

# Obeziteye Bağlı Kardiyovasküler Hastalıklar

Ayşen Helvacı, Fahri Fatih Tipi, Erdal Belen

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kardiyoloji Bölümü

## ÖZET

Obezite ve obeziteyle birlikte ortaya çıkan hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi ateroskleroza yol açan risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, venöz yetersizlik, hipertansiyon, kalp yetersizliği, obezite kardiyomyopatisi, kardiyak aritmiler obeziteye bağlı başlıca kardiyovasküler hastalıklardır. Obez hastalardaki kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında kardiyovasküler risk faktörlerindeki artışın yanı sıra hiperinsülinemi, atriyal natriüretik peptit, renin, leptin, anjiyotensin gibi hormonlar ve kalbin hemodinamik iş yükünün artışı rol oynar. Obez ve kilolu olmak, her ne kadar obezite paradoksu tartışması olsa da tüm nedenlerden ve kardiyovasküler hastalıklardan olan mortaliteyi artıran bir etkidir. Obeziteyi önlemek ve tedavi etmek, kardiyovasküler hastalıklardan korunmayı sağlar. Bu derlemede amaç, en önemli ölüm nedeni olan obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıkları ve obezite paradoksunu son literatür ışığında tartışmaktır.

**Anahtar kelimeler:** obezite, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kalp yetersizliği, aritmi

## SUMMARY

### Cardiovascular Diseases Related with Obesity

Obesity and related risk factors which are leading to atherosclerosis like hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus are very important in pathogenesis of cardiovascular diseases. Coronary heart disease, peripheral artery disease, venous insufficiency, hypertension, heart failure, obesity cardiomyopathy, cardiac arrhythmias are major cardiovascular diseases related with obesity. In the pathogenesis of cardiovascular diseases in obesity not only the increasing risk factors, but also hormones like insulin, atrial natriuretic peptide, renin, leptin, angiotensin and hemodynamic work load are playing major role. Being obese or overweight is a factor that increases the mortality by cardiovascular diseases and all causes, even though there is an obesity paradox fact. Treating and preventing from obesity, provide protection against cardiovascular diseases. The aim in this review is to discuss the cardiovascular diseases related to obesity which is the most important cause of death, and the obesity paradox in the light of recent literature.

**Key words:** obesity, cardiovascular diseases, hypertension, heart failure, arrhythmia

## GİRİŞ

Bugün dünyada aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, özellikle koroner kalp hastalığı ve iskemik inme erken ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalık çocukları, yetişkin kadınları ve erkekleri etkilemektedir. Avrupada 75 yaşından önce gerçekleşen tüm ölümlerin kadınlarda % 42, erkeklerde % 38'i kardiyovasküler nedenlidir <sup>(1)</sup>. Türkiye de kardiyovasküler risk bakımından yüksek riskli ülkeler arasındadır <sup>(2)</sup>.

Obezite, günümüzde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hem kilo fazlalığı, hem de obezite kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski ile ilişkilidir <sup>(1)</sup>. Obezite, kardiyovasküler sistemi çeşitli mekanizmalarla etkiler ve morbidite,

mortaliteye yol açan kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına neden olur.

Obez kişilerde, fazlalaşmış olan yağ dokusunun kanlanma gereksinimindeki artışı karşılamak için, total kan volümü artar. Adipositerin ürettiği leptin, atriyal natriüretik peptit, renin substrat anjiyotensin gibi hormonların etkisi, hiperinsülineminin uyardığı sempatik sinir sisteminin yol açtığı sodyum retansiyonu vücudun sıvı dengesini bozar. Sol ventrikülün atım hacmi, kardiyak debi artar. Damarlardaki hacim yükü artışları ve kompensasyon mekanizmaları nedeniyle kalbin yapısı ve işlevlerinde oluşan değişiklikler sonucu kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulur. Ayrıca obez kişilerde fibrinojen, faktör VII, faktör VIII (Von Willebrand Faktör), plazminojen aktivatör inhibitörlerinde artma, antitrombin III ve

**Alındığı Tarih:** 15.05.2014

**Kabul Tarihi:** 10.06.2014

**Yazma adresi:** Dr. Ayşen Helvacı, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kardiyoloji Bölümü, Şişli-İstanbul  
**e-posta:** aysen.helvacı@okmeydani.gov.tr

dolaşan fibrinolitik aktivitede azalma vardır <sup>(3,4)</sup>. Kronik hipoksi nedeniyle sekonder polisitemi gelişebilir <sup>(5)</sup>. Bu hemostatik değişiklikler, hareket azalması ve venöz stazla birlikte derin ven trombozu oluşma ve pulmoner emboli gelişme riski artar. Tüm bunlar ve obeziteye bağlı gelişen uyku apne sendromunun yol açtığı pulmoner hipertansiyon sağ kalbin yapısını da bozar.

Volüm yüklenmesi ve adipoz dokudaki kapillerlere kan geçişindeki direnç, kan basıncının yükselmesine yol açar. Hipertansiyon ve proinflamatuvar sitokinlerin ve volüm yükünün artışı sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Kalbin yapısında oluşan değişiklikler atriyal fibrilasyona, aritmilere ve ani ölüme neden olabilir. Obezite çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre koroner kalp hastalığı (KKH) olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca KKH için risk faktörleri olarak kabul edilen diyabete yol açması, lipit düzeylerine etkileri, hipertansiyona neden olması sonucu da KKH'ni artırır <sup>(6)</sup>.

Günümüzde kardiyovasküler hastalığı olan obez hastaların, zayıflara oranla daha fazla yaşadığını gösteren çalışmaların sonuçları nedeniyle obezite paradoksu kavramı ortaya atılmıştır ve halen tartışma konusudur.

Bu derlemede amaç, global sağlık epidemisi oluşturulan, tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan obezitede en önemli ölüm nedeni olan obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıkları ve obezite paradoksunu son literatürü de tarayarak gözden geçirmektir.

## OBEZİTEYE BAĞLI OLUŞAN KARDİYOVASKÜLER ETKİLER VE HASTALIKLAR (Tablo 1)

### Koroner Kalp Hastalığı

KKH, obez hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Uzun zamandır obezitenin artmış KKH ile ilişkisi bilinmektedir <sup>(6)</sup>. Ancak bu ilişkinin yakın zamana kadar obeziteye sıklıkla eşlik eden hipertansiyon (HT), dislipidemi özellikle azalmış serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri, bozulmuş glukoz toleransı ya da insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus (DM) nedeniyle oluştuğu düşünülmekteydi. Yapılan prospektif uzun dönem

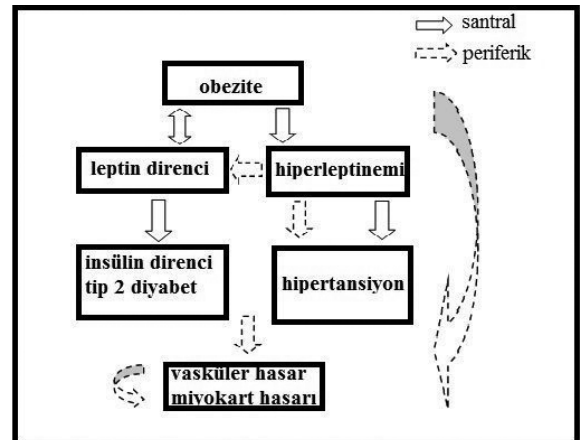
çalışmalarda, obezitenin KKH ile yalnızca obeziteye eşlik eden durumlar nedeniyle ilişkisi olmadığı, aynı zamanda KKH için bağımsız prediktif değeri olduğu gösterilmiştir <sup>(3,7,8)</sup>. Obezite ve KKH arasındaki bu ilişki hem kadın, hem erkek cinsiyette minimal vücut kütle indeksi (VKİ) artışında dahi görülebilmektedir. 14 yıl süren prospektif bir çalışmada, VKİ 23-25 kg/m<sup>2</sup> arasında olan orta yaşlı kadınlarda % 50 oranında artmış KKH riski, VKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup> arasında olan 40-65 yaş aralığındaki erkeklerde ise % 72 oranında artmış KKH riski <sup>(7,9)</sup> izlenmiştir. Danimarka'da yapılan uzun dönemli bir çalışmada çocukluk döneminde artmış VKİ'nin yetişkin dönemdeki KKH artışı ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir <sup>(10)</sup>.

**Tablo 1. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar ve etkiler.**

Kardiyovasküler hastalıklar	Kardiyovasküler Etkiler
Koroner kalp hastalığı	Sol ventrikül hipertrofisi
Periferik arter hastalığı	Sol ventrikül dilatasyonu
Venöz yetersizlik	Sol atrium dilatasyonu
Hipertansiyon	Kardiyak debi artışı
Obezite kardiyomiopatisi	Sol ventrikül doluş basıncı artışı
Kalp yetersizliği	Total kalp dilatasyonu
Kardiyak aritmiler	EKG'de QTc uzaması
Kalp kapak hastalıkları	Blokler

Birçok geniş ölçekli, prospektif, uzun dönemli çalışmada yapılan multivaryant analizlerde tüm nedeni mortalite ve KKH'ya bağlı ölümler için obezitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Obeziteyle ilişkili birçok metabolik değişikliğin, oluşan KKH risk artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Adipositlerce üretilen, gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyen leptin hormonunun



**Resim 1. Obeziteyle ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda hiperleptinemi ve leptin direnci.**

artmış seviyelerinin KKH gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir <sup>(11,12)</sup>. Leptin direncine yol açan önemli bir faktör ise C-reaktif proteindir (CRP) ancak oluşan bu endojen hiperleptinemi sonucu iştah azalması veya enerji tüketiminde artış görülmemektedir <sup>(13)</sup> (Resim 1). Yüksek CRP ve leptin seviyelerinin artmış kardiyovasküler olaylar riski ile ilişkisi bilinmektedir ancak leptinin CRP'ye oranla bu risk artışında daha güçlü bir etkisi olabilir <sup>(14)</sup>.

Obeziteye bağlı KKH riski için altta yatan patofizyolojik nedenler arasında obezitenin neden olduğu serbest yağ asidi yapım ve yıkımı, hiperkoagülabilité ve hiperinflamatuvar durumların artışı, vasküler tromboksan reseptör geni ekspresyonundaki artış ve insülin duyarlılığındaki düşüş sayılabilir.

### Periferik Arter Hastalığı

Obezitede aterosklerozun artması vücuttaki tüm arterleri etkiler. Ayrıca bozulmuş vasoreaktivite de etkili olur ve metabolik sendromun obezite dışında komponentleri olmayanlarda bile Dopplerde daha parlak karotis duvarı olduğu bulunmuştur <sup>(15)</sup>. Bu nedenle obez hastalarda karotisler ve tüm periferik arterler muayene edilmeli, gerekirse arteryel Doppler yaptırılmalıdır.

### Venöz Yetersizlik

Obezlerde venöz yetersizlik normal kilolulara göre daha fazla görülmektedir. Artmış intravasküler volüm ve artmış lenfatik volüm, azalmış fiziksel aktivite nedeniyle kasların venöz dolaşıma uyguladıkları basıncın azalması ve venöz yetersizlik obez hastalarda aynı zamanda ödem nedenidir <sup>(16)</sup>. Obez hastalarda venöz yetersizliğe ilaveten, venöz tromboemboli ve pulmoner emboli riski özellikle kadınlarda olmak üzere siktir <sup>(17,18)</sup>.

### Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) ve obezite arasındaki ilişki hem yetişkin, hem de çocuklarda ortaya konulmuştur <sup>(19,20)</sup>. Obezitenin doğrudan HT'ye yol açmasını açıklayan mekanizmalar halen önemli bir araştırma konusudur.

Doğrudan veya dolaylı yöntemlerle gösterilebilen sempatik sinir sistemi aktivasyonu obez bireylerde

gelişen HT'nin önemli bir nedeni olarak düşünülmüştür. Yüksek kalorili beslenme periferik dokularda norepinefrin yapımı ve yıkımının artışına, uyarılara tepki olarak oluşan plazma norepinefrin düzeyinin artışına neden olabilir <sup>(21)</sup>. Yağ ve karbonhidrattan zengin beslenmenin ayrıca periferik  $\alpha 1$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörleri aktive ettiği ve böylece sempatik aktivite artışının kan basıncı artışına neden olduğu görülmüştür <sup>(22)</sup>. Kombine  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik blokajın ise obez hipertansif hastalarda zayıf hipertansiflere oranla belirgin kan basıncı düşüşüne neden olduğu izlenmiştir <sup>(23)</sup>. Bununla birlikte artmış sempatik aktiviteye rağmen beklenen kalp atım sayısı artışı obezitede izlenmez. Bunun sebebi ise daha çok azalmış parasempatik aktivite ile ilgilidir <sup>(24)</sup>.

Obezitede artmış sempatik aktiviteye neden olabilecek mekanizmalar, bozulmuş baroreseptör sensitivitesi, dolaşımdaki artmış yağ asitleri, anjiyotensin 2, insülin ve leptin seviyeleridir. Uzun süreli HT ve obezite ile takipli hastalarda arteriyel baro reseptörlerin azalmış duyarlılığı nedeniyle kan basıncı değişikliğine kalp hızı cevabı gerektiği şekilde oluşmaz <sup>(25)</sup>.

Bu durumun patogenezinde arteriyel intimal kalınlaşmanın önemli rolü vardır. Obez hipertansif hastalarda plazmada serbest yağ asitlerinin arttığı gösterilmiştir. Obez hastalarda serbest yağ asitlerinin anormal artışının vasküler  $\alpha$  adrenerjik reseptör duyarlılığını ve dolaşısıyla  $\alpha$  adrenerjik tonusu arttırdığı görülmüştür <sup>(26)</sup>.

Diürez ve natriürez yoluyla sağlanan kan basıncı kontrolü obez hastalarda kan basıncını yükseltecek şekilde bozulmuş gibi görünmektedir <sup>(27)</sup>. Obezitenin erken dönemlerinde glomerüler hasar nedeniyle renal tubuler reabsorbsiyon artar ve buna bağlı olarak sodyum retansiyonu oluşur.

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki obezite ile yüksek plazma renin aktivitesi, yüksek plazma anjiyotensin, anjiyotensin 2 ve aldosteron seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki vardır <sup>(19,28,29)</sup>. Belirgin volüm artışı ve sodyum retansiyonu yanı sıra birçok mekanizma obeziteye bağlı HT'de rol alır.

Obezite ayrıca bozulmuş glukoz toleransı, artmış serum insülin miktarı ve insülin direnci ile de ilişkilidir. İnsülin doğrudan etki ile renal tubullerde sodyum tutulumunu artırır ve dolayısıyla bu durum kan

basıncında artışa yol açar. Yapılan birçok çalışmada insülin uygulamasının sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa neden olduğu ve böylece normotansif ve sınırdaki hipertansif hastalarda ani sempatik deşarjları arttırdığı görülmüştür <sup>(30,31)</sup>. İnsülin infüzyonu yolu ile izlenen başka bir etki ise  $\beta$  adrenerjik mekanizma aracılığıyla azalan periferik vazodilatasyondur <sup>(32,33)</sup>. Obezite ve HT arasındaki ilişkiyi sağlayan diğer bir hormon ise genetik ve klinik çalışmalarla gösterilmiş leptindir. Adiponektin, ghrelin, endokannabinoidler ve kortikosteroidler de bu mekanizmalara aracılık eden hormonlardır.

Günümüzde endotel disfonksiyonunun HT için önemi gösteren çalışmalar gittikçe artmaktadır. Obezite vasküler ve sistemik inflamatuvar bir durum oluşturur ve HT gelişiminde önemlidir. Bu süreçte nitrik oksit (NO) ön planda önemli bir mediyatördür. Obezitenin yol açtığı hiperinsülinemi ise NO sentezini azaltan önemli bir faktördür <sup>(34,35)</sup>. Bunların dışında adipositlerden salgılanan oksijen radikalleri, interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6, TNF- $\alpha$ , CRP, vasküler endotelial growth faktör, plazminojen aktivatör inhibitör-1, tromboksan A2 ve amiloid A proteini gibi birçok mediyatör de endotel disfonksiyonu üzerinden obezite HT ilişkisine katkıda bulunmaktadır.

Antihipertansif ilaçların tüm grupları obez hastalarda kullanılabilirliğine rağmen, bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Yüksek doz diüretik kullanımının hiperürisemi, hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi yan etkileri görülebilir <sup>(36)</sup>. Beta-blokerler lipit ve glukoz metabolizmasını olumsuz etkileyebileceğinden obez hastalarda ilk seçenek olarak görülmez <sup>(33,37)</sup>. Obeziteye bağlı HT tedavisinde öncelikle tercih edilen ilaçlar, nefropati ve sol ventrikül hipertrofisi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle anjiyotensin reseptör blokerler (ARB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleridir. Seçenek olarak kalsiyum kanal blokerleri tek başına veya ARB, ACE inhibitörü tedavisine dirençli olgularda eklenebilir <sup>(38)</sup>. Dislipidemi ve diyabet gibi diğer eşlik eden hastalıklar da kardiyovasküler risk azaltımı için mutlaka tedavi edilmelidir.

### Obezite Kardiyomiyopatisi

Obezitede aşırı yağın yüksek metabolik aktivitesi sebebiyle artan gereksinimi karşılamak amacıyla total kan volümü artar. Dolayısıyla kardiyak debi artar <sup>(39)</sup>.

Bu durum uzun süre orta ve ciddi derecede obezitesi olan olgularda sol ventrikül dilatasyonuna, sol ventrikül duvar stresi artışına, kompensatuvar eksantrik sol ventrikül hipertrofisine, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Yetersiz hipertrofi sebebiyle duvar stresi yüksek kalırsa sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Yağ dokusu kardiyak fonksiyonu etkileyebilen peptitleri sentezler ve salar. Bu peptidlerden biri CRP'yi kontrol eden interlökin-6'dır (IL-6). Kronik inflamasyon ve kalp adalesinde kardiyomiyopatiye götürebilen yağ depolanması oluşur <sup>(40)</sup>. Ayrıca obezitede insülin direnci nedeniyle glukozun kullanılmamasının sonucu yağ asidi oksidasyonu artışı, miyokart oksijen tüketiminde artış, adipoz dokunun miyokarta basısı nedeniyle atrofiye yol açması, kalbin ileti yollarını etkilemesi, salınan adipokinler, artan trigliseritlerin miyositlerde doğrudan lipotoksisite ve hasara yol açması kalbin sistolik fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir <sup>(39)</sup>. Başlangıçta kalbin yağ içeriğindeki yükselme metaplastik bir fenomen sebebiyledir, infiltratif değildir. Kalbin sinus düğümü, atriyoventriküler düğümü, ileti dalları ve atriyoventriküler halka da yağ hücreleri ile yer değiştirir. Bu bazen sinoatriyal blok, dal blokları ve ender olarak atriyoventriküler bloğa neden olabilir <sup>(40)</sup>.

Obezite kardiyomiyopatisi terimi konjestif kalp yetersizliği ile sonuçlanan, kalpte meydana gelen bu yapı ve hemodinamik değişiklikler olduğu zaman kullanılır. Obezite kardiyomiyopatisi olanlarda ölümün en yaygın sebebi ilerleyici kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölümdür <sup>(41)</sup>.

### Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül kütle artışının obezite ile ilişkisini araştıran çalışmaların büyük bir kısmında sol ventrikül kütle artışı ile obezite arasında korelasyon saptanmıştır <sup>(42-44)</sup>. Obezitede sol ventrikül hipertrofisine neden olan olayın insülin direnci olabileceği düşüncesiyle de araştırmalar yapılmıştır <sup>(45-47)</sup>. İn vitro çalışmalarda insülin direncine bağlı hiperinsülinemi sebebiyle sempatik uyarının, böbrek Na tutulumunun, periferik vasküler direncin arttığı ve kardiyak proteinler üzerine anabolik etkinin arttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmaların hiçbirinde insülin direnci ya da hiperinsülinemi ile sol ventrikül kütlesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir <sup>(48)</sup>. Kliniğimizde yapılan,

**Tablo 2. Çalışmamızdaki obezite ve kontrol grubundaki hastaların ekokardiyografik parametreleri**

Ekokardiyografik parametreler	Toplam hasta n=81 Ort.±SD	Kontrol group n=40 Ort.±SD	Obesity group n=41 Ort.±SD	*p
İVSK (cm)	0.97±0.15	0.88±0.11	1.07±0.13	0.001**
LVDC (cm)	4.69±0.51	4.45±0.39	4.92±0.51	0.001**
LVADK (cm)	0.94±0.17	0.85±0.13	1.04±0.16	0.001**
LVK (g)	162.74±49.17	127.90±28.17	196.73±40.79	0.001**
LVKI (g/m <sup>2</sup> )	86.83±18.11	76.66±13.35	96.75±16.67	0.001**

N=Hasta sayısı İVSK=İnterventriküler septum kalınlığı, LVDC: Sol ventrikül diyastolik çapı, LVADK: Sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı, LVK: Sol ventrikül kütlesi, LVKI: Sol ventrikül kütle indeksi, SD: Standart deviation, \*Student t test, \*\*p<0.01

Antalya’da 28 Nisan 2011’de 8. Metabolik Sendrom Sempozyumunda poster olarak sunulan, 41 obez, 40 normal kilodaki kişinin alındığı “Obezlerde sol ventrikül kütlesi ile insülin direnci arasındaki ilişki” başlıklı çalışmamızda da obez hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ile obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi (Tablo 2). Fakat insülin direnci ile sol ventrikül hipertrofisi arasında korelasyon bulunamadı (49). O halde obezlerde sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül kütle artışına neden olan olayın farklı mekanizmaları olabilir. Literatürde sol ventrikül kütle artışı ile adiponektin, TNF-alfa ve IL-6 gibi hormon ve sitokinler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır (50). Fakat bu çalışmalar sınırlı sayıdadır.

### Kalp Yetersizliği

Obez hastalarda normal ağırlıkta olanlara oranla hipertansiyon 3 kat daha sıktır (51). Sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğu da HT ile ilişkili olarak ya da HT olmasa da obezlerde görülür ve bu durum obezite derecesi ile ilişkilidir (52,53). Obezite ile birlikte görülen KKH da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulmasında etken olabilir. Obezitede sol ventriküler volüm, stroke volüm ve kardiyak debi artar, diyastolik fonksiyon bozulur. Kardiyak debi artışına rağmen perfüzyon düşüktür (54). Debi artışı daha çok atım hacmi artışına bağlıdır çünkü kalp hızı artışı azdır. Total periferik direnç de düşüktür (42). Artan sempatik aktivite de kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunur. Obezite kardiyomiyopatisi de kalp yetersizliğinin önemli nedenleri arasındadır.

Ciddi obezitesi olan 22 hastanın postmortem incelenmesinde ani ölümlerle birlikte en sık görülen patoloji dilate kardiyomiyopati (n=10), ciddi koroner ateroskleroz (n=6), dilatasyon olmadan konsantrik hipertrofi (n=4), pulmoner emboli (n=1), hipoplastik koroner

arterler (n=1) olarak bulunmuştur (55).

Obezitede sağ ventrikülde de değişiklikler olur. Genellikle obezitede görülen uyku apne sendromu ve/veya obezite hipoventilasyon sendromunun neden olduğu pulmoner hipertansiyonun etkisiyle gelişen sağ ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu ve yetersizliği oluşur (55,56). Sağ ventrikül yetersizliği sol ventrikülün fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve sonuçta bi-ventriküler kalp yetersizliği gelişir (52).

Kalp yetersizliği olmayan yaş ortalaması 55 olan 6000 kişinin Framingham çalışmasında 14 yıl izlenmesi sonucunda, dört yüz doksan altı hastada (% 8) kalp yetersizliği saptanmıştır (57). Kalp yetersizliği obezlerde 2 misli fazla. VKİ’deki her 1 kg/m<sup>2</sup> artış için kalp yetersizliğinin kadınlarda % 5, erkeklerde % 7 artmış olduğu saptanmıştır. Kalp yetersizliğinin kadınlarda % 14, erkeklerde % 11 oranında yalnızca obeziteye bağlı geliştiği, kalp yetersizliğinin kilolu kadınlarda da arttığı fakat kilolu erkeklerde normal ağırlıktaki erkeklere oranla artmış olduğu bulunmuştur (57).

### Kardiyak Aritmiler

Kilosu stabil olan obez kişilerin kalp fonksiyonları normal olsa bile aritmi ve ani ölüm riskleri yüksektir, her iki cinsiyette de kilo artışı ile birlikte bu riskler artış göstermektedir (58-60). Bu aritmiler atriyal aritmiler, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler olabilir. Ventriküler disritmiler daha sık ve daha komplekstir ve sol ventriküler fonksiyon bozukluğu ve klinik kalp yetersizliği olmadığı halde ani ölüme yol açabilirler (41).

Framingham çalışmasında obez erkek ve kadınlarda ani kardiyak ölüm, obez olmayanlarla karşılaştırıldığında 40 kat daha fazla bulunmuştur (58,59). Özellikle obez erkeklerde 35-44 yaş aralığında 6, 25-34



yaş aralığında 12 kat fazla olarak saptanmıştır <sup>(61)</sup>. Obezlerde aritmi oluşumunun çeşitli nedenleri vardır. Bunlar, artmış elektrik irritabilite, EKG’de QTc uzaması, otonom sinir sistemi kardiyak modülasyonunda bozulma, obezite kardiyomiyopatisi, sol ventrikül hipertrofisi, obstrüktif uyku apne sendromudur <sup>(62-64)</sup>. QTc uzaması bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerin yaklaşık % 30’unda gözlenmiştir <sup>(65)</sup>. VKİ artışı ile QTc uzaması arasında pozitif ilişki vardır. Visseral obezite veya insülin seviyesi yükseldiği zaman sempatovagal denge bozukluğu ve QTc değişiklikleri olması en iyi açıklama olabilir <sup>(66)</sup>. Obezite ile birlikte olan QTc uzamasının klinik önemi ve mekanizması spekülatiftir. Yüksek glukoz konsantrasyonları vazomotor tonusu ve NO’i düşürerek ventriküler instabiliteyi artırabilir <sup>(66)</sup>.

Obezite ve kardiyak otonomik sinir sistemi birbiriyle ilişkilidir. Vücut ağırlığında % 10 artış parasempatik tonusta azalma ve dolayısıyla ortalama kalp hızında artış ile birlikte. Aynı oranda kilo kaybında ise otonom sinir sistemi kardiyak modülasyonunda bir düzelenin olduğu ve kalp hızının da düştüğü gösterilmiştir <sup>(66)</sup>.

Obezitede görülen miyosit hipertrofisi, fibrozis, yağ ve mononükleer hücre infiltrasyonu sonucu oluşan obezite kardiyomiyopatisi (adiposis cordis) ile birlikte görülen patolojik değişikliklerin bazıları anormal geç potansiyel sayısında artış ile birlikte. Bu da aritmileri tetikleyerek ani kardiyak ölüme yol açabilir <sup>(39)</sup>.

Obstüktif uyku apne sendromunda hipertansiyon, disritmiler, pulmoner hipertansiyon ve total mortalite artmıştır <sup>(39)</sup>.

Obez hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) oluşma riskinin yaklaşık % 50 olduğu Wanahita ve ark.’nın <sup>(67)</sup> değerlendirdiği toplam 123.000 kişiyi kapsayan, 16 çalışmanın metaanalizinde saptanmıştır. Çalışmanın 78.602 hastanın dahil olduğu 5 toplumu kapsayan alt grubunda, VKİ artışı ile AF’nin arttığı bulunmuştur. Fakat 44.647 hastanın dahil edildiği post kardiyak cerrahi çalışmasında obezlerde AF riskinde artış saptanmamıştır. Obez hastalarda AF, obezitenin neden olduğu hemodinamik değişikliklerin sol atriyum ve sol ventrikülün yapı ve fonksiyonunu etkilemesi yanı sıra obezite ile birlikte sık görülen HT, kalp yetersizliği, KKH’nın da etkisiyle oluşur <sup>(5)</sup>. Obezite ve

obezite ile ilişkili bozuklukların prevalansındaki artış gibi AF’nin da 2050 yılında 2.5 misli artış göstereceği beklenmektedir <sup>(67)</sup>.

### Kalp Kapak Hastalığı

Visseral obeziteli hastalarda sialik asit, CRP ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış oluşur. Bu durum, total yağ kütlelerinin düşük düzeyde kronik bir inflamatuvar durumu da teşvik ettiği şeklindeki hipotezi desteklemektedir. Bugün için açık bir şekilde ortaya koyulmuş olan inflamatuvar belirteçlerdeki artışın insülin direnci, obezite ve kardiyovasküler olaylardaki artış ile birlikteliğidir <sup>(16)</sup>.

Kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında obezitenin neden olduğu inflamatuvar durumun kalp kapak kalsifikasyonu ve kalp kapak fonksiyonlarına etkisinin olup olmadığını ortaya çıkarmak istedik. Çalışmaya 40 obez hasta, 27 normal kilolu hasta alındı. Ekokardiyografi ile değerlendirilmiş hastaların ve kontrol grubunun kalp kapak yapı ve fonksiyonları incelendi ve istatistiki olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre obezitenin gerek aort gerekse mitral kapağın dejeneratif hastalığının varlığına, derecesine ve kapakların fonksiyonlarına etkisinin bulunmadığı gözlemlendi. Yaş arttıkça aort kalsifikasyon derecesinin arttığı gösterildi. Dejeneratif aort kapak hastalığı olanlarda aort kapak kalsifikasyon derecesi yüksek olanlarda mitral kapak skoru da fazla bulundu <sup>(68)</sup>. Kalp kapak yetersizliğinin obezitedeki volüm yükü artışına bağlı gelişen sol ventrikül dilatasyonu ve volüm yükü artışından kaynaklandığı sonucuna varıldı <sup>(68)</sup>. Yine de bu konuda daha çok sayıda hastanın alındığı prospektif çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

### OBEZİTE PARADOKSU

Bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalığı olan kilolu ve obez hastalarda mortalitenin, VKİ normal olanlara oranla daha az olduğu ve bu hastaların prognozunun daha iyi olduğu gösterildi ve bu durum “obezite paradoksu” olarak adlandırıldı <sup>(69)</sup>.

Uretsky ve ark. <sup>(16)</sup> bilinen KKH ve hipertansiyonu olan 22576 hastanın 2 yıllık takibinde bütün nedenlerden olan mortalitenin kilolu ve obezlerde normal kilolulara oranla daha az etkili kan basıncı kontrolüne

rağmen % 30 az olduğunu buldular. Bir diğer çalışmada hipertansiyonlularda kardiyovasküler mortalitenin U şeklinde olduğunu, zayıflarda ve morbid obezlerde yüksek, normal, kilolu ve BMI  $\leq 35$  olanlarda daha iyi olduğunu gösterdiler <sup>(69,70)</sup>. Bu durum obez hipertansiyonlu hastalarda sistemik vasküler direncin düşük olması ve daha düşük plazma renin aktivitesi nedeniyle olabilir <sup>(16)</sup>.

28209 hastanın olduğu gözlemsel kalp yetersizliği çalışmalarının metaanalizinde Oreopoulos ve ark. <sup>(16)</sup> 2.7 yıllık takipte kilolu ve obez kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler (% 19'dan % 16'ya), tüm nedenlerden olan (% 40'tan % 33'e) ölümlerde azalmayı gösterdiler. Kalp yetersizliğinde bu sonuçların elde edilmesinin nedeni çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Obez hastaların daha fazla metabolik rezerve sahip olmaları, sitokinlerin, tümör nekrosis faktöre karşı üretilen alfa reseptörlerinin protektif etkileri, atriyal natriüretik peptit düzeyinin düşük olması ve sempatik aktivasyonun zayıflaması ve renin anjiyotensin cevabının düşük olması, kardiyoprotektif ilaçların daha yüksek dozlarının tolere edilmesi bu açıklamalar arasındadır <sup>(16)</sup>. Periferik arter hastalarında, revaskularizasyon yapılan KKH'da da obezite paradoksu gösterilmiştir <sup>(16)</sup>. Fakat sonuçlar çoğu çalışmada abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi, bel çevresi kalça çevresi oranının kullanılmaması yalnızca kilo ve VKİ'nin kullanılması nedeniyle eleştirilmektedir.

### **OBEZİTESİ OLAN HASTALARDA KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN TANI VE TAKİBİ**

Obezitesi olan hastaları, kardiyovasküler açıdan değerlendirmek için, hastaların obezitesinin derecesini ve abdominal obezite varlığını gösteren indeksler kullanılmalıdır. Hasta iskemik kalp hastalığı risk faktörlerinin varlığı açısından incelenmelidir. Anamnez alınmalı ve dikkatli fizik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar testleri yapılmalıdır. Fizik muayenede sağ ve sol kol kan basınçları ölçülmeli, karotisleri dinlenmeli, periferik arterleri muayene edilmelidir. EKG'leri çekilmelidir. Ekokardiyografileri yapılmalıdır. Uyku apne sendromu varlığı araştırılmalıdır. Değiştirilebilen kardiyovasküler risk faktörlerini ortadan kaldırmak ya da etkilerini azaltmak için gerekli tedaviler önerilmelidir.

Aritmi yakınması ya da belirtileri ile başvuran hastalara EKG, EKG Holter, ekokardiyografi yapılmalıdır. Kan tetkiki olarak FT3, FT4, TSH, glukoz, kalsiyum, magnezyum, kardiyak enzimlerine bakılmalıdır. Obezitenin tedavisi için diyet uzmanı, psikiyatri uzmanı, iç hastalıkları ve endokrinoloji uzmanlarından destek alınması gereklidir. Kardiyovasküler komplikasyonları gelişmiş hastalar için kardiyoloji uzman görüşü alınmalı, kardiyovasküler komplikasyonları olan hastalar 3 ya da hastanın durumuna göre 6 ay aralıklarla izlenmelidir.

### **KİLO VERMENİN KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARA ETKİSİ**

Birçok çalışma kilo vermenin kardiyovasküler hastalığı olanlarda zarar verebileceğini göstermiştir <sup>(16,71)</sup>. Fakat bunun aksine, VKİ'de azalmanın veya kilo kaybının, yağsız vücut kütlesi kaybından değil vücut yağı kaybından kaynaklanması halinde, mortalitenin azaldığını gösteren çalışmalar da vardır <sup>(16)</sup>. Bu nedenle kilo kaybı kesinlikle açlık, çok düşük kalorili diyetler, sıvı protein diyetleri ile olmamalıdır <sup>(41)</sup>.

Obezite tedavisi ile çok sayıda kardiyovasküler yarar sağlanır (Tablo 3). Ayrıca, obezitedeki kilo kaybının başlıca yararları arasında, hipertansif hastalarda kan basıncı düşüşü, diyabet sıklığında azalma, lipit profilinde düzelme, insülin direncinde azalma, CRP düzeylerinde düşme ve endotel disfonksiyonunda azalma sayılabilir <sup>(72,73)</sup>.

**Tablo 3. Kilo kaybının sağladığı kardiyovasküler faydalar.**

#### **Kilo kaybının kardiyovasküler sonuçları**

- Stroke volümde azalma
- Kardiyak debide azalma
- Pulmoner kapiller wedge basıncında azalma
- Sol ventrikül kütlelerinde azalma
- Sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarında düzelme
- İstirahat oksijen tüketiminde azalma
- Sistemik arteriyel basınçta azalma
- Sağ ve sol ventrikül doluş basıncında azalma
- İstirahat kalp hızında azalma
- EKG'de QTc intervali uzamasında düzelme
- Kan basıncında düşme
- Endotel fonksiyonunda düzelme
- Dislipidemide düzelme
- Karbonhidrat metabolizmasında düzelme
- Nörohormonlarda azalma nedeniyle aritmide düzelme

VKİ ile yalnız kardiyovasküler mortalite değil tüm nedenli mortalite arasında J- şeklinde bir ilişki vardır. Tüm nedenli mortalite VKİ 20-25 kg/m<sup>2</sup> arasında en

düşük düzeydedir. Koroner kalp hastalığında görülen azalmanın % 50'den fazlası risk faktörlerindeki değişiklikler nedeniyle elde edilmiştir (74). Bu nedenle tüm predispozan faktörlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için obezite ile mücadele etmek ve obeziteyi tedavi etmek gereklidir.

Dokuz büyük Avrupa uzmanlık derneğinin uzlaşısı ile 2012 yılında yayımlanan European Society of Cardiology (ESC) kılavuzu kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın başlıca hedeflerini belirlemiştir. Bu hedefler arasında VKİ 20-25 kg/m<sup>2</sup>, bel çevresi erkekte <94 cm, kadında <80 cm olması vardır. Obeziteden ve kardiyovasküler diğer risk faktörlerinden korunmak için haftada 2.5-5 saat veya çoğu günler 30-60 dakika orta şiddetli fizik aktivite önerilmektedir. Beslenme olarak da kepekli ürünler meyve, sebze ve balığa odaklanmış, doymuş yağ oranı düşük sağlıklı beslenme tavsiye edilmektedir. Sağlıklı diyet, kardiyovasküler hastalıktan korunmanın kilit taşı olarak belirlenmekte ve önerilmektedir (1). American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) 2013 kılavuzunda da yine kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmak için ESC kılavuzuna benzer yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (75).

Kilo vermek, kan basıncı ve dislipidemi üzerindeki olumlu etkileri, obezite nedeniyle oluşan hemodinamik yükü azaltması ve bu şekilde kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ya da olumlu etkilenmesi nedeniyle kilo fazlalığı olan kilolu olarak tanımlanan VKİ >25 kg/m<sup>2</sup> ve özellikle obez ya da şişman olarak tanımlanan VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olan kişilere önerilmektedir. Bel çevresi kadınlarda 80-88 cm, erkeklerde 94-102 cm ise daha fazla kilo alınmamalıdır. Bel çevresi kadında 88 cm, erkekte 102 cm üzerinde ise kilo verilmesi önerilir.

ESC 2012 kılavuzunun sağlıklı diyet önerileri aşağıdaki gibi sıralanabilir (1):

1. Doymuş yağ asitlerinin yerini çoklu doymamış yağ asitleri almalı, doymuş yağ asitleri toplam enejinin % 10'dan azını oluşturmalıdır.
2. Trans doymamış yağ asitleri olası olduğunca azaltılmalı, tercihen işlenmiş gıdalarla hiç alınmama- lı, doğal kaynaklarla alınanlar ise toplam enerjinin <% 1'den azını oluşturmalıdır.
3. Tuz günde <5 g olmalıdır.

4. Günlük lif 30-45 g alınmalı, kepekli ürünlerden, meyve sebzelerden kaynaklanmalıdır.
5. Günlük meyve 200 g (2-3 porsiyon) olmalıdır.
6. Günlük sebze 200 g (2-3 porsiyon) alınmalıdır.
7. Biri yağlı olmak üzere haftada 2 kez balık yenil- melidir.
8. Alkollü içeceklerin tüketimi erkekler için günde 2 bardak (20 g/gün alkol), kadınlar için 1 bardak (10 g/gün alkol) ile sınırlı tutulmalıdır.

Obezite ile birlikte olan hipertansiyon, dislipidemi, diyabet varsa tedavi edilmelidir.

## SONUÇ

Obezitenin kardiyovasküler hastalıkların patogene- zinde ve ilerlemesinde rol oynadığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar obezitede morbidite ve mortaliteyi arttıran ve ani ölüme yol açabilen hastalıklardır. Obezite paradoksu ile ilgili bazı kanıtlara rağmen mortalite yine de normal kilo- lulara en düşüktür ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasını önlemek için obezite ile mücadele etmek ve obeziteyi tedavi etmek gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Perck J, De Bacher H, Gohlke F et al. European guide- lines on cardiovascular diseases prevention and clinical practice. *European Heart Journal* 2012;33:1635-1701.
2. European Society of Cardiology. Heart score Turkey The web site:<http://www.heartscore.org/pages/background>, 2003.
3. Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. *Chest* 1998;113:492-498. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.2.492>
4. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002;3:85-101. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1467-789X.2002.00056.x>
5. Gleason JM. Obesity hypoventilation syndrome. *Crit Care Nurse* 1987;7:74-78.
6. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by we- ight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32:563-576. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(79\)90119-X](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(79)90119-X)
7. Eckel RH. For the Nutrition Committee. Obesity and heart disease. *Circulation* 1997;96:3248-3256. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3248>
8. Reisin E, Frohlich ED. Obesity. Cardiovascular and respiratory pathophysiological alterations. *Arch Intern Med* 1981;141:431-434. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1981.00340040027012>
9. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and in- tensive care. *Br J Anaesth* 2000;85:91-108. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.1.91>
10. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body- mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357:23-29.



- <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072515>
11. Martin SS, Oasim A, Reilly MP. Leptin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201-1210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.060>
  12. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Untangling the heavy cardiovascular burden of obesity. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5: 428-429. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1257>
  13. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Crowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity* 2006;14 (Suppl 5):254-258. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2006.319>
  14. Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F et al. Relationships between leptine and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:418-425. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1218>
  15. Lind L, Siegbahn A, Ingelsson E et al. A detailed cardiovascular characterization of obesity without the metabolic syndrome. *Arteroscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:e27. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221572>
  16. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156(1):13-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.02.014>
  17. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence:the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-1189. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.10.1182>
  18. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-645. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03540320044033>
  19. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Tomanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-h ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005;45:602-607. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000158261.86674.8e>
  20. Sabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal medial thickness. *J Ped* 2005;147:651-656. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.008>
  21. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989;2:1255-1325.
  22. Rocchini AP, Yang IQ, Gokee A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension* 2004;43:1011-1016. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000123073.48855.e9>
  23. Wofford MR, Anderson Jr DC, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001;14:694-698. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)01293-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)01293-6)
  24. Hall JE, Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994;23:381-394. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.3.381>
  25. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla G, Lafranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995;25:560-563. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.560>
  26. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular a-adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995;25:774-778. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.774>
  27. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain!. *Hypertension* 1990;16:725-730. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.16.6.725>
  28. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal medial thickness. *J Ped* 2005;147:651-656. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.008>
  29. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989;2:1255-1325.
  30. Rocchini AP, Yang IQ, Gokee A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension* 2004;43:1011-1016. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000123073.48855.e9>
  31. Wofford MR, Anderson Jr DC, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001;14:694-698. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)01293-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)01293-6)
  32. Hall JE, Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994;23:381-394. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.3.381>
  33. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla G, Lafranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995;25:560-563. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.560>
  34. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular a-adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995;25:774-778. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.774>
  35. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain!. *Hypertension* 1990;16:725-730. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.16.6.725>
  36. Wofford MR, Anderson Jr DC, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001;14:694-698. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)01293-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)01293-6)
  37. Hall JE, Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994;23:381-394. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.3.381>
  38. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular a-adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995;25:774-778. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.774>
  39. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;32(4):225-236. <http://dx.doi.org/10.1097/0000441-200104000-00003>
  40. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008;21:562-568. <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2008.06.080080>
  41. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss:an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circu-*

- lation 2006;113:898-918  
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>
42. Yaylalı GF, Yaylalı YT. Obezite ve kalp. Derleme. Türkiye Klinikleri. *J Endocrin-Special Topics* 2013;6(1):45-49.
  43. Mc Nulty PH. Insulin resistance and cardiac mass: The end of the beginning? *Obes Res* 2003;11:518-24.
  44. Karason K, Sjöström L, Ingemar W, Peltonem M. Impact of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure. *Eur Heart Journal* 2003;24(16):1500-1505.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00312-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00312-9)
  45. Vaccaro O, Cardoni O, Cuoma V et al. Relationship between plasma insulin and left ventricular mass in normotensive participants of the Gubbio Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:316-322.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01715.x>
  46. Sundstorm J, Lind L, Nystrom N et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101(22):2595-2600.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.22.2595>
  47. Lacobellis G, Ribaud MC, Zappoterano A et al. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2003;11(4):507-508.
  48. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993;88:1431-1436.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.88.4.1431>
  49. Bulut C. Obez hastalarda sol ventrikül kütlesi ile insülin direnci arasındaki ilişki (Uzmanlık tezi). İstanbul. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2010.
  50. Ebiñ Ayerden F. The relationship between adinopeptin levels and proinflammatory cytokines and left ventricular mass in dialysis patients. *J Nephrol* 2009;22(2):216-223.
  51. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-988.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-103-6-983>
  52. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993;306:117-123.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000441-199308000-00011>
  53. Dufflou J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A, Smialek J. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J* 1995;130:306-313.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90445-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(95)90445-X)
  54. Summers LK, Samra JS, Humpreys SM, Morris RJ, Frayn KN. Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(6):679-683.
  55. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. *Am J Med* 1956;21:811.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90094-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(56)90094-8)
  56. Menashe VD, Farahi C, Miller M. Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction. *J Pediatr* 1965;67:198-200.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(65\)80242-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(65)80242-6)
  57. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294(3):334-341.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.3.334>
  58. Batsaver AM, Morales AR, Whitehouse FW. Fat infiltration of myocardium as a cause of cardiac conduction defect. *Am J Cardiol* 1997;19:261-265.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(67\)90543-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(67)90543-7)
  59. Pratt JH. On the causes of cardiac insufficiency. *Bull John Hopkins Hosp* 1904;15:301-309.
  60. Master AM. Fatty degeneration of the heart. *Arch Intern Med* 1923;22:221-231.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1923.00110140073007>
  61. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. *JAMA* 1980;243:443-445.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1980.03300310031018>
  62. Corry DB, Tuck ML. Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:119.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-999-0005-x>
  63. Narkiewicz K, Somer VK. Obstructive sleep apnea as a cause of neurogenic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:268.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-999-0032-7>
  64. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiomyopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1987;147:1725-1728.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370100039008>
  65. El-Gamal A, Gallagher D, Gandhi P et al. Effects of obesity on QT, RR, QTc intervals. *Am J Cardiol* 1995;75(14):956-959.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80700-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80700-0)
  66. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease risk factor, paradox and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1925-1932.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068>
  67. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity: results of a metaanalysis. *Am Heart J* 2008;155(2):310-315.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.004>
  68. Bodur Ö. 55 yaş üstündeki hastalarda obezitenin kalp kapaklarına ve fonksiyonlarına etkisi (Uzmanlık tezi). İstanbul. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2014.
  69. Lopez-Jimenez F, Cortes-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (I): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(2):140-149.
  70. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensive patients? Findings of the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1991;17:553-564.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.17.4.553>
  71. Fonarow GC, Horwich TB, Hamilton MA et al. Obesity, weight reduction and survival in heart failure: reply. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1563-1564.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01807-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01807-7)
  72. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;153:849.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410070039006>
  73. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
  74. Perck J, De Bacher H, Gohlke F et al. European guidelines on cardiovascular diseases prevention and clinical practice. *European Journal of Preventive Cardiology* 2012;19:4:585-667.
  75. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC Guidelines on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation Journal of the American Heart Association* 2013;12:1-45.