrol grubunda bu kriterlere ek olarak diyabet tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

##### 3.2.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Katılımcıların demografik ve hastalık ile ilgili bilgileri (yaş, cinsiyet, meslek, özgeçmiş, soygeçmiş, hastalıkları ve süreleri, kullandığı ilaçlar), koroner arter hastalığı risk faktörleri (ileri yaş, hipertansiyon, T2DM varlığı, hiperkolesterolemi, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, sigara öyküsü), alkol kullanım öyküleri kaydedildi.

Katılımcıların boy (cm), vücut ağırlığı (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ölçülerek kaydedildi. Vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup> formülü ile vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup> olarak ifade edildi. Bel çevresi, mezura ile hastalar ayakta iken en alt kosta ve iliak krista arasından ölçüldü. Kalça çevresi, femurun büyük trokanteri hizasından yere paralel olacak şekilde ölçüldü. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek, bel/kalça oranı elde edildi. Vaka ve kontrol grubunda obezite tanı kriteri olarak VKİ

kullanıldı. Araştırma değişkeni olarak, 2021 itibariyle obezite literatüründe yer alan tüm antropometrik ölçümler hesaplandı (bkz: bölüm 3.2.2 Antropometrik Ölçümler).

Katılımcıların vücut kompozisyonu, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler ve gövde olmak üzere 5 segmental biyoelektriksel impedans analizi (Tanita Body Fat Analyzer, model BC-418, Tokyo, Japonya) ile Endokrinoloji Bilim Dalı'nda değerlendirildi. Vücut yağ kütlesi, kas kütlesi, yağ yüzdesi, yağsız vücut yüzdesi, ekstremita kas kütleleri, gövde kas kütleleri kaydedildi.

Araştırmaya katılan bireylerin, kardiyovasküler risk açısından değerlendirmeleri; cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, anti-hipertansif kullanımı, sigara kullanımı ve diyabet varlığı parametrelerinden oluşan Framingham kardiyovasküler risk skoru (2008) kullanılarak yapıldı.

Metabolik sendrom varlığı *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) uzlaşlı kriterleri kullanılarak belirlendi.

Kriterlerden en az 3 tanesinin varlığıyla Metabolik Sendrom tanısı konuldu:

- Bel çevresi ölçüsünde artış (bel çevresinin erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm olması)
- Kan basıncı yüksekliği ya da hipertansiyon için tedavi almak (kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg olması ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak)
- Açlık kan şekeri (AKŞ) ( $\geq 100$  mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olmak)
- Trigliserid (TG) yüksekliği ( $\geq 150$  mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olmak)
- Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) erkeklerde  $< 50$  mg/dl, kadınlarda  $< 40$  mg/dl olması

Hipertansiyon tanısı, yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması ile konuldu. Hipertansiyon tanısı ile takipli, antihipertansif tedavi alanlar da hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi tanısı LDL değerinin 160 mg/dL'nin üzerinde, HDL değerinin kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, trigliserid (TG)'nin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile konuldu. Diyabetik hastalarda ise LDL için sınır değer 100 mg/dL olarak kabul edildi. Daha

önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antilipemik tedavi alanlar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi.

### 3.2.2 Antropometrik Ölçümler

**Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcıların vücut kompozisyonları ele alınarak antropometrik ölçümler ve formüller kullanıldı;**

- VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): Vücut ağırlığı (kilogram)/ boy<sup>2</sup> (metre)
- Toplam yağ ağırlığı (kg): Biyoimpedans analizi ile ölçülen yağ ağırlığı
- Yağ yüzdesi (%): Biyoimpedans analizi ile ölçülen yağ yüzdesi
- Yağsız vücut yüzdesi (%): Biyoimpedans analizi ile ölçülen, yağ dokusu içermeyen vücut yüzdesi
- Toplam kas ağırlığı (kg) : Biyoimpedans analizi ile ölçülen ağırlık
- Toplam ekstremite kas kütlesi ( kg): Biyoimpedans analizi ile ölçülen sağ kol, sol kol, sağ bacak, sol bacak kas ağırlıkları toplamı
- Kas oranı: Toplam kas ağırlığı/ vücut ağırlığı
- İskelet kası kütlesi (kg): Yağsız vücut ağırlığı x 0.566
- İskelet kası indeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): İskelet kası kütlesi/ boy<sup>2</sup>
- VAI(Visseral adipozite indeksi)  
Erkek:  $\text{VAI} = [\text{Bel çevresi} / (39.68 + (1.88 \times \text{VKI}))] \times (\text{Trigliserid} / 1.03) \times (1.31 / \text{HDLkolesterol})$   
Kadın:  $\text{VAI} = [\text{Bel çevresi} / (36.58 + (1.89 \times \text{VKI}))] \times (\text{Trigliserid} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDLkolesterol})$
- WHT.5R: Bel çevresi (cm) /  $\sqrt{\text{Kalça Çevresi (cm)}}$
- BAI (Body Adiposity Index): ( Bel çevresi (cm) / boy (metre)<sup>1.5</sup>) - 18
- ABSI (Vücut şekli indeksi): Bel çevresi (cm) /  $\sqrt[3]{\text{VKI}} \times \sqrt{\text{Boy (cm)}}$
- Bel /kalça oranı: Bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)
- Bel /boy oranı: Bel çevresi (cm) / boy (metre)
- Bel/ kalça /boy oranı: Bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)/ boy (metre)

### 3.2.3. Laboratuvar Ölçümleri

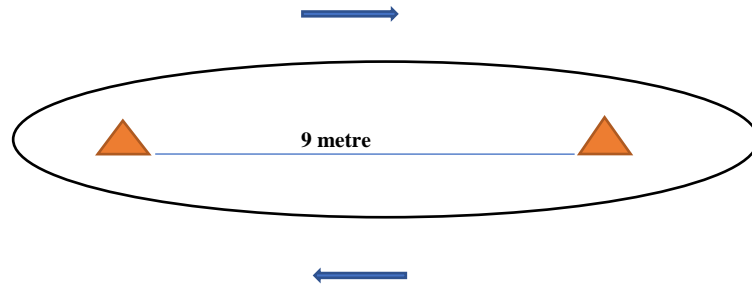
**Araştırmaya dahil olan tüm katılımcılarda 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinde;**

- Kreatinin (mg/dL), Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)
- CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile Glomerüler filtrasyon hızı hesaplaması (mL/dk/1.73m<sup>2</sup>)
- Açlık plazma glukozu (mg/dL), açlık insülini (µIU/mL)
- Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance (HOMA-IR)
- Glikolize hemoglobin (HbA1c) (%)
- Total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), VLDL (mg/dL), total kolesterol/HDL oranı
- Kalsiyum (mg/dL), inorganik fosfor (mg/dL), albümin (g/dL)
- ALT (U/L), AST(U/L), ürik asit (mg/dL)
- Tiroid uyarıcı hormon (TSH) (uIU/mL), serbest T4 (pmol/L), serbest T3 (pmol/L)
- 1 mg deksametazon supresyon testi (Cushing sendromu ekartasyonu açısından)
- Asprosin (ng/mL), GDF-15 (pg/mL), Fetuin-A (mg/L), Meteorin-like protein (ng/mL) tayin yöntemleri: 10-12 saat açlığı takiben sabah alınan kan örneğinin plazması ayrıştırıldı ve -80 C’de saklandı. Aşağıdaki kitler kullanılarak ölçüm yapıldı:
  - **Asprosin** ELISA kiti, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Human Asprosin, intra-assay ve inter-assay değerleri (<%8, <%10)
  - **GDF-15** ELISA kiti, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Human GDF-15 ELISA kit intra-assay ve inter-assay değerleri (<%8, <%10)
  - **Fetuin-A** ELISA kiti, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Human Fetuin-A ELISA kit intra-assay ve inter-assay değerleri (<%8, <%10)

- *Meteorin-like protein* ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Human meteorin-like protein ELISA kit intra-assay ve inter-assay değerleri (<8, <10))

### 3.2.4. Maksimal Egzersiz Kapasitesi Değerlendirilmesi

Günümüzde maksimal egzersiz kapasitesini değerlendirmek için tercih edilen yöntem KPET (kardiyopulmoner egzersiz testi) olup, bu tez kapsamında KPET kullanımını planlanmıştı. Fakat Covid-19 pandemisi nedeniyle KPET uygulanamadı. KPET yerine maksimal oksijen tüketimi ile yüksek oranda korrelasyon göstermesi nedeni ile kabul görmüş bir başka yöntem olarak, artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) kullanıldı.



**Şekil 3.1** Artan hızda mekik yürüme testi

AHMYT için birbirine uzaklığı 9 metre olan iki koni kullanıldı (şekil 3.1). Konilerin etrafından dönüşler 0.5 metre kabul edilerek, her bir mekik 10 metre olacak şekilde yürüme mesafesi oluşturuldu. Bireyin iki koni arasında işitilen sinyallerle kontrol edilen, giderek artan hızlarda yürümesi istendi. Bireyler “bip” sesini duyduğunda yürümeye başladı ve ikinci “bip” sesini duymadan önce kişilerden diğer koniye ulaşması istendi. Her 1 dakikada bir, iki “bip” sesi arasındaki süre azaltılıp, kişinin sesi duymadan diğer koniye ulaşabilmesi için hızını artırması beklendi. İstenilen sürede ard arda iki koniye yetişemediğinde veya kişi yorgunluk nedeniyle teste devam edemeyeceğini bildirdiğinde test sonlandırıldı. Elde edilen mesafe hesaplandı (tamamlanan mekik sayısı x10m) ve tamamlanan mesafe olarak ifade edildi.



**Şekil 3.2** Artan hızda mekik yürüme testi uygulaması

Bireylerin kalp hızı, test öncesi, sırası ve sonrasında, kalp hızı monitörü (Polar S610i, Lake Success NY, ABD) ile ölçülerek ulaştıkları en yüksek kalp hızı değeri kaydedildi. Test öncesi ve sonrası saturasyonları ( $SpO_2$ ), kan basınçları ölçüldü. Bacak yorgunluk düzeyleri ve dispne düzeyleri, Modifiye Borg ölçeği ile değerlendirildi. Modifiye Borg ölçeğinde kişi tarafından yorgunluk düzeyine göre 0 ile 10 arasında puanlanma yapılmaktadır. Yüksek puanlar dispne ve bacak yorgunluğunun fazla olduğunu ifade etmektedir. Test bitişinde katılımcıların kalp hızı, saturasyon ( $SPO_2$ ), kan basıncı ölçümleri ve yorgunluk seviyelerinin başlangıç değerlere göre değişimlerinin yüzdesi hesaplandı. Bu değişimler;  $\Delta$ Kalp hızı (atım/dk),  $\Delta$ Oksijen saturasyonu (%),  $\Delta$ Sistolik kan basıncı (mmhg),  $\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmhg),  $\Delta$ Borg-dispne (0-10 puan),  $\Delta$ Borg-kuadriiceps femoris yorgunluğu,  $\Delta$ Borg-genel yorgunluk olarak ifade edildi.

Test esnasında kaydedilen en yüksek kalp hızı değeri, egzersiz esnasındaki maksimum kalp hızı olarak ifade edildi. Egzersiz esnasında ulaşılması beklenen maksimum kalp hızı ise 220- yaş formülünden hesaplandı. Test esnasında ulaşılan maksimum kalp hızı, beklenen maksimum kalp hızına oranlandı ve % maksimum kalp hızı olarak ifade edildi (Tablo 3.1). Tamamlanan mesafe, metre cinsinden hesaplanarak, Probst ve ark. tarafından tanımlanan formüle göre beklenen değerler ve beklenen değerlerin yüzdesi alınarak % Tamamlanan mesafe şeklinde ifade edildi (169) (Tablo 3.1). Maksimal oksijen tüketimi Singh ve ark. tarafından AHMYT ile

yürünen mesafeden üretilen formül ile hesaplandı ve  $VO_{2maksimum}$  olarak ifade edildi (111) (Tablo 3.1). Bireylerin beklenen maksimal oksijen tüketimleri Wasserman formülüne göre hesaplandı (187). Singh formülüne göre hesaplanmış olan maksimal oksijen tüketiminin Wasserman'a göre beklenen oksijen tüketimine göre yüzdesi alınarak  $\% VO_{2maksimum}$  olarak ifade edildi (187) (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1** Egzersiz kapasitesi değerlendirmesinde kullanılan parametreler

Parametre	Formül
Tamamlanan mekik sayısı	Test sonunda tamamlanan mekik sayısı
Tamamlanan mesafe (m)	Tamamlanan mekik sayısı x 10 m
Tamamlanması beklenen mesafe (m)	$1449.701 - (11.735 \times \text{yaş}) + (241.897 \times \text{cinsiyet}^*) - (5.686 \times \text{VKİ})$ *( kadın=0, erkek=1)
%Tamamlanan mesafe	(Tamamlanan mesafe / Tamamlanması beklenen mesafe) x100
$VO_{2maksimum}$	$4.19 + [0.025 \times \text{Tamamlanan mesafe (m)}]$
$VO_{2wasserman}$ beklenen	Wasserman yaşa cinsiyete göre beklenen maksimum oksijen tüketimi
% $VO_{2maksimum}$	$(VO_{2maksimum} / VO_{2wasserman \text{ formülü beklenen}}) \times 100$
Beklenen maksimum kalp hızı	220- yaş
Ulaşılan maksimum kalp hızı	Test esnasında kaydedilen en yüksek kalp atım hızı
Yüzde (%) ulaşılan maksimum kalp hızı	Ulaşılan maksimum kalp hızı/beklenen maksimum kalp hızı
$\Delta$ Kalp hızı (atım/dk)	Test sonunda yüzde (%) kalp atım hızı değişimi
$\Delta$ Oksijen saturasyonu (%)	Test sonunda yüzde (%) oksijen saturasyon değişimi
$\Delta$ Sistolik kan basıncı (mmHg)	Test sonunda yüzde (%) sistolik kan basıncı değişimi
$\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Test sonunda yüzde (%) diyastolik kan basıncı değişim
$\Delta$ Borg-dispne (0-10 puan)	Test sonunda yüzde (%) dispne algısı değişimi
$\Delta$ Borg-kuadriceps femoris yorgunluğu (0-10 puan)	Test sonunda yüzde (%) bacak yorgunluğu değişimi
$\Delta$ Borg-genel yorgunluk (0-10 puan)	Test sonunda yüzde (%) genel yorgunluk değişimi

### 3.3. İstatistiksel Analiz

IBM SPSS software versiyon 25.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenler normal dağılıma uyması halinde ortalama  $\pm$  standart deviasyon, normal dağılıma uymaması halinde ortanca ve minimum maksimum (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Normal



dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler lineer regresyon ile yapıldı.

### **3.4 Araştırmanın Etik ve Finansal yönü**

“Obezite gelişiminde bir endokrin organ olarak kas dokusunun rolü; Adipokin/miyokin profilinin egzersiz kapasitesi ile ilişkisi” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu GO 20/776 proje numarası 01.09.2020 tarih ve 2020/ 15-7 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. 01.09.2020-06.04.2021 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın bütçesi, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hızlı Destek Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olgulara Ait Özellikler

Vaka grubundaki 90 katılımcının 52'si (% 57.7) kadın, 38'i (% 42.3) erkek idi. Kontrol grubundaki 90 katılımcının 52'si (% 57.7) kadın, 38'i (% 42.3) erkek idi (Tablo 4.1). Vaka grubunun yaş ortalaması 42.50 yıl (18-59), kontrol grubunun yaş ortalaması 42.50 yıl (20-59) olup ve gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Çalışmaya katılan bireyler, komorbiditeleri açısından incelendiğinde; vaka grubunda 27 (%30) kişinin prediyabet, kontrol grubunda 4 (%4.44) kişinin prediyabet olduğu görüldü. Vaka grubunda 15 (%16.6) kişinin Tip 2 diabetes mellitus tanısı olduğu, bu kişilerden 3'ünün bazal-bolus insülin tedavisi almakta olduğu, 1 kişinin GLP-1 analogu kullanmakta olduğu, 11 kişinin oral antidiyabetik ile takip edilmekte olduğu görüldü. Kontrol grubunda diyabet tanısı olan katılımcı yoktu. Vaka grubunda 13 (%14.4) kişinin hipertansiyon tanısı olup antihipertansif tedavi almaktayken kontrol grubunda 3 (%3.33) kişinin hipertansiyonu olup 1 kişi anti-hipertansif tedavi almaktaydı. Vaka grubunda 38 (%42.2) kişinin hiperlipidemisi olup 3 kişi hipolipidemik tedavi almaktayken, kontrol grubunda 21 (%23.3) kişinin hiperlipidemisi olup hipolipidemik tedavi alan kişi yoktu. Vaka grubunda 47 (%52.2) kişinin metabolik sendromu varken, kontrol grubunda 2 (%2.2) kişinin metabolik sendromu vardı. Vaka grubunda 2 (%2.2) kişinin koroner arter hastalığı tanısı varken, kontrol grubunda koroner arter hastalığı olan katılımcı yoktu. Vaka grubunda 29 (%32.2) kişinin aktif sigara içisi, 11(%12.2) kişinin sigara kullanmayı bıraktığı, 50 (%55.5) kişinin hiç sigara içmemiş olduğu görüldü. Kontrol grubunda 25 (%27.7) kişinin aktif sigara içisi, 8(%8.88) kişinin sigara kullanmayı bıraktığı, 57 (%63.3) kişinin hiç sigara içmemiş olduğu görüldü (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Olguların demografik ve temel klinik özellikleri

	<b>Vaka (n:90)</b>	<b>Kontrol (n:90)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	52/38	52/38	1
<b>Yaş (yıl)</b>	40.57 (18-59)	42.50 (20-59)	0.808
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	99.26 ± 16.13	64.86 ± 9.6	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Vücut Kütle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34.85 (30-50)	23.65 (16-24.96)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Sigara kullanımı (n, %)</b>			0.152
<b>Kullanıyor</b>	29 (%32.2)	25 (% 27.7)	
<b>Bırakmış</b>	11 (%12.2)	8 (% 8.88)	
<b>Kullanmıyor</b>	50 (% 55.5)	57 (% 63.3)	
<b>Hipertansiyon (n, %)</b>	13 (% 14.4)	3 (% 3.33)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Prediyabet (n, %)</b>	27 (%30)	4 (%4.44)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Diabetes mellitus (n, %)</b>	15 (% 16.6)	0 (% 0)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Hiperlipidemi (n, %)</b>	38 (% 42.2)	21 (% 23.3)	<b>0.007</b>
<b>Koroner arter hastalığı (n%)</b>	2 (%2.2)	0 (%0)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Metabolik sendrom (n%)</b>	47 (%52.2)	2 (%2.2)	<b>&lt;0.0001</b>

#### 4.2. Olguların antropometrik ölçümleri

Çalışma grupları vücut bileşenleri açısından incelendiğinde (Tablo 4.2); vaka grubunun vücut ağırlığı ortalaması (99.26 kg ± 16.13), kontrol grubundaki bireylerin vücut ağırlığı ortalamasından (64.86 kg ± 9.6) anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.0001). Vaka grubunun vücut kütle indeksi [34.85 kg/m<sup>2</sup> (30-50)], kontrol grubuna [23.65 kg/m<sup>2</sup> (16-24.96)] kıyasla anlamlı yüksekti (p<0.0001). Vaka grubunun boy uzunluğu ile (166.4 cm ± 9.57), kontrol grubunun (168.06 cm ± 8.75) boy uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.281). Bel çevresinin vaka grubunda [113 cm (89-146)], kontrol grubundan [85 cm (66-100)] anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p<0.0001). Bel/kalça oranı vaka grubunda (0.95 ± 0.09), kontrol grubundan (0.83 ± 0.70) belirgin yüksekti (p<0.0001). Vaka grubunun bel/boy oranı, bel/kalça/boy oranı, bel/boy oranı, bel / √kalça (WHT.5R), visceral adipozite indeks (VAI) ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0.0001), (Tablo 4.2). Vücut şekli indeksi (ABSI) açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p= 0.751). Vaka grubundaki bireylerin vücut yağ yüzdelerinin [39.55 % (20.30-52.80)] ve yağ ağırlıklarının [37.75 kg (20.2-69.9)], kontrol grubunun yağ yüzdeleri [23.15 % (8.30-36.80)] ve yağ ağırlığından [15.35 kg (5.2-25.4)] belirgin

yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Yağsız vücut yüzdesinin vaka grubunda [60.44 % (47.1-79.6)], kontrol grubundan [76.88 % (63.1-91.7)] daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.0001$ ). Toplam kas kütlesi vaka grubunda [53.75 kg (37.50-84.70)] kontrol grubundan [43 kg (30-73)] anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Toplam ekstremite kas kütlesi vaka grubunda [36.96 (19.36-98.74)], kontrol grubundan [24.60 kg (15.80-68.66)] yüksek olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Ancak kas oranına bakıldığında (Toplam kas kütlesi/vücut ağırlığı); vaka grubunun kas oranı ( $0.58 \pm 0.082$ ), kontrol grubunun kas oranından ( $0.72 \pm 0.076$ ) anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.0001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** Olguların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimi

	Vaka (n:90)	Kontrol (n:90)	p
Vücut ağırlığı (kg)	99.26 ± 16.13	64.86 ± 9.6	<0.0001
Boy (cm)	166.4 ± 9.57	168.06 ± 8.75	0.281
Vücut Kütle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	34.85 (30-50)	23.65 (16-24.96)	<0.0001
Bel çevresi (cm)	113 (89-146)	85 (66-100)	<0.0001
Kalça çevresi (cm)	118.5 (104-152)	102 (86-115)	<0.0001
Bel/kalça oranı	0.95 ± 0.09	0.83 ± 0.70	<0.00001
Bel/Boy oranı	0.68 (0.54-0.87)	0.51 (0.39-0.60)	<0.0001
Bel/kalça/boy oranı	0.574 ± 0.056	0.498 ± 0.036	<0.0001
Bel/√kalça oranı (WHT.5r)	10.42 ± 0.98	8.44 ± 0.76	<0.0001
Viseral adipozite İndeksi (VAI)	2.75 (0.9-12.2)	5.38 (1.0-19.9)	<0.0001
Vücut adipozite indeksi (BAI)	34.66 (25.1-50.4)	21.42 (12.7-28.7)	<0.0001
Vücut şekli indeksi (ABSI)	0.082 (0.065-0.089)	0.081 (0.067-0.092)	0.751
Toplam kas ağırlığı (kg)	53.75 (37.50-84.70)	43 (30-73)	<0.0001
Ekstremiteler kas ağırlığı (kg)	36.96 (19.36-98.74)	24.60 (15.80-68.66)	<0.0001
İskelet kası kütlesi (kg)	34.42 ± 7.16	27.96 ± 5.46	<0.0001
İskelet kası indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	12.29 ± 1.43	9.18 ± 1.13	<0.0001
Kas oranı	0.58 ± 0.082	0.72 ± 0.076	<0.0001
Toplam yağ ağırlığı (kg)	37.75 (20.2-69.9)	15.35 (5.2-25.4)	<0.0001
Toplam yağ yüzdesi (%)	39.55 (20.30-52.80)	23.15 (8.30-36.80)	<0.0001
Yağsız vücut yüzdesi (%)	60.44 (47.1-79.6)	76.88 (63.1-91.7)	<0.0001

#### 4.2 Olguların Metabolik Profilleri

Açlık plazma glukozu vaka grubunda [97 mg/dL (75-202)], kontrol grubundan [89 mg/dL (70-107)] yüksekti ( $p<0.0001$ ) (Tablo 4.3). HbA1c vaka grubunda [5.85 %

(4.3-7.3)], kontrol grubuna [5.60 % (4.1-6.5)] kıyasla belirgin yüksek olarak bulundu ( $p<0.0001$ ). HOMA-IR vaka grubunda [2.87 (0.59-21.3)], kontrol grubuna [1.23 (0.3-9.7)] kıyasla yüksek olarak saptandı ( $p<0.0001$ ). Total kolesterol, Non-HDL kolesterol, LDL kolesterol açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü ( $p=0.755$ ,  $p=0.164$ ,  $p=0.781$ ). Trigliserid (TG) vaka grubunda [146.5 g/dL (37-525)], kontrol grubuna [96 g/dL (44-265)] kıyasla anlamlı yüksekti ( $p<0.0001$ ). HDL-kolesterol vaka grubunda [48.5 g/dL (30-74)], kontrol grubundan [58 g/dL (31-87)] belirgin düşüktü ( $p<0.001$ ). Total kolesterol/ HDL-kolesterol oranı vaka grubunda [4.36 (1.8-7.4)], kontrol grubuna kıyasla [3.57 (2.1-6.1)] anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.0001$ ). Vaka grubunda ürik asit düzeyleri [5.40 (2.9-10.30)], kontrol grubuna [4.8 (2.4-7.9)] göre anlamı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Sistolik kan basıncı ölçümleri vaka grubunda [120 mmHg (100-70)], kontrol grubundan [110 mmHg (90-140)] anlamlı yüksekti ( $p<0.0001$ ). Diyastolik kan basıncı ölçümleri vaka grubunda [80 mmHg (60-110)], kontrol grubundan [70 mmHg (60-90)] anlamlı yüksekti ( $p<0.0001$ ). Framingham risk skoru, vaka grubunda [3 % (0-33)], kontrol grubuna [2 % (0-18)] kıyasla anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.008$ ). (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Olguların metabolik profili

	<b>Vaka (n:90)</b>	<b>Kontrol (n:90)</b>	<b>P</b>
<b>Açlık plazma glukozu (mg/dL)</b>	97 (75-102)	89 (70-107)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Açlık insülini (µIU/mL)</b>	11.85 (2.86-83.1)	5.5 (1.8-38.7)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>HbA1c (%)</b>	5.85 (4.3-7.3)	5.60 (4.1-6.5)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>HOMA-IR</b>	2.87 (0.59-21.3)	1.23 (0.3-9.7)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	208 (100-357)	215 (120-407)	0.755
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	146.5 (37-525)	96 (44-265)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>HDL-kolesterol (mg/dL)</b>	48.5 (30-74)	58 (31-87)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>LDL-kolesterol (mg/dL)</b>	135 (43-255)	139 (69-296)	0.781
<b>Non-HDL-kolesterol (mg/ dL)</b>	158.5 (45-308)	157 (79-336)	0.164
<b>Kolesterol/HDL</b>	4.36 (1.8-7.4)	3.57 (2.1-6.1)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5.40 (2.9-10.30)	4.8 (2.4-7.9)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	120 (100-70)	110 (90-140)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	80 (60-110)	70 (60-90)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Framingham risk skoru (%)</b>	3 (0-33)	2 (0-18)	<b>0.008</b>

### 4.3 Olguların Miyokin/Adipokin/Hepatokin Profilleri

Çalışma gruplarında miyokin, adipokin ve hepatokin düzeyleri karşılaştırıldı, cinsiyet etkisi açısından ayrıca analiz edildi (Tablo 4.4, tablo 4.5).

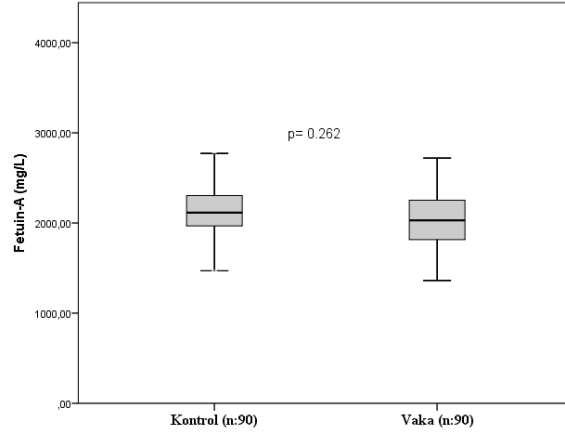
**Tablo 4.4** Çalışma gruplarının miyokin/adipokin/hepatokin profili

	Vaka (n:90)	Kontrol (n:90)	p
<b>Fetuin-A (mg/L)</b>	2103.68 ± 425.88	2171.58±381.6	0.262
<b>Asprosin (ng/mL)</b>	59.60 ±8.36	63.60 ±12.52	<b>0.013</b>
<b>Meteorin-likeprotein (ng/mL)</b>	6.359 ± 0.856	6.045 ± 0.687	<b>0.007</b>
<b>GDF-15 (pg/mL)</b>	1418.9 (1158-2084)	1318.3 (747.46-2587.40)	<b>&lt;0.0001</b>

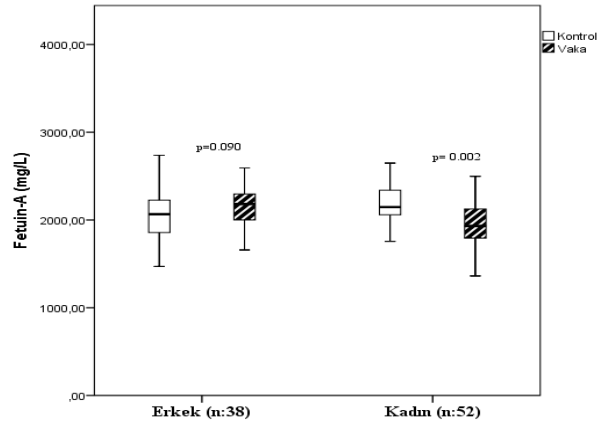
**Tablo 4.5** Gruplar arasında miyokin/adipokin/hepatokin profilinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n:104)			Erkek (n:76)		
	Vaka (n:52)	Kontrol (n:52)	p	Vaka (n:52)	Kontrol (n:52)	p
<b>Fetuin-A (mg/L)</b>	1997.07± 353.5	2233.6 ± 400.17	<b>0.002</b>	2249.58± 475.51	2086.6± 341.63	0.090
<b>Asprosin (ng/mL)</b>	60.45 ± 10,23	60.07± 5.94	0.821	58.45±4.63	68.43±16.95	<b>0.004</b>
<b>METRNL (ng/mL)</b>	6.20 ± 0.87	6.14±0.78	0.689	6.56±0.79	5.91±0.49	<b>&lt;0.001</b>
<b>GDF-15 (pg/mL)</b>	1427 (1158-2084)	1390.1 (747.46-2587.4)	0.431	1408.9 (1247.6-1807.3)	1245.1 (921.6-20665)	<b>&lt;0.001</b>

Fetuin-A plazma düzeyleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.262). Gruplar arasında cinsiyete göre fark incelendiğinde; Fetuin A düzeyleri vaka grubundaki kadınlarda (1997.07 mg/L ± 353.58), kontrol grubundaki kadınlara kıyasla (2233.6 mg/L ± 400.1) anlamlı düşük olarak bulundu (p= 0.002). Vaka grubundaki erkeklerin plazma Fetuin-A düzeyleri (2249.58 mg/L ± 475.51) ile kontrol grubundaki erkeklerin Fetuin-A düzeyleri (2086.6 mg/L ± 341.63) arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0.090).

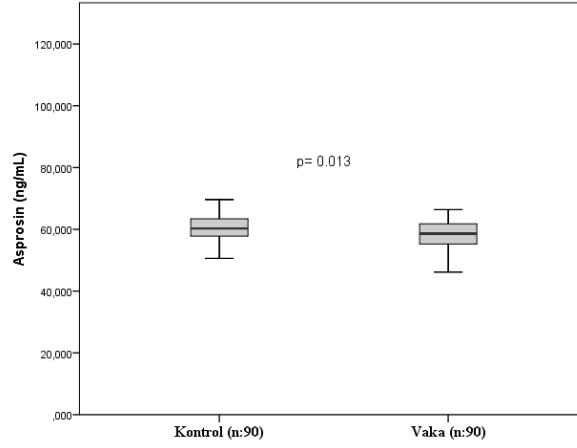


Şekil 4.1 Çalışma gruplarında Fetuin-A

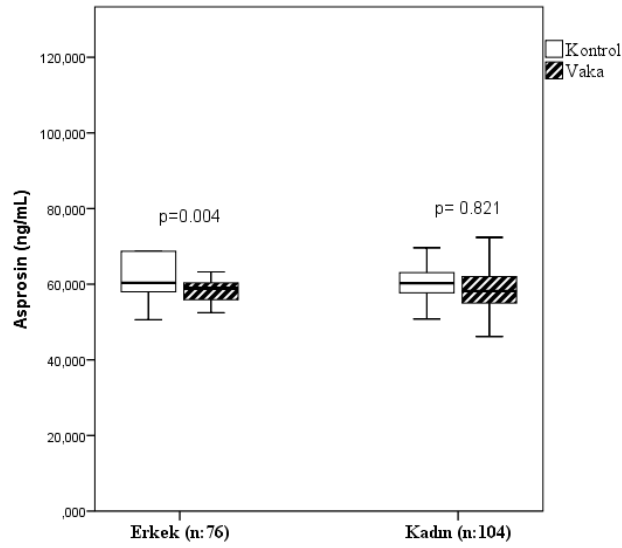


Şekil 4.2 Çalışma gruplarında cinsiyete göre Fetuin-A

Plazma Asprosin düzeyleri kontrol grubunda ( $63.60 \text{ ng/mL} \pm 12.52$ ), vaka grubuna kıyasla ( $59.60 \text{ ng/mL} \pm 8.36$ ) anlamlı yüksek bulundu ( $p= 0.013$ ). Çalışma gruplarında cinsiyete göre incelendiğinde; Asprosin düzeyleri vaka grubundaki kadınlar ( $60.45 \text{ ng/mL} \pm 10.23$ ) ile kontrol grubundaki kadınlar arasında ( $60.07 \text{ ng/mL} \pm 5.94$ ) farklılık göstermez iken ( $p=0.821$ ); vaka grubundaki erkeklerde ( $58.45 \text{ ng/mL} \pm 4.63$ ), kontrol grubu erkeklere kıyasla ( $68.43 \text{ ng/mL} \pm 16.95$ ) anlamlı düşük olduğu görüldü ( $p=0.001$ ).



Şekil 4.3. Çalışma gruplarında Aspirin

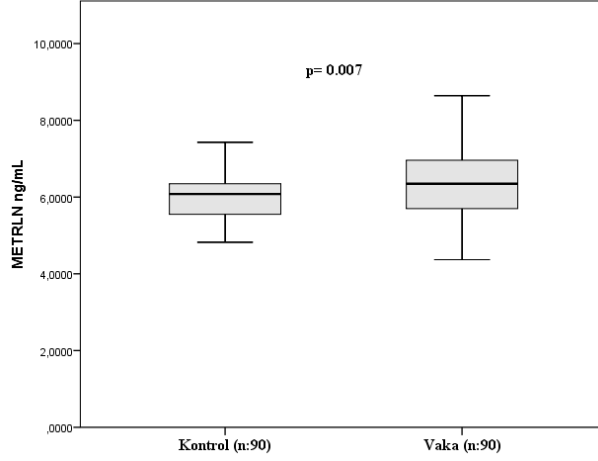


Şekil 4.4. Çalışma gruplarında cinsiyete göre Aspirin

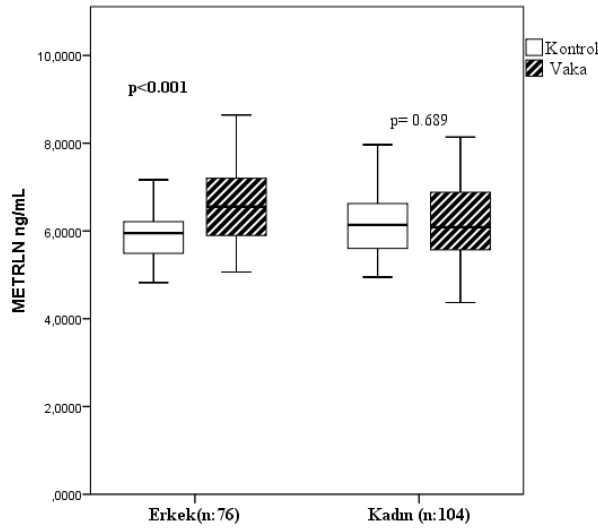
Plazma Meteorin-like protein (METRNL) düzeyleri vaka grubunda ( $6.35 \text{ ng/mL} \pm 0.85$ ), kontrol grubuna kıyasla ( $6.04 \text{ ng/mL} \pm 0.68$ ) anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ( $p=0.007$ ). Çalışma gruplarında cinsiyete göre; Meteorin-like protein düzeyleri açısından vaka grubundaki kadınlar ( $6.20 \text{ ng/mL} \pm 0.87$ ) ile kontrol grubu kadınlar arasında ( $6.14 \text{ ng/mL} \pm 0.78$ ) fark yoktu ( $p=0.689$ ). Vaka grubundaki erkeklerin plazma meteorin-like protein düzeyleri ( $6.56 \text{ ng/mL} \pm 0.79$ ), kontrol



grubundaki erkeklerin plazma meteorin-like protein düzeylerinden ( $5.91\text{ng/mL} \pm 0.49$ ) anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ).



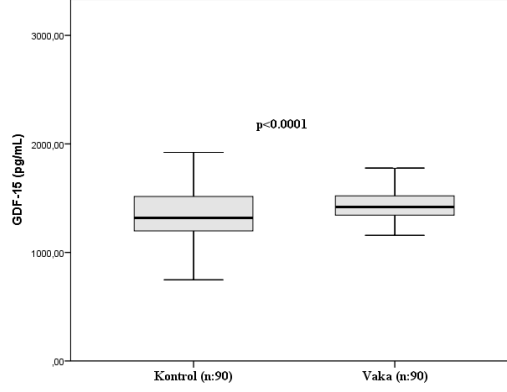
**Şekil 4.5** Çalışma gruplarında Meteorin-like protein



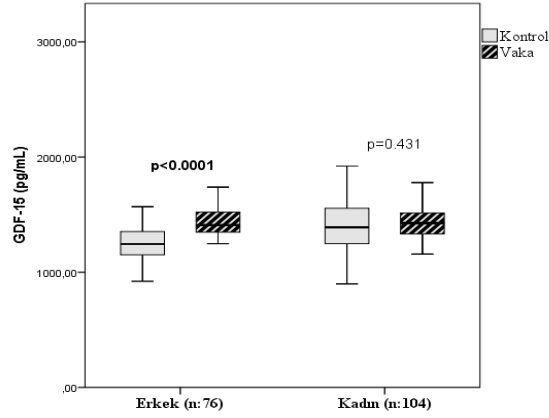
**Şekil 4.6** Çalışma gruplarında cinsiyete göre Meteorin-like protein

GDF-15 plazma düzeyleri vaka grubunda [ $1418.9 \text{ pg/mL}$  (1158-2084)], kontrol grubuna kıyasla [ $1318.3 \text{ pg/mL}$  (747.4-2587.4)] belirgin yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Çalışma gruplarında cinsiyete göre vaka grubundaki erkeklerin plazma GDF-15 düzeyleri [ $1408.9 \text{ pg/mL}$  (1247.6-1807.3)], kontrol grubundaki erkeklerin

plazma GDF-15 düzeylerine kıyasla [1245.1 pg/mL (921.6-2066.5) ] anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Vaka grubundaki kadınların plazma GDF-15 düzeyleri [1427 pg/MI (1158-2084)] ile kontrol grubu kadınların GDF-15 düzeyleri [1390.1 pg/mL (747.4-2587.4)] arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.431$ ).



**Şekil 4.7** Çalışma gruplarında GDF-15



**Şekil 4.8** Çalışma gruplarında cinsiyete göre GDF-15 dağılımı

**Tablo 4.6** Metabolik olarak sağlıklı obez hastalarla, metabolik olarak sağlıksız obez hastalarda miyokin/hepatokin/adipokin profillerinin karşılaştırılması

	<b>MetS olan obez (n:47)</b>	<b>MetS olmayan obez (n:43)</b>	<b>p</b>
<b>Fetuin-A (mg/L)</b>	2078.3 (1537.4-3840.4)	2002 (1361.5-3447)	0.537
<b>Meteorin-like protein (ng/mL)</b>	6.42 ± 0.83	6.29 ± 0.86	0.470
<b>GDF-15 (pg/mL)</b>	1410.8 (1119-1976)	1428.8 (1158- 2084)	0.920
<b>Asprosin (ng/mL)</b>	58.47 (46.15-98.129)	58.72 (46.38-96.0.2)	0.827

Vaka grubunda, metabolik sendrom varlığına göre obez hastalar, metabolik açıdan sağlıklı ve sağlıksız olarak sınıflandırıldı. Bu 2 grup karşılaştırıldığında sitokin profillerinde fark saptanmadı (Tablo 4.6).

#### 4.4 Olguların Egzersiz Kapasiteleri

Vaka grubunun egzersiz kapasitesi değerlendirme testinde tamamlanan mesafesi (571.1 metre ± 169.01), kontrol grubuna kıyasla (809.56 metre ± 149.17) belirgin düşük olarak bulundu ( $p < 0.001$ ), (Tablo 4.6). Yaşa ve cinsiyete göre beklenen mesafeye ulaşma yüzdesi (% tamamlanan mesafe); vaka grubunda (% 60.53 ± 24.97), kontrol grubuna kıyasla (% 84.86 ± 22.08) anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). Maksimum kalp hızına ulaşma yüzdesi vaka grubunda 93.99 % ± 7.66 iken, kontrol grubunda 95.5 % ± 7.22 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p = 0.058$ ). Maksimal oksijen tüketimi ( $VO_{2\text{maksimum}}$  ml/kg/dak); vaka grubunda (18.46 ml/kg/dak ± 4.22), kontrol grubuna göre (24.42 ml/kg/dak ± 3.72) anlamlı düşük saptandı ( $p < 0.001$ ). Beklenen  $VO_{2\text{maksimum}}$  (ml/kg/dak)'a göre ulaşılan %  $VO_{2\text{maksimum}}$ ; vaka grubunda (% 57.95 ± 9.59), kontrol grubuna göre (% 69.97 ± 10.56) anlamlı düşüktü ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 4.6)

**Tablo 4.7.** Olguların egzersiz kapasitesi değerlendirmesi

Parametreler	Vaka (n:90)	Kontrol (n:90)	p
Tamamlanan mesafe (m)	571.1 ± 169.01	809.56 ± 149.17	<0.0001
% Tamamlanan mesafe	60.53 ± 24.97	84.86 ± 22.08	<0.0001
VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dk)	18.46 ± 4.22	24.42 ± 3.72	<0.0001
% VO <sub>2</sub> maksimum	57.95 ± 9.59	69.97 ± 10.56	<0.0001
% Maksimum kalp hızı	93.39 ± 7.66	95.51 ± 7.22	0.058

Olguların bazal ve egzersiz testi sonrası kardiyopulmoner göstergeleri değerlendirildiğinde; vaka grubunun test başlangıcındaki kalp hızı daha yüksekti (p=0.001), (Tablo 4.7). Vaka grubunun test bitişindeki kalp hızı ile kontrol grubunun test bitişindeki kalp hızı arasında fark yoktu (p=0.078). Başlangıç oksijen saturasyonları açısından vaka ve kontrol grupları arasında fark yoktu (p=0.143). Vaka grubunda başlangıç sistolik kan basıncının, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Vaka grubunun başlangıç diyastolik kan basıncı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olarak saptandı (p<0.001). Vaka grubu ve kontrol grubu arasında başlangıç dispne, bacak yorgunluğu ve genel vücut yorgunluğu skoru açısından fark yoktu (p=0.119, p=0.253, p=0.163). Vaka grubunun egzersiz testi sonrası Borg dispne skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). Vaka grubunun egzersiz testi sonrası Borg bacak yorgunluğu skoru kontrol grubundan yüksekti (p<0.001). Egzersiz testi sonrası Borg genel vücut yorgunluğu skoru açısından vaka ve kontrol grupları arasında fark yoktu (p=0.984). Egzersiz kapasitesi göstergelerinin, her iki grupta da test öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001), (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Olguların egzersiz testi öncesi ve sonrası ölçümleri

Egzersiz Testi Parametreleri	Vaka (n:90)			Kontrol (n:90)		
	Egzersiz testi öncesi	Egzersiz testi sonrası	p	Egzersiz testi öncesi	Egzersiz testi sonrası	p
<b>Kalp hızı (atım/dk)</b>	93.86 ± 10.42	167.22 ± 16	<b>&lt;0.0001</b>	88.78 ± 9.46	171.28 ± 14.71	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Oksijen satürasyonu (%)</b>	95.38 ± 4.5	92.54 ± 2.15	<b>&lt;0.0001</b>	96.33 ± 4.1	94.63 ± 2.06	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Sistolik kan basıncı (mmhg)</b>	122.81 ± 13.23	165.77 ± 27.60	<b>&lt;0.0001</b>	111.3 ± 11.06	148.39 ± 17.57	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Diyastolik kan basıncı (mmhg)</b>	83.41 ± 12.65	97.22 ± 13.80	<b>&lt;0.0001</b>	73.01 ± 10.43	89.02 ± 9.33	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Borg-dispne (0-10 puan)</b>	0.11 ± 0.66	5.03 ± 1.78	<b>&lt;0.0001</b>	0.00 ± 0.00	3.90 ± 1.85	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Borg-kuadriiceps femoris yorgunluğu (0-10 puan)</b>	0.10 ± 0.55	4.22 ± 2.23	<b>&lt;0.0001</b>	0.02 ± 0.21	3 ± 2.08	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Borg-genel yorgunluk (0-10 puan)</b>	0.07 ± 0.39	1.33 ± 1.80	<b>&lt;0.0001</b>	0.01 ± 0.11	1.39 ± 1.93	<b>&lt;0.0001</b>

**Tablo 4.9** Çalışma gruplarının egzersize yanıtı

	Vaka (n:90)	Kontrol (n:90)	p
$\Delta$ Kalp hızı (atım/dk)	79.92 $\pm$ 23.32	95.02 $\pm$ 26.60	<0.0001
$\Delta$ Oksijen saturasyonu (%)	-3.86 $\pm$ 2.09	-2.37 $\pm$ 2.23	<0.0001
$\Delta$ Sistolik kan basıncı (mmHg)	33.14 $\pm$ 18.44	33.51 $\pm$ 15.78	0.887
$\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmHg)	20.06 $\pm$ 16.02	24.47 $\pm$ 14.28	0.007
$\Delta$ Borg-dispne (0-10 puan)	507.2 $\pm$ 188.3	390.0 $\pm$ 185.90	<0.0001
$\Delta$ Borg-kuadriceps femoris yorgunluğu (0-10 puan)	524.4 $\pm$ 1041.6	300.0 $\pm$ 211.33	0.047
$\Delta$ Borg-genel yorgunluk (0-10 puan)	127.5 $\pm$ 182.9	132.22 $\pm$ 194.49	0.869

Olguların egzersize cevapları değerlendirildiğinde;  $\Delta$ Kalp hızı (atım/dk),  $\Delta$ Oksijen saturasyonu,  $\Delta$ Diyastolik kan basıncı(mmHg),  $\Delta$ Borg-dispne gruplar arasında farklılık göstermekteydi (p<0.001) (Tablo 4.9).

Egzersiz kapasitesi parametreleri, cinsiyete göre incelendiğinde) ( Tablo 4.10) ; tamamlanan mesafe, hem vaka grubundaki kadınlarda hem de vaka grubundaki erkeklerde ,kontrol grubundaki kadın ve erkeklere kıyasla daha düşüktü (p<0.0001). Erkeklerin tamamladığı mesafe hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda kadınlardan anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.0001). Yüzde tamamlanan mesafe (% tamamlanan mesafe), hem vaka grubundaki kadınlarda hem de vaka grubundaki erkeklerde, kontrol grubundaki kadın ve erkeklere kıyasla daha düşüktü (p<0.0001). Erkeklerin tamamladığı mesafe hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda kadınlardan anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.0001). VO<sub>2</sub>maksimum(ml/kg/dk); hem vaka grubundaki kadınlarda hem de vaka grubundaki erkeklerde kontrol grubundaki kadın ve erkeklere kıyasla daha düşüktü (p<0.0001). Erkeklerin VO<sub>2</sub>maksimum(ml/kg/dk) düzeyleri hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda kadınlardan anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.0001). Ulaşılan % maksimum kalp hızı, vaka grubundaki kadınlarda kontrol grubu kadınlara kıyasla daha düşüktü (p=0.034). Vaka grubundaki erkekler (95.72  $\pm$  8) ile kontrol grubundaki erkekler arasında % maksimum kalp hızı açısından fark yoktu (p=0.77). Olguların egzersize cevapları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde;  $\Delta$ Kalp hızı (atım/dk), Vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.0001). Erkeklerde vaka ve kontrol grupları arasında fark yoktu (p=0.132). Vaka grubunda erkeklerin  $\Delta$ Kalp hızı (atım/dk) değerleri kadınlardan daha yüksekti (p=0.003). Kontrol grubunda cinsiyetler arasında

fark yoktu ( $p=0.139$ ).  $\Delta$ Oksijen saturasyonu (%); vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre daha yüksekti ( $p<0.0001$ ).  $\Delta$ Sistolik kan basıncı (mmhg)ve kontrol grubu kadınlarda benzerdi ( $p=0.99$ ).  $\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmHg); Vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara kıyasla daha düşüktü ( $p=0.038$ ). Vaka grubu erkeklerde kontrol grubu erkeklere kıyasla daha yüksekti ( $p=0.009$ ). Vaka ve kontrol gruplarında kadınların  $\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmHg) ölçümleri ile erkeklerin ölçümleri arasında fark yoktu ( $p=0.197$ ,  $p=0.211$ ).  $\Delta$ Borg-dispne; Vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre daha yüksekti ( $p=0.004$ ). Vaka grubu erkeklerde kontrol grubu erkeklere göre daha yüksekti ( $p=0.028$ ). Vaka grubunda da kontrol grubunda da kadınların erkeklere göre  $\Delta$ Borg-dispne değerleri daha yüksekti ( $p=0.049$ ,  $p=0.034$ ).  $\Delta$ Borg-kuadriceps femoris yorgunluğu; Vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara kıyasla daha yüksekti ( $p=0.008$ ). Erkeklerde vaka ve kontrol grupları arasında fark yoktu ( $p=0.945$ ). Vaka ve kontrol gruplarında  $\Delta$ Borg-kuadriceps femoris yorgunluğu açısından cinsiyetler arası fark yoktu ( $p=0.353$ ,  $p=0.767$ ).  $\Delta$ Borg genel yorgunluk değeri kadınlarda vaka ve kontrol gruplarında farklılık göstermiyordu ( $p=0.885$ )( Tablo 4.10)

**Tablo 4.10** Çalışma grupları arasında cinsiyete göre egzersiz kapasitesi göstergelerinin karşılaştırılması

	Kadın (n:104)			Erkek (n:76)		
	Vaka	Kontrol	p	Vaka	Kontrol	p
Tamamlanan mesafe (metre)	480 ± 119.4	740.9 ± 124.8	<0.0001	695.5 ± 146.7	903.4 ± 128	<0.0001
%Tamamlanan mesafe	48.30 ± 11.00	69.06 ± 10.7	<0.0001	89.68 ± 17.8	106.56 ± 13.3	<0.0001
VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak)	16.19 ± 2.98	22.71 ± 3.12	<0.0001	21.57 ± 3.6	26.7 ± 3.2	<0.0001
%VO <sub>2</sub> maksimum	58.46 ± 9.97	73.6 ± 11.19	<0.0001	57.55 ± 9.12	65 ± 7.2	<0.0001
% Maksimum kalp hızı	91.69 ± 7.0173.6	94.83 ± 7.82	0.034	95.72 ± 8	96.45 ± 6.28	0.77
ΔKalp hızı (atm/dk)	68.98 ± 13.63	80.28 ± 15.92	<0.0001	79.36 ± 18.12	85.52 ± 17.15	0.132
ΔOksijen saturasyonu (%)	-3.69 ± 1.86	-2.11 ± 2.4	<0.0001	-3.76 ± 2.24	-2.57 ± 1.83	0.014
ΔSistolik kan basıncı (mmHg)	34.11 ± 16.82	34.15 ± 15.94	0.99	50.26 ± 27.21	40.28 ± 15.84	0.055
ΔDiyastolik kan basıncı (mmHg)	14.19 ± 9.30	17.9 ± 8.68	0.038	17.76 ± 16.55	15.52 ± 9.07	0.009
ΔBorg-dispne (0-10 puan)	5.28 ± 1.88	4.25 ± 1.74	0.004	4.52 ± 1.65	3.42 ± 1.92	0.028
ΔBorg-kuadriiceps femoris yorgunluğu (0-10 puan)	4.30 ± 2.50	3.02 ± 2.30	0.008	3.68 ± 1.95	2.89 ± 1.82	0.945
ΔBorg-genel yorgunluk (0-10 puan)	1.40 ± 1.93	1.5 ± 2.08	0.808	1.08 ± 1.73	1.05 ± 1.57	0.945



#### 4.5. Miyokin/Adipokin/Hepatokinlerin tek değişkenli analizleri

Fetuin-A, Asprosin, Meteorin-like protein ve GDF-15 düzeylerinin araştırmamızda kullanılan devamlı değişkenlerle korelasyon analizleri yapıldı. Gerek vaka, gerekse kontrol gruplarında, Fetuin-A, Asprosin, Meteorin-like protein ve GDF-15 düzeyleri birbirleriyle anlamlı olarak korele bulundu (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

Fetuin-A, Meteorin-like protein ve GDF-15 düzeyleri vaka gruplarında yaşla negatif korelasyon gösterirken; kontrol gruplarında yaşa özel bir fark arz etmemiştir (Tablo 4.11,4.12, 4.13,4.14).Asprosin, her iki grupta da yaşla ilişkili anlamlı bir korelasyon göstermemiştir.

Antropometrik ölçümlerle korelasyon analizlerine bakıldığında; Fetuin-A'nın vaka grubunda VKİ, kalça çevresi, bel/boy oranı, toplam yağ ağırlığı ve toplam yağ yüzdesiyle negatif korele; toplam kas kütlesi, kas oranı ve yağsız vücut yüzdesiyle pozitif korele olduğu görülmüştür (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

Asprosin düzeylerinin vaka grubunda hiçbir antropometrik değişken ile anlamlı bir korelasyon göstermediği, aksine kontrol grubunda vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, bel/boy oranı ve WHT.5r, VAI ve iskelet kas kütlesi indeksiyle pozitif korele olduğu görülmüştür (Tablo 4.11, 4.12, 4.13, 4.14).

Meteorin-like protein, vaka grubunda VKİ, bel çevresi, bel/boy oranı, WHT.5r, yağ yüzdesiyle negatif; yağsız vücut yüzdesi ve kas oranıyla pozitif koreleyken; kontrol grubundaysa yalnızca VKİ ve bel çevresiyle negatif koreledir (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

GDF-15'in vaka grubunun antropometrik ölçümleriyle, vücut bileşimine ilişkin değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon olmadığı halde, kontrol grubunda GDF-15'in adipozite göstergeleriyle pozitif; kas kütlesi ve kas oranıyla negatif korele olduğu saptanmıştır (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, açlık plazma glukozu gibi glisemik göstergelerle araştırma sitokinleri arasındaki korelasyon analizinde; yalnızca fetuin-A'nın, yalnızca vaka grubunda, açlık insülin düzeyiyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği dikkati çekmiştir (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

Framingham skorlarıyla araştırılan sitokinler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

Araştırma sitokinlerinin egzersiz kapasitesiyle ilişkisi analiz edildiğinde, şunlar saptanmıştır (Tablo 4.11, 4.12, 4.13,4.14).

Fetuin-A, yalnızca vaka grubunda  $VO_{2\text{maksimum}}$  ve tamamlanan mesafe ile anlamlı pozitif koreledir.

- Asprosin, yalnızca vaka grubunda  $VO_{2\text{maksimum}}$  ve tamamlanan mesafe ile anlamlı pozitif koreledir.
- Meteorin-like protein, yalnızca vaka grubunda  $VO_{2\text{maksimum}}$  ve tamamlanan mesafe ile anlamlı pozitif koreledir.
- GDF-15, hiçbir çalışma grubunda  $VO_{2\text{maksimum}}$  ve tamamlanan mesafe ile anlamlı korrelasyon göstermemiştir.

**Tablo 4.11** Vaka ve kontrol grupların plazma Fetuin-A düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)

Parametre	Vaka (n:90)		Kontrol (n:90)	
	Korelasyon katsayısı (r)	P	Korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş (yıl)	-0.259	<b>0.014</b>	-0.073	0.497
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.0313	<b>0.003</b>	-0.064	0.547
Bel çevresi(cm)	-0.17	0.109	-0.212	<b>0.045</b>
Kalça çevresi (cm)	-0.211	<b>0.046</b>	-0.126	0.235
Bel/kalça oranı	-0.031	0.772	-0.172	0.105
Bel/boy oranı	-0.286	<b>0.006</b>	-0.121	0.257
Bel/kalça/boy oranı	-0.115	0.281	-0.054	0.614
Bel/√kalça oranı (WHT.5r)	-0.116	0.277	-0.213	<b>0.044</b>
Viseral Adipozite İndeksi (VAI)	0.008	0.94	-0.018	0.869
Vücut şekli indeksi (ABSI)	-0.011	0.918	-0.232	<b>0.028</b>
Toplam yağ ağırlığı(kg)	-0.400	<b>&lt;0.001</b>	-0.023	0.833
Toplam yağ yüzdesi(%)	-0.415	<b>&lt;0.001</b>	0.103	0.334
Yağsız vücut yüzdesi(%)	0.416	<b>&lt;0.001</b>	-0.105	0.327
Toplam kas kütlesi (kg)	0.224	<b>0.034</b>	-0.154	0.147
Ekstremiteler kas kütlesi(kg)	0.2112	<b>0.045</b>	-0.130	0.223
İskelet kası kütlesi (kg)	0.249	<b>0.018</b>	-0.139	0.193
İskelet kas kütlesi indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.900	<b>&lt;0.001</b>	-0.89	0.406
Kas oranı	0.352	<b>&lt;0.001</b>	-0.123	0.247
Diastolik kan basıncı (mmHg)	-0.088	0.408	-0.043	0.685
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.164	0.123	-0.041	0.703
Framingham risk skoru (%)	0.043	0.690	-0.155	0.144
PAİ	0.11	0.293	-0.077	0.471
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	0.035	0.742	0.117	0.273
Açlık insülini (µIU/mL)	0.390	<b>&lt;0.001</b>	0.005	0.962
HbA1c (%)	-0.121	0.257	0.047	0.663
HOMA-IR	0.024	0.822	0.01	0.926
Total kolesterol (mg/dL)	-0.079	0.462	-0.135	0.205
Trigliserid (mg/dL)	0.103	0.336	-0.093	0.384
HDL-kolesterol (mg/dL)	-0.134	0.208	-0.047	0.661
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0.034	0.752	-0.122	0.252
Non-HDL-kolesterol (mg/ dL)	-0.056	0.6	-0.121	0.257
Kolesterol/HDL	0.065	0.541	-0.087	0.414
Ürik asit (mg/dL)	0.105	0.325	-0.194	0.067
Meteorin-like protein (ng/mL)	0.814	<b>&lt;0.001</b>	0.373	<b>&lt;0.001</b>
GDF-15 (pg/mL)	0.609	<b>&lt;0.001</b>	0.574	<b>&lt;0.001</b>
Asprosin (ng/mL)	0.601	<b>&lt;0.001</b>	0.569	<b>&lt;0.001</b>
VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak)	0.457	<b>&lt;0.001</b>	0.048	0.941
Tamamlanan mesafe(m)	0.369	<b>&lt;0.001</b>	0.008	0.941

**Tablo 4.12** Vaka ve kontrol gruplarının plazma Asprosin düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)

Parametre	Vaka (n:90)		Kontrol (n:90)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p	Korelasyon katsayısı (r)	p
Yaş (yıl)	-0.163	0.126	0.113	0.291
Vücut ağırlığı (kg)	-0.105	0.326	0.217	<b>0.040</b>
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.067	0.532	0.285	<b>0.007</b>
Bel çevresi(cm)	-0.13	0.222	0.236	<b>0.025</b>
Kalça çevresi (cm)	0.002	0.987	0.161	0.131
Bel/kalça oranı	-0.189	0.074	0.196	0.064
Bel/boy oranı	-0.072	0.503	0.251	<b>0.017</b>
Bel/kalça/boy oranı	-0.109	0.306	0.207	0.05
Bel/√kalça oranı (WHT.5r)	-0.162	0.128	0.228	<b>0.03</b>
Viseral Adipozite İndeksi (VAI)	-0.096	0.368	0.245	<b>0.02</b>
Vücut şekli indeksi (ABSI)	-0.142	0.181	0.092	0.389
Yağ ağırlığı(kg)	-0.118	0.269	0.077	0.469
Yağ yüzdesi (%)	-0.067	0.527	0.003	0.980
Yağsız Vücut yüzdesi (%)	0.068	0.526	-0.005	0.964
Toplam Kas Kütlesi (kg)	0.035	0.744	-0.154	0.147
Toplam Ekstremiteler Kas kütlesi (kg)	0.031	0.774	-0.130	0.223
İskelet kası kütlesi (kg)	0.004	0.971	0.200	0.058
İskelet kas kütlesi İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.051	0.636	0.244	<b>0.021</b>
Kas oranı	0.103	0.332	-0.033	0.758
Diastolik kan basıncı (mmHg)	-0.205	0.052	0.221	0.036
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.168	0.113	0.167	0.116
Framingham risk skoru (%)	-0.124	0.242	-0.155	0.144
PAİ	-0.077	0.468	-0.077	0.471
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	0.013	0.906	0.049	0.647
Açlık insülini (µIU/mL)	-0.072	0.500	0.005	0.962
HbA1c (%)	-0.056	0.603	0.08	0.455
HOMA-IR	-0.064	0.551	0.010	0.926
Total kolesterol (mg/dL)	-0.069	0.517	0.048	0.652
Trigliserid (mg/dL)	-0.069	0.521	0.225	0.033
HDL-kolesterol (mg/dL)	0.004	0.971	0.224	0.034
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0.066	0.535	0.1	0.346
Non-HDL-kolesterol (mg/ dL)	-0.118	0.27	0.118	0.269
Kolesterol/HDL	-0.105	0.325	0.263	<b>0.012</b>
Ürik asit (mg/ dL)	-0.024	0.825	0.092	0.388
Fetuin-A (mg/L)	0.601	<b>&lt;0.001</b>	0.569	<b>&lt;0.001</b>
METRNL (ng/mL)	0.748	<b>&lt;0.001</b>	0.177	0.095
GDF-15 (pg/mL)	0.604	<b>&lt;0.001</b>	0.505	<b>&lt;0.001</b>
VO2 maksimum (ml/kg/dak)	0.215	<b>0.042</b>	0.033	0.757
Tamamlanan mesafe (m)	0.215	<b>0.042</b>	0.008	0.941

**Tablo 4.13** Vaka ve kontrol gruplarının plazma METRNL düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)

Parametre	Vaka (n:90)		Kontrol (n:90)	
	Korelasyon katsayısı (r)	P	Korelasyon katsayısı r)	P
Yaş (yıl)	-0.247	<b>0.019</b>	-0.049	0.648
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.304	<b>0.004</b>	-0.208	<b>0.049</b>
Bel çevresi(cm)	-0.257	<b>0.015</b>	-0.208	<b>0.049</b>
Kalça çevresi (cm)	-0.188	0.076	-0.153	0.151
Bel/kalça oranı	-0.165	0.12	-0.188	0.075
Bel/boy oranı	-0.279	<b>0.008</b>	-0.173	0.104
Bel/kalça/boy oranı	-0.156	0.142	-0.095	0.373
Bel/√kalça oranı (WHT.5r)	-0.24	<b>0.023</b>	-0.206	0.052
Viseral Adipozite İndeksi (VAI)	0.018	0.864	-0.082	0.441
Vücut şekli indeksi (ABSI)	-0.132	0.215	-0.131	0.22
Yağ Yüzdesi (%)	-0.341	<b>0.001</b>	0	0.997
Yağsız Vücut Yüzdesi (%)	0.342	<b>0.001</b>	0.001	0.995
Toplam Kas Kütle (kg)	0.135	0.203	-0.180	0.089
Toplam Ekstremita Kas kütle (kg)	0.125	0.240	-0.170	0.079
İskelet kası kütle (kg)	0.101	0.341	-0.167	0.115
İskelet kası kütle indeksi(kg/m <sup>2</sup> )	0.128	0.229	-0.167	0.115
Kas oranı	0.382	<b>0&lt;0.001</b>	-0.027	0.799
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0.119	0.264	-0.065	0.546
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.12	0.261	-0.12	0.258
Framingham risk skoru (%)	-0.036	0.703	-0.171	0.107
PAİ	0.063	0.555	-0.122	0.252
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	-0.080	0.454	0.004	0.967
Açlık insülini (µIU/mL)	0.079	0.457		
HbA1c (%)	-0.121	0.255	-0.103	0.334
HOMA-IR	-0.07	0.514	-0.044	0.677
Total kolesterol (mg/dL)	-0.065	0.545	-0.005	0.961
Trigliserid (mg/dL)	0.074	0.486	-0.13	0.223
HDL-kolesterol (mg/dL)	-0.064	0.547	0.05	0.642
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0.051	0.631	-0.016	0.88
Non-HDL-kolesterol (mg/ dL)	-0.085	0.424	-0.034	0.752
Kolesterol/HDL	-0.028	0.797	-0.04	0.709
Ürik asit (mg/dL )	0.064	0.547	-0.056	0.6
GDF-15 (pg/mL)	0.589	<b>&lt;0.001</b>	0.445	<b>&lt;0.001</b>
Fetuin-A (mg/L)	0.748	<b>&lt;0.001</b>	0.177	0.095
Asprosin (ng/mL)	0.814	<b>&lt;0.001</b>	0.373	<b>&lt;0.001</b>
VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak)	0.384	<b>&lt;0.001</b>	-0.176	0.098
Tamamlanan mesafe(m)	<b>0.271</b>	<b>0.010</b>	0.176	0.098

**Tablo 4.14** Vaka ve kontrol gruplarının plazma GDF-15 düzeylerinin araştırma değişkenleriyle arasındaki ilişki (tek değişkenli analiz sonuçları)

Parametre	Vaka (n:90)		Kontrol (n:90)	
	Korelasyon katsayısı(r)	P	Korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş (yıl)	-0.327	<b>0.002</b>	0.02	0.849
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.081	0.449	-0.134	0.21
Bel çevresi(cm)	-0.131	0.219	-0.176	0.096
Kalça çevresi (cm)	0.056	0.598	-0.048	0.654
Bel/kalça oranı	-0.138	0.195	-0.17	0.109
Bel/boy oranı	-0.105	0.327	0.005	0.963
Bel/kalça/boy oranı	-0.11	0.300	0.031	0.77
Bel/kalça <sup>0.5</sup> oranı (WHT.5r)	-0.14	0.187	-0.189	0.075
Viseral Adipozite İndeksi (VAI)	-0.004	0.972	0.148	0.164
Vücut şekli indeksi (ABSI)	-0.098	0.356	-0.097	0.362
Yağ Yüzdesi (%)	-0.57	0.593	0.284	<b>0.007</b>
Yağsız Vücut Yüzdesi (%)	0.058	0.588	-0.285	<b>0.006</b>
Toplam Kas Kütlesi (kg)	0.049	0.649	-0.305	<b>0.003</b>
Toplam Ekstremitte Kas kütlesi (kg)	0.040	0.710	-0.314	<b>0.003</b>
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0.192	0.071	-0.073	0.496
İskelet kası kütlesi (kg)	0.050	0.638	-0.323	<b>0.002</b>
İskelet kası kütlesi indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.082	0.444	-0.294	<b>0.005</b>
Kas oranı	0.079	0.461	-0.277	<b>0.008</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.138	0.196	-0.163	0.125
Framingham risk skoru (%)	-0.188	0.076	-0.120	0.261
PAİ	0.03	0.974	0.029	0.784
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	-0.037	0.731	-0.027	0.799
Açlık insülini (µIU/mL)	-0.069	0.518	0.031	0.769
HbA1c (%)	-0.069	0.516	0.027	0.799
HOMA-IR	-0.078	0.464	0.016	0.88
Total kolesterol (mg/dL)	-0.146	0.17	0.134	0.206
Trigliserid (mg/dL)	0.01	0.929	0.059	0.584
HDL-kolesterol (mg/dL)	-0.048	0.652	0.036	0.734
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0.125	0.242	0.13	0.223
Non-HDL-kolesterol (mg/ dL)	-0.161	0.13	0.036	0.734
Kolesterol/HDL	-0.109	0.308	0.083	0.436
Ürik asit (mg/dl)	0.014	0.895	-0.208	0.049
Asprosin (ng/mL)	0.507	<b>&lt;0.001</b>	0.505	<b>&lt;0.001</b>
METRNL (ng/mL)	0.589	<b>&lt;0.001</b>	0.445	<b>&lt;0.001</b>
Fetuin-A (mg/L)	0.609	<b>&lt;0.001</b>	0.574	<b>&lt;0.001</b>
VO <sub>2</sub> maksimum (ml/kg/dak)	0.185	0.081	-0.172	0.106
Tamamlanan mesafe(m)	0.185	0.081	-0.172	0.106

#### 4.6 Çok Değişkenli Analizler

Tek değişkenli analizde anlamlı sonuç veren tüm değişkenler kullanılarak, araştırma hipotezine uygun çok değişkenli lineer regresyon analizleri yapıldı.

**Tablo4.15** VO<sub>2</sub>maksimum (ml/kg/dak) kontrol grubunda vücut bileşimi ve sitokinlerle ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.13	0.319
Toplam yağ yüzdesi(%)	0.32	0.402
Yağsız vücut yüzdesi(%)	0.40	0.140
Kas oranı	0.14	0.088
İskelet kas kütlesi indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.09	0.026
Meteorin-like protein	0.03	0.170
GDF-15	0.17	0.663
Asprosin	0.66	0.719
Fetuin-A	0.72	0.131
<b><u>Son model</u></b>		
Vücut Kütle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.400	0.001
İskelet kas kütlesi indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.671	0.000
Meteorin-like protein	-0.228	0.034
GDF-15	0.190	0.078

**Tablo 4.16** VO<sub>2</sub>maksimum (ml/kg/dak) vaka grubunda vücut bileşimi ve sitokinlerle ilişki

	Beta	P
<b><u>1.model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.163	0.217
GDF-15	0.039	0.696
Asprosin	0.043	0.668
Fetuin-A	-0.080	0.503
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.267	0.188
Toplam yağ yüzdesi(%)	-0.684	0.015
Kas Oranı	-0.321	0.087
İskelet kas kütlesi indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.303	0.085
<b><u>Son Model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.180	0.026
Toplam yağ yüzdesi(%)	-0.960	0.000
Kas Oranı	-0.341	0.065

**Tablo 4.17** VO<sub>2</sub>maksimum (ml/kg/dak) vaka grubunda vücut bileşimi ile ilişkisi

	Beta	P
<b>1.Model</b>		
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.314	0.114
Toplam yağ yüzdesi(%)	-0.582	0.033
Kas oranı	-0.238	0.192
İskelet kas kütlesi indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.348	0.047
<b>Son model</b>		
Toplam yağ yüzdesi(%)	-0.713	0.000

Çok değişkenli liner regresyon analizi ile egzersiz kapasitesini (VO<sub>2</sub>maksimum (ml/kg/dak)) etkileyen bağımsız vücut bileşenleri incelendiğinde; vaka grubunda yalnızca vücut yağ yüzdesiyle negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.17). Kontrol grubunda antropometrik ölçümlerin egzersiz kapasitesi ile ilişkisi olmadığı halde, Meteorin-like protein ve Asprosin'in pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 4.15). Vaka grubunda vücut kompozisyonlarından; yağ yüzdesi ve kas oranı egzersiz kapasitesi ile negatif yönde ilişkiliyken sitokinlerden; Meteorin-like protein'in pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 4.16). Kontrol grubunda antropometrik değişkenlerden VKİ negatif, iskelet kas indeksi pozitif yönde ilişkiliyken, sitokinlerden; Meteorin-like protein negatif, GDF-15'in pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 4.15).

**Tablo 4.18** Vaka grubunda  $\Delta$ Kalp hızı (atım/dk) ve sitokin ilişkisi

	Beta	P
<b>1.Model</b>		
Meteorin-like protein	0.452	0.008
GDF-15	0.016	0.901
Asprosin	0.037	0.771
Fetuin-A	-0.186	0.227
<b>Son model</b>		
Meteorin-like protein	0.347	0.001



**Tablo 4.19** Kontrol grubunda  $\Delta$ Oksijen saturasyonu (%) ve sitokin ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.220	0.075
GDF-15	0.080	0.493
Asprosin	-0.306	0.007
Fetuin-A	-0.129	0.323
<b><u>Son model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.191	0.062
Asprosin	-0.333	0.001

**Tablo 4.20** Kontrol grubu  $\Delta$ Sistolik kan basıncı (mmhg) ve sitokin ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.140	0.422
GDF-15	-0.041	0.770
Asprosin	0.122	0.370
Fetuin-A	-0.009	0.955
<b><u>Son model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.181	0.088

**Tablo 4.21** Kontrol grubu  $\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmHg) ve sitokin ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Meteorin-like protein	-0.044	0.726
GDF-15	0.103	0.392
Asprosin	-0.304	0.009
Fetuin-A	0.114	0.397
<b><u>Son model</u></b>		
Asprosin	-0.243	0.021

**Tablo 4.22** Vaka grubu  $\Delta$ Diyastolik kan basıncı (mmhg) ve sitokin ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.198	0.255
GDF-15	0.010	0.941
Asprosin	0.139	0.304
Fetuin-A	-0.158	0.327
<b><u>Son model</u></b>		
Asprosin	0.190	0.073

**Tablo 4.23** Kontrol grubunda  $\Delta$ Borg-dispne vücut bileşimi ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.058	0.940
GDF-15	-0.189	0.640
Asprosin	-0.012	0.107
Fetuin-A	0.058	0.930
<b><u>Son model</u></b>		
Asprosin	-0.179	0.091

**Tablo 4.24** Vaka grubunda  $\Delta$ Borg-kuadriiceps femoris yorgunluğu sitokin ilişkisi

	Beta	P
<b><u>1.Model</u></b>		
Meteorin-like protein	0.136	0.286
GDF-15	0.214	0.122
Asprosin	-0.142	0.294
Fetuin-A	-0.116	0.471
<b><u>Son model</u></b>		
<b>GDF-15</b>	0.184	0.083

Egzersiz kapasitesi testine kalp hızı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda hiçbir sitokin ilişkili değilken; vaka grubunda Meteorin-like protein ilişkili bulunmuştur.

Egzersiz kapasitesi testine oksijen saturasyon yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda Meteorin-like protein ve Asprosin ilişkiliyken vaka grubunda hiçbir sitokinle ilişki bulunmamıştır.

Egzersiz testine sistolik kan basıncı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; vaka grubunda sadece Meteorin-like protein etkiliyken, kontrol grubunda hiçbir sitokin ilişkili bulunmamıştır.

Egzersiz testine diastolik kan basıncı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; her 2 çalışma grubunda da sadece Asprosinin ilişkili olduğu görülmüştür.

Egzersiz testine dispne algısı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda Asprosin ile ilişkili olduğu görülürken, vaka grubunda hiçbir sitokinle ilişki saptanmamıştır.

Egzersiz testine dispne algısı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda Asprosin ile ilişkili olduğu görülürken, vaka grubunda hiçbir sitokinle ilişki görülmemiştir.

Egzersiz testine bacak yorgunluğu yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; vaka grubunda sadece GDF-15 ile ilişkili olduğu, kontrol grubunda hiçbir sitokinin ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Adipoz doku, evrimsel adaptif süreçte memeliler için kritik çevresel koşullar altında hayati işlevler üstlenmiştir. Dolayısıyla insan dahil, memelilerde adipositlerin varlık nedeni hastalık yaratmak olamaz. Adaptif bir dokunun, maladaptif bir durum olan obeziteye nasıl yol açtığı, yalnızca yağ kütlesi üzerinden anlaşılamaz. Enerji homeostazına müdahil olan tüm organ ve dokular; öncelikle kas, karaciğer gibi dokular; yağ dokusuyla birlikte ele alınarak obezite patogenezi daha net kavranabilir. Obezite, organizmaya giren kaloriyle, yakılan enerji arasındaki aritmetik toplama işleminin neticesi değil; enerji homeostazının çok değişkenli bir cebir denklemi olarak değerlendirilmelidir. Bu tez çalışmasında, obezitesi olan ve olmayan bireylerde; enerji homeostazına katılan tüm dokulardan dolaşıma salınan sitokinler; Asprosin, Fetuin-A, METRNL ve GDF-15'in, egzersiz kapasitesi ve egzersiz testine kardiyorespiratuar, aerobik yanıtla ilişkisi simultane olarak araştırılmıştır. Çalışmamız, obezite literatüründe hepatokin, adipokin, miyokin profilinin egzersiz kapasitesiyle ilişkisini aynı anda değerlendiren ilk ve tek araştırmadır. Gerek obez, gerekse non-obez erişkin bireylerde Asprosin, Fetuin-A, METRNL, GDF-15 düzeylerinin birbirleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği; dolayısıyla karaciğer, kas ve yağ dokusunun enerji metabolizmasında üçlü endokrin sinyal etkileşimi (*triple talk*) gösterdiği, bu araştırmayla kanıtlanmıştır. Obezite, enerjiyi depolayan ve enerjiyi kullanan dokular arasındaki bir sinyal bozukluğudur.

Ekzojen obeziteye yol açan yaşam tarzının, bireylerin tercihinden öte, obeziteye yatkınlık yaratan bir biyolojik zemini olabileceğine dair görüş, gözlem ve çeşitli araştırmalar vardır. Nitekim Asya kökenli epidemiyolojik araştırmalar, Kuzey Amerika toplumlarına kıyasla, daha düşük VKİ artışlarında metabolik sendrom ve obezite morbiditesi geliştirirken; Kuzey Amerika toplumlarında yağ kütlesiyle birlikte, Asyalılara kıyasla daha yüksek seyreden koruyucu kas kütlesi nedeniyle daha ileri obezite aşamalarında obezite komplikasyonları gelişmektedir. Nitekim, metabolik sağlıklı obezlerin ve metabolik sendromlu obezlerin incelendiği çalışmalarda metabolik sağlıklı obezlerin fiziksel olarak daha aktif oldukları dikkat çekicidir (80). Bu nedenle "sarkopenik obezite" kavramı ortaya çıkmıştır. Fiziksel inaktivite (ve hatta hiperfajinin), bireylerin kendi tercihi olmayabileceğine odaklanan bu postülat,

egzersiz endokrinolojisi alanında yapılacak klinik araştırmalarla test edilebilir. Bu tez çalışmasında, vücut kompozisyonu ve kas kütlesi ölçülmüş, en güncel andropometrik indekslerle korelasyonları irdelenmiş ve egzersiz kapasitesiyle birlikte değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarımızda görülmüştür ki; obezite genelinde ve metabolik olarak sağlıklı obezite özelinde; kas kütlesi korunmuş dahi olsa, egzersiz kapasitesi, aerobik dayanıklılık ve kas yorgunluk eşiği düşmüştür.

Çalışmamızda, egzersiz kapasitesi KPET ile iyi korelasyon gösteren bir saha testi olan AHMYT ile ölçülmüştür. Bu yöntem, hem kronik hastalıklarda hem de asemptomatik bireylerde fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirme yöntemi olarak kullanılmaktadır (111, 188). AHMYT artan hızlarda yapılan bir yürüme testidir. Kronik hastalığı olan veya olmayan yetişkinlerde yürüme performansının tayini için kullanılır (188). Çalışmamızda egzersiz kapasitesi değerlendirmesinde kullanılan AHMYT mesafesi, obez bireylerde obez olmayanlara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Sperandio ve ark. tarafından VKİ < 30 olan 70 kişi ile VKİ > 30 olan 30 kişinin dahil edilerek yapıldığı çalışmada, obezitesi olan bireylerin aerobik kapasitesi ( $VO_{2maksimum}$ ) kontrol grubundan düşük saptanmıştır (188, 189). Çalışmamızda, bu çalışma ile benzer olarak vaka grubunun  $VO_{2maksimum}$  değerleri (ml/kg/dk), obez olmayan bireylere göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, egzersiz kapasitesinin ve oksijen tüketiminin obeziteden etkilendiğini göstermektedir. Literatürde, obezitenin egzersiz toleransı üzerindeki olumsuz etkisi vurgulanmıştır (190). Çalışma sonuçlarımız bu araştırmalarla tutarlıdır. Obez bireylerin obez olmayan bireylere göre aynı iş yükü için daha fazla oksijen tüketmeleri (ml/dk), egzersize karşı isteksizlik, çabuk yorulma ve fiziksel inaktivite durumlarını açıklar. Bu fark, hareket ettirilmesi gereken vücut kütlesinin daha fazla olmasıyla ilişkili bir biyomekanik zorlanma ve/veya kas dokusunun bozulmuş endokrin işlevlerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu olasılıklar, obezite araştırmalarının güncel odak konularıdır. Bu tez çalışması, obezitede azalmış egzersiz kapasitesinin, kas/karaciğer/yağ dokusunun endokrin işlevlerindeki bir bozuklukla ilişkili olabileceği hipotezine odaklanmış ve hipotezini doğrulamıştır.

Bir dokunun dolaşımdaki salgılarıyla fizyolojik veya patofizyolojik bir süreç arasında ilişki aranırken; bir işlevsel bozukluktan (endokrin disfonksiyon) bahsedebilmek için, sekresyonun kaynağı olan dokunun kütlesi de birlikte

değerlendirilmelidir. Azalmış kas gücü, veya azalmış bir myokin, azalmış kas kütlelerinden mi yoksa kasa ait endokrin/metabolik bir disfonksiyondan mı kaynaklanmaktadır? Çalışmamızda, obez bireylerin obez olmayan bireylere göre yağ kütleleriyle birlikte, kas kütlelerinin de daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, araştırma popülasyonumuzun obezite literatürüne kıyasla görece genç ve erkek cinsiyet açısından dengeli ve aktif çalışan kişilerden oluşması olabilir. Bu kas kütleleri yüksek obezite profili, Türkiye'ye özgü bir durum olabilir mi? Kutlu ve ark. tarafından, ülkemizde yürütülen, benzer bir popülasyonu temsil edebilecek, 204 obez ve 224 obez olmayan bireyin dahil edildiği kesitsel başka bir çalışmada, çalışmamızdakine benzer olarak obez bireylerin kas kütleleri ve yağ yüzdelerinin obez olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (191).

Egzersiz kapasitesini etkileyen bağımsız vücut bileşenleri ve andropometrik ölçümlerin çoklu değişken analizinde; vaka grubumuzda yalnızca vücut yağ yüzdesi ve vücut ağırlığına göre kas oranıyla anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Dolayısıyla çalışmamızın en önemli bulgularından birisi şudur: egzersiz kapasitesini öngörmeye vücut kompozisyonu yetersiz kalmaktadır. Obeziteyle mücadelede egzersiz ve aktivite planı çizerken, morfolojik değil; fonksiyonel değerlendirmeler daha değerli olacaktır.

Kas kütleleri birimi başına düşen kas fonksiyonu, kas kalitesi olarak ifade edilir (192). Kas kalitesi, fonksiyonel yetersizlik riski taşıyan bireyleri tespit etmek için klinikte kullanılabilecek bir ölçü olarak önerilmiştir (192). Obezitesi olan bireylerin düşük kas kalitesine sahip olma riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. İyi kas kalitesine sahip bireylerin, kötü kas kalitesine sahip olanlara göre daha düşük bir fonksiyonel bozulma riski taşıdıkları bildirilirken, daha fazla kas kütleleri olan ancak kas kalitesi düşük bireylerde de fonksiyonel bozulma riskinin arttığı gözlenmiştir (193). Yaş, cinsiyet ve VKİ gibi bağımsız belirleyiciler ile birlikte, obez bireylerde düşük kas kalitesi prevalansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (192). Yetişkinlerde fazla yağ yüzdesi, kas kütleleri normal miktarda olsa bile, daha düşük kas kuvveti, gücü ve kalitesi ile ilişkilidir (194). Araştırmamızda, kas kütleleri korunmuş dahi olsa; obezitenin düşük kas kalitesine yol açtığı gösterilmiştir. Kapsamlı andropometrik ölçümlerimiz tutarlı biçimde şunu göstermiştir ki; adipozite artışı, kas kütlelerinin fazlalığını, egzersiz kapasitesi açısından köreltmekte, kas kalitesini düşürmektedir.

Egzersiz kapasitesinin en kritik belirleyicilerinden birisi de egzersize ikincil uygun kardiyopulmoner cevabın verilebilmesidir. Bu adaptif mekanizma, “egzersize kardiyopulmoner dayanıklılık” olarak tanımlanır. Pek çok araştırma, kardiyopulmoner dayanıklılığı yüksek olan kişilerin, sağlıklılarının daha uzun olduğunu göstermektedir (84, 85). Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin güçlü bir belirleyicisi olmasının yanında, vasküler ve otonomik fonksiyon bozukluğu ve egzersize kardiyopulmoner dayanıklılıkta azalma ile ilişkilidir (195, 196). Obezite, fiziksel aktivite düzeyinde ve fiziksel fonksiyonda azalma ile ilişkilidir (197). Toplam 807 erkek ve 633 kadının dahil edildiği kesitsel bir araştırmada, obezitesi olan bireylerin obez olmayanlara kıyasla daha düşük kardiyopulmoner dayanıklılık, fiziksel aktivite düzeyi ve kas kuvveti değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (198). Fakat obeziteye eşlik eden bu azalmış kardiyopulmoner dayanıklılığın köken ve belirleyicilerini araştıran çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar da dikkati çekmektedir (117). Bazı çalışmalar, obeziteli bireylerin normal sınırlar içinde kardiyopulmoner yanıtlar gösterdiklerini, ancak egzersiz kapasitelerinin etkilenme nedenini, taşınmaları gereken vücut kütlelerinin fazla olmasına bağlamışlardır (199, 200). Öte yandan bazı çalışmalarda ise obezitesi olan bireylerin yağ kütlelerinin kardiyak ve pulmoner fonksiyonları etkileyerek, egzersiz yanıtlarını kısıtladığı gösterilmiştir (116, 117). Bu çalışmaların sonuçlarındaki uyumsuzluklar, egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde kullanılan farklı metodolojilerden, farklı obezite derecelerine sahip popülasyonların dahil edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bu tez çalışmasında egzersiz öncesi bazal kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı değerlerinin vaka grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde obezitesi olan bireylerin bazal kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (190). Çalışmamızdaki bu bazal ölçümler, literatür ile uyumludur. Vaka ve kontrol gruplarının egzersize verilen fizyolojik yanıtları karşılaştırıldığında; vaka grubunda tamamlanan mesafe daha düşük olmasına rağmen, test öncesi ve sonrası (delta) kalp hızı farkının daha yüksek olduğu görülmüştür. Vaka grubunun egzersize cevaben kardiyak yüklenmesinin daha fazla olduğu görülmektedir. Vaka ve kontrol grupları arasında sistolik kan basıncı değişimlerinde farklılık saptanmazken, vaka grubunun diyastolik kan basınçları egzersize cevaben daha çok düşüş göstermiştir. Bunun yanı sıra vaka grubunun oksijen saturasyonları kontrol

grubuna göre daha çok düşüş göstermiştir. Dolayısıyla araştırmamız, obezite seyrinde egzersiz kardiyopulmoner dayanıklılığın azaldığını ortaya koymuştur. Obezite, herhangi bir aktivite için gerekli oksijen ihtiyacını artırır. Artan kardiyovasküler talebe karşın kalp, periferik vasküler yatak, akciğerler ve kaslar artmış talebe uyum sağlayamaz. Bu nedenle, obeziteli bireylerde daha yüksek kardiyovasküler ve pulmoner talep söz konusudur (188, 189). Egzersizle artan bu kardiyopulmoner adaptif talep, obezitenin erken yorulma sürecine katkıda bulunur.

Vaka grubumuzun egzersiz kapasitesi testi sonundaki dispne algılamaları kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Eforla ortaya çıkan nefes darlığı, obezitede sıklıkla belirtilen bir semptomdur (201). Obezitesi olan bireylerin yokuş çıktıklarında dispne yaşama olasılıklarının, obez olmayan bireylere göre 2.7 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (202). KPET için yönlendirilen aşırı kilolu ve obezitesi olan hastalarda herhangi bir komordite olmadan da açıklanamayan efor dispnesi varlığı rapor edilmiştir (201). Obezitesi olan bireylerde, özellikle fiziksel aktivite ile ventilasyonun artması, dispne algısının artmasına neden olabilir (201).

Çalışmamızda, obez hastalarımızın egzersiz testi sırasında daha erken yoruldukları görülmüştür. Vaka grubunun egzersiz testi sonrası kuadriseps femoris yorgunluğu, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekken, ilginç olarak genel yorgunluk algılaması yönünden gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Obezitesi olan bireyler, yaştan bağımsız olarak, obez olmayan bireylere göre daha fazla mutlak maksimum kas kuvvetine sahiptirler (203). Bunun nedeni, artan adipozitenin kuadriseps gibi yerçekimine karşı çalışan büyük kas grupları üzerinde kronik bir aşırı yük uyarıcısı olarak davranması ve kası boyut ve kuvvet açısından artırmasıdır (203). Ancak, maksimum kas kuvveti vücut kütesine göre normalleştirildiğinde, obez bireylerin daha güçsüz olduğu belirlenir (203). Bu relatif güçsüzlüğe, hareketliliğin azalması, nöral adaptasyonlar, myokin/adipokin/hepatokin disfonksiyonu, subklinik inflamasyon, hiperglisemi ve kas morfolojisindeki değişiklikler de katkıda bulunabilir (203). Bu çalışmada, kas kütesinin bölgesel dağılımına bakıldığında, vücut ağırlığına oranla alt ekstremitte kas kütesinin azlığı, vaka grubunda kuadriseps femoris yorgunluğunun kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına yol açmış olabilir.



Bu araştırma obezitede, vücut kompozisyonu, egzersiz kapasitesi, kas gücü ve kardiyopulmoner dayanıklılığın, myo/adipo/hepatokinlerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Egzersiz kapasitesini öngörebilecek araştırma parametrelerimizin çoklu değişken analizinde; kontrol grubumuzda Meteorin-like protein negatif, GDF-15'in pozitif yönde ilişkiliyken; obezite seyrinde Asprosin ve Meteorin-like protein'in egzersiz kapasitesiyle pozitif korele olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmamız literatürde, egzersize kardiyopulmoner dayanıklılığın myo/adipo/hepatokinlerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Egzersiz kapasitesi testine kalp hızı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda hiçbir sitokin ilişkili değilken, vaka grubunda Meteorin-like protein ilişkili bulunmuştur.

Egzersiz kapasitesi testine oksijen saturasyon yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda Meteorin-like protein ve Asprosin ilişkiliyken, vaka grubunda hiçbir sitokinle ilişki bulunmamıştır.

Egzersiz testine sistolik kan basıncı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; vaka grubunda sadece Meteorin-like protein etkiliyken, kontrol grubunda hiçbir sitokin ilişkili bulunmamıştır.

Egzersiz testine diastolik kan basıncı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; vaka grubunda da, kontrol grubunda da sadece Asprosinin ilişkili olduğu görülmüştür.

Egzersiz testine dispne algısı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda Asprosin ile ilişkili olduğu görülürken, vaka grubunda hiçbir sitokinle ilişki görülmemiştir.

Egzersiz testine dispne algısı yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; kontrol grubunda Asprosin ile ilişkili olduğu görülürken, vaka grubunda hiçbir sitokinle ilişki tespit edilmemiştir.

Egzersiz testine bacak yorgunluğu yanıtını etkileyen sitokinler incelendiğinde; vaka grubunda sadece GDF-15 ile ilişkili olduğu, kontrol grubunda hiçbir sitokinin ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Asprosin, obez hastalarımızda daha düşük bulunmuştur. Ceylan ve ark. tarafından yayınlanan derlemede plazma Asprosin düzeylerinin obezite ve obezite ilişkili hastalıklarda yükseldiği öne sürülmektedir (162). Wang ve ark. tarafından 57

obez birey ile sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada obezitesi olan grupta plazma Asprosin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (204). Ancak çalışma grubunun yaş ortalaması 36 iken kontrollerin yaş ortalaması 47 olup yaş açısından benzer değildir ve çalışma grubunun % 60' tan fazlası kadın katılımcı içermektedir. Buna karşın Long ve ark. 47 obez hasta ve 40 normal kilodaki 6-14 yaş arası çocuğun plazma Asprosin düzeylerini karşılaştırdıklarında, obezitesi olan grubun plazma Asprosin düzeylerini daha düşük saptamışlardır (163). Çalışmamızla aksi yönde olan çalışmalardan Kader ve ark. çalışmasında kan ve tükürük örneklerinde Asprosin seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (161). Ancak çalışmada cinsiyet dağılımı, yaş dağılımı, çalışma popülasyonunun vücut kompozisyonları ve VKİ dışındaki antropometrik ölçümleri incelenmemiştir (161).

Çalışmamızda Asprosin düzeylerinin cinsiyete göre farklılık arzettiği görülmüştür: vaka grubunda plazma Asprosin düzeyleri kadınlarda daha yüksek ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat kontrol grubunda erkeklerde plazma Asprosin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Vaka grubundaki kadınların ve kontrol grubundaki kadınların plazma Asprosin düzeyleri arasında fark saptanmazken, vaka grubundaki erkeklerin plazma Asprosin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bizim çalışma sonucumuza benzer şekilde, Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erkeklerin asprosin düzeyleri daha yüksek izlenmiştir (204). Schuman ve ark. tarafından obezitesi olan 12 kadın ve 6 erkek ile sağlıklı kontrol incelenmiş (205); kontrol grubundaki erkeklerin plazma Asprosin düzeylerinin obez erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Obezitesi olan kadınların plazma Asprosin düzeyleri bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Bu fark vaka ve kontrol sayılarının bizim çalışmamıza kıyasla oldukça az olmasıyla açıklanabilir. Dolayısıyla Asprosin çalışmalarına ilişkin literatürdeki çelişkili sonuçlar, örneklemelerin yaş ve cinsiyet dağılımıyla ilişkili olabilir.

Asprosin düzeyleri vaka grubumuzda hiçbir andropometrik değişkenle anlamlı bir korelasyon göstermezken, kontrol grubunda vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, bel/boy oranı ve WHT.5r, VAI ve iskelet kas kütlesi indeksiyle pozitif korele bulunmuştur. Asprosinin, kontrol grubunda andropometrik ölçümlerden hem adipozite hem de kas dokusu göstergeleriyle aynı anda ilişkili olması Asprosinin kas

dokusundan da salınıyor olabileceği görüşünü (98, 154) destekler niteliktedir. Obezitede meydana gelen sistemik inflamasyon ve kas dokusundaki insülin direnci Asprosin salınım profilini etkiliyor olabilir ki, bu konuda literatürde yeterli veri yoktur.

Tip 2 diabetes mellitus ve bozuk glukoz metabolizması durumlarında Asprosin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (157, 206). Çalışmamızda plazma Asprosin düzeyleri ve glukoz parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Glukoz metabolizma bozukluğu olmayan bireylerde plazma Asprosin düzeyleri ile glukoz profili arasında ilişki saptanmayabileceği öne sürülmektedir (206). Çalışma grubumuzun glukoz profilinin yeterince bozuk olmayışı plazma Asprosin düzeyleri ile glukoz profili arasında ilişki olmamasını açıklayabilir.

Vaka grubunda  $VO_{2\text{maksimum}}$  ile plazma Asprosin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, kontrol grubunda ilişki saptanmamıştır. Literatürde Asprosinin egzersiz kapasitesi ile ilişkisini inceleyen çalışma yoktur. Wiecek ve ark. tarafından sağlıklı 10 kadın ve erkekte akut anaerobik egzersizin serum Asprosin düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir (98). Akut egzersiz sonrası erkeklerin serum Asprosin düzeylerinde değişiklik olmazken, kadınlarda egzersizden 3 dakika sonra Asprosin seviyelerinin en düşük olduğu ancak 30.dakikada arttığı görülmüştür (98). Schumann ve ark. obez ve sağlıklı kontrollerde akut egzersiz sonrası plazma Asprosin düzeylerinde değişiklik saptamamışlardır (205). Ceylan ve ark. tarafından 10 obezitesi olan erkek ile sağlık kontrollerine sabah ve gece egzersiz yaptırılarak ölçülen plazma Asprosin düzeylerinin, egzersiz sonrası düştüğü gösterilmiştir (162). Aynı çalışmada Asprosin düşüşünün akşam egzersizinden sonra daha belirgin olduğu görülmüştür (162).

Meteorin-like protein'in obezite ile ilişkisine dair çalışmaların sonuçlarında farklılıklar mevcuttur. Bu araştırmada, Meteorin-like protein düzeylerinin obezitede yüksek olduğu görülmüştür. Loffler ve ark. (130) obezitesi olan ve zayıf çocukların yağ dokularında üretilen Meteorin-like protein seviyelerini karşılaştırmış ve obezitesi olan çocukların yağ dokularında Meteorin-like protein ekspresyonunun daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. AlKhairi ve ark. tarafından (131) Tip2DM, obezite ve irisin seviyelerinin, serum Meteorin-like protein düzeyleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada en yüksek Meteorin-like protein düzeyinin T2DM ve obezitenin birlikte olduğu gruba ait olduğu görülmüştür. Wang ve ark. (132), Li ve ark.(119) tarafından yapılan iki ayrı

çalışmada vücut kütle indeksi ile serum Meteorin-like protein seviyeleri arasında ilişki olmadığı görülmüştür.

Bu araştırma, Meteorin-like protein düzeylerinde cinsiyetin etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Kadınlarda vaka ve kontrol grubu arasında fark saptanmazken, obez erkeklerde non-obez erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca obez hasta grubumuzda da, erkeklerin plazma Meteorin-like protein düzeylerinin kadınlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Polikistik over sendromu olan kadınlarda yapılan bir çalışmada (207) serum Meteorin-like protein düzeylerinin obezitesi olan PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada infertilite durumuna göre Meteorin-like protein düzeylerine bakıldığında, infertilitesi ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan grupta daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürün Meteorin-like protein araştırma sonuçları arasındaki çelişkinin cinsiyete bağlı olabileceği ilk kez tarafımızca bu çalışmada ortaya konmuştur. Nitekim, Meteorin-like proteinin, reproduktif dönem, hormonal siklus, pre/postmenapozal durum gibi fizyolojik karıştırıcı faktörlere göre değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Meteorin-like protein, vaka grubunda VKİ, bel çevresi, bel/boy oranı, WHT.5r, yağ yüzdesiyle negatif; yağsız vücut yüzdesi ve kas oranıyla pozitif koreleyken; kontrol grubundaysa yalnızca VKİ ve bel çevresiyle negatif koreledir. Chung ve ark. Meteorin-like protein'in visseral obeziteyi predikte edebileceğini ve negatif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (128). Meteorin-like protein hem beyaz yağ dokusundan hem de kas dokusundan salınan bir adipomiyokindir (120, 208). Kas dokusundan egzersiz etkisiyle salınır ve insülin duyarlılığında artışa yola açar (120). Beyaz yağ dokudan salınarak termojenezi uyarır ve enerji harcanmasını artırır. Tüm bu etkiler birlikte düşünüldüğünde yüksek kas oranı ve yağsız vücut yüzdesi ile ilişkili olması beklenen bir sonuçtur. Obezitenin gelişimi ve seyrindeki cinsiyete bağlı farklılıkları açıklamaya aday bir moleküldür.

Plazma Meteorin-like protein düzeyinin, fiziksel aktivite ve insülin duyarlılığı ile ilişkili, ancak vücut kompozisyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (209). Meteorin-like protein'in sağlıklı bireylerde fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığı üzerindeki yararlı etkilerinin olası bir aracısı olabileceği öne sürülmektedir (209). Meteorin-like protein'in, kas hipertrofisinin bir düzenleyicisi olarak bilinen PGC-1 $\alpha$ 'ün aşırı ekspresyonu ile iskelet kasından da salgılandığı bilinmektedir (210).

Dolaşımda Meteorin-like protein yükselmesi, eozinofiller yoluyla IL-4 ekspresyonunun artmasının neden olduğu ve daha sonra makrofaj aktivitesinin modülasyonu yolu ile dolaylı olarak beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini indükleyen termogenez ile birlikte, oksijen alımını indüklediği belirtilmiştir (210). Ayrıca, dolaşımda Meteorin-like protein seviyelerinin artması, enerji tüketimini uyarır ve anti-inflamatuar sitokinlerle ilişkili genlerin ekspresyonunu geliştirir (210). Bu durumda, egzersiz kapasitesi yüksek olan bireylerin Meteorin-like protein düzeylerinin de yüksek olması beklenir. Çalışmamızda bu varsayımsal çıkarım doğrulanmış; vaka grubunun Meteorin-like protein düzeyleri ile  $VO_{2\text{maksimum}}$  ve tamamlanan mesafe arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Bu çalışma, obezitede GDF-15 düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer biçimde, GDF-15 düzeylerinin 42 obez ve 38 non-obez bireyde karşılaştırıldığı, kardiyak cerrahi öncesi bir çalışmada obezitesi olanların GDF-15 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (211). Aynı çalışmada, bu bulguların GDF-15' in yalnızca kardiyovasküler hastalıkta önemli bir biyobelirteç olamayacağını, aynı zamanda obezitenin kardiyovasküler sonuçlarını belirlemeye yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (211). Yüksek plazma GDF-15 düzeyinin yetişkinlerde daha yavaş yürüme hızı ve daha düşük fiziksel performans ile ilişkili olduğu bulunmuştur (212).

GDF-15'in vaka grubunun antropometrik ölçüleriyle, vücut bileşimine ilişkin değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon olmadığı halde, kontrol grubunda GDF-15'in vücut yağ oranıyla pozitif; kas kütlesi ve kas oranıyla negatif korele olduğu saptanmıştır. Literatürde GDF-15 düzeyleri ile kas ağırlığı arasında güçlü bir negatif korelasyon varlığı gösterilmiştir (213).

Egzersiz kapasitesiyle plazma GDF-15 düzeyleri arasında her iki çalışma grubumuzda da ilişki saptanmamasına rağmen, vaka grubunda egzersiz testine bacak yorgunluğu yanıtını etkileyen tek sitokinin GDF-15 olması dikkat çekicidir. Bu bulgumuz sağlıklı yetişkinlerde yüksek GDF-15 düzeylerinin yavaş yürüme hızı ve düşük fiziksel performansla ilişkili olduğunu gösteren bir başka çalışma ile uyumludur (180). Hayvan modellerinde ve sınırlı sayıdaki insan çalışmalarında iskelet kaslarında mitokondriyal stres sonucu GDF-15 salınımının arttığını bildiren yayınlar vardır (184). GDF-15 bu nedenle iskelet kaslarının mitokondrilerinden salınan sitokin anlamına

gelen ‘‘mitomiyokin’’ olarak da adlandırılır (175). GDF-15, anoreksiya ve kaşeksi ile düşük kas kütlesine neden olarak fiziksel performansı olumsuz etkilemektedir (173). Bu etkisini GFRAL reseptörleri ile santral sistem üzerinden besin alımını azaltarak gerçekleştirebileceği öne sürülmektedir (173). GDF-15’in yaşlanma sürecinde etkili olduğu, kas kütlesinde azalma, egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (180). Artmış kardiyovasküler risk, azalan fiziksel performans, kaşeksi ile karakterize yükselmiş GDF-15 profilinin, metabolizma için adaptif mi yoksa maladaptif mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır (172).

Çalışmamızda, Fetuin-A plazma düzeyleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. Literatürde Fetuin-A düzeylerinin obezitede arttığını öne süren yayınların yanı sıra, fark saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (214, 215). 2010 yılında yapılan bir çalışmada, Fetuin-A morbid obezitesi olanlarda, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur (137). Sargeant ve ark. tarafından obezitesi olan erkekler ile kontrol grubunun egzersiz öncesi ve sonrası hepatokin profillerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (214), iki grubun bazal plazma Fetuin-A düzeyleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Kozakowski ve ark.(215) tarafından obezitesi olan ve olmayan polikistik over tanılı kadınların plazma Fetuin-A düzeyleri incelenmiş ve iki grup arasında Fetuin-A düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Chung ve ark. (216) tarafından 168 kontrol ve 122 obezitesi olan birey metabolik sendrom varlığına göre kategorize edilmiş, plazma Fetuin-A düzeyleri hem obeziteli grupta hem de kontrol grubunda metabolik sendromu olanlarda daha yüksek saptanmıştır.

Literatürde VKİ ile plazma Fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin net olmayışı, çalışma gruplarının yaş, cinsiyet dağılımı, etnisite açısından farklılıklar göstermesine bağlı olabilir. Özellikle çalışma gruplarının cinsiyet dağılımının Fetuin-A araştırma sonuçlarına etkisinin büyük olduğunu düşünmekteyiz. Plazma Fetuin-A düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Fetuin-A profilinin cinsiyete göre farklılık gösterebileceği, 2013 yılında Laughlin ve ark. tarafından (217) ileri yaştaki 684 erkek ve 1058 kadının Fetuin-A düzeyleri ile diyabet gelişim riskinin incelendiği çalışmada değerlendirilmiş; kadınlarda glukoz profili ile Fetuin-A ilişkili bulunurken, erkeklerde ilişki gösterilememiştir.

Bu tez çalışmasında, Fetuin-A profilinin cinsiyete göre değişebildiği gösterilmiştir. Erkeklerde, vaka ve kontrol grupları arasında plazma Fetuin-A

düzeyleri arasında fark yok iken; kadınlarda kontrol grubunun plazma Fetuin-A düzeyinin vaka grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda plazma Fetuin-A düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermezken, vaka grubunda erkeklerin plazma Fetuin-A düzeyleri kadınlardan daha yüksektir. Bu bulgumuz erkek obez hasta grubumuzda insülin direncinin yüksek oluşu ve metabolik profillerinin kadın obez hastalarımıza göre daha bozuk olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Fetuin-A düzeyleri vaka grubunda yaş, VKİ, kalça çevresi, bel/boy oranı, toplam yağ ağırlığı ve toplam yağ yüzdesiyle negatif korele; toplam kas kütlesi, kas oranı ve yağsız vücut yüzdesiyle pozitif korele bulunmuştur. VKİ ile plazma Fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin kuvveti ve nedenselliği henüz aydınlatılabilmemiş değildir. 2014 yılında Thakkestian ve ark. tarafından Asya toplumlarında VKİ ve plazma Fetuin-A düzeyleri arasındaki nedenselliğin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmada (218), yüksek Fetuin-A düzeylerinin VKİ yüksekliği ile ilişkili olabileceği ancak yüksek VKİ'nin yüksek plazma Fetuin-A düzeylerine neden olmayabileceği ve VKİ'de meydana gelen azalmayla plazma Fetuin-A düzeylerindeki değişimin neden sonuç ilişkisi olmadığı öne sürülmüştür. Stefan ve ark. vücut yağ yüzdesi ile Fetuin-A düzeyleri arasında ilişki olmadığını öne sürmüşlerdir (138).

Çalışmamızda Fetuin-A düzeyleri vaka grubunda glukoz profil göstergelerinden yalnızca açlık insülinleri ile ilişkilidir. Literatürde plazma Fetuin-A düzeyleri ve insülin direnci arasında yakın ilişki olduğunu savunan pek çok çalışma olmasına karşın Mendeliyan randomizasyon ile nedenselliğin incelendiği bir çalışmada (219) plazma Fetuin-A düzeyleri ile diyabet gelişim riski arasında mekanik bir ilişki olabileceği, bu ilişkinin genetik boyutta kanıtlanamadığı bildirilmiştir (220). Diyabetik insan yağ dokusunda Fetuin-A düzeylerinin artmasına karşın dolaşımda aynı etkinin görülmediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (221).

Bu araştırma, dolaşımda saptanan ve metabolik parametrelerle ilişkili olduğu düşünülen sitokinlerin, cinsiyete özgü fark arzedebileceğini kapsamlı olarak ortaya koymuştur. Christen ve ark.(222) tarafından yapılan bir çalışmada da adipokin ve leptin profilinin cinsiyetlere göre farklılık gösterdiği ve direkt olarak yağ yüzdesi değişimi ile bu farkın açıklanamayacağı kadınlarda şu an aydınlatamadığımız çok farklı mekanizmaların bu farklara neden olabileceği öne sürülmüştür. Kadınlarda ve erkeklerde yağ dağılımının farklı özellik gösterebileceği hatta yağ dokusunun

fonksiyonun dahi cinsiyetler arasında farklı patern gösterebileceğini savunan ekoller mevcuttur (223) Literatürde Fetuin-A düzeylerinin obezite ve cinsiyete göre dağılımının incelendiği başka bir çalışmaya rastlanmadı.

Egzersizin Fetuin-A seviyesi ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Blumenthal ve ark. tarafından ileri 16 sedanter obez erkek katılımcıya 6 ay boyunca aerobik egzersiz yaptırılmış ve 6 ay sonunda plazma Fetuin-A düzeylerinde ve  $VO_{2\text{maksimum}}$  düzeylerinde artışın korrele olduğu görülmüştür (224). Wilund ve ark. tarafından ileri yaşta kadın ve erkeklerin dahil edildiği maksimal egzersiz kapasitesi ve plazma Fetuin-A düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada,  $VO_{2\text{maksimum}}$  erkeklerde plazma Fetuin-A düzeyleri ile pozitif korele bulunmuş ancak kadınlarda ilişki saptanmamıştır (225). Buna karşın kronik egzersizin serum Fetuin-A düzeylerinde azalmaya neden olarak metabolik profili düzenlediğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Malin ve ark. tarafından 2013 yılında NAFLD olan obez hastalara 7 gün boyunca (60dk/gün) olacak şekilde kısa süreli egzersiz yaptırıldıktan sonra plazma Fetuin-A düzeyleri ölçülmüş ve anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiştir (226). Egzersizin obezite, diyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri olan gruplarda serum Fetuin-A düzeylerine etkisini inceleyen bir derlemede (153) egzersizin tipi ve süresine göre Fetuin-A düzeylerinde düşüş olabildiği veya değişmediği bildirilmiştir. Bu farklılığın egzersizin türü ve süresiyle ilgili olabileceği öne sürülmektedir (153).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite, adipozite artışından ibaret olmayıp, yağ, karaciğer ve kas dokusu işlevlerinin bozulmasıyla karakterize kompleks bir hastalıktır. Bu üç dokudan salınan sitokinlerin, enerji metabolizmasında birbirleriyle etkileşerek hastalık patogenezinine katıldığı bu araştırmayla gösterilmiştir.

Bu araştırma bulgularına göre obezite, enerjiyi depolayan ve enerjiyi kullanan dokular arasındaki bir sinyal bozukluğudur.

Obeziteye yatkınlık yaratan yaşam tarzının bir parçası olarak fiziksel inaktivite, bireysel tercih olmayıp, biyolojik kökenleri olan bir durumdur. Obezite kas kalitesi, kas gücü, egzersiz kapasitesi ve egzersize kardiyopulmoner dayanıklılığın azaldığı bir hastalıktır. Bu kas işlevleri korunduğu takdirde kişiler obez dahi olsa, metabolik açıdan sağlıklı olabilmektedir.

Bu çalışmada araştırılan Meteorin-like protein, Fetuin-A, Asprosin ve GDF-15, cinsiyet ve beden kompozisyonuna göre değişebilmekle birlikte, obezite ilişkili egzersiz intoleransı ile ilişkilidir. Dolayısıyla bu ligandlar, obeziteye karşı koruyucu ve tedavi edici egzersiz planlamalarında biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca obezitenin farmakoterapisinde kullanılabilecek potansiyel hedef moleküllerdir.

## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity fact sheet. 2020.
2. Priest C, Tontonoz P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nature Metabolism*. 2019;1(12):1177-88.
3. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.
4. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocrine reviews*. 2020;41(4):594-609.
5. Leal LG, Lopes MA, Batista Jr ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1307.
6. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020;12(6).
7. Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(7):383-92.
8. Das DK, Graham ZA, Cardozo CP. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiologica*. 2020;228(2):e13367.
9. Collaboration NRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.
10. Obezite T, Grubu HÇ. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, 8. baskı. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019.
11. Satman I, Yılmaz T, Sengül 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.
12. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
13. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 2002;11(1):1-16.
14. Hatemi H, Turan N. Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinde Yönelişler Dergisi*. 2002;11:1-15.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması Raporu. 2019.

16. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *European heart journal*. 2018;39(7):508-79.
17. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise*. USA: Human Kinetics.; 2012.
18. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):694-701.
19. Adab P, Pallan M, Whincup PH. *Is BMI the best measure of obesity?* : British Medical Journal Publishing Group; 2018.
20. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
21. Consultation W. *OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC*. 2000.
22. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. *Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. 2009.
23. NICE CfPHEa, Care NCCfP. *Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children*. 2006.
24. Organization WH. *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008*. 2011.
25. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PloS one*. 2017;12(5):e0177175.
26. Tee JYH, Gan WY, Lim PY. Comparisons of body mass index, waist circumference, Waist-To-Height ratio and a body shape index (ABSI) in predicting high blood pressure among Malaysian adolescents: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2020;10(1).
27. 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.
28. Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J, Zubelewicz-Szkodzińska B. Usefulness of a new anthropometric indicator-VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(5).
29. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19(5):1083-9.
30. Fedewa MV, Nickerson BS, Esco MR. Associations of body adiposity index, waist circumference, and body mass index in young adults. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):715-20.

31. Cerqueira MS, Santos CAD, Silva DAS, Amorim PRdS, Marins JCB, Franceschini SdCC. Validity of the body adiposity index in predicting body fat in adults: A systematic review. *Advances in Nutrition*. 2018;9(5):617-24.
32. Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, et al. A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. *BMC Public health*. 2015;15(1):794.
33. Fu S, Luo L, Ye P, Liu Y, Zhu B, Bai Y, et al. The abilities of new anthropometric indices in identifying cardiometabolic abnormalities, and influence of residence area and lifestyle on these anthropometric indices in a Chinese community-dwelling population. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:179.
34. Haghghatdoost F, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Asgary S, Boshtam M, Azadbakht L. Assessing body shape index as a risk predictor for cardiovascular diseases and metabolic syndrome among Iranian adults. *Nutrition*. 2014;30(6):636-44.
35. Bertoli S, Leone A, Krakauer NY, Bedogni G, Vanzulli A, Redaelli VI, et al. Association of Body Shape Index (ABSI) with cardio-metabolic risk factors: A cross-sectional study of 6081 Caucasian adults. *PloS one*. 2017;12(9):e0185013.
36. Rosenblad A, Leppert J, Nilsson G. The waist-hip-height-ratio (WHHR): An improvement of the waist-hip-ratio for predicting all-cause mortality. *Journal Of Diabetes*. 2011;3.
37. Song X, Jousilahti P, Stehouwer C, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, et al. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67(12):1298-302.
38. Nevill AM, Duncan MJ, Lahart I, Sandercock G. Scaling waist girth for differences in body size reveals a new improved index associated with cardiometabolic risk. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2017;27(11):1470-6.
39. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Duncan MJ. A new waist-to-height ratio predicts abdominal adiposity in adults. *Research in Sports Medicine*. 2020;28(1):15-26.
40. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Medical engineering & physics*. 2008;30(10):1257-69.
41. Cornish B. Bioimpedance analysis: scientific background. *Lymphatic research and biology*. 2006;4(1):47-50.
42. Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Annals of nutrition and metabolism*. 2000;44(5-6):243-8.
43. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1992;20:S5-10.

44. Després J, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334(15):952-7.
45. Kepez A, Oto A, Dagdelen S. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *BioDrugs*. 2006;20(2):121-35.
46. Laws A, Reaven GM. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*. 1993;7(4):1063-78.
47. Smiley T, Oh P, Shane LG. The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes--a systematic review. *The Canadian journal of cardiology*. 2001;17(7):797-805.
48. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
49. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(1):43-54.
50. Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, Palmisano J, Beal R, Istfan N, et al. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *The American journal of cardiology*. 2008;101(1):98-101.
51. Sturm W, Sandhofer A, Engl J, Laimer M, Molnar C, Kaser S, et al. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects. *Obesity*. 2009;17(9):1783-8.
52. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1813-22.
53. Morano S, Romagnoli E, Filardi T, Nieddu L, Mandosi E, Fallarino M, et al. Short-term effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: an ultrasonography study. *Acta diabetologica*. 2015;52(4):727-32.
54. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(9):2223-34.
55. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406.
56. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(2):90.
57. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, Ozsan M, Kaya A, Gedik V. Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
58. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan SDD, Kayıkçıoğlu M, Özer N, et al. Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):577-90.

59. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(2):152-62.
60. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):bnaa004.
61. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010;2010.
62. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2181-90.
63. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research*. 2010;33(5):386-93.
64. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.
65. Eckel J. Myokines in metabolic homeostasis and diabetes. *Diabetologia*. 2019;1-6.
66. Ruiz-Casado A, Martín-Ruiz A, Pérez LM, Provencio M, Fiuza-Luces C, Lucia A. Exercise and the hallmarks of cancer. *Trends in cancer*. 2017;3(6):423-41.
67. Goldstein M. Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1961;200(1):67-70.
68. Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science*. 1983;220(4597):617-9.
69. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *European journal of applied physiology*. 2000;83(6):512-5.
70. Catoire M, Mensink M, Kalkhoven E, Schrauwen P, Kersten S. Identification of human exercise-induced myokines using secretome analysis. *Physiological genomics*. 2014;46(7):256-67.
71. Norheim F, Raastad T, Thiede B, Rustan AC, Drevon CA, Haugen F. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301(5):E1013-E21.
72. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*. 2015;83(6):543-51.
73. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*. 2011;11(2):85-97.
74. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(4):E1118-E28.

75. de Oliveira Leal V, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2013;419:87-94.
76. Soltani N, Marandi SM, Kazemi M, Esmaeil N. The exercise training modulatory effects on the obesity-induced immunometabolic dysfunctions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2020;13:785.
77. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.
78. Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:98.
79. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: a review. *Nutrients*. 2020;12(6):1899.
80. de Rooij BH, van der Berg JD, van der Kallen CJ, Schram MT, Savelberg HH, Schaper NC, et al. Physical activity and sedentary behavior in metabolically healthy versus unhealthy obese and non-obese individuals—the Maastricht study. *PloS one*. 2016;11(5):e0154358.
81. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(11):793-801.
82. Kennedy AB, Lavie CJ, Blair SN. Fitness or Fatness: Which Is More Important? *JAMA*. 2018;319(3):231-2.
83. Dewal RS, Stanford KI. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019;1864(1):71-8.
84. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England journal of medicine*. 2009;360(15):1509-17.
85. Tews D, Pula T, Funcke J-B, Jastroch M, Keuper M, Debatin K-M, et al. Elevated UCP1 levels are sufficient to improve glucose uptake in human white adipocytes. *Redox biology*. 2019;26:101286.
86. Villarroya F, Vidal-Puig A. Beyond the sympathetic tone: the new brown fat activators. *Cell metabolism*. 2013;17(5):638-43.
87. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10):3570.
88. Froy O, Garaulet M. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine, and clinical aspects. *Endocrine reviews*. 2018;39(3):261-73.

89. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(1):24.
90. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;309(8):E691-E714.
91. Boström P, Wu J, Jedrychowski M, Korde A. Irisin induces brown fat of white adipose tissue in vivo and protects against diet-induced obesity and diabetes. *Nature*. 2012;481:463-8.
92. Pedersen BK, Åkerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(3):1093-8.
93. Lundsgaard A-M, Fritzen AM, Kiens B. The Importance of Fatty Acids as Nutrients during Post-Exercise Recovery. *Nutrients*. 2020;12(2):280.
94. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(3):621-34.
95. Segal S. Exercise physiology and sports science. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*, 2nd ed; Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA, USA. 2012:1249-67.
96. Cohen P, Spiegelman BM. Brown and beige fat: molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes*. 2015;64(7):2346-51.
97. Periasamy M, Herrera JL, Reis FC. Skeletal muscle thermogenesis and its role in whole body energy metabolism. *Diabetes & metabolism journal*. 2017;41(5):327.
98. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines – A Comparison Between Sexes. *Frontiers in Physiology*. 2018;9(1782).
99. Kim KH, Kim SH, Min Y-K, Yang H-M, Lee J-B, Lee M-S. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PloS one*. 2013;8(5):e63517.
100. Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 1996;16(1):25-33.
101. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Manolis A, Kokkinos JP, Karasik P, et al. *Exercise Physiology*. 2010.
102. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(4):544-9.
103. Mezzani A. Cardiopulmonary exercise testing: basics of methodology and measurements. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(Supplement 1):S3-S11.



104. Hansen J, Rassouli F, Brutsche MH. Cardiopulmonary exercise testing (CPET)—indication and clinical impact. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2015;72(5):321-6.
105. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(985):675-82.
106. Koch B, Schäper C, Ittermann T, Spielhagen T, Dörr M, Völzke H, et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *European Respiratory Journal*. 2009;33(2):389-97.
107. Bozdemir Ozel C, Arikan H, Demirtas RN, Saglam M, Calik-Kutukcu E, Vardar-Yagli N, et al. Evaluation of exercise capacity using two field tests in patients with metabolic syndrome. *Disability and rehabilitation*. 2019:1-7.
108. Singh SJ, Morgan M, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-24.
109. Onorati P, Antonucci R, Valli G, Berton E, De Marco F, Serra P, et al. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *European journal of applied physiology*. 2003;89(3):331-6.
110. Jürgensen S, Trimer R, Thommazo-Luporini D, Dourado VZ, Bonjorno-Junior J, Oliveira C, et al. Does the incremental shuttle walk test require maximal effort in young obese women? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(8).
111. Singh S, Morgan M, Hardman A, Rowe C, Bardsley P. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *European Respiratory Journal*. 1994;7(11):2016-20.
112. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Kumar A, Kumar SA. Cardiac effects of obesity: pathophysiologic, clinical, and prognostic consequences—a review. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2016;36(1):1-11.
113. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on peak aerobic capacity and work efficiency in obese patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 1999;83(10):1477-80.
114. Abudiab M, Aijaz B, Konecny T, Kopecky SL, Squires RW, Thomas RJ, et al., editors. *Use of functional aerobic capacity based on stress testing to predict outcomes in normal, overweight, and obese patients*. Mayo Clinic Proceedings; 2013: Elsevier.
115. Hulens M, Vansant G, Lysens R, Claessens A, Muls E. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2001;11(5):305-9.
116. Salvadori A, Fanari P, Fontana M, Buontempi L, Saezza A, Baudo S, et al. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration*. 1999;66(1):25-33.

117. Seres L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, Rodriguez O, Manresa JM, Marrugat J, et al. [Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(6):594-600.
118. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014;20(4):344-54.
119. Li Z-Y, Song J, Zheng S-L, Fan M-B, Guan Y-F, Qu Y, et al. Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPAR $\gamma$  signaling. *Diabetes*. 2015;64(12):4011-22.
120. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279-91.
121. Jamal MH, Abu-Farha M, Al-Khaledi G, Al-Sabah S, Ali H, Cherian P, et al. Effect of sleeve gastrectomy on the expression of meteorin-like (METRNL) and Irisin (FNDC5) in muscle and brown adipose tissue and its impact on uncoupling proteins in diet-induced obesity rats. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16(12):1910-8.
122. Esterbauer H, Oberkofler H, Krempler F, Patsch W. Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (PPARGC1) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression. *Genomics*. 1999;62(1):98-102.
123. Łukaszuk B, Kurek K, Mikłosz A, Żendzian-Piotrowska M, Chabowski A. The role of PGC-1 $\alpha$  in the development of insulin resistance in skeletal muscle-revisited. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(6):2288-96.
124. Carobbio S, Guénantin A-C, Samuelson I, Bahri M, Vidal-Puig A. Brown and beige fat: from molecules to physiology and pathophysiology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019;1864(1):37-50.
125. Lee JH, Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Kim HJ, et al. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;135:7-10.
126. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PloS one*. 2018;13(9):e0204180.
127. Onalan E, Cavlı C, Dogan Y, Onalan E, Gozel N, Buran I, et al. Low serum levels of meteorin-like/subfatin: an indicator of diabetes mellitus and insulin resistance? *Endokrynologia Polska*. 2020;71(5):397-403.
128. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;136:100-7.
129. Wang K, Li F, Wang C, Deng Y, Cao Z, Cui Y, et al. Serum levels of meteorin-like (Metrnl) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes

- mellitus and are associated with insulin resistance. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:2337.
130. Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, Schwartz J, Dunzendorfer H, Kiess W, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. *International journal of obesity*. 2017;41(1):112-9.
  131. AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, Madhoun AA, Nizam R, Melhem M, et al. Increased expression of meteorin-like hormone in type 2 diabetes and obesity and its association with Irisin. *Cells*. 2019;8(10):1283.
  132. Wang C, Pan Y, Song J, Sun Y, Li H, Chen L, et al. Serum metrn1 level is correlated with insulin resistance, but not with  $\beta$ -Cell function in type 2 diabetics. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:8968.
  133. Eaton M, Granata C, Barry J, Safdar A, Bishop D, Little JP. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRNL mRNA expression in human skeletal muscle. *Journal of sport and health science*. 2018;7(2):191-6.
  134. Guo VY, Cao B, Cai C, Cheng KK-y, Cheung BMY. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2018;55(1):87-98.
  135. Jialal I, Pahwa R. Fetuin-A is also an adipokine. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):1-2.
  136. Pérez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Larrosa-García M, Castelao C, Baamonde I, Baltar J, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2hsglycoprotein (fetuin a) especially in obesity. *Endocrine*. 2017;55(2):435-46.
  137. Brix JM, Stingl H, Höllerl F, Schernthaner GH, Kopp H-P, Schernthaner G. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(11):4877-81.
  138. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, et al.  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes care*. 2006;29(4):853-7.
  139. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4479-85.
  140. Goustin A-S, Abou-Samra AB. The “thrifty” gene encoding Ahsg/Fetuin-A meets the insulin receptor: Insights into the mechanism of insulin resistance. *Cellular signalling*. 2011;23(6):980-90.
  141. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature medicine*. 2012;18(8):1279-85.

142. Mukhopadhyay S, Bhattacharya S. Plasma fetuin-A triggers inflammatory changes in macrophages and adipocytes by acting as an adaptor protein between NEFA and TLR-4. *Diabetologia*. 2016;59(4):859-60.
143. Ren G, Bowers RL, Kim T, Araya-Ramirez F, Mahurin AJ, Dean DM, et al. Alterations of Serum Ser312-Phosphorylated Fetuin-A from Exercise-Induced Moderate Body Weight Loss in Individuals with Obesity. *Obesity*. 2020;28(3):544-51.
144. Chattopadhyay M, Mukherjee S, Chatterjee SK, Chattopadhyay D, Das S, Majumdar SS, et al. Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A. *Cellular Signalling*. 2018;42:67-76.
145. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care*. 2006;29(2):468-.
146. Song A, Xu M, Bi Y, Xu Y, Huang Y, Li M, et al. Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. *PLoS One*. 2011;6(4):e19228.
147. Ketteler M, Bongartz P, Westendorf R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2003;361(9360):827-33.
148. Babler A, Schmitz C, Buescher A, Herrmann M, Gremse F, Gorgels T, et al. Microvasculopathy and soft tissue calcification in mice are governed by fetuin-A, magnesium and pyrophosphate. *PloS one*. 2020;15(2):e0228938.
149. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the Heart and Soul Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(8):2144-51.
150. Icer MA, Yildiran H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clinical Biochemistry*. 2020.
151. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biltoff E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2023-30.
152. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P, Plasqui G, Yki-Järvinen H, Kujala UM, et al. Physical inactivity and obesity: a vicious circle. *Obesity*. 2008;16(2):409-14.
153. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):1-11.
154. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-79.

155. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine*. 2017;23(12):1444.
156. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:64.
157. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*. 2018;2018.
158. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*. 2020;11(2):349-55.
159. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and cellular endocrinology*. 2019;486:96-104.
160. Chopra A, Moore DD. Methods for stimulation of appetite and increase in weight by administration of asprosin. *Google Patents*; 2019.
161. Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International journal of endocrinology*. 2019;2019.
162. Ceylan Hİ, Saygın Ö. An investigation of the relationship between new fasting hormone asprosin, obesity and acute–chronic exercise: current systematic review. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2020:1-12.
163. Long W, Xie X, Du C, Zhao Y, Zhang C, Zhan D, et al. Decreased circulating levels of asprosin in obese children. *Hormone research in paediatrics*. 2019;91(4):271-7.
164. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines—a comparison between sexes. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1782.
165. Yokoyama-Kobayashi M, Saeki M, Sekine S, Kato S. Human cDNA encoding a novel TGF- $\beta$  superfamily protein highly expressed in placenta. *The Journal of Biochemistry*. 1997;122(3):622-6.
166. Bermúdez B, López S, Pacheco YM, Villar J, Muriana FJ, Hoheisel JD, et al. Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery. *Cardiovascular research*. 2008;79(2):294-303.
167. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Bonaterra GA, Schmiedt W, Unsicker K, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell and tissue research*. 2004;318(2):325-33.
168. Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1688-96.

169. Ferrari N, Pfeffer U, Dell'Eva R, Ambrosini C, Noonan DM, Albini A. The transforming growth factor- $\beta$  family members bone morphogenetic protein-2 and macrophage inhibitory cytokine-1 as mediators of the antiangiogenic activity of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(12):4610-9.
170. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW-W, Bauskin AR, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1. *Nature medicine*. 2007;13(11):1333-40.
171. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal of diabetes research*. 2015;2015.
172. Breit SN, Brown DA, Tsai VW-W. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annual Review of Physiology*. 2020;83.
173. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin C-N, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nature medicine*. 2017;23(10):1150.
174. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW-W, Bauskin AR, Wu L, Pankhurst G, Jiang L, Junankar S, Hunter M, Fairlee WD, Lee NJ, Enriquez RF, Baldoch PA, Corey E, Apple FS, Murakami MAM, Lin EJ, Wang C, During MJ, Sainsbury A, Herzog H, Breit SN. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1 *Nat Med*. 2007;13:1333-40.
175. Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi H-S, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *Journal of Cell Biology*. 2017;216(1):149-65.
176. Wang X, Chrysovergis K, Kosak J, Kissling G, Streicker M, Moser G, et al. hNAG-1 increases lifespan by regulating energy metabolism and insulin/IGF-1/mTOR signaling. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(8):690.
177. Dostálová I, Roubicek T, Bártlová M, Mráz M, Lacinová Z, Haluzikova D, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(3):397.
178. Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(5):671.
179. Gerstein HC, Pare G, Hess S, Ford RJ, Sjaarda J, Raman K, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel biomarker for metformin. *Diabetes Care*. 2017;40(2):280-3.
180. Semba RD, Gonzalez-Freire M, Tanaka T, Biancotto A, Zhang P, Shardell M, et al. Elevated plasma growth and differentiation factor 15 is associated with slower gait speed and lower physical performance in healthy community-dwelling adults. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020;75(1):175-80.

181. Tsai VW, Husaini Y, Manandhar R, Lee-Ng KM, Zhang HP, Harriott K, et al. Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the TGF- $\beta$  family cytokine MIC-1/GDF15. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2012;3(4):239-43.
182. Montero R, Yubero D, Villarroya J, Henares D, Jou C, Rodríguez MA, et al. GDF-15 is elevated in children with mitochondrial diseases and is induced by mitochondrial dysfunction. *PloS one*. 2016;11(2):e0148709.
183. Koene S, de Laat P, van Tienoven DH, Weijers G, Vriens D, Sweep FC, et al. Serum GDF15 levels correlate to mitochondrial disease severity and myocardial strain, but not to disease progression in adult m. 3243A> G carriers. *JIMD Reports*, Volume 24: Springer; 2015. p. 69-81.
184. Kalko SG, Paco S, Jou C, Rodríguez MA, Meznaric M, Rogac M, et al. Transcriptomic profiling of TK2 deficient human skeletal muscle suggests a role for the p53 signalling pathway and identifies growth and differentiation factor-15 as a potential novel biomarker for mitochondrial myopathies. *BMC genomics*. 2014;15(1):1-22.
185. Tan M, Wang Y, Guan K, Sun Y. PTGF- $\beta$ , a type  $\beta$  transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF- $\beta$  signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(1):109-14.
186. Ost M, Igual Gil C, Coleman V, Keipert S, Efstathiou S, Vidic V, et al. Muscle-derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. *EMBO reports*. 2020;21(3):e48804.
187. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
188. Sperandio EF, Guerra RLF, Dourado VZ. Dynamic physiological responses to the incremental shuttle walk test in adults. *Fisioterapia em Movimento*. 2017;30(4):821-30.
189. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
190. Fornitano LD, Godoy MF. Exercise testing in individuals with morbid obesity. *Obes Surg*. 2010;20(5):583-8.
191. Kutlu R, Cihan FG. Comparison of the body compositions in obese and nonobese individuals: Can learning body compositions motivate losing weight? *Niger J Clin Pract*. 2017;20(1):82-7.
192. Valenzuela PL, Maffioletti NA, Tringali G, De Col A, Sartorio A. Obesity-associated poor muscle quality: prevalence and association with age, sex, and body mass index. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):200.
193. Barbat-Artigas S, Rolland Y, Vellas B, Aubertin-Leheudre M. Muscle quantity is not synonymous with muscle quality. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(11):852 e1-7.

194. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S, et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(2):234-41.
195. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322(7288):716-20.
196. Ribisl PM, Lang W, Jaramillo SA, Jakicic JM, Stewart KJ, Bahnson J, et al. Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD clinical trial. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2679-84.
197. Riebe D, Blissmer BJ, Greaney ML, Garber CE, Lees FD, Clark PG. The Relationship Between Obesity, Physical Activity, and Physical Function in Older Adults. *J Aging Health.* 2009;21(8):1159-78.
198. Duvigneaud N, Matton L, Wijndaele K, Deriemaeker P, Lefevre J, Philippaerts R, et al. Relationship of obesity with physical activity, aerobic fitness and muscle strength in Flemish adults. *J Sport Med Phys Fit.* 2008;48(2):201-10.
199. Maffei C, Schena F, Zaffanello M, Zocante L, Schutz Y, Pinelli L. Maximal aerobic power during running and cycling in obese and non-obese children. *Acta Paediatr.* 1994;83(1):113-6.
200. Rowland TW. Effects of obesity on aerobic fitness in adolescent females. *Am J Dis Child.* 1991;145(7):764-8.
201. Bernhardt V, Babb TG. Exertional dyspnoea in obesity. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):487-95.
202. James P, Mangera Z, Isse S, Ibrahim B, Gupta R, Wadsworth K, et al. P41 The Role of Obesity in Unexplained Breathlessness and Exercise Intolerance Evaluated by Cardio-Pulmonary Exercise Tests (CPET). *Thorax.* 2012;67(Suppl 2):A81-A.
203. Tomlinson DJ, Erskine RM, Morse CI, Winwood K, Onambele-Pearson G. The impact of obesity on skeletal muscle strength and structure through adolescence to old age. *Biogerontology.* 2016;17(3):467-83.
204. Wang C-Y, Lin T-A, Liu K-H, Liao C-H, Liu Y-Y, Wu VC-C, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International journal of obesity.* 2019;43(5):1019-25.
205. Schumann U, Qiu S, Enders K, Bosnyák E, Laszlo R, Machus K, et al. Asprosin, A Newly Identified Fasting-Induced Hormone Is Not Elevated In Obesity And Is Insensitive To Acute Exercise: 3592 Board #39 June 3 8: 00 AM - 9: 30 AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2017;49(5S):1023.
206. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica chimica acta.* 2019;489:183-8.
207. Fouani FZ, Fadaei R, Moradi N, Zandieh Z, Ansaripour S, Yekaninejad MS, et al. Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PloS one.* 2020;15(4):e0231943.



208. Ost M, Coleman V, Kasch J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;98:78-89.
209. Alizadeh H, Alizadeh A. Association of Meteorin-Like Hormone with insulin resistance and body composition in healthy Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):881-5.
210. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279-91.
211. Sarkar S, Legere S, Haidl I, Marshall J, MacLeod JB, Aguiar C, et al. Serum GDF15, a Promising Biomarker in Obese Patients Undergoing Heart Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:103.
212. Semba RD, Gonzalez-Freire M, Tanaka T, Biancotto A, Zhang P, Shardell M, et al. Elevated Plasma Growth and Differentiation Factor 15 Is Associated With Slower Gait Speed and Lower Physical Performance in Healthy Community-Dwelling Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(1):175-80.
213. Kim H, Kim KM, Kang MJ, Lim S. Growth differentiation factor-15 as a biomarker for sarcopenia in aging humans and mice. *Exp Gerontol*. 2020;142:111115.
214. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(5):482-90.
215. Kozakowski J, Jeske W, Zgliczyński W. Fetuin-A levels in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol*. 2014;65(5):371-6.
216. Chung HS, Lee HJ, Hwang SY, Choi J-H, Yoo HJ, Seo JA, et al. Relationship of circulating fetuin-a levels with body size and metabolic phenotypes. *International journal of endocrinology*. 2018;2018.
217. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Cummins KM, Daniels LB, Wassel CL, Ix JH. Sex-specific association of fetuin-A with type 2 diabetes in older community-dwelling adults: the Rancho Bernardo study. *Diabetes care*. 2013;36(7):1994-2000.
218. Thakkinstian A, Chailurkit L, Warodomwicht D, Ratanachaiwong W, Yamwong S, Chanprasertyothin S, et al. Causal relationship between body mass index and fetuin-A level in the asian population: a bidirectional mendelian randomization study. *Clinical endocrinology*. 2014;81(2):197-203.
219. Kröger J, Meidtner K, Stefan N, Guevara M, Kerrison ND, Ardanaz E, et al. Circulating fetuin-a and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2018;67(6):1200-5.
220. Kröger J, Meidtner K, Stefan N, Guevara M, Kerrison ND, Ardanaz E, et al. Circulating Fetuin-A and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes*. 2018;67(6):1200-5.

221. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, Hammad M, Devarajan S, Tuomilehto J, et al. Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):1-13.
222. Christen T, Trompet S, Noordam R, van Klinken JB, van Dijk KW, Lamb HJ, et al. Sex differences in body fat distribution are related to sex differences in serum leptin and adiponectin. *Peptides*. 2018;107:25-31.
223. Gavin KM, Bessesen DH. Sex Differences in Adipose Tissue Function. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2020;49(2):215-28.
224. Blumenthal JB, Gitterman A, Ryan AS, Prior SJ. Effects of exercise training and weight loss on plasma Fetuin-a levels and insulin sensitivity in overweight older men. *Journal of diabetes research*. 2017;2017.
225. Wilund KR, Tomayko EJ, Evans EM, Kim K, Ishaque MR, Fernhall B. Physical activity, coronary artery calcium, and bone mineral density in elderly men and women: a preliminary investigation. *Metabolism*. 2008;57(4):584-91.
226. Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology*. 2013;115(7):988-94.