

REVIEW ARTICLE

Volume:2 Issue:3 Year:2024

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13784433>

Obezite Kaynaklı İnflamasyon ve Kardiyovasküler Olaylar

Obesity-Induced Inflammation and Cardiovascular Events

 Yasemin Hacanlı¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

Obezite, hastalık ve ölüm oranlarının artmasına neden olan bir rahatsızlıktır. Bu rahatsızlık, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere tip 2 diyabet, kanser ve birçok hastalıkla ilişkilidir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, obez bireylerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Ayrıca enfeksiyon, obezite ve diyabetinde içinde bulunduğu birçok hastalık inflamasyon ile bağlantılıdır. Obezite interlekin-6, tümör nekroz faktörü- α ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar sitokinlerin artması ile ilişkilidir. İnflamasyonun ateroskleroz, hipertrofik kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kalp hastalıklarında da artış gösterdiği bilinmektedir. Leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4 gibi adipokinler ile interlekin-1 β , interlekin-6, CRP, tümör nekroz faktör-alfa, plazminojen aktivatör inhibitör-1, vb. inflamasyon medyatörleri kronik inflamasyonda yer alır. İnflamatuvar sitokinler esas olarak immün sistemi hücreleri tarafından salınır da iskemik ya da hipertrofik stres sonrasında endotel hücreler, kardiyomyositler ve kardiyak fibroblastlar tarafından da sentezlenmektedir. Kalbin, meydana gelen inflamasyonu en aza indirebilmek için endojen kökenli tabii kaynakları bulunmaktadır. Kardiyak inflamasyonu azaltmak için ya anti-inflamatuvar medyatörlerin yoğunluğunu fazlaştırmak ya da proinflamatuvar medyatörlerin yoğunluğunu azaltmak gerekir. Bu yüzden kalpte bulunan endojen kökenli tabii mekanizmalar devreye girerek kardiyak işlevi olumlu yönde düzenler. Sonuç olarak; sistemik inflamasyonun azaltılması, inflamatuvar immün hücrelerinin etkinliğinin minimum seviyeye indirilmesi kardiyak inflamasyon bakımından olumlu yönde büyük katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Obezite ve İnflamasyon, Obezite ve Kardiyovasküler Olaylar.

ABSTRACT

Obesity is a condition that leads to increased morbidity and mortality. It is associated with cardiovascular diseases, type 2 diabetes, cancer and many other diseases. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in obese individuals. In addition, many diseases including infection, obesity and diabetes are linked to inflammation. Obesity is associated with an increase in inflammatory cytokines such as interleukin-6, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein. Inflammation is also known to be increased in heart diseases such as atherosclerosis, hypertrophic heart failure and myocardial infarction. Adipokines such as leptin, resistin, retinol binding protein 4 and inflammation mediators such as interleukin-1 β , interleukin-6, CRP, tumor necrosis factor-alpha, plasminogen activator inhibitor-1, etc. are involved in chronic inflammation. Inflammatory cytokines are mainly released by cells of the immune system but are also synthesized by endothelial cells, cardiomyocytes and cardiac fibroblasts after ischemic or hypertrophic stress. The heart has natural resources of endogenous origin to minimize the inflammation that occurs. To reduce cardiac inflammation, it is necessary either to increase the concentration of anti-inflammatory mediators or to decrease the concentration of pro-inflammatory mediators. Therefore, natural mechanisms of endogenous origin in the heart come into play to positively regulate cardiac function. In conclusion, reducing systemic inflammation and minimizing the activity of inflammatory immune cells will make a major positive contribution to cardiac inflammation.

Keywords: Obesity, Obesity and Inflammation, Obesity and Cardiovascular Events.

GİRİŞ

Obezite, hastalık ve ölüm oranlarının artmasına neden olan bir rahatsızlıktır (1,2). Bu rahatsızlık, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başta olmak üzere tip 2 diyabet, kanser ve birçok hastalıkla ilişkilidir. Özellikle KVH' ler, obez bireylerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Çeşitli KVH' lerin obez bireylerde büyük risk oluşturmasının altında yatan faktörler arasında hipertansiyon, tip 2 diyabet, insülin direnci vb. bulunmaktadır. Aynı zamanda obezite inflamasyonla da ilişkilidir ve bu ilişki KVH' nin risk faktörlerinin tetiklenmesine sebep olur. (1). Yaygın olarak vücut Kitle İndeksi (VKİ), bir bireyin sağlıklı bir kilo aralığında bulunup bulunmadığını tespit etmek için kullanılan bir ölçümdür. VKİ' nin hesaplanması; $VKI = \frac{Ağırlık (kg)}{boy^2 (m^2)}$ (2). Bu ölçüm kardiyovasküler (KV) risk altında bulunan hastaları aynı kategoride gruplandırmaz. Bu yüzden, VKİ hesaplamalarına karşın bel çevresi ve bel-

Corresponding Author: Yasemin Hacanlı, e-mail: yaseminhacan@hotmail.com

Received: 08.12.2024, Accepted: 06.09.2024, Published Online: 20.09.2024

Cited: Hacanlı Y. Obesity-Induced Inflammation and Cardiovascular Events. Acta Medica Ruha. 2024;2(3):221-227.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13784433>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

kalça oranı hesaplamalarından miyokard enfarktüsü ve metabolik rahatsızlıkların tespitine yönelik daha iyi sonuçlar elde edilebilir. (1). Çünkü bel çevresi ve bel-kalça oranı vücut yağ dağılımı ve merkezi obezite ile bağlantılıdır. Bu bağlantı aynı zamanda morbidite ile ilişkili olmasının sebebidir (2).

İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Enfeksiyon, obezite ve diyabetinde içinde bulunduğu birçok hastalık inflamasyon ile bağlantılıdır (3). Özellikle obezite interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar sitokinlerin artması ile ilişkilidir (4). İnflamasyonun ateroskleroz (5), hipertrofik kalp yetmezliği (6) ve miyokard enfarktüsü (7) gibi kalp hastalıklarında da artış gösterdiği bilinmektedir. Leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) (8) gibi adipokinler ile (9) interlökin-1 β (IL-1 β), IL6, CRP, TNF α , plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), vb. inflamasyon medyatörleri kronik inflamasyonda yer alır (3) omentum-1 ve adiponektin ise anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkinlik gösteren adipokinler grubundadır (9).

İnflamatuvar sitokinler esas olarak immün sistemi hücreleri tarafından salınsa da iskemik ya da hipertrofik stres sonrasında endotel hücreler (10), kardiyomiyositler (11) ve kardiyak fibroblastlar (8) tarafından da sentezlenmektedir. Kalbin, meydana gelen inflamasyonu en aza indirgeyebilmek için endojen kökenli tabii kaynakları bulunmaktadır. Kardiyak inflamasyonu azaltmak için ya anti-inflamatuvar medyatörlerin yoğunluğunu fazlalastırmak ya da proinflamatuvar medyatörlerin yoğunluğunu azaltmak gerekir. Bu yüzden kalpte bulunan endojen kökenli tabii mekanizmalar devreye girerek kardiyak işlevi olumlu yönde düzenler (12).

Bağışıklık hücrelerinden dolaşıma aktarılan özellikle IL-1 β , IL-6 (13) ve TNF α gibi (14) inflamatuvar sitokinler KV sistemdeki inflamasyon ile ilişkili olup, düzeylerinde yükselme görülmektedir. Buna karşın, İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici büyüme faktör-beta' yıda (TGF β) içeren (15) bazı anti-inflamatuvar sitokinlerde ise düşüş meydana gelir. Bu durum ateroskleroz başta olmak üzere bir takım KVH' lerin meydana gelmesi ile beraber lipid yoğunluğunun artışına neden olur. Örneğin, MI hastalarında obezitenin de eşlik etmesiyle birlikte IL-1 β , IL-6 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerde yükselme gözlenirken; obezitesi bulunmayan MI hastalarına göre IL-10 düzeyinde ise düşüş görülmüştür (3).

İnflamasyonda Rol Oynayan Adipokinler

Leptin

Leptin, inflamasyonun başlaması ve gelişiminde yer alan önemli adipokinler arasında bulunmaktadır (16). İnflamasyonun ateroskleroza kadar uzanabilen sürecinde rol oynar. Obez olan hastalarda miyokard ve damar yapısı leptinin inflamatuvar fonksiyonlarına karşı dayanıklı değildir (11). Leptin; IL-6, TNF α ve monosit kemotaktik proteinin (MCP-1) daha fazla salgılanmasını sağlar. Bu artış: endotelial-selektin (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu fazlalastırarak inflamasyonu tetikler. Bu durum monositlerin vasküler endotel hücre çeperlerine doğru yönelmesine neden olur. Sonucunda ise, vasküler endotel hücre bağlantılarının geçirgenliğinin olması gerekenden daha fazla olmasına ve ateroma sebep olur (10). Ayrıca leptin, serbest radikallerin (özellikle reaktif oksijen türleri) sentezini ve endotel hücrelerin proliferasyonunu tetikler. Bu durum nitrik oksit (NO) bağımlı vazorelaksasyona zarar vererek vazokonstriksiyon ve tromboz oluşumuna katkı sağlar. Endotel fonksiyon bozukluğuna ve aterosklerozun gelişimine neden olur (12).

Retinol bağlayıcı protein 4

RBP4, fazla oranda visseral yağ bulunan kişilerde ciddi seviyede yükselir. RBP4' ün serum konsantrasyonunun artması demek trigliserit ve kolesterolün yükselmesi, HDL' nin düşmesi, metabolik sendrom, hipertansiyon ve VKİ' nin yükselerek aterosklerozla ilişkili olması demektir (17).

İnflamasyonda Rol Oynayan İnflamatuvar Sitokinler

İnterlökin-1 β

IL-1 β ; hasarlı endotel hücrelerden, bağışıklık hücrelerinden ve kardiyak hücrelerden salınmaktadır. Özellikle kardiyak inflamasyon ile bağlantılıdır. Örneğin akut miyokard enfarktüsü, kaspaz-3 aracılığıyla gerçekleşen apoptozdan dolayı kardiyak hücrelerde hasar oluşturan IL-1 β ' nın aracılık ettiği kardiyak inflamasyonu tetikler. (18). IL-1 β ' yi durdurmak kardiyovasküler inflamasyonu ciddi oranda hafifletse de inflamasyonu tam anlamı ile bloke edemeyebilir (19).

İnterlökin-6

İnterlökinler içerisinde KV inflamasyon ile ilgili en fazla çalışılan, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6' dır. Akut iskemiden sonra kardiyak dokuda oluşan hasarda etkinliği bulunmaktadır. Organ yetmezliği ve doku hasarına neden olan proteinler akut faz proteinleridir ve bu proteinlerin sentezinin gerçekleşmesi IL-6' nın salgılanmasına bağlıdır. IL-6 ile beraber CRP seviyelerinin artması akut iskemik bir durumun olduğunu gösterir. Kalp yetmezliği (KY) yinelenmesinin belirteçidir. IL-6 düzeyi, obez ve KV riskleri bulunan hastalarda incelendiğinde yükselmiş olduğu görülür. Ek olarak, yükselmiş IL-6 seviyeleri endotel fonksiyon bozukluğunun da habercisidir. IL-6 seviyesi kalp ameliyatı olan hastalarda yükseldiği zaman mortalitenin önemli bir habercisidir (3).

Tümör Nekroz Faktör- α

TNF- α , makrofaj ve mast hücrelerinden dolaşıma aktarılmaktadır. Birçok inflamatuvar sitokini tetikleyerek KV inflamasyonda yer almaktadır. Miyokardit hastalığına sahip hasta kalbinde, TNF- α ' nın RNA ve protein miktarları ile reseptör I ve reseptör II' de artış gözlemlenmektedir. Kronik KY bulunan hastalarda da yine TNF- α ve reseptörlerinde artış söz konusudur. Ayrıca, TNF- α aracılığıyla matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) sinyal yolunun etkinliği kardiyak remodeling' de rol oynar (3).

Tablo 1. Kardiyovasküler Hastalıkta ve Obezitede İnflamasyonun Düzenleyicileri (20)

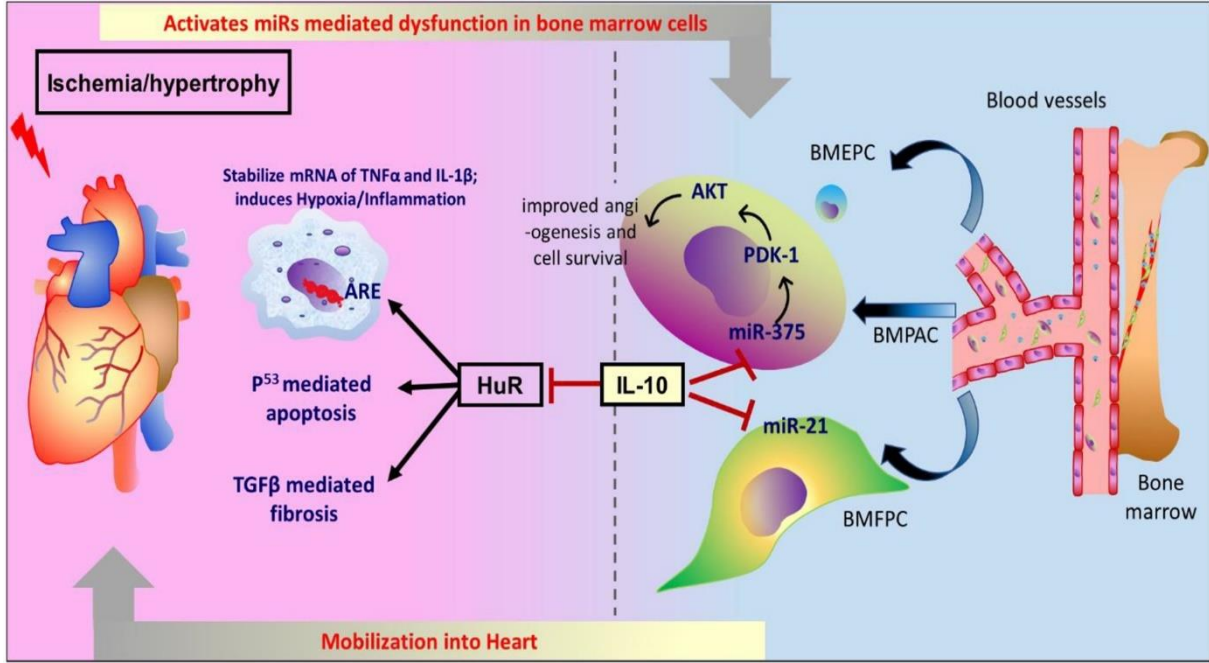
	Ateroskleroz üzerindeki etkisi	Metabolik fonksiyon üzerindeki etkisi
IL-6	Ateromlardaki enflamasyonu daha da artırmak için makrofajlar tarafından salgılanır	Genetik analizde insülin duyarlılığını bozar ve T2D riskini artırır
TNF- α	-Mendelian randomizasyon analizinde KVH ile nedensel olarak ilişkilendirilmiştir -Ateromlardaki makrofajlar ve enflamatuvar hücreler tarafından salgılanarak enflamasyonu daha da artırır	Yağ dokusundaki makrofajlar tarafından salgılanır. hayvan modellerinde insülin sinyalinin azalmasında rol oynar
PAI-1	tPA'yı inhibe ederek ve fibrinoliz ve aterotromboza katkıda bulunarak intravasküler trombüs ve KVH riskini artırır	Serbest yağ asidi, abdominal yağ birikimi olan bireylerde bulunan yüksek seviyelerde üretimi artırır
Serbest yağ asidi	Makrofajlarda NLRP3 inflamazoma ve TLR4'ü aktive eder	Ektopid lipid birikimine, insülin direncine ve tip 2 diyabete katkıda bulunur

IL: İnterlökin, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, tPA: Doku plazminojen aktivatörü.

Anti-inflamatuvar Sitokin: İnterlökin-10

IL-10, sitokin grubu içerisinde bulunan pleyotropik anti-inflamatuvar sitokindir. B hücreleri, makrofaj / monosit hücreleri, Th2 hücreleri, Treg hücreleri ve mast hücrelerini de içeren çeşitli bağışıklık hücrelerinden salgılanmaktadır. IL-10'un KV fonksiyonlarda anti-inflamatuvar özelliği ile tanınmaktadır. Diyabetik bireylerde kardiyak inflamasyon, IL-10 sentezinin azalması ile gerçekleşir. Bu azalmanın nedeni IL-10 promotör dizisinin -1082 pozisyonundaki bir polimorfizmdir (21). IL-10 desteği ile gerçekleştirilen tedavilerde kardiyak inflamasyon hafifletilir. Bu düzelme sağlanırken IL-10 desteği; IL-1, IL-6 vb. inflamasyona neden olan sitokinlerin azaltılmasında rol oynar (22). Ayrıca MI sonrası kalbe kök hücrelerin geçişini sağlar. Bu kök hücreler kemik iliğinden aktarılan hücrelerdir (23).

Kısacası, IL-10, kardiyak inflamasyon bağlamında kapsamlı bir şekilde incelenen ve stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF1) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3' ü (STAT3) etkinleştirirken HuR ve mikroRNA-21 ve mikroRNA-375' i engelleyerek kardiyak inflamasyonun azaltılmasını sağlayan anti-inflamatuvar bir sitokindir. IL-10' un aktivasyonu ile fibröz ile bağlantılı kardiyak hipertrofi ve MI şiddeti düşürülür (3) (Şekil 1).



Şekil 1. IL-10' un Kalbin Rejenerasyonuna Nasıl Yardımcı Olduğunun Şematik Gösterimi (24)

TARTIŞMA

VKİ, bir bireyin sağlıklı bir kilo aralığında bulunup bulunmadığını tespit etmek için kullanılan bir ölçümdür. (2). VKİ hesaplamalarına karşın bel çevresi ve bel-kalça oranı hesaplamalarından miyokard enfarktüsü ve metabolik rahatsızlıkların tespitine yönelik daha iyi sonuçlar elde edilebilir (25). Çünkü bel çevresi ve bel-kalça oranı vücut yağ dağılımı ve merkezi obezite ile bağlantılıdır. Bu bağlantı aynı zamanda morbidite ile ilişkili olmasının sebebidir (2). Enfeksiyon, obezite ve diyabetinde içinde bulunduğu birçok hastalık inflamasyon ile bağlantılıdır (3). Leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) (16) gibi adipokinler ile (9) interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL6), CRP, tümör nekroz faktör-alfa (TNFα), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), vb. inflamasyon medyatörleri kronik inflamasyonda yer alır (3) omentum-1 ve adiponektin ise anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkinlik gösteren adipokinler grubundadır (9). El-Wakkad ve arkadaşları 86 obez hastada, merkezi obezite ile anti-inflamatuar sitokinler arasındaki ilişkiyi değerlendirdi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Bel-kalça oranı 0,8' in üstünde olan 43 hasta çalışma grubu olurken, bel-kalça oranı 0,8' in altında olan 43 hastada da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma sonucunda, bel-kalça oranı 0,8' in üstünde olan çalışma grubunda IL-1β, TNF-α, leptin ve proinflamatuar sitokinlerde yükselmelerin olduğu görülmüştür. Buna karşın adiponektin seviyelerinde ise düşüş tespit edilmiştir (26). 2015' de Larsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TNF-α ve IL-6 'nın obezitenin neden olduğu inflamasyonda önemli etkinliklerinin bulunduğu ve yoğunluklarının da VKİ ile aynı doğrultuda arttığını ortaya koymuşlardır (27). Diyabet ve/veya metabolik sendromlu ve KY bulunan obez hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, leptin ve CRP arasındaki bağlantı kanıtlanmıştır (28). Obez bireyler ile obez olmayan bireylerin KVH riski yönünden karşılaştırıldığı Framingham Sağlık araştırmasında, aterosklerotik riskin obez bireylerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (30). Bunun aksine, düzenli şekilde statin ilaçları kullanan veya diyetine dikkat eden bireylerde IL-6, TNF-α ve CRP gibi inflammatuar sitokinlerde düşüş gözlenirken adiponektin seviyelerinde ise yükselme olduğu görülmüştür. Bu durum aterosklerotik hastalığın azalmasını sağlamıştır (31). Ayrıca, izoproterenol müdahalesi ile kardiyak hipertrofi oluşturulan farelerde IL-1β ve TNF-α inflammatuar sitokin seviyelerinin kardiyomiyositlerde fazlaştığını, IL-10 uygulaması ile [STAT-3 vasıtasıyla nükleer faktör-kappaB (NF-κB) inhibisyonu yolu ile] bu sitokinlerin seviyelerinde azalma olduğu açıklanmıştır (32).

Yapılan bir çok çalışmada elde edilen kanıtlara göre, kronik inflamasyonun obezite ile bağlantılı metabolik disfonksiyonun patogenezinde yer aldığını ortaya koymuştur. Buna ilaveten, aterosklerotik lezyonlar ve bunun gibi çeşitli KV olayları indükleyen yüksek proinflamatuar sitokin seviyeleri arasında kesin bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (33).

Bilim adamları obezitenin yan etkilerini minimuma indirebilecek için çok sayıda araştırma yapmıştır. Bu amaçla; deneysel araştırmalar için kemirgenleri (fareler) tercih etmişlerdir ve kemirgenler üzerinde farklı obezite protokolleri uygulamışlardır. Bu obezite protokolleri arasında; %10, %45 ve %60 yağ içeren beslenme şekilleri yer almaktadır. Olması gereken bir kemirgen diyeti yaklaşık %10 yağ ihtiva etmektedir. Bunun dışındaki %45 ve %60 yağlı besinler kemirgenler için yüksek yağlı diyet olarak adlandırılmaktadır. %45 yağ oranı bulunan beslenme şeklinde, farelerde obezite oluşturulurken; %60 yağ içeren beslenme şeklinde ise daha çabuk ve daha fazla obez fareler elde edilmektedir. Çalışma zamanının kısalması ve obezitenin arttırılmış olması araştırmacılar için önemli bir avantajdır. Çünkü bu durum hem maliyetin düşürülmesini sağlamakta hemde çalışma süresini kısaltmaktadır. Bu yüzden birçok bilim insanının tercihi, %60 yüksek yağlı diyet ile beslenme şekli olmaktadır (34).

Yağ dokusunun inflamasyonu, immün sistemin bozulmasına neden olur. Bu durum TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1 ve PAI-1 ve gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artması ile sonuçlanır (35). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde epididimal beyaz yağ dokusu inflamasyonu, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde yükselme gözlemlenmiştir (36). Yüksek yağlı diyet ile beslenen fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hem IL-10 nakavt farelerde hem de vahşi tip farelerde sol atriyum fibrozisinin oluştuğu, nakavt farelerde ise atriyal fibrozun daha fazla meydana geldiği görülmüştür. Obez ve IL-10 nakavt farelerde makrofaj ve monosit seviyelerinde artma görülürken; TNF- α ve IL-1 β ' da da aynı şekilde yükselme görülmüştür. Ayrıca, yine IL-10 nakavt farelerde MCP-1 düzeyleride de artış bulunurken; vahşi tip farelerde proinflamatuvar sitokinlerin dolaşıma aktarılması daha az olmuştur. IL-10 uygulaması ile yüksek yağlı diyet kaynaklı obeziteden dolayı meydana gelen atriyal fibrilasyona karşı hassasiyet ve sol atriyum remodeling' i ciddi düzeyde iyileştirdiği kanıtlanmıştır (37).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar sonucunda obezitenin, KVH' lerin riskinin artmasında etken olduğu ortaya konulmuştur. Çünkü yağ dokusu inflamasyonunun KVH' lerin patolojik kaynağını oluşturan bir endotel değişikliğine sebep olabileceği rapor edilmiştir (29). Ayrıca sistemik inflamasyonun indirgenmesinin de kardiyak fonksiyonların muhafazasında önemli rolü bulunmaktadır. Bu koruma bazı patolojik koşulların engellenerek olumsuz kardiyak remodeling' in azaltılması ile mümkündür. Sistemik inflamasyonun azaltılması, inflamatuvar immün hücrelerinin etkinliğinin minimum seviyeye indirgenmesi kardiyak inflamasyon bakımından olumlu yönde büyük katkı sağlayacaktır (3).

AÇIKLAMALAR

Finansal destek yoktur.

Çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Khafagy R, Dash S. Obesity and Cardiovascular Disease: The Emerging Role of Inflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:768119. doi:10.3389/fcvm.2021.768119
2. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations. *Circulation.* 2015;132(5):457–472.
3. Goswami SK, Ranjan P, Dutta RK, Verma SK. Management of inflammation in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2021;173:105912. doi:10.1016/j.phrs.2021.105912
4. Li RZ, Ma Xn, Hu XF, et al. Elevated visfatin levels in obese children are related to proinflammatory factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(1-2):111-118. doi:10.1515/jpem-2012-0237
5. Hu F. Obesity epidemiology. Oxford University Press, Incorporated; 2008.p.1–384.
6. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300,000 persons. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1720–1728. doi:10.1001/archinte.167.16.1720
7. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
8. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism.* 2013;62(11):1513–21. doi:10.1016/j.metabol.2013.06.004

9. Robert JH. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11(4):504-529.
10. Adya R, Tan B, Randeve H. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res.* 2015;2015:648239. doi:10.1155/2015/648239
11. Kwon H, Pessin J. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71. doi:10.3389/fendo.2013.00071
12. Odegaard JI, Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(11):619–626. doi:10.1038/ncpendmet0976
13. Varlamov O, Somwar R, Cornea A, Kievit P, Grove KL, Roberts CT Jr. Single-cell analysis of insulin-regulated fatty acid uptake in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(3):E486–E496. doi:10.1152/ajpendo.00330.2010
14. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozari E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2(4):367–73. doi:10.2174/1573399810602040367
15. Esser N, L'homme I, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia.* 2013;56(11):2487–97. doi:10.1007/s00125-013-3023-9
16. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism.* 2013;62(11):1513–21. doi:10.1016/j.metabol.2013.06.004
17. Liu Y, Zhong Y, Chen H, et al. Retinol-binding protein-dependent cholesterol uptake regulates macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. *Circulation.* 2017;135(14):1339–1354. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024503
18. Li Z, Hu S, Huang K, Su T, Cores J, Cheng K. Targeted anti-IL-1beta platelet microparticles for cardiac detoxing and repair. *Sci Adv.* 2020;6(6):eaay0589. doi:10.1126/sciadv.aay0589
19. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1beta inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur. Heart J.* 2020;4(23):2153-2163. doi:10.1093/eurheartj/ehz542
20. Khan S, Chan YT, Revelo XS, Winter DA. The immune landscape of visceral adipose tissue during obesity and aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:267. doi:10.3389/fendo.2020.00267
21. Girndt M, Kaul H, Sester U, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int.* 2002;62(3):949–55. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00504.x
22. Gupta R, Liu L, Zhang X, et al. IL-10 provides cardioprotection in diabetic myocardial infarction via upregulation of Heme clearance pathways. *JCI Insight.* 2020;5(17):e133050. doi:10.1172/jci.insight.133050
23. Verma SK, Garikipati VNS, Krishnamurthy P, et al. Interleukin-10 Inhibits Bone Marrow Fibroblast Progenitor Cell-Mediated Cardiac Fibrosis in Pressure-Overloaded Myocardium. *Circulation.* 2017;136(10):940–53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027889
24. Garikipati VN, Krishnamurthy P, Verma SK, et al. Negative Regulation of miR-375 by Interleukin-10 Enhances Bone Marrow-Derived Progenitor Cell-Mediated Myocardial Repair and Function After Myocardial Infarction. *Stem Cells.* 2015;33(12):3519–29. doi:10.1002/stem.2121
25. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008;117(13):1658–67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714
26. El-Wakkad A, Hassan NEM, Sibaii H, El-Zayat SR. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adiponectin in students with central obesity. *Cytokine.* 2013;61(2):682–687. doi:10.1016/j.cyto.2012.11.010
27. Larsson A, Carlsson L, Lind AL, et al. The body mass index (BMI) is significantly correlated with levels of cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid. *Cytokine.* 2015;76(2):514–518. doi:10.1016/j.cyto.2015.07.010
28. Motie M, Evangelista LS, Horwich T, et al. Association between inflammatory biomarkers and adiposity in obese patients with heart failure and metabolic syndrome. *Exp. Ther. Med.* 2014;8(1):181–186. doi:10.3892/etm.2014.1673
29. Battineni G, Sagaro GG, Chintalapudi N, Amenta F, Tomassoni D, Tayebati SK. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4798. doi:10.3390/ijms22094798
30. Rahmani A, Ahmadi M, Misgavam S, Farhadi F, Shariatpanahi Z. Body composition and abdominal obesity in patients with and without coronary heart disease. *Cardiol Res.* 2014;5(2):68–71. doi:10.14740/cr324w

31. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2021;60(2):175–199. doi:10.1007/s12016-020-08791-9
32. Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor-kappaB. *Circulation*. 2012;126(4):418–29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112185
33. Michicotl-Meneses MM, Thompson-Bonilla MDR, Reyes-López CA, et al. Inflammation markers in adipose tissue and cardiovascular risk reduction by pomegranate juice in obesity induced by a hypercaloric diet in Wistar rats. *Nutrients*. 2021;13(8):2577. doi:10.3390/nu13082577
34. Speakman JR. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(8):1491-1492. doi:10.1038/s41366-019-0363-7
35. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investig*. 2017;127(1):1–4. doi:10.1172/JCI92035
36. Lv ZM, Wang Q, Chen Y, Wang SH, Huang DQ. Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress in epididymal white adipose tissue: Implications for its involvement in improving steroidogenesis in diet-induced obese mice. *Mol. Reprod. Dev*. 2015;82(4):321–328. doi:10.1002/mrd.22478
37. Kondo H, Abe I, Gotoh K, et al. Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(5):e006040. doi:10.1161/CIRCEP.117.006040