

Modül 23.1

Obezite – Etiyopatogenez ve Komplikasyonlar

Rocco Barazzoni
MD, PhD – Internal Medicine
Dept. of Medical, Surgical and Health Sciences
University of Trieste
Ospedale Cattinara
Strada di Fiume 447
34100 Trieste - Italy

Çeviri: Alper Yosunkaya

Öğrenim Hedefleri

- Obezite gelişimine yol açan enerji dengesindeki değişiklikleri anlamak;
- Obezitenin majör komplikasyonlarının altında yatan yağ dokusundaki değişiklikleri anlamak;
- Obezite ile ilişkili kardiyo-metabolik komplikasyonlarda insülin direncinin rolünü anlama
- Özellikle iskelet kas kütle ve fonksiyon kaybı (sarkopenik obezite) ile bağlantılı olarak, obezitenin nütrisyonel komplikasyonlarını anlamak.

İçindekiler

1. Özet
2. Obezite: Patogenez
 - 2.1 Yeme davranışı
 - 2.1.1 Karmaşık etmenler: refleksif, psikolojik ve kognitif bileşenler
 - 2.1.2 Barsak-beyin eksenini
 - 2.1.3 Obezite ile ilgili düzensizlikler
 - 2.2 Energy tüketimi
 - 2.2.1 Fiziksel aktivite: Eksersiz - Günlük yaşam aktiviteleri – Egzersiz Dışı Aktivite Termojenezi
 - 2.2.2 Obezite ile ilgili düzensizlikler
 - 2.3 Metabolik yolaklar
 - 2.3.1 Obezite ile ilgili düzensizlikler
 - 2.4 Barsak mikrobiyotası
 - 2.5 Genetik – epigenetik faktörler
 - 2.5.1 Genetik altyapı
 - 2.5.2 Epigenetikler
 - 2.5.3 RNA'lar
3. Obezite Komplikasyonları
 - 3.1 İnsülin direnci
 - 3.1.1 Adipöz doku hastalığı: adiposopati
 - 3.1.1.1 Endokrin organ olarak adipöz doku
 - 3.1.1.2 Adipöz doku genişletilebilirliği
 - 3.1.1.3 Adipöz doku dağılımı ve fonksiyonel özellikleri
 - 3.1.2 Non-adipöz ve sistemik inflamasyon ve oksidatif stres
 - 3.1.2.1 Nütriyentler ve diyetin rolü

- 3.1.2.2 Lipotoksisite
- 3.1.2.3 Mitokondriyal disfonksiyon
- 3.2.2.4 Barsak mikrobiyotası
- 3.2 İnsülin direnci ve obezite komplikasyonları
 - 3.2.1 İnsülin direnci ve metabolik sendrom
 - 3.2.2 İnsülin direnci ve tip II diyabet
 - 3.2.3 İnsülin direnci ve kardiovasküler hastalık
- 3.3 Obezitede nütrisyonel komplikasyonlar: Sarkopenik obezite
 - 3.3.1 Metabolik ve yaşam şekli değişikliklerinin rolü
 - 3.3.2 Yandaş hastalıklar ve tedavi
 - 3.3.3 İskelet kas değişiklikleri ve hasta sonucu
 - 3.3.4 Sarkopenik obezite: Teşhis kriterleri: Çözümlememiş sorun
 - 3.3.5 Sarkopenik obezite: Önleme ve tedavi
- 4. Kaynaklar

Anahtar mesajlar

- Aşırı yağ birikiminin mevcut olduğu obezite, aşırı besin ve kalori mevcudiyetine maladaptif yanıtlar ile değişen enerji balansından kaynaklanmaktadır; tasarruflu metabolik yanıtlar, obezite geliştirmeye yatkın bireyleri karakterize edebilir;
- Adipoz doku fonksiyon, genişleme ve dağılımındaki değişiklikler, obeziteye bağlı klinik komplikasyonların başlangıcında büyük rol oynar; bunlar kardiyometabolik hastalıkları içerir ancak çoğu vücut dokusu, organ ve sistemin tutulumu ile genişleyebilir.
- İnsülin direnci, obezitenin sık görülen bir komplikasyonu ve metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere ileri klinik komplikasyonların önemli bir nedenidir;
- Obezite, sıklıkla sarkopeni olarak tanımlanan, azaltılmış iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunu içeren beslenme durumundaki değişiklikler ile karakterize edilir; sarkopenik obezite gittikçe yaygınlaşmaktadır ve sarkopenik obez hastalar diyet ve medikal nütrisyon tedavisi açısından özel ihtiyaçları ile yetersiz beslenmiş olarak teşhis edilebilmektedir.

1. Özet:

Obezite, DSÖ tarafından olumsuz sağlık sonuçları olan aşırı vücut yağları ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır. Devam eden obezite epidemisi büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta ve obeziteye bağlı morbidite bundan müzdarip olan bireyler, aileler, sağlık sistemleri ve genel olarak toplum için büyük maliyetler oluşturmaktadır. Birleşik Devletler'deki en büyük hekim örgütü olan Amerikan Tabipler Birliği (AMA), yakın zamanda obeziteyi kendi başına bir hastalık olarak niteleyen bir bildiri yayınladı (1). Bununla birlikte hala etkili korunma ve tedavi stratejileri belirsiz kalmaya devam ettiği için hem obezite hem de buna bağlı komplikasyonlar açısından etiopatogenetik mekanizmalar hakkında daha fazla araştırma yapılmasına acil ihtiyaç duyulmaktadır. Obezitenin beslenme durumuna olumsuz etkisi üzerinde de giderek daha fazla durulmaktadır. Bu son konu, sarkopenik obezite olarak tanımlanan aşırı yağlanma ile yağsız ve iskelet kası kütlesi arasında dengesiz bir ilişkiyi gösterir. Sarkopenik obezite daha fazla oranda morbidite ve mortalite artışı ile bağlantılı olmasına rağmen yine de net tanımları, tanı kriterleri ve tedavi stratejileri halen bulunmamaktadır.

Mevcut modül bu aşığıda verilen 3 madde hakkında günümüzdeki en son bilgileri özetleyecektir: 1) yağ birikmesine katkıda bulunan patogenetik mekanizmalar; 2) obeziteye bağılı majör komplikasyonlar ve altta yatan mekanizmaları; 3) obez bireylerde özellikle sarkopenik obezite ile ilgili majör nütisyonel zorluklar ve sarkopenik obezitenin patolojisi ve sonuçları.

2. Obezite: Patogenez

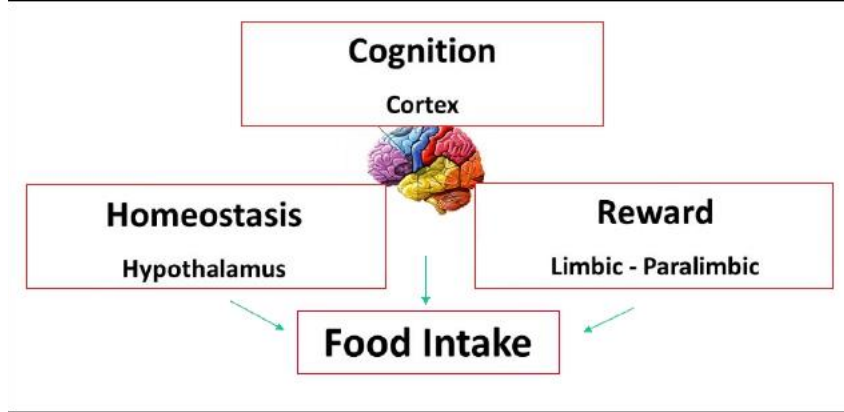
Obezite, aşırı vücut yağ birikimi ile karakterize çok faktörlü bir bozukluktur. Altta yatan ana mekanizmada, besin alımı yoluyla enerji alımı ile enerji tüketimi veya fiziksel aktivite ve metabolik yollar yoluyla harcanması arasındaki sürekli pozitif denge yatmaktadır. Bu balans, vücut ağırlığını korumak için sıkı bir şekilde düzenlenir, ancak aşırı enerji alımı, azalan enerji harcaması veya her ikisinin birlikte bulunması ile bozulabilir. Genetik ve epigenetik faktörler, besin-konak etkileşimlerini modüle etmede bağırsak fonksiyonunun değışmesi ve enerji balansının regülasyonunda obezite ile ilişkili maladaptif değışiklikler önemli ölçüde ve derinden homeostatik sensörleri ve vücut yağ depolarının idamesini etkileyebilir. Kısıtlı bir çerçevede ve mevcut modülün genel kapsamı içerisinde kısa bir özet aşığıda sunulmuştur:

2.1 Yeme Davranışı

2.1.1 Karmaşık etmenler: refleksif, psikolojik ve kognitif bileşenler (Şekil.1)

Yeme davranışı, vücut yağını ve kütlesini korumayı amaçlayan homeostatik iştah düzenlemesini aşan karmaşık bileşenlerin etkileşiminden kaynaklanır. Karmaşıklık, duygudurum düzenlemesini derinden etkileyen ve değışimi psikiyatrik obesojenik bozukluklara yol açabilecek gıda alımının CNS ödül etkileri de dahil olmak üzere psikolojik ve bilişsel faktörler tarafından oluşturulur. Başlıca bilişsel etkiler ayrıca, sosyal ya da aile tarafından edinilen davranışlardan ekonomik baskıya ve gıda reklamı ve bulunabilirliğine kadar ödül etkileriyle örtüşen kültürel uyarıları içerir (2-4). Psikolojik ve kültürel etkileri düzenleyen nöronal mekanizmalar ve devreler, CNS görüntüleme çalışmaları ile CNS de ilgili alanların lokalizasyonları ötesinde sadece kısmen anlaşılmıştır (5). Açlığın ve tokluğun homeostatik regülasyonunun temeli, öncelikle hipotalamustaki arcuate nukleusta çalışan ince ayarlanmış sinyal ağıları ile nispeten daha iyi anlaşılmaktadır. Nörotransmitterler, açlık için aguti ile ilişkili peptid (AgRP) nöronlarından gelen nöropeptid Y (NPY) iken, tokluk için pro-opiomelanocortin (POMC) nöronları ve türetilmiş melanokortinlerdir (6, 7). Barsak ve adipoz doku besin alımı ve enerji depolarındaki değışiklikleri takiben ana homeostatik sinyaller sağlar. Bazı öğünlere cevap veren bağırsak hormonları doğrudan ve dolaylı olarak tokluk nöronlarını harekete geçirirken, gastrik ghrelin, açlık ve kalorik kısıtlılık ile aktive edilen bilinen tek periferik açlık indükleyici sinyaldir (8, 9). Sürekli pozitif enerji dengesini izleyen yağ dokusu genişlemesi, buna karşılık arketipik doyma hormonu leptininin (10) arttırılmış üretimini içeren değıştirilmiş adipokin salgılanmasına yol açar. Bunun konsantrasyonu akut nutriyent alımını takiben daha küçük boyutlar içinde yükselebilir (11).

Şekil 1. Yeme davranışı düzenlemesinin karmaşık, birbiriyle ilişkili bileşenleri



2.1.2 Barsak-Beyin Ekseni

Hipotalamik iştah düzenlemesi büyük ölçüde besin / substrat seviyeleri ve adipoz enerji depoları ile ilişkili negatif feedback mekanizmalarına dayanmaktadır (8, 12). Besinler ve substratlar, hücre içi ATP'yi modifiye ederek ve böylece açlığı aktive eden AMP-kinaza bağlı sinyali (13) azaltarak doğrudan hipotalamik seviyede etki edebilir. İlave olarak besinler, hormon salgılanması enteral ve otonomik nöronal aktivite ve bağırsak kompozisyonla birlikte mikrobiyota metabolizması (14) dahil olmak üzere doğrudan temel bağırsak fonksiyonlarını modüle ederler. Bu koordineli değişiklikler, yeme davranışları üzerinde derinlemesine bir etki ile, anksiyete ve ruh halinin yanı sıra iştahı düzenleyen CNS alanları ile doğrudan ve dolaylı olarak iletişim kurabilir. Yukarıdaki ağ bağırsak-beyin eksenini olarak adlandırılabilir ve onun koordineli hareketleri metabolik homeostazın sürdürülmesi için zorunludur.

Besin mevcudiyeti, artırılmış GLP1, CCK ve PYY salgılanmasını içeren doymuşluğu indükleyen bir bağırsak hormonu modelini destekleyerek bağırsak-beyin eksenini aktivitesini modüle eder (15). Otonomik vagal iletişim, aynı zamanda en azından kısmen enteral sinir sistemini içeren kompleks ağlar aracılığıyla besin alımıyla da aktive edilir. CNS'nin post-prandial vagal stimülasyonu hem doyumunu hem de ödülü içeren karmaşık etkilere sahiptir ve yeme davranışının bütünleşik homeostatik ve psikolojik düzenlemesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (8, 15). Daha yeni bulgular, vagal sinyalin aynı zamanda kahverengi yağ dokusu ve onun termojenetik fonksiyonunu içeren enerji alımına potansiyel ilave bir hemostatik yanıt olarak enerji tüketimini, aktive edebileceğini göstermektedir (16).

2.1.3 Obezite ile ilgili düzensizlikler

Obez bireyler obezite ilişkili veya iştah regülasyonunun bozukluğu ile oluştuğu düşünülen dolaşımdaki açlık düzenleyici hormonlarda, zannedilen aksine birkısım düzensizlikler göstermektedir. İlk keşfedilen doyma hormonu leptin, obez hastaların çoğunda, leptin geninde mutasyon taşıyanların göze çarpan istisnası hariç, çoğu obez hastada daha yüksek plazma konsantrasyonlarında dolaşımdadır (10, 17, 18). Çok sayıda klinik ve deneysel çalışma, leptin direncinin genel obezitede ortaya çıktığını ve hiperleptineminin obez durumlarda iştahı azaltmada hormonal yetersizliği yansıttığını göstermiştir (19). Benzer değişiklikler, deneysel obezite modellerinde ve anlamlı kilo ve yağ kazanımı oluşmadan önce bile yüksek yağlı, yüksek kalorili beslenmede yağ asitleri, glikoz ve insülinin doyurucu etkileri için ortaya çıkar (19). Tokluk direnci için potansiyel mediyatörler arasında, artan sürekli substrat mevcudiyeti ve metabolizmasının neden olduğu düşük dereceli inflamasyonun, hipotalamik tokluk nöronları üzerindeki bozulmuş leptin etkisine doğrudan katkıda

bulunduğu gösterilmiştir (20, 21). Öte yandan, iştah arttırıcı NPY-AgRP nöronlarının bilinen tek endokrin uyarıcısı olan grelin'in plazma konsantrasyonları, deneysel ve insan obezitesinde onun asile edilmiş orexigenic formunda azaltılamaz (22-24). Her ne kadar obezitede nispeten yüksek asillenmiş grelin için mekanizmalar büyük oranda bilinmemekle birlikte, özellikle yağ asitlerine ilişkin olarak aşırı lipid substrat mevcudiyeti söz konusu olabilir. Yukarıdaki gözlemler genel olarak, kronik besin ve substrat fazlalığının, pozitif enerji dengesini daha da arttıracak potansiyel dengesizliklerle birlikte, homeostatik iştah düzenleyici devrelerdeki obezojenik değişiklikleri paradoksal olarak destekleyebileceğini göstermektedir. Böylesi görünüşte maladaptif değişiklikler için net bir açıklama yapılmamıştır. Yeme davranışının düzenleyici mekanizmalarını ve şişmanlığa bağlı değişiklikleri tamamen açıklamak için gelecekte araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.2. Enerji tüketimi

2.2.1 Fiziksel aktivite: Eksersiz - Günlük yaşam aktiviteleri – Egzersiz Dışı Aktivite Termojenezi

Bazal metabolik yolların idamesi ve kardiyak, solunum ve organ metabolizma ve işlevi gibi otonom sinir sistemi tarafından düzenlenen homeostatik aktiviteler bireylerin çoğunda günlük enerji harcamasının üçte ikisini temsil eder. Fiziksel aktivite, en belirgin enerji tüketimi kaynağı olmaya devam etmektedir. Ancak batılı veya batılı hareketsiz yaşam tarzı koşullarında günlük enerji tüketiminin yalnızca % 25'ini karşı gelmektedir (25, 26). Fiziksel aktivite, enerji kullanımını artıran tüm hareketleri içerirken, egzersiz planlı ve yapılandırılmış fiziksel aktivite olarak tanımlanabilir. Her iki aktivite biçiminde de azalma, dünya genelinde son birkaç on yılda meydana gelmiştir. Gerçekten de devam etmekte olan dünya çapında obezite epidemisinin başlangıcı da tartışmasız bir şekilde günlük yaşamın rutin aktivitelerindeki değişikliklerle ve yürüme ve merdiven çıkma gibi daha az yoğun aktivitelerle ve hatta bulaşık ve çamaşır yıkamak gibi günlük işler ile ilgili enerji harcamalarının azaltılmasıyla paraleldir. Bunların tümü artmış obezite prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (26, 27). Bu gözlemler, az miktarda enerji harcamasının sürekli olarak azaltılmasının, aynı zamanda enerji-yağ kazancına ve sonuçta obeziteye katkıda bulunabileceğini göstermektedir (26). Son yıllarda, günlük enerji harcamasının % 5'ini oluşturduğu rapor edilen postural değişiklikler ve yerinde duramamak gibi istemsiz hareketleri belirtmek için egzersiz dışı aktivite termojenezi (NEAT) kavramı da ortaya konmuştur. NEAT, deneysel modellerde CNS seviyesinde düzenlenebilir. İnsanlarda sürekli aşırı beslenmeyi takiben yağ kazancının değişkenliği ile ilişkilendirilmiştir (26). Enerji harcamalarındaki küçük değişiklikleri doğru bir şekilde ölçmedeki güçlükler ve serbest yaşayan bireylerde istemsiz hareketlerin doğru kaydedilmesindeki zorluklar bu alanda araştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Çoğu çalışma bunun yerine, yapılandırılmış egzersiz ve eğitim programlarının akut ve kronik etkilerine odaklanmış ve başarılı egzersiz eğitiminin vücut ve yağ kütlesini azaltabileceğini açıkça göstermiştir (28).

2.2.2 Obezite ile ilgili düzensizlikler

Obezite genellikle azalmış fiziksel aktivite ve egzersiz ile ilişkilidir ve obezite başlangıcında bu gibi bozuklukların nedensel rolü yukarıda tartışılmıştır. Bununla birlikte, ambulatuvar kapasitenin fiziksel olarak sınırlandırılması ile birlikte aktivite ve egzersiz yapma motivasyonunu daha da azaltabilecek psikolojik faktörlerin ilavesi, vücut ağırlığının artmasına yol açan kısır döngüleri ortaya çıkabileceği de açıktır.

Komorbiditeler ve komplikasyonlar daha sonra egzersiz kapasitesini daha güçlü bir şekilde sınırlandırabilir.

2.3 Metabolik yollar

Daha önce belirtildiği gibi, bazal metabolizma hızı ile hücre ve organ yapısının ve fonksiyonunun ve ATP mevcudiyetinin idamesi için substrat oksidasyonu ve turnover 'ını düzenleyen bazal metabolizma hızının alta yatan temel metabolik yolları genel popülasyonun hemen hemen hepsinde enerji tüketiminin büyük kısmını oluşturmaktadır (26). Bazal metabolik reaksiyonlardaki orta dereceli bozulmalar bile, uzun vadeli yağ birikimine yol açan enerji dengesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, yaşam biçimi ve komorbiditeler ile ilişkili diğer faktörler arasında büyük değişkenlik gösteren insan obezite fenotiplerinde heterojenlik, obezitenin kendisi ile spesifik metabolik bozukluklar arasındaki evrensel ilişkileri tanımlamayı imkansız kılmıştır. Bununla birlikte, majör araştırma alanları, iskelet kası ve yağ dokusu (29-31) dahil metabolik olarak belirgin dokularda mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri ile birlikte kahverengi adipoz doku aktivitesi ve beyaz-kahverengi adiposit transisyonunda (32-35) değişikliklerle birlikte olan değişen adipoz doku termojenezini içerir.

- Mitokondri

Mitokondri, her doku ve organda ATP üretimi için substrat oksidasyon bölgesidir. Yüksek enerjili fosfat bağlarıyla ATP üretimi, substrat oksidatif reaksiyonlar vasıtasıyla mitokondriyal membran boyunca üretilen elektrokimyasal gradyanların ütilizasyonuna bağlıdır. Bununla birlikte, ATP üretiminin verimliliği hiçbir zaman tam değildir ve ATP üretiminden kopma ve ısı üretimi ile kısmi enerji dağılımı kaçınılmazdır (33, 36). Hem substrat oksidasyonunun hem de ısı üretiminin artırılması, daha az pozitif veya daha fazla negatif enerji dengesine neden olabilir, böylece potansiyel olarak yağ birikimine ve obezite başlangıcına karşı çıkabilir (29, 30, 33).

- Kahverengi Adipositler, Kahverengi yağ dokusu (BAT) ve Termojenez

Kahverengi adipositler esas olarak beyaz muadillerinden farklıdır, çünkü birincil işlevleri, yüksek oranda uncoupled mitokondride yağ oksidasyonu yoluyla ısı üretmektir (33). Kahverengi adipositler, membranları sınırlı ATP üretimi ile transmembran elektrokimyasal gradyanını dağıtarak ısı üreten uncoupling proteinleri (UCP) ile zenginleştirilmiş yüksek bir mitokondriyal organel konsantrasyonu ile karakterize edilir (33).

BAT'ın yetişkin insanlarda bol olduğu keşfi, obezitede önemli bir araştırma yolu oluşturmuştur, çünkü BAT aktivasyonu negatif enerji dengesine ve potansiyel olarak obez bireylerde kilo kaybına neden olan enerji dağılımını destekleyebilir (33, 34). En önemlisi, yeni baştan kahverengi adipogenezinin yanı sıra spesifik öncülerden (32) beyazın kahverengi adipositlere farklılaşması da tanımlanmıştır ve beyaz adipositlerin kahverengileşmesini destekleyen faktörler de obezite tedavisinde birincil potansiyel hedefler haline gelmiştir. Soğuğa maruz kalma BAT ve beyazdan kahverengiye farklılaşmanın ana aktivatörü olmaya devam etmektedir ve katekolamin seviyeleri ve sinyalleşme bu etkilerin doğrudan araçları arasındadır. Tam tersine negatif modulatorler doku sitokinleri ve hipoksideki proinflamatuvar değişiklikleri içerir. Egzersiz ve beslenmenin de BAT aktivasyonunun düzenleyicileri olarak ortaya çıktığı belirtilmelidir; egzersiz eğitimi ve anti-inflamatuvar ve anti-oksidan kapasiteye sahip besinler, aslında potansiyel olarak enflamasyonu azaltarak veya anjiyogenez artırarak BAT aktivasyonunu ve termojenezini artırabilir.

Bununla birlikte, insanlarda egzersiz ve beslenme değişikliklerinin artan yağ esmerleşmesine ve termojenik etkilerine yönelik potansiyel rotaları tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (32, 34).

2.3.1 Obezite ile ilgili düzensizlikler

Mitokondri: Düşük oksidatif ve ATP üretim kapasitesine sahip mitokondriyal fonksiyon bozukluğu obez insanlarda ve deneysel obezite modellerinde metabolik olarak belirgin doku ve organlarda tanımlanmıştır. Ancak mitokondriyal değişikliklerin obezite başlangıcında nedensel bir rol oynayan birincil bir değişikliği temsil edip etmediği henüz kanıtlanmamıştır. Öte yandan, iskelet kası ve yağ dokusunda mitokondriyal hasarın en azından kısmen, redoks durumunda pro-oksidatif değişiklikler, artmış pro - inflamatuvar sitokinler ile düşük dereceli inflamasyon ve insülin direnci gibi obeziteye bağlı metabolik komplikasyonlardan kaynaklanabilir (30, 37). Bu nedenle, bozulmuş mitokondriyal fonksiyonu içeren kısır döngüler, artan reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve oksidatif stresin yanı sıra egzersiz kapasitesini, kondisyonu ve dayanıklılığı sınırlayabilecek düşük ATP üretim kapasitesine sahip komplike olmuş obezitede ortaya çıkabilir.

Kahverengi Yağ Dokusu: Erişkin insanlarda BAT varlığı ve fizyolojik olarak ilişkili aktivitenin erken tanımları ile birlikte, obez bireylerde niceliksel ve niteliksel bozukluk hızla ortaya konmuştur (33, 34). Morbid obezitede en düşük düzeylerde olan ve artmış BKİ ile birlikte BAT'ta ve soğuk kaynaklı aktivasyonda inantçı azalmalar bildirilmiştir (35).

Bu maladaptif değişikliğinin altında yatan mekanizmalar hala belirsizdir. Ancak bu mekanizmaların obezite ile ilişkili inflamasyon ve hipoksiyi, özellikle hipertrofik yağ dokusunda (bakınız: Adipozopati) içirme olasılığı yüksektir. Böylece bu, azalmış enerji tüketimi ve pozitif enerji balansına yol açan obezitenin tetiklediği obesojenik değişikliklerin ilave bir potansiyel kısır döngüsünü gösterir. Tersine, BAT aktivitesinde ve esmerleşmedeki primer bozulmanın, en azından seçilen bireysel alt gruplarda obezite gelişiminde nedensel bir rol oynayabileceği belirlenebilir.

2.4 Barsak mikrobiyotası

Bağırsak 10¹³ hücreyi aşan bir dizi bakteri barındırmaktadır ve son yirmi yıl boyunca, besin-konak etkileşimlerinin düzenlenmesindeki rolleri gittikçe belirginleşmiştir. Bağırsak mikrobiyomu besinler, enteral nöroendokrin hücreler ve otonom sinir sistemi ile etkileşime giren barsak-beyin ekseninin ayrılmaz bir bileşeni olarak kabul edilir. Onun fizyolojik rolü, enerji tüketiminden orta düzey metabolizmaya kadar çeşitli temel homeostatik fonksiyonları ve yolları etkiler (14, 38). Her ne kadar bağırsak mikrobiyotasından yoksun germ içermeyen kemirgenlerde aşırı beslenmeden sonra kilo alımına direnç, obezite patojenezindeki bağırsak bakterileri için potansiyel negatif rolleri bir kanıt olarak göstermesine rağmen (39) bakteriyel filadaki değişiklikler ve değişkenliğin yanı sıra etkileşimleri diyet ve besinler ile metabolizma ve sistemik komplikasyonlarının yanı sıra kilo ve yağ kazanımını destekleyebilecekleri veya önleyebilecekleri için fizyolojik ortamlarda dikkate alınmaları gerekir. Mikrobiyotanın enerji dengesi ve metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü ile ilgili mevcut verilerin ve hipotezlerin ayrıntılı açıklaması, sınırlı alan ve kapsam nedeniyle burada maalesef mümkün değildir.

Majör araştırma hatları, yaygın bakteriyel filadaki değişikliklerin, obezite riski ve metabolik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ve Bacteroidetes üzerinde Firmicutesteki göreceli artışların spesifik olumsuz bir rol oynadığını göstermiştir. Firmicutes-Bacteroidetes oranındaki değişiklikler diyet modellerinden etkilenebilir.

Yüksek yağlı diyetlerden olumsuz yönde etkilenebilirken ve sağlıklı Akdeniz tarzı diyetlerden faydalı etkiler bildirilmiştir (40). Obeziteye yol açan mikrobiyota bağımlı mekanizmalar; enerji hasadındaki değişiklikleri, doyma ve olumlu metabolik etkileri bulunan kısa zincirli yağ asitler (SCFA) gibi metabolitlerin üretme kabiliyetini değiştirme, insülin direnci ve karbonhidrat metabolizmasında değişime neden olan metabolik bozukluklar kadar doyurucu sinyallere karşı direnç indükleyebilen proinflamatuvar sinyallerin sekonder sistemik kaçağı ile bağırsak geçirgenliğinin modülasyonunu içerebilir (41). Bağırsak mikrobiyotasındaki olumsuz değişiklikler, HPA eksenini ve adrenerjik sinyalizasyon da dahil olmak üzere stres yanıtının aktivasyonunu takiben bildirilmiştir, böylece stres ve obezite ile metabolik ve psikiyatrik bozukluklar arasında potansiyel bir bağlantı sağlanmaktadır.

Son olarak, yukarıdaki bilgi ve hipotezlerin, mikrobiyota kompozisyonunu, aktivitelerini ve etkileşimlerini değiştirmeyi amaçlayan terapötik müdahaleler için güçlü bir gerekçe sağladığı belirtilmelidir. Pre-ve probiyotikler yaygın olarak incelenmiştir; fekal transplantasyon araştırılmıştır ve şu anda seçilen koşullar altında potansiyel bir işlemi temsil etmektedir (14, 42). Şüphesiz, mikrobiyota aktivitesinin modülasyonunu içeren araştırma ve klinik çalışmalar yakın gelecekte devam edecek ve muhtemelen genişleyecektir.

2.5 Genetik-Epigenetik Faktörler

Obezitenin aşikar olarak genetik bir komponenti vardır. Çünkü bu durumun gelişme riski, etkilenen bireylerin akrabalarında eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksektir (43). Bununla birlikte obezitenin genetik temeli, muhtemelen üç önemli konu nedeniyle son derece zor olmuştur:

2.5.1 Genetik Arka Plan:

Ağırılık ve yağ depolarını düzenleyici mekanizmalarının karmaşıklığı ve fazlalıkları yukarıda ana hatları ile özetlenmiştir. Tek yolları düzenleyen tek genlerin nadir görülen monojenik obezite sendromları dışında ağırılık artış oranları için tek başına hesaba katılması ihtimali çok düşüktür (43). Obezite eğilimi için aday genler, özellikle değişmiş iştah homeostazı ile ilgili olarak yeme davranışının başlıca düzenleyicilerini içerir; örneğin POMC polimorfizmleri ve yaygın obezite arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (43). Tat algısı kısmen genetik bir temele sahiptir ve yeme tercihinin yeme davranışı ve kalori alımının düzenlenmesindeki rolü açıktır (44). Enerji tüketimi düzenleyicileri arasında, yağ oksidasyonu ve metabolizması olanlar için ilginç birçok polimorfizm tanımlanmıştır (43).

2.5.2 Epigenetik:

Poligenik yapısının yanı sıra, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunu düzenleyen epigenetik faktörlerin, gen dizilimi mutasyonları ve polimorfizmlerinin yokluğunda bile enerji dengesini düzenleyerek obezitenin başlangıcında önemli bir rol oynadığı giderek daha belirgin hale gelmiştir. Epidemiyolojik insan çalışmaları ve deneysel modeller, gebelik yaşamı anne açlığı veya aşırı besleme dönemlerinde meydana gelen ve sonraki nesillere aktarılan risklerle birlikte, gelecekteki obezite riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu gözlemlerin altında yatan epigenetik değişiklikler tanımlanmıştır (45, 46), ancak bu alandaki klinik veriler hala sınırlıdır.

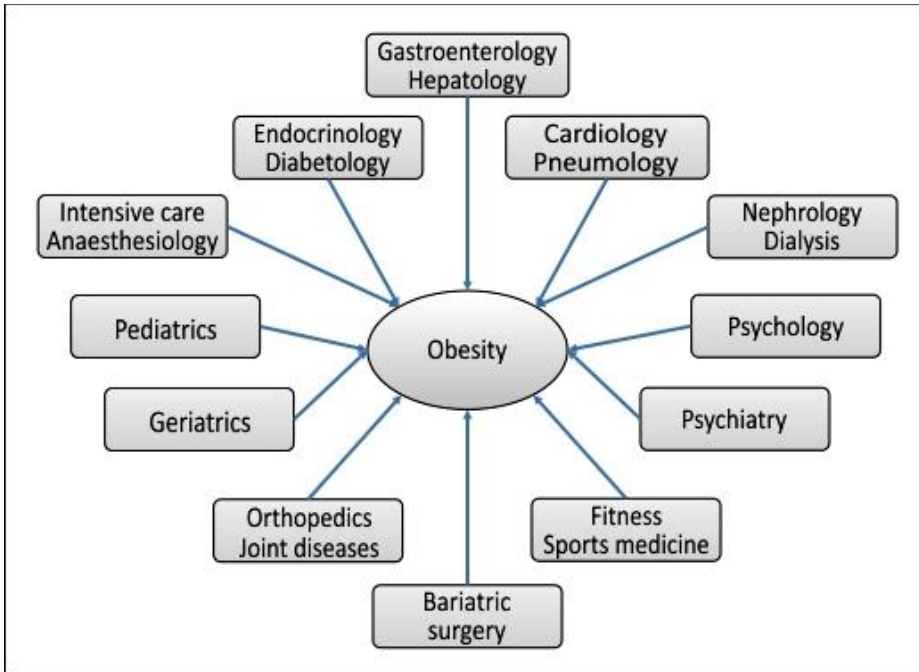
2.5.3 RNA'lar:

Protein molekülleri (mikro-RNA'lar ve kodlamayan RNA'lar) için kodlamayan RNA'ların yanı sıra bu materyali içerebilen eksozomlar için de önemli düzenleyici roller ortaya çıkmaktadır. Klinik çalışmalarda (47-49) spesifik dolaşımdaki veya doku miRNA'ları ve kodlayıcı olmayan RNA'lar arasındaki ilişkiler de bildirilmiştir ancak bu molekülleri ve vücut ağırlığındaki ve yağdaki değişiklikleri birleştiren mekanizmaları açıklamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

3. Obezite: Komplikasyonlar

Obezite, hemen hemen her organ ve sistemi etkileyen komplikasyonların gelişimi ve kötüleşmesi üzerinde negatif bir bağımsız etkiye sahiptir (Şekil. 2). Bu modülün mevcut sınırlı alan ve kapsamı, kapsamlı açıklamalara izin vermemektedir. Bununla birlikte, obezitenin sistemik sağlık etkisi ve bunun sonucu olarak obez bireylerin tedavisinde birçok tıbbi uzmanlığın dahil edilmesi yakın zamanda gözden geçirilmiştir (50). Mevcut modül, insülin direnci ve altta yatan mekanizmaları (gerçekten de tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler olayların ötesinde bile obezite ilişkili komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur) ve tıbbi beslenme için özellikle sarkojenik obezite ve uygulamalarıyla ilgili beslenme düzenlemeleri üzerine odaklanacaktır.

Şekil 2. Obezitenin çoklu organ ve multisistemik komplikasyonları (50).



3.1 İnsülin Direnci

İnsülinin, besin kullanımı ve ara metabolizmanın düzenlenmesindeki ana fizyolojik etkileri insülin sekresyonunu tetikleyen plazma glukozunda değişken artışların olduğu post prandiyal durumda ortaya çıkar. Bu, glukozun iskelet kası ve yağ dokusu tarafından alımı ve kullanımını uyararak ve karaciğer glukoneogenezi ve glikojenolizin inhibisyonu yoluyla hepatik glukoz çıktısını körelterek plazma glukoz klirensine yol açar.

Majör insülin etkisi ayrıca spesifik protein gruplarının translasyonu ve protein yıkımının inhibisyonu yoluyla (51, 52) ve yağ dokusunda lipit depolanmasının indüklenmesiyle iskelet kas kütlelerinin korunmasına neden olur. Klinik pratikte insülin

direnci genellikle glukoz metabolizması üzerindeki azalmış insülin etkisini tanımlar. Tersine, glikoz metabolizmasına karşı dirençli insülin olarak tanımlanan bireylerin, diğer önemli biyolojik hedeflerde daha az bozulmuş veya normal insülin etkisi gösterebileceği bilinmelidir. Gerçekten de, obez insüline dirençli bireylerde insülin etkilerinde protein döngüsü ve lipid metabolik yolları üzerindeki değişikliklerin varlığı ve zaman süreci büyük ölçüde tanımlanmaya devam etmekte ve temel ve klinik araştırma için ilgili soruları temsil etmektedir (1, 53, 54).

Her ne kadar obezite her zaman insülin direnci ile ilişkili olmasa da, insülin dirençli bireylerin büyük çoğunluğu obez veya aşırı kiloludur. Obezite bu nedenle insülin direncinin başlangıcı ve gelişimi için temel bir risk faktörüdür. Obeziteye bağlı metabolik düzensizliklerin olası nedenleri arasında, adipoz organ disfonksiyonu ve değiştirilmiş adipoz organ metabolik yolları açıkça temel bir rol oynamaktadır. Adipoz olmayan dokularda kronik enflamasyonun yanı sıra antioksidan savunmaları aşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasından kaynaklanan oksidatif stres de insülin duyarlılığının ana düzenleyicileridir (55-57); özellikle pro-enflamatuar uyarılar aşırı ROS ile artırılabilir ve insülin hedef dokularında insülin sinyalini doğrudan bozar (55-57). Besin maddelerine ve substratlara yanıtlar ve bağırsak ve mikrobiyotayı içeren karmaşık sistemik ağlar da substrat ütilizasyonunu regüle ederek anahtar rol oynarlar.

3.1.1 Adipoz Doku Hastalığı: Adipozopati

En az yirmi yıldır, adipoz dokusu, enerji dengesini ve beslenme durumunu aktif olarak düzenlemeye katkıda bulunan dinamik bir organ olarak giderek daha fazla tanınmaktadır (58). Adipoz dokunun bir enerji depolama alanı olarak rolü çok önemlidir ve açıkça bu konu ile ilgili yeni araştırmalar için çok ta çaba gösterilmemektedir. Bununla birlikte enerji dengesindeki değişikliklerin, sistemik adaptasyonu derinden etkileyen karmaşık anatomik ve fonksiyonel adipoz tepkilerini harekete geçirdiği giderek açık bir şekilde görülmektedir. Adipoz dokunun temel düzenleyici faaliyetlerini anlamadaki anahtar gelişmeler şunlardır: 1) Hem adipositlerden hem de doku makrofajlarından adipokinler ve sitokinlerin karmaşık modellerinin üretilmesinde adipoz dokusunun endokrin rolünün erken dönemlerde keşfi; 2) pozitif enerji dengesine metabolik tepkilerin bir belirleyicisi olarak adipoz doku genişletilebilirliği kavramı; 3) yetişkin kahverengi adipoz dokusunun “yeniden keşfi” ile adipositlerin diferansiyel metabolik ve termogenetik özellikleri kavramı.

3.1.1.1 Endokrin Organ Olarak Adipoz Doku

Anoreksijenik hormon leptin'in keşfi, araştırmacıların yağ dokusuna ve aktif metabolik fonksiyonuna olan ilgisini artırmak için muhtemelen en uygun bulgu olmuştur (59). O zamandan beri, ara metabolizma, enerji metabolizması, sistemik inflamasyon, vasküler fonksiyon ve hemostazın düzenlenmesine katkıda bulunan birkaç adipoz doku hormonu tanımlanmıştır (topluca adipositokinler veya adipokinler olarak tanımlanmaktadır) (59). Plazma adipositokin paternlerinde karşıt değişiklikler obezitede ve obez kişilerde kilo verme sonrası yaygın olarak ortaya çıkan potansiyel proinflamatuvar, insülin duyarsızlaştırıcı ve aterojenik değişikliklerle birlikte gözlenmektedir. Obezite ile ilgili düşük koruyucu adiponektinin, proinflamatuvar ve proterojenik sitokinlerin paralel artışına yol açtığı olumsuz obezite paterni metabolik sendromla güçlü bir şekilde ilişkilidir (59).

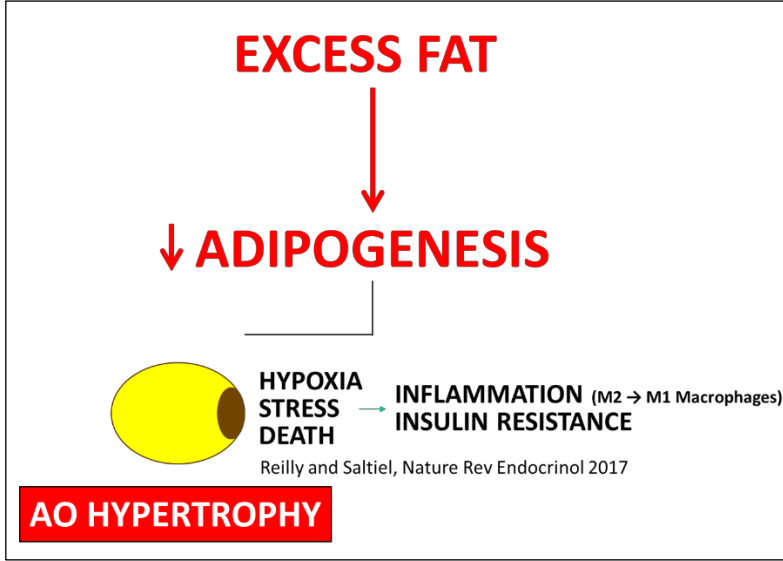
Aşırı yağ depolanmasının varlığında değişen adipokin üretiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır, ancak adipoz dokuya oksidatif stresi için önemli bir rol biçilmiştir. Bu nedenle adiposit fonksiyonunu değiştirerek olumsuz

metabolik etkisini de gösterebilir (60). Klinik çalışmalarda, hem obez hem de obez olmayan bireylerde plazma peroksidasyon belirteçleri ile düşük adiponektin arasındaki ilişkiler de bildirilmiştir (60). D vitamini ve ürik asit de dahil olmak üzere olumlu veya olumsuz metabolik profillerle ilişkili seçilmiş besinler veya nütrisyon-modüle metabolitler, adipoz doku metabolizmasının ve endokrin fonksiyonunun mekanik düzenleyicileri olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin klinik ortamda da adiponektin plazma konsantrasyonları üzerine ılımlı bir pozitif etkisi olduğunu göstermiştir (61). Adipoz doku adipokin üretiminin regülasyonu ve doku oksidatif stres ve inflamasyondaki potansiyel altta yatan değişiklikler, klinik etki için güçlü potansiyele sahip heyecan verici araştırma alanları olmaya devam etmektedir.

3.1.1.2 Adipoz Doku Genişletilebilirliği

Adipoz doku kütlesinde bir artış, obezitedeki belirleyici değişiktir. Ancak son yıllarda, adipoz dokunun pozitif enerji dengesine yanıt olarak kütlesini genişletme yeteneğinin aslında daha az negatif metabolik yanıtlarla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmıştır (62). Bu görünüşte paradoksal gözlem, daha etkili ve tam adipoz lipid depolanması ile açıklanabilir, böylece adipoz olmayan dokularda ektopek lipid birikimi önlenir, bu da gerçekte insülin etkisini ve hücre metabolizmasını derinden değiştirebilir (63, 64). Adiposit farklılaşması ve proliferasyonunun başlamasıyla adipoz doku genişlemesinin, tercihli olarak metabolik faydalarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (62). Öte yandan, yeni farklılaşmış hücrelerin rekrutman olmadan hücre hipertrofisi yoluyla genişletilmiş yağ kütlesi, adiposit hipoksisine, mekanik strese ve hasara, hücre ölümüne ve nihayetinde makrofaj aktivasyonu ile enflamasyona neden olabilir (65) (Şekil 3). Her ne kadar metodolojik engeller adiposit proliferasyonunun, sayısının ve büyüklüğünün ölçümü açısından klinik araştırmayı sınırlayabilse de, birçok çalışma bu mekanizmaların insan obezitesinde ve vücut kompozisyonu modifikasyonları sırasında metabolik tepkileri şekillendirmeye katkıda bulunabileceğinin kanıtıdır. Bu konu ile ilgili bir örnek olarak, tip 2 diyabetin tedavisinde tiazolidindionların etkinliği, en azından kısmen, adiposit farklılaşma uyarıcısı PPAR-gama'nın aktivasyonu ile birlikte artmış yağ kütlesiyle birlikte, iskelet kası ve karaciğerde azalmış lipid birikiminin aracılık ettiği görülmektedir (66). Bu nedenle, yağ kütlesinin genişleyebilmesi ve adiposit farklılaşması ve çoğalmasının düzenlenmesi, temel ve klinik araştırmalar için yakın zamanda tanımlanmış olan çok çekici hedeflerdir. Bu sürecin hormonal ve beslenme modülasyonu büyük ölçüde bilinmemektedir ve hem obezite alanında hem de potansiyel olarak obezitesi olan ve olmayan kronik hastalığı olan hastalarda yağla ilişkili beslenme ve metabolik değişiklikleri sınırlandırmak için gelecek çalışmaları hak etmektedir.

Şekil 3. Aşırı yağ mevcudiyetinin varlığında adipogenez aktive etme yeteneğindeki yetersizlik, adiposit hipertrofisi, hipoksi, metabolik ve mekanik stres ve ölüme neden olabilir.



3.1.1.3 Adipoz Doku Dağılımı ve Fonksiyonel Özellikleri

Karında viseral adipoz doku birikiminin, obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler komplikasyon açısından en yüksek riski ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (64). Aslında, karın yağ birikiminin hakim olduğu orta derecede aşırı kilolu hastalar bile, periferik, deri altı yağ dağılımına sahip olan şiddetli obez bireylerden daha yüksek kardiyometabolik risk taşıyabilir. Ortaya çıkan bu kavramları tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, farklı düzeylerde periviseral yağ depoları (perikardiyal, vasküler), ek potansiyel sistemik etkiye sahip lokal doku fonksiyonunun ve metabolizmanın düzenleyicileri olarak önerilmiştir (64). Hormonal katkılar östrojenden olumsuz bir etki ve kortizol tarafından uyarılmayı içerse de, santral adipoz doku dağılımını düzenleyen faktörler tam olarak anlaşılammıştır. Genetik, cinsiyete bağlı faktörler de olasıdır, ancak henüz yeterince tanımlanmamıştır. Karaciğere artmış lipid sunumu ve hepatik metabolik değişiklikler, abdominal obez hastalarda daha yüksek metabolik riske katkıda bulunmak için önerilmiştir. Hücre ölümünü takiben daha belirgin proinflamatuvar değişiklikler de potansiyel katkılardır, ancak bu ortaya çıkan kavramları daha ayrıntılı tanımlamak için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özet olarak obezitede yağ birikmesi sırasında değişen adipoz doku işlevleri obezite komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Adipoz doku fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması ve bunların düzenlenmesi obezitenin önlenmesi ve tedavisi için yeni ve daha etkili stratejiler sağlayacaktır. Adipoz doku fonksiyonunun beslenme durumu ve besin maddeleri ile düzenlenmesi, tam anlaşılammış bir alan olmaya devam etmektedir.

3.1.2 Non-adipoz ve Sistemik Enflamasyon ve Oksidatif Stres

Son yirmi yılda, obezite ile ilişkili insülin direncinin başlangıcında sistemik, adipoz ve non-adipoz doku düzeylerinde düşük dereceli inflamasyonun rolü ikna edici bir şekilde gösterilmiştir. Akut inflamasyon, spesifik enfeksiyöz veya travmatik hakaretlerin sınırlandırılmasına katkıda bulunan adaptif bir mekanizmayı temsil ederken, sistemik inflamatuvar yanıtların sürekli aktivasyonu olumsuz bir metabolik etkiye

sahiptir (67). Akut inflamasyon, spesifik bulaşıcı veya travmatik hakaretlerin sınırlandırılmasına katkıda bulunan adaptif bir mekanizmayı temsil etse de, sistemik enflamatuar yanıtların sürekli aktivasyonu, negatif metabolik etkiye sahiptir (67). Özellikle, TNF-alfa dahil olmak üzere pro-enflamatuar sitokinler, IRS-1'in ve insülin sinyal blokajının inaktivasyonu ile sonuçlanan IKK-NFkB yolunu aktive eder. Asetilsalisilat gibi anti-enflamatuar ilaçların, kemirgen obezite modellerinde insülin direncini önlediği bildirilmektedir (68, 69).

Aşırı reaktif oksijen türü (ROS) oluşumu ve oksidatif stres, obez hastalarda düşük dereceli inflamasyonun ana nedenleridir. Yetersiz oksijen moleküllerinden gelen ılımlı ROS üretiminin fizyolojik olarak oksidatif substrat metabolizması ile ilişkili olduğuna dikkat edilmelidir (70). Önemli olarak, antioksidan savunma sistemleri fazla ROS'u elden çıkarır ve konsantrasyonlarını zararlı olmayan seviyelerde tutar. Gerçekten de fizyolojik koşullar altında ROS, hücre ve doku homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, obez ve diyabetik bireylerde aşırı lipid ve glikoz substratlarının varlığında gözlemlenen aşırı ROS üretimi, antioksidan kapasitenin üstesinden gelebilir ve böylece doku oksidatif hasarına ve hastalığa yol açabilir (71). Önemli olarak, oksidatif stresin, deneysel obezite modellerinde insülin direncinin başlangıcında rol oynadığı bildirilmektedir (72). Proinflammatuar sitokinlerin üretiminin artırılması ve NF-kB'nin nükleer translokasyonunun aktivasyonu ile periferik dokularda pro-enflamatuar değişikliklerin çoğaltılması, ilgili potansiyel bir mekanizmadır.

Obezite ayrıca sıklıkla plazma C-reaktif protein veya proinflammatuar sitokinler gibi klinik inflamasyon belirteçlerinin yükselmesi ile de ilişkilidir(75-77). Obez bireylerde oksidatif stres belirteçlerinin de yükseldiği bildirilmiştir (60, 78) ve her iki değişiklik de obez hastalarda insülin direnci ile ilişkilidir (75-78). Obezite ile ilişkili adipoz doku değişiklikleri, Pro ve anti-inflamatuar adipokinler arasındaki dengeyi değiştirerek kronik sistemik düşük dereceli sistemik inflamasyonun başlangıcını doğrudan destekleyebilir. Diyet ve fiziksel aktivitedeki olumsuz modifikasyonlar, obez popülasyondaki inflamasyon ve oksidatif strese doğrudan katkıda bulunabilir.

3.1.2.1 Besinlerin ve Diyetin Rolü

Yüksek kalorili, yüksek yağlı diyetlerin inflamasyon ve oksidatif stresi başlattığı bildirilmektedir (72, 79, 80), ancak bu değişiklikler yoğunluk ve zamana bağlı olarak değişik dokularda farklılık gösterebilir (81). İn vitro çalışmalar, obez bireylerde yaygın olarak yükselen yağ asitlerinin (82-84) doğrudan proinflammatuar ve pro-oksidan etkilerini de göstermiştir (85, 86). Yüksek plazma yağ asitleri, insanlarda insülin direnci ile güçlü ve nedensel olarak ilişkilidir, çünkü yağ asidi infüzyonu glikoz metabolizmasına insülin direncini indükler (85-89). Önerilen doğrudan mekanizmalar, inflamasyon ve oksidatif stresin yanı sıra endoplazmik retikulum stresinin indüksiyonunu içerir(55, 83, 87- 91). Önemli olarak, lipid substratların negatif metabolik etkileri çoğunlukla in vitro çalışmalar için yaygın olarak kullanılan palmitat ile doymuş yağlara bağlanmıştır (82-84). Bazı çalışmalar, doymamış moleküllerden ilginç bir şekilde farklı etkileri önerdi (84, 92, 93) ve çoklu doymamış yağ asitlerinin potansiyel koruyucu etkileri daha fazla araştırılmalıdır. Ancak yakın tarihli bir rapor fizyolojik hiperinsülinemi varlığında akut i.v. yağ asidi artışının, mitokondriyal ROS üretimini fazla indükleyerek ve proinflammatuar IKB-NF-kB yolunu aktive ederek insülin direncine neden olduğunu gösterdi (55). Bu çalışmada infüzyon karışımındaki yüksek tekli doymamış yağ asidi içeriği zararlı metabolik etkilerin in vivo olarak doymuş yağ asitleri ile sınırlı olmayabileceğini göstermiştir (55). En önemlisi, mevcut insan çalışmaları ayrıca, çoklu ve doymamış n-3 yağ asitlerinden potansiyel koruyucu

etkileri olan(92, 93), toplam ve doymuş yağ mevcudiyetindeki akut veya kronik artışı, oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direncine (89-93) bağlamaktadır. Sistemik ve doku seviyelerinde glikozun inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki potansiyel bağımsız etkisi daha az çalışılmış olmasına rağmen, diabetes mellitus ve buna karşılık gelen deneysel modellerde gözlemlenen yaygın gözlemler, hipergliseminin pro-oksidan ve inflamatuvar etkilerini göstermektedir ki bu diyabetik komplikasyonların başlangıcında önemli bir rol oynayabilir (94).

3.1.2.2 Lipotoksisite

Plazma serbest yağ asitlerinde şişmanlıkla ilişkili artışlar (85, 86), artan diyet alımının yanı sıra adipoz dokudan aşırı yağ asidi salınmasından kaynaklanabilir (86). ROS üretimi ve inflamasyon üzerine rapor edilen etkilerinin yanı sıra, aşırı yağ substratları yağ olmayan hücrelerde ve dokularda birikebilir ve bu değişiklikler lipotoksisite olarak adlandırılan bir fenomeni gösterirken insülin etkisi üzerine doğrudan olumsuz bir etkiye sahip görünmektedir. İskelet kası ve karaciğerde hücre içi trigliseritler ile insülin direnci arasında güçlü ilişkiler tanımlanmıştır (63). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak tanımlanan karaciğer yağ birikimi, alkolik olmayan steato-hepatit (NASH), siroz ve kansere ilerleyebilir ve karaciğer trigliserit birikimi, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü oluşturabilir (95-97). İskelet kasındaki çalışmalar ayrıca, diasil-gliserol gibi yağ asitleri ve trigliseritlerin ara ürünlerinin, artmış insülin direncine yol açan kısır döngülerden sorumlu olabileceğini göstermektedir (91). Daha yeni çalışmalar, sfingolipid sentezine ve seramid fazlalığına doğru yağ asidi kanalizasyonu için önemli bir rol göstererek, doku lipid içeriği ile insülin etkisi arasındaki etkileşimleri anlamamızda yeni perspektifler açmıştır (98, 99). İkna edici kanıtlar, her ikisinde obezitede gözlenen doymuş yağ asitleri ve inflamasyon varlığında yukarıdaki metabolik yolun aşırı derecede aktive edilebileceğini göstermektedir (98). Seramidlerin, insülin sinyalizasyonunda, özellikle AKT düzeyinde, glikoz alımı ve kullanımının kilit basamaklarının inhibe edilmesiyle sonuçlanan negatif değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir (98, 99).

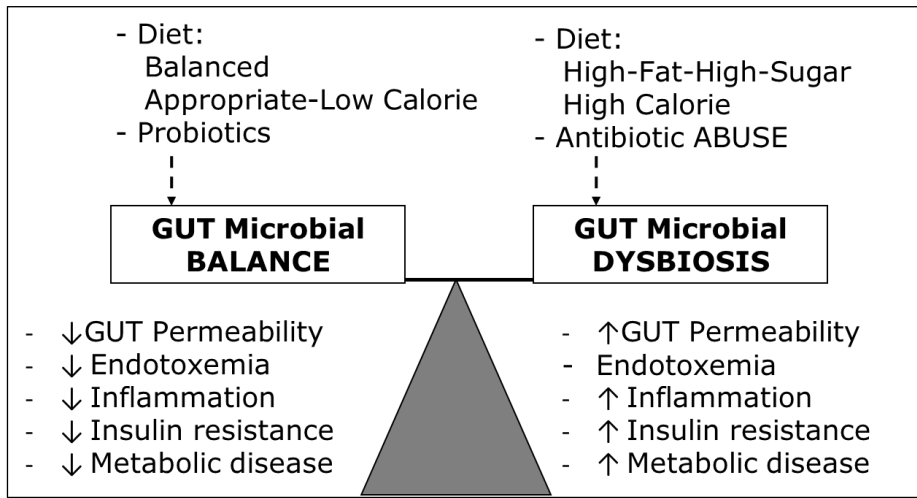
3.1.2.3 Mitokondriyal Disfonksiyon

Yukarıda obezite etiyopatogenezin 3. bölümünde belirtildiği gibi, obezite ve iskelet kası mitokondriyal disfonksiyonu ile oksidatif kapasite ve ATP üretimi arasındaki ilişki son 15 yılda ortaya çıkmıştır (56). Özellikle, işlevsiz mitokondri hem bozulmuş lipid oksidasyonuna hem de reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olabilir ve bu nedenle iskelet kasında insülin direncinin başlamasına doğrudan katkıda bulunabilirler (56). Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ayrıca kötüleşmiş insülin etkisine yol açan bozulmuş lipid kullanımı ve oksidatif stresle birlikte metabolik kısır döngülere neden olabilir veya daha da kötüleşebilir. Bu nedenle mitokondriyal kalitenin iyileştirilmesi insülin duyarlı tedaviler için önemli bir potansiyel hedef olmaya devam etmektedir. Son yıllarda, mitokondri de dahil olmak üzere hasarlı doku organellerini özel olarak kaldıran doku otofajisinin, deneysel obezite, diyabet ve insülin direnci modellerinde bozulmuş olduğu bildirilmiştir (37, 100). Bu nedenle otofajinin artırılması, metabolik hastalıkta mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmeyi ve oksidatif stresi azaltmayı amaçlayan yeni bir potansiyel hedef olabilir. Bu kavramları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.1.2.4 Bağırsak Mikrobiyotası

Çok ilginç olarak bağırsak mikrobiyotasının, insülin direncinin başlangıcında ve obezitenin başlangıcından bağımsız olarak doğrudan rol oynayan diyetle indüklenen metabolik değişikliklere doğrudan katkıda bulunduğu gösterilmiştir (38). Özellikle deneysel çalışmalardan elde edilen ciddi kanıtlar lipopolisakkarit (LPS) dahil olmak üzere proinflatuar mediatörlerin aşırı üretilmesinin ve artmış barsak geçirgenliğinin birlikteliğinin zararlı bakteri modelleriyle birlikte olduğunu göstermiştir. Bu süreç metabolik endotoksemi olarak tanımlanmıştır ve en azından deneysel modellerde insülin direnci, yağlı karaciğer ve yağ dokusu disfonksiyonu gibi metabolik dengesizliklerin başlangıcında önemli bir rol oynayabilir (38) (Şekil 4).

Şekil 4 Değişen mikrobiyota kompozisyonu ve fonksiyonu olarak tanımlanan barsak dysbiosisi, zayıf beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabilir ve obezite komplikasyonlarına katkıda bulunabilir.



Fiziksel hareketsizliğin rolü - akut egzersiz, özellikle yorucu dönemlerde yapıldığında, oksidatif stres ve inflammatuar belirteçlerin yükselmesine neden olabilir (101). Bununla birlikte, eğitilmiş koşullar altında, bu olumsuz etkiler, antioksidan ve antiinflammatuar yolların uyarılması ile telafi edilir ve net etkiler, iyi bilinen sağlam sağlık yararları ile oksidatif strese ve sistemik ve dokuya özgü inflamasyona karşı koruma ile sonuçlanır (102-106). Buna göre aerobik eğitim de geliştirilmiş insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (102-104). Son yıllarda, çok iyi çalışmalar, fiziksel hareketsizliğin, birkaç hafta boyunca gönüllü yatak istirahati geçiren sağlıklı, genç bireylerde insülin direncinin yanı sıra sürekli proinflatuar ve pro-oksidan değişikliklerle birlikte metabolik dengesizliklere neden olduğunu da göstermiştir (107, 108).

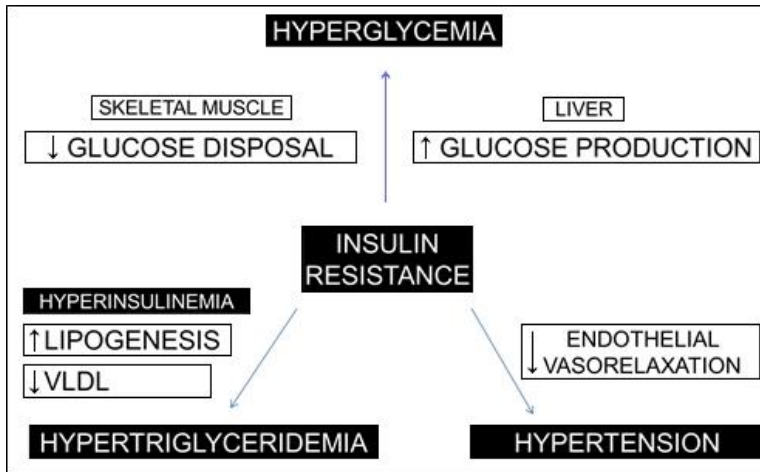
3.2 İnsülin Direnci ve Obezite Komplikasyonları

İnsülin direnci doğrudan metabolik ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (109). En önemlisi bu modül için insülin direnci, obez hastalarda metabolik komplikasyonların başlangıcı için "common soil" rolü için önemli bir adayı temsil eder. Bu epidemiyolojik çalışmalarda iyi şekilde dizayn edilmiştir ve aşağıda tartışılacaktır.

3.2.1 insülin Direnci ve Metabolik Sendrom (Şekil 5)

Metabolik sendrom için tanı kriterlerinin çoğu doğrudan insülin direncini içermez (bkz.modül 24.1) (Şekil 6), ancak genellikle değiştirilmiş glikoz metabolizmasının bir vekil belirteci olarak yüksek plazma glikozunu içerirler. Nedensel mekanizmaları

yukarıda tartışılan obezite ve insülin direnci arasındaki yakın ilişkiye rağmen, BMI da metabolik sendrom için tanı kriterleri arasında doğrudan yer almamaktadır. Öte yandan, visseral yağ içeriğini yansıtan yüksek bel çevresi, insülin direncinin, metabolik hastalığın ve kardiyovasküler riskin BMI'ın kendisinden daha iyi bir belirleyicisidir ve metabolik sendrom için tüm tanı kriterlerine dahil edilmiştir (110-113). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, visseral yağ birikimi, insülin direnci ve metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında çok yakın bir bağlantı olduğunu açıkça ortaya koymuştur (111-113). Prospektif çalışmalarda artmış visseral yağ, koroner arter hastalığı, inme ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (110-113). Kemirgen modellerinde visseral yağın cerrahi olarak çıkarılması buna bağlı olarak insülin duyarlılığını geri kazandırır ve metabolik ve kardiyovasküler risk profillerini iyileştirerek ömrünün uzamasını sağlar (114). Visseral yağın olumsuz metabolik etkisinin nedenleri, TNF- α , IL-6 ve plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (PAI-1) de dahil olmak üzere, gen ekspresyonunun biyolojik olarak farklı profillerini ve proinflatuar ve pro-trombotik sitokinlerin salgılanmasını içerir (115). Doğrudan karaciğere ulaşan ve hepatik insülin etkisini bozan serbest yağ asitlerinin yüksek salınımı da visseral yağ birikiminin ilgili bir metabolik komplikasyonudur. Buna ek olarak, aşırı visseral yağ birikiminin subkutan yağ dokusunun düşük genişletilebilirliğinden kaynaklanabileceği ve bu nedenle daha az olumlu metabolik özellikler gösterebileceği varsayılmaktadır (116). Birlikte ele alındığında, yukarıdaki gözlemler, santral obezite ve ilgili metabolik değişiklikler için metabolik sendromun patogenezinde çok önemli bir rol öne sürmektedir. Santral obezite ile ilişkili insülin direnci muhtemelen bu ilişkide anahtar bir rol oynar. Bu görüş, hipertansiyonun başlangıcında insülin direncinin potansiyel patojenetik rolü (bozulmuş nitrik oksit üretimi ve değiştirilmiş endotele bağımlı vazorelaksasyon yoluyla) (117) ve hipertrigliseridemi (gelişmiş VLDL üretimi yoluyla), yani metabolik sendromun diğer bileşenleri ile tamamen desteklenir. Bu görüşe tam uyumlu olarak, açlık plazma insülini gibi insülin direncinin vekil belirteçleri, gelecekteki metabolik sendrom insidansının belirlenmesinde iyi biyomarker olarak karşımıza çıkabilecektir (118).



Şekil 5. İnsülin direnci, metabolik sendromu tanımlayan metabolik anormalliklerin başlangıcına katkıda bulunur.

Şekil 6. Konsensüs tanımına dayanan metabolik sendrom tanı kriterleri. (Alberti KGMM ve ark. Circulation 2009; 120: 1640-5)

Ölçüm	Kategorik sınır değerler
• Artmış bel çevresi	Erkeklerde >94 cm Kadınlarda > 80 cm
• Yüksek kan basıncı	Sistolik KB > 130 ve/veya Diyastolik KB > 85 mm Hg
• Yüksek açlık glikozu	> 100 mg/dl
• Yüksek trigliseritler	> 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
• Azaltılmış HDL-c	Erkeklerde < 40 mg/dl (1.0 mmol/L) Kadınlarda < 50 mg/dl (1.3 mmol/L)

3.2.2 İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

İnsüline dirençli hastalarda, plazma glukozu artmış beta hücre salgılamasıyla normal aralıkta tutulabilir. Bu nedenle tip 2 diyabetin öncesinde değişken fakat genellikle uzun süre -genellikle 10 yıla kadar - normal plazma glikozu bulunur. İnsülin sekresyonunu süresiz olarak arttırmanın yetersizliği, daha ziyade beta-hücre fonksiyonunda bir düşüş ile daha sonra bozulmuş açlık glikozunu [IFG: 100-125 mg/dl açlık glikozu (5.5-6.9 mmol/l)] ve bozulmuş glukoz toleransını [IGT: 140-199 mg/dl Oral glikoz tolerans testini takinen 2.saat glukoz (7.8-11.1 mmol / l)] içeren diyabetik öncesi değişikliklere neden olabilir. Bu koşullar diyabetin gelişmesi için yüksek risk faktörlerini temsil eder ve toplu olarak “prediyabet” olarak tanımlanır. Tip 2 diyabet tanısı nihayet 126 mg/dl (7.0 mmol/l) üzerinde açlık plazma glikozu, 200 mg/dl (11.1 mmol/l) üzerinde 2 saatlik OGTT veya %6.5 (47.5 mmol/mol veya 8.6 mmol/l) üzerinde HbA1c gerektirir. Tip 2 diyabetin doğal öyküsü, daha fazla kilo alımı, yaşam tarzındaki değişiklikler veya insülin direncini artırabilecek hastalıklar nedeniyle insülin direncinin kötüleşmesiyle hızlanabilir. Önemli olarak, prediyabet olan insüline dirençli kişiler, metabolik olarak sağlıklı bireylere kıyasla kardiyovasküler hastalık geliştirme riski daha yüksektir (119).

3.2.3 İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalık

İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörü olduğuna şüphe yoktur ve oral glikoz tolerans testi veya HOMA indeksi gibi insülin direncinin vekil belirteçleri buna göre kardiyovasküler hastalığının iyi belirleyicileridir (120, 121). Bu modül boyunca yukarıda tartışıldığı gibi, ayrı ve bağımsız bir risk faktörü kümesi, insüline dirençli bireylerde kardiyovasküler olay riskini arttırmaya da katkıda bulunabilir. Bu ek faktörler arasında metabolik sendromda kombine olanların yanı sıra düşük dereceli sistemik inflamasyon, artmış proinflamatuvar sitokinler, protrombotik değişiklikler ve değiştirilmiş adipokin kalıpları bulunur. Hepsi olmamakla beraber, birkaç çalışma metabolik sendromda ve diğer yüksek riskli koşullarda insülin direncinin tercih ettiği gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmesinin, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi tek faktörün beklenen etkisini ötesinde sinerjistik olarak arttırdığını belirtmek önemlidir (122).

3.3 Obezitede Beslenme Komplikasyonları: Sarkopenik Obezite

Aşırı adipoziteyi azaltmak, obez bireyler için temel patojenik tedavi olmaya devam etmektedir (123, 124). Bununla birlikte, kompleks metabolik ve yaşam tarzı anormallikleri (60, 125-129) ve ayrıca kilo azaltma terapileri (130) de kas fonksiyonunu ve kitlesini koruma yeteneğini tehlikeye atabilir. Obez bireylerde iskelet kası değişiklikleri hep aynı şekilde gözlenmez ve heterojen fenotipler bu durumun hafife alınmasına katkıda bulunabilir. Gerçekten de, genel popülasyon çalışmalarında BMI ve yağsız vücut kütlesi arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (130) ve protein kalorisinin diyetle daha yüksek olarak alınmasının yanında daha yüksek postural ve ambulator kas gücünün bir sonucu olarak obezitede görülebilir. Bununla birlikte, obezitede derin iskelet kas metabolizması değişikliklerinin ortaya çıkabileceği ve daha yüksek yağ kütlesi ve kas kütlesi ve kalitesinde önemli bir bozulma ile vücut kompozisyonunun değişmesine yol açabileceği giderek daha açıktır olarak ortaya konmaktadır (131-134). Çeşitli karmaşık ve birbiriyle ilişkili mekanizmalar bu değişikliklere katkıda bulunabilir.

3.3.1 Metabolik ve Yaşam Biçimi Değişiklikleri

Sistemik ve kas oksidatif stresi, inflamasyon ve insülin direnci yanında adipoz doku disfonksiyonu gibi kümelenmiş metabolik düzensizlikler güçlü bir kas katabolizma potansiyene sahiptir (135); bunlar aynı zamanda kas protein sentezinin besin maddelerine tepkisinin körelmesi anlamına gelen iskelet kası içerisinde tipik bir “anabolik direnç” durumunu da oluşturabilir (131-134). Ektopik kas yağ birikimi ve yetersiz adipoz doku genişlemesinin bir sonucu olarak lipotoksisite (136) doğrudan oksidatif ve inflamatuvar aktivitelere sahiptir (55); Son kanıtlar, ektopik lipid birikiminin de kas protein dönüşümünü doğrudan tehlikeye atabileceğini göstermektedir (137). Mitokondriyal değişiklikler obez iskelet kasında nispeten geç evrelere kadar gözlenmez (125, 129), ancak görülmeye başladıkları zaman oksidatif stresi ve insülin direncine ve katabolizme yol açan ilgili metabolik kaskadları şiddetlendirebilir (125, 129). ATP üretimindeki potansiyel azalma doğrudan düşük kas kuvveti ve dayanıklılık kapasitesine neden olabilir. Adipozit diferansiyasyonuna maruz kalabilen fonksiyonel olarak değişen kas kök hücreleri komplike olmuş obezite ve kas yağ birikimi bağlamında artan bir şekilde tarif edilmiştir (138-140). Son olarak, fiziksel aktivitenin progresif azalması kas protein döngüsü ve kas oksidatif ve performans kapasitesi üzerine direkt negatif etkiler (141,142) ile obezitenin giderek artması ve iskelet ve eklem komplikasyonlarına bağlı olarak (129) hastalığın progresyonu sonucu gözlenmektedir.

3.3.2 Komorbiditeler ve Tedavisi

Metabolik sendrom veya belirgin tip 2 diyabet ve hiperglisemi gibi komplikasyonlar artmış oksidatif stres, pro-inflamatuvar değişiklikler ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (125, 143). Bu ilişkili olan durumlar ise aynı zamanda yaygın olarak katabolik anormalliklere ve bağımsız olarak ileri kas değişikliklerine yol açabilir. Obezite, kronik organ yetmezliği sendromları ve kronik hastalıkların ya da onların akut komplikasyonlarının (kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu ve kanser dahil) riskini doğrudan artırabilir veya bunlarla ilişkili olabilir (50, 144, 145); Yukarıdaki olayların ve koşulların tümü, kendiliğinden fiziksel aktiviteye zarar verirken, inflamasyon ve oksidatif strese (146-151) neden olabilir ve böylece sinerjik olarak kas kaybını ve fonksiyon bozukluğunu arttırabilir (152). Bariatrik prosedürler günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır ancak hiç olmazsa negatif enerji dengesi ile karakterize

başlangıçtaki hızlı kilo kaybı aşamasında iskelet kas katabolizmasına yol açmaktadır (153); Düşük veya çok düşük kalorili diyetlerde, daha az belirgin derecede olmasına rağmen, benzer niteliksel değişikliklerle ilişkilidir (130, 154).

Bu nedenle, çok faktörlü kümelenmiş değişiklikler ağı, obezitede iskelet kası dengesizliklerini ortaya çıkarabilir. Bu değişiklikler kaçınılmaz olmamakla birlikte, daha uzun süreli obezite veya komplikasyonları olan hastalarda ve komorbiditeleri olanlarda ve yaşlanmaya bağlı olarak kas değişiklikleri de yaşayabilen yaşlı bireylerde giderek daha muhtemel hale gelirler (155, 156). Çoğu mekanizma doğrudan kas anabolizmasını azaltır, böylece daha önce tarif edildiği gibi kas kütlesini azaltır (131-134). Buna ek olarak, çeşitli değişiklikler kas birimi başına güç ve dayanıklılık kapasitesi açısından kas kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu değişiklikler şunları içerebilir: birim doku başına düşük kontraktıl protein içeriği ile kas yoğunluğunu ve kalitesini azaltan kas yağ birikimi (137, 157, 158); ATP üretiminin ve maksimum oksijen tüketiminin bozulmasına neden olabilecek mitokondriyal disfonksiyon, hem azalmış mukavemete hem de azalmış dayanıklılığa yol açar (125); kas kütlesi, mitokondriyal biyogenez ve fonksiyon ve doku lipid oksidasyonunu azaltan fiziksel hareketsizlik, aynı zamanda mukavemet ve dayanıklılığın azalmasına ve doku ve sistemik inflamasyonun ve oksidatif stresin potansiyel olarak arttırılmasına neden olur (141, 142, 159).

3.3.3 İskelet Kası Değişimleri ve Hasta Sonucu

Düşük iskelet kası fonksiyonu ve kitlesinin ciddi negatif klinik etkisi, birçok hastalık koşulunda ve yaşlanmada kesin olarak ortaya çıkmaktadır (156, 160-162). Obez fenotip içindeki kas değişikliklerini fark etmede ve tanımlamada güçlük çekilmesine rağmen, obezitede de benzer bir olumsuz etkiler görülmektedir (163-165). Mevcut çalışmalar gerçekte, vücut kompozisyonu analizi, kas kuvveti veya kardiorespiratuar fitness ve fiziksel kapasite gibi heterojen tanımlar ve metodolojiler yoluyla kas değişimlerini tanımlamaktadır (166-169). Bu sınırlama göz önünde bulundurulduğunda, düşük kas kütlesi veya fonksiyonel parametreleri olan obez bireyler zayıflık ve sakatlık geliştirme riski daha yüksektir ve bu nedenle düşük yaşam kalitesine sahiptir (170, 171). Düşük kas fonksiyonuna ve kütleye sahip obez bireylerde kırılabilirlik ve sakatlık riskinin, benzer kas değişikliklerine sahip obez olmayan meslektaşlarında gözlenenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (170). Gerçekten de düşük veya azalan kas kütlesi, kronik hastalığı olan obez hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili negatif prognostik bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (172, 173).

3.3.4 Sarkopenik Obezite Tanı Kriterleri: Çözümlememiş Sorun

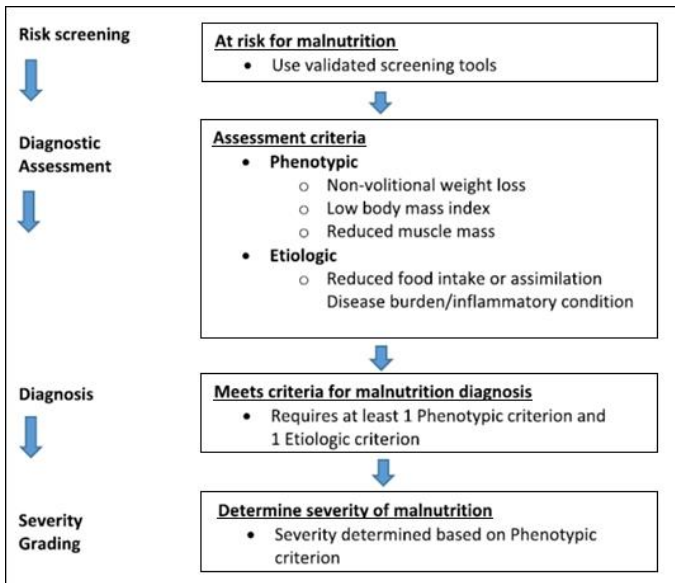
Düşük kas fonksiyon ve kitlesi bulunan obez hastalar için için tanısal kriterler şu anda, tanı araçlarında yaygın fikir birliği eksikliği ve farklı çalışmalarda farklı sonuç ölçütlerinin karşılaştırılmasına bağlı zorluklardan muzdariptir (166, 174-176). Mevcut sonuçların ölçülen bilgileri normalleştirmeye çalışan endekslere dönüştürülmesi uygun olabilir, ancak aynı zamanda değişkenliğin artmasına da neden olabilir. Sarkopenik obeziteyi tanımlamak için farklı kriterlerin uygulanması bu nedenle şu anda önemli ölçüde ve maalesef klinik olarak kabul edilemez değişken prevalans seviyelerine yol açabilir. Mutabakat eksikliğinin giderilmesi büyük olasılıkla, ideal olarak homojen metodoloji ve tasarım bağlamında edinilmesi gereken daha fazla değerlendirme veya veri tabanı oluşturma gerektirecektir. Sarkopenik obezite kavramına hem kas hem de yağ kitlesi ölçümlerini ve bunların vücut dağılımlarını ve bunların ilişkilerini entegre etmek için sistematik çabalar eksiktir (177, 178).

3.3.5 Sarkopenik Obezitenin Önlenmesi ve Tedavisi

Yukarıda tarif edilen koşullar altında, obez bireylerde düşük kas fonksiyonu ve kütleinin önlenmesi ve tedavisi hem zor hem de günümüzde yetersiz uygulanmaktadır. Multimodal terapötik stratejiler fiziksel aktivite ve beslenmeyi içermelidir (179-182) bu da tıbbi beslenme ihtiyacı olan hastalarda yeterli yüksek kaliteli protein alımı (183, 184) veya protein-amino asit uygulaması ile sağlamalıdır (183-185). Bilgi boşluklarına ve sınırlamalarına rağmen, boyutu gittikçe artan kanıtların, protein ve amino asit alımı ile yağsız vücut kitlesinin korunmasını sağlayan iskelet kası anabolizması arasında güçlü bir ilişkiyi desteklediği belirtilmelidir (183, 184). Bu nedenle, sağlıklı geriatric olmayan popülasyonlarda günde 1 g/kg (ideal vücut ağırlığı) protein alımının rutin olarak önerilmesi ve sağlanması, yüksek riskli hasta grupları için kontrendikasyon yokluğunda daha yüksek miktarlarda makul ve güvenlidir. Egzersiz eğitimi veya fizik tedavi kas fonksiyonu ve kütleinin iyileştirilmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ve obez hastalarda rutin olarak komorbidite ve özürülük seviyesine göre uygun ve güvenli egzersiz seviyeleri önerilmelidir (180-182).

Tanısal açıdan, obez hastalarda özellikle ileri yaşta (> 65) veya eş zamanlı metabolik komplikasyonlar, kronik hastalıklar veya akut komplikasyonlar ortaya çıktığında iskelet kası kaybı ve disfonksiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle malabsorbtif olup bariyatrik cerrahi geçirenler ile, ileri yaş ve komorbiditeleri varlığında hipokalorik diyet tedavisi alan hastalarda iskelet kası fonksiyonunu ve kitlesini izlemek, kaybını önlemek veya en aza indirmek için çaba gösterilmelidir. Ayrıca, yoğun bakımda olduğu gibi kritik hastalıktan veya uzun süre immobilizasyondan sonra iyileşen hastaların (151) yanı sıra spesifik endokrin bozukluklardan (diyabet, hipogonadizm, Cushing sendromu veya uzun süreli glukokortikoid tedavisi) muzdarip hastaları da bu durum ilgilendirebilir. En önemlisi, yakın zamanda onaylanan malnütrisyon tanısı için küresel kriterler, düşük kas kitlesi (veya istemsiz kilo kaybı) mevcut olması koşuluyla obez bireylerde malnütrisyonun saptanmasına izin verir (186). Malnütrisyonun tanımı üzerine konsensüs sağlanan bu son ilerleme, sarkopenik obeziteye sahip bireylerin tanımlanması ve tedavi edilmesi olasılığını büyük olasılıkla artıracaktır (Şek. 7).

Şekil 7. Global Leadership Initiative, malnütrisyonun diagnostik kriterleri üzerine obez bireylerde malnütrisyonun tespitine izin vermektedir.



4. Kaynaklar

1. Delegates A.M.A.H.o.: Resolution: 420. A-13.
2. Fabricatore A.N., Wadden T.A.: Psychological aspects of obesity. *Clinics in dermatology*, 22, 332-337, 2004.
3. Bak-Sosnowska M., Pawlak A., Skrzypulec-Plinta V.: Do Psychological Factors Help to Reduce Body Mass in Obesity or is it Vice Versa? Selected Psychological Aspects and Effectiveness of the Weight-Loss Program in the Obese Patients. *Health psychology research*, 1, e10, 2013.
4. Konttinen H., Peltonen M., Sjostrom L., Carlsson L., Karlsson J.: Psychological aspects of eating behavior as predictors of 10-y weight changes after surgical and conventional treatment of severe obesity: results from the Swedish Obese Subjects intervention study. *The American journal of clinical nutrition*, 101, 16-24, 2015.
5. Farr O.M., Li C.S., Mantzoros C.S.: Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism: clinical and experimental*, 65, 699-713, 2016.
6. Zhang L., Hernandez-Sanchez D., Herzog H.: Regulation of Feeding-Related Behaviors by Arcuate Neuropeptide Y Neurons. *Endocrinology*, 160, 1411-1420, 2019.
7. Joly-Amado A., Cansell C., Denis R.G., Delbes A.S., Castel J., Martinez S., Luquet S.: The hypothalamic arcuate nucleus and the control of peripheral substrates. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 28, 725-737, 2014.
8. Naslund E., Hellstrom P.M.: Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiology & behavior*, 92, 256-262, 2007.
9. Muller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L., Andrews Z.B., Anker S.D., Argente J., Batterham R.L., Benoit S.C., Bowers C.Y., Broglio F., Casanueva F.F., D'Alessio D., Depoortere I., Geliebter A., Ghigo E., Cole P.A., Cowley M., Cummings D.E., Dagher A., Diano S., Dickson S.L., Dieguez C., Granata R., Grill H.J., Grove K., Habegger K.M., Heppner K., Heiman M.L., Holsen L., Holst B., Inui A., Jansson J.O., Kirchner H., Korbonits M., Laferrere B., LeRoux C.W., Lopez M., Morin S., Nakazato M., Nass R., Perez-Tilve D., Pfluger P.T., Schwartz T.W., Seeley R.J., Sleeman M., Sun Y., Sussel L., Tong J., Thorer M.O., van der Lely A.J., van der Ploeg L.H., Zigman J.M., Kojima M., Kangawa K., Smith R.G., Horvath T., Tschop M.H.: Ghrelin. *Molecular metabolism*, 4, 437-460, 2015.
10. Pan W.W., Myers M.G., Jr.: Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nature reviews. Neuroscience*, 19, 95-105, 2018.
11. Romon M., Lebel P., Velly C., Marecaux N., Fruchart J.C., Dallongeville J.: Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *The American journal of physiology*, 277, E855-861, 1999.
12. Shipp S.L., Cline M.A., Gilbert E.R.: Recent advances in the understanding of how neuropeptide Y and alpha-melanocyte stimulating hormone function in adipose physiology. *Adipocyte*, 5, 333-350, 2016.
13. Hardie D.G., Ross F.A., Hawley S.A.: AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 13, 251-262, 2012.
14. Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Cani P.D.: Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microbial cell factories*, 10 Suppl 1, S10, 2011.
15. Wren A.M., Bloom S.R.: Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*, 132, 2116-2130, 2007.
16. Schwartz G.J.: Roles for gut vagal sensory signals in determining energy availability and energy expenditure. *Brain research*, 1693, 151-153, 2018.
17. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nye M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L., et al.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*, 334, 292-295, 1996.
18. Paracchini V., Pedotti P., Taioli E.: Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *American journal of epidemiology*, 162, 101-114, 2005.
19. Cui H., Lopez M., Rahmouni K.: The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 13, 338-351, 2017.
20. Jung U.J., Choi M.S.: Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15, 6184-6223, 2014.
21. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K.: Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews. Immunology*, 11, 85-97, 2011.
22. Barazzoni R., Gortan Cappellari G., Semolic A., Ius M., Mamolo L., Dore F., Giacca M., Zanetti M., Vinci P., Guarnieri G.: Plasma total and unacylated ghrelin predict 5- year changes in insulin resistance. *Clinical nutrition*, 35, 1168-1173, 2016.
23. Barazzoni R., Zanetti M., Ferreira C., Vinci P., Pirulli A., Mucci M., Dore F., Fonda M., Ciochi B., Cattin L., Guarnieri G.: Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92, 3935-3940, 2007.
24. Gortan Cappellari G., Barazzoni R.: Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eating and weight disorders : EWD*, 2018.
25. Galgani J., Ravussin E.: Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *International journal of obesity*, 32 Suppl 7, S109-119, 2008.

26. Villablanca P.A., Alegria J.R., Mookadam F., Holmes D.R., Jr., Wright R.S., Levine J.A.: Nonexercise activity thermogenesis in obesity management. *Mayo Clinic proceedings*, 90, 509-519, 2015.
27. Lanningham-Foster L., Nysse L.J., Levine J.A.: Labor saved, calories lost: the energetic impact of domestic labor-saving devices. *Obesity research*, 11, 1178-1181, 2003.
28. Swift D.L., McGee J.E., Earnest C.P., Carlisle E., Nygard M., Johannsen N.M.: The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*, 61, 206-213, 2018.
29. Holloway G.P., Bonen A., Spriet L.L.: Regulation of skeletal muscle mitochondrial fatty acid metabolism in lean and obese individuals. *The American journal of clinical nutrition*, 89, 455S-462S, 2009.
30. de Mello A.H., Costa A.B., Engel J.D.G., Rezin G.T.: Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life sciences*, 192, 26-32, 2018.
31. Woo C.Y., Jang J.E., Lee S.E., Koh E.H., Lee K.U.: Mitochondrial Dysfunction in Adipocytes as a Primary Cause of Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes & metabolism journal*, 2019.
32. Concha F., Prado G., Quezada J., Ramirez A., Bravo N., Flores C., Herrera J.J., Lopez N., Uribe D., Duarte-Silva L., Lopez-Legarrea P., Garcia-Diaz D.F.: Nutritional and non-nutritional agents that stimulate white adipose tissue browning. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 20, 161-171, 2019.
33. Loh R.K.C., Kingwell B.A., Carey A.L.: Human brown adipose tissue as a target for obesity management; beyond cold-induced thermogenesis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18, 1227- 1242, 2017.
34. Trayhurn P.: Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy balance and obesity. *Biochimie*, 134, 62-70, 2017.
35. Saito M., Okamoto-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio- Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M.: High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 58, 1526-1531, 2009.
36. Ricquier D., Bouillaud F.: Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *The Journal of physiology*, 529 Pt 1, 3-10, 2000.
37. Gortan Cappellari G., Zanetti M., Semolic A., Vinci P., Ruozzi G., Falcione A., Filigheddu N., Guarnieri G., Graziani A., Giacca M., Barazzoni R.: Unacylated Ghrelin Reduces Skeletal Muscle Reactive Oxygen Species Generation and Inflammation and Prevents High-Fat Diet-Induced Hyperglycemia and Whole-Body Insulin Resistance in Rodents. *Diabetes*, 65, 874-886, 2016.
38. Geurts L., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Knauf C., Cani P.D.: Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Beneficial microbes*, 5, 3-17, 2014.
39. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 15718-15723, 2004.
40. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C.: Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in microbiology*, 9, 890, 2018.
41. Morrison D.J., Preston T.: Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes*, 7, 189-200, 2016.
42. Gupta A., Khanna S.: Fecal Microbiota Transplantation. *Jama*, 318, 102, 2017.
43. Pigeyre M., Yazdi F.T., Kaur Y., Meyre D.: Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science*, 130, 943-986, 2016.
44. Cvijanovic N., Feinle-Bisset C., Young R.L., Little T.J.: Oral and intestinal sweet and fat tasting: impact of receptor polymorphisms and dietary modulation for metabolic disease. *Nutrition reviews*, 73, 318-334, 2015.
45. Wankhade U.D., Thakali K.M., Shankar K.: Persistent influence of maternal obesity on offspring health: Mechanisms from animal models and clinical studies. *Molecular and cellular endocrinology*, 435, 7-19, 2016.
46. Savona-Ventura C., Savona-Ventura S.: The inheritance of obesity. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 29, 300-308, 2015.
47. Engin A.B.: MicroRNA and Adipogenesis. *Advances in experimental medicine and biology*, 960, 489-509, 2017.
48. Zaiou M., El Amri H., Bakillah A.: The clinical potential of adipogenesis and obesity- related microRNAs. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 28, 91-111, 2018.
49. McGregor R.A., Choi M.S.: microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Current molecular medicine*, 11, 304-316, 2011.
50. Bischoff S.C., Boirie Y., Cederholm T., Chourdakis M., Cuerda C., Delzenne N.M., Deutz N.E., Fouque D., Genton L., Gil C., Koletzko B., Leon-Sanz M., Shamir R., Singer J., Singer P., Stroebele-Benschop N., Thorell A., Weimann A., Barazzoni R.: Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clinical nutrition*, 36, 917-938, 2017.
51. Draznin B., Rizza R.: *Clinical research in diabetes and obesity*. Totowa, N.J., Humana Press, 1997.
52. Wilcox G.: Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26, 19- 39, 2005.
53. Popkin B.M., Adair L.S., Ng S.W.: Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*, 70, 3-21, 2012.
54. Williams K.J., Wu X.: Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*, 247, 225-282, 2016.

55. Barazzoni R., Zanetti M., Gortan Cappellari G., Semolic A., Boschelle M., Codarin E., Pirulli A., Cattin L., Guarnieri G.: Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor-kappaB inhibitor (I κ B)- nuclear factor-kappaB (NF κ B) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction. *Diabetologia*, 55, 773-782, 2012.
56. Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I.: Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, 55 Suppl 2, S9-S15, 2006.
57. Gortan Cappellari G., Semolic A., Ruozi G., Vinci P., Guarnieri G., Bortolotti F., Barbetta D., Zanetti M., Giacca M., Barazzoni R.: Unacylated ghrelin normalizes skeletal muscle oxidative stress and prevents muscle catabolism by enhancing tissue mitophagy in experimental chronic kidney disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2017.
58. Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89, 2548-2556, 2004.
59. Bluher M., Mantzoros C.S.: From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism: clinical and experimental*, 64, 131-145, 2015.
60. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I.: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114, 1752-1761, 2004.
61. Wu J.H., Cahill L.E., Mozaffarian D.: Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98, 2451-2459, 2013.
62. Gustafson B., Hedjazifar S., Gogg S., Hammarstedt A., Smith U.: Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 26, 193- 200, 2015.
63. Shulman G.I.: Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *The New England journal of medicine*, 371, 1131-1141, 2014.
64. Hocking S., Samocha-Bonet D., Milner K.L., Greenfield J.R., Chisholm D.J.: Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocrine reviews*, 34, 463-500, 2013.
65. Giordano A., Smorlesi A., Frontini A., Barbatelli G., Cinti S.: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European journal of endocrinology*, 170, R159-171, 2014.
66. Kintscher U., Law R.E.: PPAR γ -mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 288, E287-291, 2005.
67. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.: Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116, 1793-1801, 2006.
68. Birnbaum M.J.: Turning down insulin signaling. *The Journal of clinical investigation*, 108, 655-659, 2001.
69. Kim J.K., Kim Y.J., Fillmore J.J., Chen Y., Moore I., Lee J., Yuan M., Li Z.W., Karin M., Perret P., Shoelson S.E., Shulman G.I.: Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *The Journal of clinical investigation*, 108, 437-446, 2001.
70. Goldstein B.J., Mahadev K., Wu X.: Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes*, 54, 311-321, 2005.
71. Rani V., Deep G., Singh R.K., Palle K., Yadav U.C.: Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life sciences*, 148, 183-193, 2016.
72. Anderson E.J., Lustig M.E., Boyle K.E., Woodlief T.L., Kane D.A., Lin C.T., Price J.W., 3rd, Kang L., Rabinovitch P.S., Szeto H.H., Houmard J.A., Cortright R.N., Wasserman D.H., Neuffer P.D.: Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *The Journal of clinical investigation*, 119, 573-581, 2009.
73. Supinski G.S., Callahan L.A.: Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *Journal of applied physiology*, 102, 2056-2063, 2007.
74. Wei Y., Sowers J.R., Clark S.E., Li W., Ferrario C.M., Stump C.S.: Angiotensin II- induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 294, E345-351, 2008.
75. Chen J., Wildman R.P., Hamm L.L., Muntner P., Reynolds K., Whelton P.K., He J.: Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*, 27, 2960-2965, 2004.
76. Doumatey A.P., Lashley K.S., Huang H., Zhou J., Chen G., Amoah A., Agyenim- Boateng K., Oli J., Fasanmade O., Adebamowo C.A., Adeyemo A.A., Rotimi C.N.: Relationships among obesity, inflammation, and insulin resistance in African Americans and West Africans. *Obesity*, 18, 598-603, 2010.
77. Romano M., Guagnano M.T., Pacini G., Vigneri S., Falco A., Marinopicolli M., Manigrasso M.R., Basili S., Davi G.: Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88, 5321-5326, 2003.
78. Urakawa H., Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E.C., Murashima S., Morioka K., Maruyama N., Kitagawa N., Tanaka T., Hori Y., Nakatani K., Yano Y., Adachi Y.: Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88, 4673-4676, 2003.
79. Bonnard C., Durand A., Peyrol S., Chanseaux E., Chauvin M.A., Morio B., Vidal H., Rieusset J.: Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *The Journal of clinical investigation*, 118, 789-800, 2008.

80. Valerio A., Cardile A., Cozzi V., Bracale R., Tedesco L., Pisconti A., Palomba L., Cantoni O., Clementi E., Moncada S., Carruba M.O., Nisoli E.: TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *The Journal of clinical investigation*, 116, 2791-2798, 2006.
81. Kleemann R., van Erk M., Verschuren L., van den Hoek A.M., Koek M., Wielinga P.Y., Jie A., Pellis L., Bobeldijk-Pastorova I., Kelder T., Toet K., Wopereis S., Cnubben N., Evelo C., van Ommen B., Kooistra T.: Time-resolved and tissue-specific systems analysis of the pathogenesis of insulin resistance. *PLoS one*, 5, e8817, 2010.
82. Rachek L.I., Musiyenko S.I., LeDoux S.P., Wilson G.L.: Palmitate induced mitochondrial deoxyribonucleic acid damage and apoptosis in I6 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 148, 293-299, 2007.
83. Guo W., Wong S., Xie W., Lei T., Luo Z.: Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 293, E576-586, 2007.
84. Yuzefovych L., Wilson G., Rachek L.: Different effects of oleate vs. palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 299, E1096-1105, 2010.
85. Boden G.: Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 18, 139-143, 2011.
86. Mittendorfer B.: Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14, 535- 541, 2011.
87. Boden G., Chen X.: Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 96, 1261-1268, 1995.
88. Boden G., Jadali F., White J., Liang Y., Mozzoli M., Chen X., Coleman E., Smith C.: Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *The Journal of clinical investigation*, 88, 960-966, 1991.
89. Paolisso G., Gambardella A., Tagliamonte M.R., Saccomanno F., Salvatore T., Gualdiro P., D'Onofrio M.V., Howard B.V.: Does free fatty acid infusion impair insulin action also through an increase in oxidative stress? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81, 4244-4248, 1996.
90. Richardson D.K., Kashyap S., Bajaj M., Cusi K., Mandarino S.J., Finlayson J., DeFronzo R.A., Jenkinson C.P., Mandarino L.J.: Lipid infusion decreases the expression of nuclear encoded mitochondrial genes and increases the expression of extracellular matrix genes in human skeletal muscle. *The Journal of biological chemistry*, 280, 10290-10297, 2005.
91. Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I.: Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*, 375, 2267-2277, 2010.
92. Jans A., Konings E., Goossens G.H., Bouwman F.G., Moors C.C., Boekschoten M.V., Afman L.A., Muller M., Mariman E.C., Blaak E.E.: PUFAs acutely affect triacylglycerol- derived skeletal muscle fatty acid uptake and increase postprandial insulin sensitivity. *The American journal of clinical nutrition*, 95, 825-836, 2012.
93. Storlien L.H., Baur L.A., Kriketos A.D., Pan D.A., Cooney G.J., Jenkins A.B., Calvert G.D., Campbell L.V.: Dietary fats and insulin action. *Diabetologia*, 39, 621-631, 1996.
94. Bravard A., Bonnard C., Durand A., Chauvin M.A., Favier R., Vidal H., Rieusset J.: Inhibition of xanthine oxidase reduces hyperglycemia-induced oxidative stress and improves mitochondrial alterations in skeletal muscle of diabetic mice. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 300, E581-591, 2011.
95. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N., Doulas M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P.: Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World journal of gastroenterology*, 21, 6820-6834, 2015.
96. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G.: Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*, 65, 1136-1150, 2016.
97. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., Melchionda N., Rizzetto M.: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37, 917-923, 2003.
98. Bikman B.T., Summers S.A.: Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 121, 4222-4230, 2011.
99. Ritter O., Jelenik T., Roden M.: Lipid-mediated muscle insulin resistance: different fat, different pathways? *Journal of molecular medicine*, 93, 831-843, 2015.
100. Sarparanta J., Garcia-Macia M., Singh R.: Autophagy and mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Current diabetes reviews*, 2016.
101. Neubauer O., Reichhold S., Nersesyan A., Konig D., Wagner K.H.: Exercise-induced DNA damage: is there a relationship with inflammatory responses? *Exercise immunology review*, 14, 51-72, 2008.
102. Lanza I.R., Short D.K., Short K.R., Raghavakaimal S., Basu R., Joyner M.J., McConnell J.P., Nair K.S.: Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*, 57, 2933-2942, 2008.
103. Petersen A.M., Pedersen B.K.: The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*, 98, 1154-1162, 2005.
104. Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L., Proctor D.N., Rizza R.A., Coenen-Schimke J.M., Nair K.S.: Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*, 52, 1888-1896, 2003.
105. Greiwe J.S., Cheng B., Rubin D.C., Yarasheski K.E., Semenkovich C.F.: Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 15, 475-482, 2001.

106. Vichaiwong K., Henriksen E.J., Toskulkao C., Prasannarong M., Bupha-Intr T., Saengsirisuwan V.: Attenuation of oxidant-induced muscle insulin resistance and p38 MAPK by exercise training. *Free radical biology & medicine*, 47, 593-599, 2009.
107. Bosutti A., Malaponte G., Zanetti M., Castellino P., Heer M., Guarneri G., Biolo G.: Calorie restriction modulates inactivity-induced changes in the inflammatory markers C-reactive protein and pentraxin-3. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93, 3226-3229, 2008.
108. Mazzucco S., Agostini F., Biolo G.: Inactivity-mediated insulin resistance is associated with upregulated pro-inflammatory fatty acids in human cell membranes. *Clinical nutrition*, 29, 386-390, 2010.
109. Reaven G.M.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607, 1988.
110. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C., Jr.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640-1645, 2009.
111. Czernichow S., Kengne A.P., Stamatakis E., Hamer M., Batty G.D.: Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12, 680-687, 2011.
112. Valdez R., Seidell J.C., Ahn Y.I., Weiss K.M.: A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17, 77-82, 1993.
113. Zhang C., Rexrode K.M., van Dam R.M., Li T.Y., Hu F.B.: Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*, 117, 1658-1667, 2008.
114. Muzumdar R., Allison D.B., Huffman D.M., Ma X., Atzmon G., Einstein F.H., Fishman S., Poduval A.D., McVei T., Keith S.W., Barzilai N.: Visceral adipose tissue modulates mammalian longevity. *Aging cell*, 7, 438-440, 2008.
115. Atzmon G., Yang X.M., Muzumdar R., Ma X.H., Gabriely I., Barzilai N.: Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 34, 622-628, 2002.
116. Smith U.: Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *The Journal of clinical investigation*, 125, 1790-1792, 2015.
117. Breen D.M., Giacca A.: Effects of insulin on the vasculature. *Current vascular pharmacology*, 9, 321-332, 2011.
118. Sung K.C., Seo M.H., Rhee E.J., Wilson A.M.: Elevated fasting insulin predicts the future incidence of metabolic syndrome: a 5-year follow-up study. *Cardiovascular diabetology*, 10, 108, 2011.
119. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346, 393-403, 2002.
120. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M.: Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS one*, 7, e52036, 2012.
121. Piatti P., Di Mario C., Monti L.D., Fragasso G., Sgura F., Caumo A., Setola E., Lucotti P., Galluccio E., Ronchi C., Origgi A., Zavaroni I., Margonato A., Colombo A.: Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*, 108, 2074-2081, 2003.
122. McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J., Golden S.H., Schmidt M.I., East H.E., Ballantyne C.M., Heiss G.: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes care*, 28, 385-390, 2005.
123. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzzie A.G., Donato K.A., Hu F.B., Hubbard V.S., Jakicic J.M., Kushner R.F., Loria C.M., Millen B.E., Nonas C.A., Pi-Sunyer F.X., Stevens J., Stevens V.J., Wadden T.A., Wolfe B.M., Yanovski S.Z., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G., Obesity S.: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 2985-3023, 2014.
124. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H.: European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts*, 8, 402-424, 2015.
125. Dahlmans D., Houzelle A., Schrauwen P., Hoeks J.: Mitochondrial dynamics, quality control and miRNA regulation in skeletal muscle: implications for obesity and related metabolic disease. *Clinical science*, 130, 843-852, 2016.
126. Montgomery M.K., Turner N.: Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine connections*, 4, R1-R15, 2015.
127. Samuel V.T., Shulman G.I.: The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of clinical investigation*, 126, 12-22, 2016.
128. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M.: Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 118, 2992-3002, 2008.

129. Strasser B.: Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281, 141-159, 2013.
130. Cava E., Yeat N.C., Mittendorfer B.: Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Advances in nutrition*, 8, 511-519, 2017.
131. Guillet C., Delcourt I., Rance M., Giraudet C., Walrand S., Bedu M., Duche P., Boirie Y.: Changes in basal and insulin and amino acid response of whole body and skeletal muscle proteins in obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94, 3044-3050, 2009.
132. Murton A.J., Marimuthu K., Mallinson J.E., Selby A.L., Smith K., Rennie M.J., Greenhaff P.L.: Obesity Appears to Be Associated With Altered Muscle Protein Synthetic and Breakdown Responses to Increased Nutrient Delivery in Older Men, but Not Reduced Muscle Mass or Contractile Function. *Diabetes*, 64, 3160-3171, 2015.
133. Beals J.W., Sukiennik R.A., Nallabelli J., Emmons R.S., van Vliet S., Young J.R., Ulanov A.V., Li Z., Paluska S.A., De Lisio M., Burd N.A.: Anabolic sensitivity of postprandial muscle protein synthesis to the ingestion of a protein-dense food is reduced in overweight and obese young adults. *The American journal of clinical nutrition*, 104, 1014-1022, 2016.
134. Smeuninx B., McKendry J., Wilson D., Martin U., Breen L.: Age-Related Anabolic Resistance of Myofibrillar Protein Synthesis Is Exacerbated in Obese Inactive Individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102, 3535-3545, 2017.
135. Powers S.K., Morton A.B., Ahn B., Smuder A.J.: Redox control of skeletal muscle atrophy. *Free radical biology & medicine*, 98, 208-217, 2016.
136. Cuthbertson D.J., Steele T., Wilding J.P., Halford J.C., Harrold J.A., Hamer M., Karpe F.: What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *International journal of obesity*, 41, 853-865, 2017.
137. Tardif N., Salles J., Guillet C., Tordjman J., Reggio S., Landrier J.F., Giraudet C., Patrac V., Bertrand-Michel J., Migne C., Collin M.L., Chardigny J.M., Boirie Y., Walrand S.: Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2alpha activation. *Aging cell*, 13, 1001-1011, 2014.
138. Vettor R., Milan G., Franzin C., Sanna M., De Coppi P., Rizzuto R., Federspil G.: The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 297, E987-998, 2009.
139. Thornell L.E.: Sarcopenic obesity: satellite cells in the aging muscle. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14, 22-27, 2011.
140. Scarda A., Franzin C., Milan G., Sanna M., Dal Pra C., Pagano C., Boldrin L., Piccoli M., Trevelin E., Granzotto M., Gamba P., Federspil G., De Coppi P., Vettor R.: Increased adipogenic conversion of muscle satellite cells in obese Zucker rats. *International journal of obesity*, 34, 1319-1327, 2010.
141. Biolo G., Agostini F., Simunic B., Sturma M., Torelli L., Preiser J.C., Deby-Dupont G., Magni P., Strollo F., di Prampero P., Guarneri G., Mekjavic I.B., Pisot R., Narici M.V.: Positive energy balance is associated with accelerated muscle atrophy and increased erythrocyte glutathione turnover during 5 wk of bed rest. *The American journal of clinical nutrition*, 88, 950-958, 2008.
142. Kang C., Ji L.L.: Muscle immobilization and remobilization downregulates PGC-1alpha signaling and the mitochondrial biogenesis pathway. *Journal of applied physiology*, 115, 1618-1625, 2013.
143. Barazzoni R., Deutz N.E.P., Biolo G., Bischoff S., Boirie Y., Cederholm T., Cuerda C., Delzenne N., Leon Sanz M., Ljungqvist O., Muscaritoli M., Pichard C., Preiser J.C., Sbraccia P., Singer P., Tappy L., Thorens B., Van Gossum A., Vettor R., Calder P.C.: Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical nutrition*, 36, 355-363, 2017.
144. Fruhbeck G., Toplak H., Woodward E., Yumuk V., Maislos M., Oppert J.M., Executive Committee of the European Association for the Study of O.: Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obesity facts*, 6, 117-120, 2013.
145. Bauer U.E., Briss P.A., Goodman R.A., Bowman B.A.: Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*, 384, 45-52, 2014.
146. Barazzoni R., Biolo G., Zanetti M., Bernardi A., Guarneri G.: Inflammation and adipose tissue in uremia. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 16, 204-207, 2006.
147. Deger S.M., Hung A.M., Gamboa J.L., Siew E.D., Ellis C.D., Booker C., Sha F., Li H., Bian A., Stewart T.G., Zent R., Mitch W.E., Abumrad N.N., Ikizler T.A.: Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI insight*, 2, 2017.
148. Rahman A., Jafry S., Jeejeebhoy K., Nagpal A.D., Pisani B., Agarwala R.: Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 40, 475-486, 2016.
149. Dolan R.D., Lim J., McSorley S.T., Horgan P.G., McMillan D.C.: The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 7, 16717, 2017.
150. Crossland H., Constantin-Teodosiu D., Gardiner S.M., Constantin D., Greenhaff P.L.: A potential role for Akt/FOXO signalling in both protein loss and the impairment of muscle carbohydrate oxidation during sepsis in rodent skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 586, 5589-5600, 2008.
151. Puthuchery Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N.S., Phadke R., Dew T., Sidhu P.S., Velloso C., Seymour J., Agle C.C., Selby A., Limb M., Edwards L.M., Smith K.,

- Rowlerson A., Rennie M.J., Moxham J., Harridge S.D., Hart N., Montgomery H.E.: Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Jama*, 310, 1591-1600, 2013.
152. Brocca L., Cannavino J., Coletto L., Biolo G., Sandri M., Bottinelli R., Pellegrino M.A.: The time course of the adaptations of human muscle proteome to bed rest and the underlying mechanisms. *The Journal of physiology*, 590, 5211-5230, 2012.
153. Ciangura C., Bouillot J.L., Lloret-Linares C., Poitou C., Veyrie N., Basdevant A., Oppert J.M.: Dynamics of change in total and regional body composition after gastric bypass in obese patients. *Obesity*, 18, 760-765, 2010.
154. Chaston T.B., Dixon J.B., O'Brien P.E.: Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *International journal of obesity*, 31, 743-750, 2007.
155. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyere O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older P., the Extended Group for E.: Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48, 16-31, 2019.
156. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinkova E., Vandewoude M., Zamboni M., European Working Group on Sarcopenia in Older P.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39, 412-423, 2010.
157. Marcus R.L., Addison O., Dibble L.E., Foreman K.B., Morrell G., Lastayo P.: Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals. *Journal of aging research*, 2012, 629637, 2012.
158. Beavers K.M., Beavers D.P., Houston D.K., Harris T.B., Hue T.F., Koster A., Newman A.B., Simonsick E.M., Studenski S.A., Nicklas B.J., Kritchevsky S.B.: Associations between body composition and gait-speed decline: results from the Health, Aging, and Body Composition study. *The American journal of clinical nutrition*, 97, 552-560, 2013.
159. Wall B.T., Dirks M.L., van Loon L.J.: Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing research reviews*, 12, 898- 906, 2013.
160. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyere O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older P., the Extended Group for E.: Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 2019.
161. Landi F., Liperoti R., Russo A., Giovannini S., Tosato M., Capoluongo E., Bernabei R., Onder G.: Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the ILSIRENTE study. *Clinical nutrition*, 31, 652-658, 2012.
162. Taekema D.G., Gussekloo J., Maier A.B., Westendorp R.G., de Craen A.J.: Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age and ageing*, 39, 331-337, 2010.
163. Rolland Y., Lauwers-Cances V., Cristini C., Abellan van Kan G., Janssen I., Morley J.E., Vellas B.: Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *The American journal of clinical nutrition*, 89, 1895-1900, 2009.
164. Koster A., Ding J., Stenholm S., Caserotti P., Houston D.K., Nicklas B.J., You T., Lee J.S., Visser M., Newman A.B., Schwartz A.V., Cauley J.A., Tyllavsky F.A., Goodpaster B.H., Kritchevsky S.B., Harris T.B., Health A.B.C.s.: Does the amount of fat mass predict age-related loss of lean mass, muscle strength, and muscle quality in older adults? *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 66, 888-895, 2011.
165. Beavers K.M., Hsu F.C., Houston D.K., Beavers D.P., Harris T.B., Hue T.F., Kim L.J., Koster A., Penninx B.W., Simonsick E.M., Strotmeyer E.S., Kritchevsky S.B., Nicklas B.J., Health A.B.C.S.: The role of metabolic syndrome, adiposity, and inflammation in physical performance in the Health ABC Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 68, 617-623, 2013.
166. Mijnarends D.M., Meijers J.M., Halfens R.J., ter Borg S., Luiking Y.C., Verlaan S., Schoberer D., Cruz Jentoft A.J., van Loon L.J., Schols J.M.: Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14, 170-178, 2013.
167. Fogelholm M., Malmberg J., Suni J., Santtila M., Kyrolainen H., Mantysaari M.: Waist circumference and BMI are independently associated with the variation of cardio-respiratory and neuromuscular fitness in young adult men. *International journal of obesity*, 30, 962-969, 2006.
168. Zafrir B., Salman N., Amir O.: Joint impact of body mass index and physical capacity on mortality in patients with systolic heart failure. *The American journal of cardiology*, 113, 1217-1221, 2014.
169. Lemos T., Gallagher D.: Current body composition measurement techniques. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24, 310-314, 2017.
170. Baumgartner R.N., Wayne S.J., Waters D.L., Janssen I., Gallagher D., Morley J.E.: Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obesity research*, 12, 1995-2004, 2004.
171. Tyrovolas S., Koyanagi A., Olaya B., Ayuso-Mateos J.L., Miret M., Chatterji S., Tobiasz-Adamczyk B., Koskinen S., Leonardi M., Haro J.M.: Factors associated with skeletal muscle mass, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: a multi-continent study. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 7, 312-321, 2016.

172. Honda H., Qureshi A.R., Axelsson J., Heimbürger O., Suliman M.E., Barany P., Stenvinkel P., Lindholm B.: Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *The American journal of clinical nutrition*, 86, 633-638, 2007.
173. Montano-Loza A.J., Angulo P., Meza-Junco J., Prado C.M., Sawyer M.B., Beaumont C., Esfandiari N., Ma M., Baracos V.E.: Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 7, 126-135, 2016.
174. Prado C.M., Wells J.C., Smith S.R., Stephan B.C., Siervo M.: Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clinical nutrition*, 31, 583-601, 2012.
175. Batsis J.A., Barre L.K., Mackenzie T.A., Pratt S.I., Lopez-Jimenez F., Bartels S.J.: Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61, 974-980, 2013.
176. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., Jensen G.L., Malone A., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Rothenberg E., Schindler K., Schneider S.M., de van der Schueren M.A., Sieber C., Valentini L., Yu J.C., Van Gossum A., Singer P.: ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition*, 36, 49-64, 2017.
177. Bony-Westphal A., Jensen B., Braun W., Pourhassan M., Gallagher D., Müller M.J.: Quantification of whole-body and segmental skeletal muscle mass using phase-sensitive 8-electrode medical bioelectrical impedance devices. *European journal of clinical nutrition*, 71, 1061-1067, 2017.
178. Heymsfield S.B., Thomas D., Bony-Westphal A., Shen W., Peterson C.M., Müller M.J.: Evolving concepts on adjusting human resting energy expenditure measurements for body size. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 13, 1001-1014, 2012.
179. Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M., Zuniga C., Arai H., Boirie Y., Chen L.K., Fielding R.A., Martin F.C., Michel J.P., Sieber C., Stout J.R., Studenski S.A., Vellas B., Woo J., Zamboni M., Cederholm T.: Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*, 43, 748-759, 2014.
180. Weinheimer E.M., Sands L.P., Campbell W.W.: A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutrition reviews*, 68, 375-388, 2010.
181. Porter Starr K.N., McDonald S.R., Bales C.W.: Obesity and physical frailty in older adults: a scoping review of lifestyle intervention trials. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15, 240-250, 2014.
182. Villareal D.T., Aguirre L., Gurney A.B., Waters D.L., Sinacore D.R., Colombo E., Armamento-Villareal R., Qualls C.: Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *The New England journal of medicine*, 376, 1943-1955, 2017.
183. Deutz N.E., Bauer J.M., Barazzoni R., Biolo G., Boirie Y., Bony-Westphal A., Cederholm T., Cruz-Jentoft A., Krznaric Z., Nair K.S., Singer P., Teta D., Tipton K., Calder P.C.: Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition*, 33, 929-936, 2014.
184. Bauer J., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E., Phillips S., Sieber C., Stehle P., Teta D., Visvanathan R., Volpi E., Boirie Y.: Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14, 542-559, 2013.
185. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C., Society of Critical Care M., American Society for P., Enteral N.: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 40, 159-211, 2016.
186. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M., Gonzalez M.C., Fukushima R., Higashiguchi T., Baptista G., Barazzoni R., Blaauw R., Coats A., Crivelli A., Evans D.C., Gramlich L., Fuchs-Tarlovsky V., Keller H., Llido L., Malone A., Mogensen K.M., Morley J.E., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Pisprasert V., de van der Schueren M.A.E., Siltharm S., Singer P., Tappenden K., Velasco N., Waitzberg D., Yamwong P., Yu J., Van Gossum A., Compher C., Committee G.C.L., Group G.W.: GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical nutrition*, 38, 1-9, 2019.