

**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZİTE, ADİPOZİTOKİNLER VE BÖBREK FONKSİYON**  
**BOZUKLUKLARI**

**Dr. Pınar ERDOĞAN ÖZGÜR**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2012**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERİSTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZİTE, ADİPOZİTOKİNLER VE BÖBREK FONKSİYON**  
**BOZUKLUKLARI**

**Dr. Pınar ERDOĞAN ÖZGÜR**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Doç. Dr. Bilal YILDIZ**

**ESKİŞEHİR**  
**2012**

## TEZ KABUL ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Pınar ERDOĞAN ÖZGÜR' e ait 'Obezite, adipositokinler ve böbrek fonksiyon bozuklukları' adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Üye	Doç. Dr. Bilal YILDIZ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Üye	Doç. Dr. Dr. Koray HARMANCI Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....  
Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmıő olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren ve tezimin her aőamasında katkılarını esirgemeyen tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Bilal YILDIZ'a katkılarını için teşekkür ederim.

## ÖZET

**ÖZGÜR ERDOĞAN, P. Obezite, adipositokinler ve böbrek fonksiyon bozuklukları. ESOGTF çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Genel pediatri, beslenme-metabolizma ve endokrin polikliniklerinde ekzojen obezite nedeniyle takip edilen 57 hasta ve 22 sağlıklı çocuk çalışmaya (kontrol grubu olarak) alındı. Hasta ve kontrol gruplarında AKŞ, insülin, LDL, TG, TK, HDL, hCRP, PCT, apelin ve vaspin düzeyi; idrarda NGAL ve  $\beta$ 2 mikroglobulin ve hastalarda 24 saatlik idrarda GFR, proteinüri, mikroalbuminüri çalışıldı. Obez hastalarda kontrol grubuna göre BMI, insülin direnci, hCRP, vaspin, apelin, LDL, TG ve TK yüksek; HDL düşük saptandı. İstatistiksel olarak belirgin olmasa da obez çocuklarda NGAL düzeyi daha yüksek bulundu. Obez hastalarda GFR ve proteinüri; proteinüri ve mikroalbuminüri düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Dislipidemi açısından dislipidemi-1'e göre; dislipidemik hastalarda, dislipidemik olmayanlara göre hCRP ve vaspin düzeyi yüksek; dislipidemi-2'ye göre dislipidemik olanlarda dislipidemik olmayanlara göre GFR daha yüksek; NGAL düzeyi düşük saptandı. İnsülin direnci olan hastalarda olmayanlara göre vaspin ve TK düzeyi yüksek saptandı. HT olan hastalarda HT olmayanlara göre vaspin düzeyi yüksek ve apelin düzeyi düşük saptandı. Metabolik sendrom kriterlerine uyan hastalarda uymayanlara göre hCRP ve GFR düzeyi yüksek ve apelin düşük bulundu. Sonuç olarak çocuklardaki obezite dislipidemi ile kronik inflamasyona yol açmaktadır. Obez hastalardaki GFR artışı dislipidemi ile ilişkilidir. GFR, proteinüri ve mikroalbuminüri bağlantısı ve NGAL artışı; dislipidemik hastalardaki GFR artışının patolojik olduğunu düşündürmektedir. Obezite ile yağ dokusundan salınan vaspin düzeyinin dislipidemi, insülin direnci ve HT ile artması vaspinin obeziteye bağlı komplikasyonlara yanıt olarak arttığını göstermektedir. Hipertansif hastalarda apelin düzeyinin düşük olması apelinin tansiyon gelişiminde etkili bir faktör olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: apelin, vaspin, NGAL

## ABSTRACT

**OZGUR ERDOĞAN P. Obesity, adipocytokines and renal dysfunction. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pediatrics Thesis of Specialization in Medicine, Eskişehir, 2012.** Fifty seven patients following general pediatry, nutritional-metabolic and endocrine polyclinics with the diagnosis of exogenous obesity and 22 healthy children (as a control group) were included the study. FBG, insulin, LDL, TG, TC, HDL, hCRP, PCT, apelin and vaspin levels from serume samples and NGAL and  $\beta$ 2 microglobulin from urine were examined in both patient and control groups and GFR, proteinuria and microalbuminuria were examined in patients. BMI, insulin resistance, hCRP, vaspin and apelin, LDL, TG, TC levels were found higher and HDL level was lower in obese patients compared to controls. Eventhough statistically not evident, NGAL level was found higher in obese children. A positive correlation was found between GFR and proteinuria; proteinuria and microalbuminuria in obese patients. According to dyslipidemia-1, hCRP and vaspin levels were higher in dyslipidemic patients and GFR was higher and NGAL was lower according to the dyslipidemia-2 group. Vaspin and TC levels were found higher in patients with insulin resistance. Vaspin level was higher and apelin level was lower in hypertensive patients. hCRP and GFR levels were higher and apelin level was lower in patients who meet the criteria of metabolic syndrome. As conclusion, childhood obesity is related to the chronic inflammation; GFR increases in obese patients; we believe that it is associated with dyslipidemia. GFR, proteinuria and microalbuminuria relation and NGAL increase is supposed, GFR increase in dislipicemic patiens is patalogic. Vaspin released from fat tissue with obesity increases with dyslipidemia, insulin resistance and hypertension and it indicates that vaspin increases against obesity-related complications as a compensatory response. Decreased apelin level in hypertensive patients indicates that apelin is an effective factor for developing tension.

Key Words: apelin, vaspin, NGAL

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL ve ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocukluk Çağı Obezitesinin Dünya Ve Türkiye’de Sıklığı	3
2.2. Risk Faktörleri	4
2.2.1. Genetik	4
2.2.2. Yaş	4
2.2.3. Beslenme ve Sedanter Yaşam	5
2.2.4. Sosyoekonomik Kültürel Düzey	5
2.2.5. Psikolojik Etkiler	5
2.3. Obezite Sınıflaması	6
2.3.1.Yağ Hücrelerinin Sayısı ve Büyüklüğüne Göre Sınıflandırılması	6
2.3.2. Etiyolojiye Göre Obezitenin Sınıflandırılması	6
2.4. Obezite Değerlendirmesinde Kullanılan Antropometrik Ölçümler	7
2.5. Obezite Etiyopatogenezi	8
2.6 Obezitenin Klinik Bulgu ve Komplikasyonları	10
2.6.1. Obezite ve İnsülin direnci	10
2.6.2. Karaciğerde Yağlanma ve Steatohepatit	12
2.6.3. Kardiyovasküler Sorunlar ve Hipertansiyon	13
2.6.4. Dislipidemi	13
2.6.5. Solunum Bozuklukları	14
2.6.6. Astım	14
2.6.7. Ortopedik Sorunlar	14



	Sayfa
2.6.8. Gastrointestinal Komplikasyonlar	14
2.6.9. Polikistik Over Sendromu	15
2.6.10. Psikososyal Komplikasyonlar	15
2.7. Dislipidemiler	15
2.8. Hipertansiyon	16
2.8.1. Hipertansiyon Nedenleri	18
2.8.2. Hipertansiyon Patogenezi	18
2.8.3. Obezite - Hipertansiyon	19
2.8.4. İnsulin Direnci ve Hipertansiyon	19
2.8.5. Obeziteye Bağlı Hipertansiyonun Mekanizması	21
2.9. Obezite Ve Böbrek	22
2.10. Metabolik Sendrom	25
2.10.1. Metabolik Sendromun Patogenezi	29
2.10.2.İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi	31
2.10.3. Metabolik Sendromun Klinik Özellikleri	31
2.10.4. Metabolik Sendromu Önleme ve Tedavi	31
2.11. Metabolik Sendrom Ve Böbrek	32
2.12. Metabolik Sendromda Renal Patofizyoloji	33
2.12.1. Hiperfiltrasyon	33
2.12.2. Renal Endotelyal Disfonksiyon	34
2.12.3. İnflamatuar Yanıt	34
2.12.4. Oksidatif Stres	35
2.12.5. RAS Aktivasyon	36
2.12.6. Mikroalbuminüri	36
2.12.7. Ekstrasellüler Matrix Genişlemesi	37
2.12.8. Obezite İlişkili Glomerulopati	37
2.13. Obezite, İnflamasyon ve KVH Arasındaki İlişkinin Mekanizması	38
2.13.1. Adipoz Dokunun Endokrin Fonksiyonları	38
2.13.2. Adipokin Kavramı	39
2.13.3. Obezitedeki İnflamasyon Patogenezi	40
2.14. Apelin	42

	Sayfa
2.14.1. Kan Basıncı ve Vasküler Tonus	43
2.14.2. Anjiyogenez	44
2.14.3. Miyokard Kontraksiyonu	44
2.14.4. Kalp Yetmezliğinde Apelin / APJ	45
2.14.5. Apelin ve Su - Elektrolit Dengesi	45
2.14.6. Adipokin Olarak Apelin	45
2.15. Vaspin	46
2.16. C- Reaktif Protein	48
2.17. Prokalsitonin	49
2.18. NGAL	50
2.19. $\beta$ 2 - Mikroglobulin	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Çalışma Grupları	53
3.2. Fizik İnceleme: Antropometrik Özellikler ve Vital Bulgular	53
3.3. Biyokimyasal İnceleme	54
3.4. İnflamasyon	55
3.5. Tansiyon Holter	56
3.6. NGAL	56
3.7. $\beta$ 2 mikroglobulin	56
3.8. 24 Saatlik İdrarda GFR, Proteinüri ve Mikroalbuminüri	56
3.9. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam	57
3.10. İstatistik	57
4.BULGULAR	58
5.TARTIŞMA	89
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	117

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers For Disease Control And Prevention
CRP	C-Reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GFR	Glomeruler Filtration Rate
h-CRP	High Sensitive C-Reaktif Protein
HDL-K	High Density Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
HOMA IR	Homeostasis Model Assesment İnsulin Resistance
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin-6
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LDL-K	Low Density Lipoprotein
MS	Metabolik Sendrom
MA	Mikroalbuminüri
NCEP	National Cholesterol Education Program
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NHANES III	Third National Health And Nutrition Examination Survey
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SYA	Serbest Yağ Asiti
Tip 2 DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TG	Trigliserid
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
VLDL-K	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Beslenme ile ilgili affarent ve efferentler	8
2.2. Sirkadyen ritm ve obezite	10
2.3. Obezite ve insülin direnci ilişkisi	11
2.4. Metabolik sendrom komplikasyonları	25
2.5. Metabolik sendrom risk faktörleri	28
2.6. Obezite-insülin direnci ve metabolik komplikasyonlar	29
2.7. Adipositler ve adipokinler	39
2.8. Apelin fonksiyonları	43
4.1. Hasta ve kontrol grubunda hCRP ve prokalsitonin düzeyleri	59
4.2. Hasta ve kontrol grubunda lipid düzeyleri	60
4.3. Hasta ve kontrol grubunda HOMA düzeyleri	61
4.4. Hasta ve kontrol grubunda NGAL ve GFR düzeyleri	62
4.5. Hasta ve kontrol grubunda apelin ve vaspinin düzeyleri	63
4.6. Dislipidemi-1-BMI ilişkisi	65
4.7. Dislipidemi-1-GFR ilişkisi	66
4.8. Dislipidemi-1-hCRP ilişkisi	66
4.9. Dislipidemi-1-Vaspin ilişkisi	66
4.10. Dislipidemi-1-HOMA ilişkisi	67
4.11. Dislipidemi-2-BMI ilişkisi	69
4.12. Dislipidemi-2-GFR ilişkisi	69
4.13. Dislipidemi-2-hCRP ilişkisi	69
4.14. Dislipidemi-2-NGAL ilişkisi	70
4.15. Dislipidemi-2-HOMA ilişkisi	70
4.16. Dislipidemi-2-Sistolik TA	70
4.17. İnsülin direnci-BMI ilişkisi	73
4.18. İnsülin direnci-GFR ilişkisi	73

	Sayfa
4.19. İnsülin direnci-hCRP ilişkisi	73
4.20. İnsülin direnci-Vaspin ilişkisi	74
4.21. İnsülin direnci-Sistolik TA ilişkisi	74
4.22. İnsülin direnci-Diastolik TA ilişkisi	74
4.23. İnsülin direnci-TK ilişkisi	75
4.24. Hipertansiyon-BMI ilişkisi	77
4.25. Hipertansiyon-TG ilişkisi	77
4.26. Hipertansiyon-HOMA ilişkisi	77
4.27. Hipertansiyon-GFR ilişkisi	78
4.28. Hipertansiyon-Apelin ilişkisi	78
4.29. Hipertansiyon-Vaspin ilişkisi	78
4.30. Hipertansiyon-NGAL ilişkisi	79
4.31. MS-hCRP ilişkisi	80
4.32. MS-GFR ilişkisi	81
4.33. MS-Apelin ilişkisi	81
4.34. MS-NGAL ilişkisi	81
4.35. MS-Vaspin ilişkisi	82
4.36. HOMA-TG ilişkisi	82
4.37. Apelin-BMI ilişkisi	83
4.38. Vaspin-BMI ilişkisi	83
4.39. Vaspin-Apelin ilişkisi	84
4.40. hCRP-Vaspin ilişkisi	84
4.41. TG-HOMA ilişkisi	85
4.42. NGAL-GFR ilişkisi	85
4.43. GFR-Proteinüri ilişkisi	86
4.44. Proteinüri-Mikroalbuminüri ilişkisi	86
4.45. NGAL-Sistolik TA ilişkisi	87
4.46. Diastolik TA-BMI ilişkisi	87
4.47. BMI-HOMA ilişkisi	88
4.48. GFR-Vaspin	88

**TABLolar**

	Sayfa
2.1. DSÖ-Metabolik Sendrom Kriterleri	26
2.2. NCEP ATP III-Metabolik Sendrom Kriterleri	26
3.1. Çocukluk Çağında BMI Percentil Değerlendirmesi	53
3.2. Lipid Düzeyi İçin Referans Aralıkları	54
4.1. Demografik Veriler	58
4.2. Hasta ve kontrol gruplarındaki hCRP ve prokalsitonin düzeyleri	59
4.3. Hasta ve kontrol grubundaki lipid düzeyleri	60
4.4. Hasta ve kontrol gruplarındaki HOMA indeksi	61
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında GFR, idrarda protein, MA, β2 mikroglobulin ve NGAL düzeyleri	62
4.6. Hasta ve kontrol gruplarındaki apelin ve vaspin düzeyleri	63
4.7. Dislipidemi-1 ile değişen parametreler	65
4.8. Dislipidemi-2 ile değişen parametreler	68
4.9. İnsülin direnci ile değişen parametreler	72
4.10. HT ile değişen parametreler	76
4.11. MS ile değişen parametreler	80

## 1.GİRİŞ

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1, 2). Obezitenin tüm yaş gruplarında ve özellikle gelişmiş ülkelerde hızlı artışı ile epidemik düzeylere ulaştığı çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bazı etnik gruplardaki genetik yatkınlığın ve çevresel, davranışsal faktörlerin, beslenme özelliklerinin ve sedanter yaşamın obezite gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir (4, 5). Çocukluk yaş grubunda obez olanların yaşamlarının ileri dönemlerinde obezite adayı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite metabolik sendrom, ateroskleroz, Tip-2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer ve diğer gastrointestinal hastalıklar, dejeneratif eklem hastalığı, kanser, depresyon, KRY progresyonu ile ilişkili olup tüm organlarda fonksiyon bozukluğu yapabilir (6, 7).

Çeşitli çalışmalarda obezite ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğundan sorumlu temel mekanizmanın inflamasyon ve oksidan stres olduğu düşünülmektedir (49, 265). Obez hastalardaki adipositokinlerin aracı olduğu inflamatuvar cevap böbrek hasarını açıklayabilir (265). Glomeruler hiperfiltrasyon, endotelial disfonksiyon ve RAAS aktivasyonu olası diğer hasar mekanizmalarıdır (49). Sonuç olarak obez hastalarda MA, renal vasküler ve mezengial proliferasyon ve ekstrasellüler matriks genişlemesi ile sonuçlanan renal fibrozis ortaya çıkar (49).

Adipoz doku sadece bir enerji deposu olmayıp önemli bir endokrin organdır (85). Obezitede adipositlerdeki çoğalma ve genişleme ve beyaz adipoz dokunun inflamatuvar hücreler ile infiltre edilmesi adipokinlerin salınımını ve adipoz renin anjiyotensin sistemin aktivasyonunu sağlar (85, 86). Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF  $\alpha$ , IL-6) artışı, adipositokinlerden adiponektin azalması, leptin, resistin, apelin, vaspin ve vispatin artışı, obezite ile ilişkili inflamatuvar olayları sorumlu olup doku ve organ disfonksiyonunun patogenezinde önemlidir (85-87).

Obezite MS ye yol açarak böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir (8). MS nin tüm komponentleri renal disfonksiyon ve kronik renal yetmezlik içinde önemli bir risk faktörüdür. Obezite ve MS patogenezinde inflamasyon ve oksidan stres önemlidir (8).

Bu araştırmanın amacı obezitedeki metabolik olayları, apelin ve vaspin gibi adipositokinlerin metabolik olaylar ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmaktır. Ayrıca obeziteye bağlı renal hasarda erken dönem belirteci olarak NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) düzeyindeki değişikleri de saptamayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (9, 10).

Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır (1). Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziki aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (1, 2).

Çocuklukta obezite 5-6 yaş arası ve ergenlik döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Diğer yandan erişkin yaşta görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin döneminde obez olma riskleri yüksektir (3).

Obezite; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dejeneratif artrit, tromboflebit gibi birçok önemli hastalıkla ilişkilidir (3).

### 2.1. Çocukluk Çağı Obezitesinin Dünya ve Türkiye'de Sıklığı

Obezite ve obezite ile ilişkili konular, günümüzde çocuk sağlığı ile ilgili tartışma konularının başında gelmektedir (11). Bunun nedeni son 20-30 yılda başta endüstrileşmiş ülkeler olmak üzere çocukluk çağındaki obezite sıklığında 2-3 kata varan artışların olmasıdır (11).

Dünya'da genel olarak toplam nüfusun %7'sinin obez (yaklaşık 300 milyon kişi), bunun 2-3 katı nüfusun ise fazla tartılı olduğu tahmin edilmektedir (12). Çocuklardaki obezite sıklığındaki artış ile ilgili en dramatik veriler ABD'den bildirilmektedir; bu ülkede 1976-80 yıllarında yapılan ikinci "Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması" ile 1999-2000 yıllarında yapılan benzer araştırma arasında geçen sürede obezite sıklığının 6-11 yaş grubunda iki kat, 12-17 yaş grubunda 3 kat arttığı görülmektedir (12). Günümüzde ABD'deki çocuk ve adolesanların %16.3'ünün obez, %15.6'sının fazla tartılı olduğu bildirilmekte; obez olanların içinde BMI>97 persentil

olanların %11.3 gibi yüksek bir orana ulaştığı, ayrıca obezlerin overweight olanlardan daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (13, 14). Ülkemizde çocuklarda obezite sıklığı %1.6 (Elazığ) ile %8.4 (Antalya kentsel) ve %7.8 (Bursa) arasında değişmektedir (8). Ülkenin batı bölgesinde büyük ölçekli (Kocaeli, Bursa, Düzce) araştırmalarda obezite sıklığı %7 civarındadır. Buna karşın doğu bölgesindeki benzer araştırmalarda %2-3 arasındadır (8). Bu durum batı illerinde şişmanlığa neden olan yaşam tarzının yaygınlığı ile bağlantılıdır (14).

Sonuç olarak; Dünya’da ve ülkemizde çocuklarda obezite sıklığı artmaktadır (10). Ülkemizdeki obezite sıklığı ve şiddetinin ABD ve diğer batı ülkeleri kadar yüksek olmamasını bir şans olarak görmeli ve obeziteye yol açan yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi için çok yönlü programlar geliştirilmelidir (14).

## **2.2. Risk Faktörleri**

### **2.2.1. Genetik**

Obezite genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Genetik yatkınlık olduğunda obezitenin ağırlığı yaşam tarzı ve çevresel şartlara bağlıdır. İnsan obezitesine neden olan genler henüz bilinmemektedir (10).

### **2.2.2. Yaş**

Çocuğun ağırlık kazanımı için fetal yaşamın son döneminde oluşan yağ dokusu hücreleri bebeklik döneminde de artmaya devam eder. Sağlıklı bir yeni doğanın yağ dokusu vücut ağırlığının %12-14 ‘ü kadardır. Bu oran süt çocukluğu döneminde hızla artar ve 6. Ayda 11 %25, 9-18 aylarda ise %28’e kadar yükselir Bu artışlar çocuğun bu dönemdeki büyüme hızıyla paraleldir (15, 16). Hayatın ilk yılında yağ hücrelerinin büyüklükleri yaklaşık iki kat artar ancak ileriki dönemlerde obezite gelişip gelişmeyeceğine karar vermede bu dönemdeki obezite iyi bir gösterge değildir. Çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi 4-11 yaşları arasındadır. Bu dönemdeki obezite daha sonraki dönemde de devam etme bakımından önemlidir.

### 2.2.3 Beslenme ve Sedarter Yaşam

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve çocukların fiziki aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleri son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir (1,2).

Bebeklik döneminde diyetin ileride obezite riski taşıdığı hipotezi sık olarak düşünülmüştür, ancak erken diyetin çocukluk çağı sonrasında obezite gelişimine etkisini gösteren çok az sayıda çalışma vardır (17). Bu konudaki bir çalışmada Charney ve ark. bebek iken 90. persantilin üzerindeki bebeklerin %36'sının erişkin hayatta obes olduğunu, bunun yanında normal ve zayıf bebeklerde bu oranın %14'te kaldığını göstermişlerdir (18).

Vücut bileşimini erken diyet ile programlama araştırmaları esas olarak anne sütü ile beslemenin erişkin obezitesini azaltıp azaltmadığı üzerine odaklanmıştır. Mama ile beslenen çocuklar anne sütü ile beslenenlere göre daha şişmandır, ama bunun ileride obezite gelişimine katkısı tartışmalıdır (18).

### 2.2.4. Sosyoekonomik Kültürel Düzey

Sosyoekonomik düzey ve obezite arasında değişken sonuçlar bulunmuştur (19). Bu sonuçların bazıları yüksek sosyoekonomik düzeyde ve bazıları da düşük sosyoekonomik düzeyde obezitenin prevalansının arttığı görüşündedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yapılan obezite prevalans araştırmalarında 50 ülkeden 32'sinde obezite prevalansının %2.3'ün altında olduğu ve bu ülkeler için obezitenin bir sorun teşkil etmediği ifade edilmiştir.

Ebeveynin eğitim durumu ve meslek sahibi olmaları ile obezite arasındaki ilişki için de farklı iddialar olsa da, zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (20, 21). Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir.

### 2.2.5 Psikolojik Etkiler

Obezite ve psikolojik etmenler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Anne-baba-çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda

başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir.

### **2.3. Obezite Sınıflaması**

Obezite, genelde kalorinin fazla alımı sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeni ile birkaç şekilde sınıflandırılabilir (22):

- Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre,
- Obezitenin başlama yaşına göre,
- Etiyolojiye göre.

#### **2.3.1 Yağ Hücrelerinin Sayısı ve Büyüklüğüne Göre Obezitenin Sınıflandırılması**

Hiperplastik (Hipersellüler) obezite, yağ hücre sayısının artışı şeklindedir. Çocuklarda görülen obezite bu gruba girer ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir (22).

Hipertrofik obezite, yağ hücrelerinin büyüklüğünde ve lipid içeriğinde artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde başlayan ve gebelerde görülen obezite bu tiptedir (22).

#### **2.3.2 Etiyolojiye Göre Obezitenin Sınıflandırılması**

Basit obezite; ekzojen obezite, idyopatik ya da primer obezite de denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır (23). Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup ekzojen obezite olarak isimlendirilir. Bu gruptaki çocukların çoğunda semptom yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitelerde ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyidir ancak anormal artmış da değildir. Beslenme öykülerinde çok miktarda şeker, şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri öğrenilir. Eksojen obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlılarına göre uzundurlar ancak pubertenin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeni ile erişkin boyları ortalama civarında veya altında olabilir (23). Anne baba boylarının bilinmesi boy beklentisi konusunda bilgi verir.

Sekonder obezite, basit obeziteye göre çok daha nadirdir. Çocuklarda endokrin hastalıklar, genetik sorunlar, kullanılan ilaçlar ya da bazı tümörler nedeniyle oluşur (22, 23). Hormonal bozukluklara ikincil obezite nedenleri arasında en sık Cushing hastalığı sayılabilir. Kilo alımı ile birlikte hipertansiyon, glukoz intoleransı, hirsutizm, amenore, pletore, aydede yüzü, ensede yağ birikimi gibi bulgulara mevcuttur. Tipik olarak yağ gövdede birikir. Çocukluk yaş grubunda boy uzamasında duraklama ve pembe-mor striaların varlığı Cushing hastalığı ve sendromu bakımından dikkate alınması gereken bulgulardır (23). Büyüme Hormonu eksikliği ve hipotiroidide obezite nedenleri arasındadır. Hipotalamik obezite nadir görülmekle birlikte deney hayvanlarında hipotalamusun ventromedial bölgesinin zedelenmesiyle ortaya çıkmaktadır (23). Hipotalamik obezite insanlarda travma, malignensiler ve ventromedial hipotalamusu ilgilendiren inflamatuvar hastalıklar ile ortaya çıkabilir. Glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, antitroid ilaçlar, sodyum valproat ve hormonal ilaçlar obeziteye neden olabilir. Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Down, Alström, Beckwith Wideman Sendromları obezite ile birlikte görülür (23).

#### **2.4. Obezite Değerlendirmesinde Kullanılan Antropometrik Ölçümler**

Antropometri çocuk ve erişkinlerde beslenme durumunu belirlemek üzere en önemli araçtır. Obezite değerlendirilmesinde vücut yağ miktarını ölçmek üzere kullanılan en basit, kolay ve güvenilir yöntem de antropometrik ölçümlerdir. BMI adipozite sınıflamasında en sık kullanılan metoddur (266).

Boy ve vücut ağırlığının birlikte değerlendirildiği diğer bir yöntem vücut kitle indeksidir (BMI)(266). BMI, vücut ağırlığının (kg), boyun metre cinsinden karesine ( $m^2$ ) bölünmesi ile elde edilir (24). Vücut kitle indeksi, vücut yağ miktarını belirlemek için ideal bir yöntem değildir. Vücut ağırlığı değerlendirilirken yağ miktarı yanında yağsız kitle miktarı da ölçülür. Kas kitlesi fazla olan bireyler yağ dokusu az olduğu halde vücut kitle indeksleri yüksek çıkabilir. Ayrıca boy da BMI değerlerini etkilemektedir. Kısa boylu çocuklarda BMI yüksek hesaplanıp beslenme hakkında yanlış bilgi verebilmektedir (24). Özellikle 2 yaş üstü bireylerde obezite değerlendirilmesinde ilk aşama tetkiklerinden en önemlisidir. DSÖ erişkinlerde

obezite riski taşıyan (overweight) ve obezite için BMI değerleri belirlemiştir (25). Ancak çocuklar için erişkinlerde olduğu gibi sınır değerler yoktur. Çocukluk çağında boy ve vücut ağırlığı sürekli değiştiği için 2-20 yaş grubundaki kız ve erkeklerde farklı persentil çizelgeleri oluşturulmuştur. Amerikan standartlarından (CDC) oluşan çizelgeler ve WHO tarafından belirlenen 6 ülkenin kesitsel verilerinden elde edilmiş uluslararası çizelgeler de bulunmaktadır (25).

Bel çevresi ölçümü santral obeziteyi gösteren en önemli araçlardan biridir (26). Özellikle erişkinlerde kanıtlanmış obezitenin neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar ve Tip-2 diyabet gibi komorbiditelerin santral obezite ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Çocukluk yaş grubunda da bel ölçümünün santral obeziteyi göstermede duyarlı olduğu saptanmıştır. Farklı ülkelerin çocukluk yaş grubu için yaşa ve cinsiyete göre değişen bel çevresi ölçüm çizelgeleri bulunmaktadır (26).

## 2.5. Obezite Etiyopatogenezi



Şekil 2.1. Beslenme ile ilgili afferent ve efferent yollar

İştah ve enerji dengesi, afferent iletilerin merkezi sinir sistemine iletiildiği ve buradaki işlemlerden sonra, efferent uyarıların periferik gönderildiği üç sistemin birlikte çalışması sonucunda düzenlenir (262).

Vagus siniri mide ve duodenumdaki mekanik gerilme ve dolgunluk hislerini merkezi sinir sistemine iletir. Ghrelin aç mideden salınır ve iştahı artırır. Peptid YY ve glukagon -benzeri peptid- 1, barsak hücrelerinden salınırlar. Peptid YY iştahı azaltırken, glukagon-benzeri peptid-1 mide

boşalmasını geciktirir ve besinlerin yavaş emilmesine neden olur. Leptin periferik yağ dokusundaki enerji depolarının yeterlilik durumunu ventromedial hipotalamusa iletir. İnsulin afferent ve efferent yolda birlikte yer alır (262).

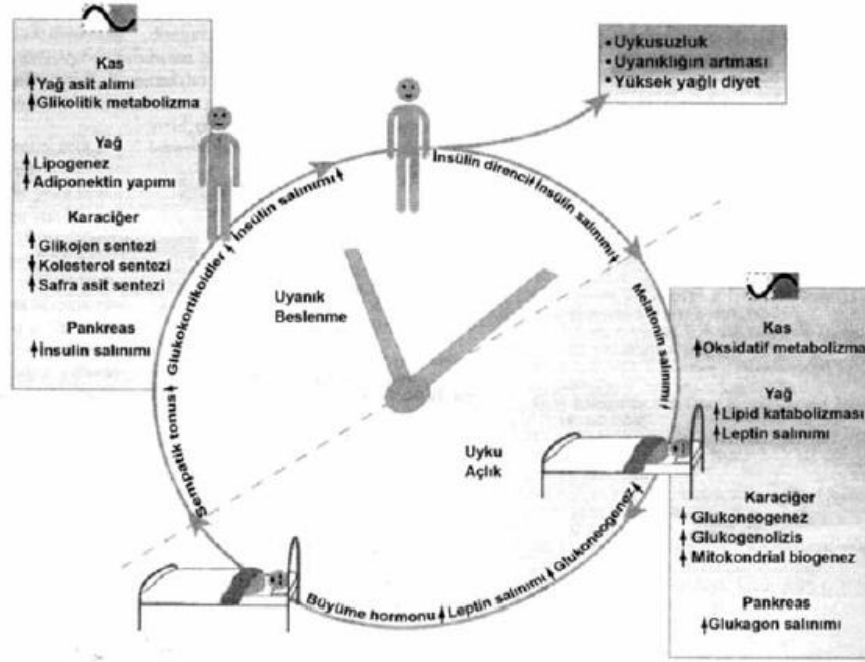
Enerji dengesinden sorumlu beyin bölgeleri, ventromedial hipotalamus, paraventriküler çekirdek, dorsomedial hipotalamus ve arkuat çekirdektir. Periferik afferent iletiler merkezi sinir sistemine ulaştıktan sonra enerji alımını ve harcanımını arttıracak veya azaltacak yollar çalışır (262).

Merkezi sinir sistemi işlemlerinden sonra efferent uyarılar enerji depolanması için vagus, enerji harcanımı için sempatik sinir sistemi ile periferik iletilir. Afferent, merkezi sinir sisteminde veya efferent yollarındaki bozukluklar obezite gelişimine neden olur. Genetik ve çevresel nedenler bu bozukluklara yol açabilir (262).

Enerji dengesinin, merkezi sinir sistemi işlemlerindeki bozuklukları hipotalamik obeziteye neden olur. Afferent, merkezi işlemler veya efferent kollarındaki anatomik, genetik veya metabolik bozukluklar enerji alımı ve harcanımı arasında dengesizlik oluşturarak obeziteye neden olabilir. Genetik ve/veya çevresel/edinsel nedenler bu nöroendokrin sistemin dengesini bozabilir (262).

Son zamanlarda, metabolizma, besin alımı, yemeklerin zamanlaması ve bazı besinlerin sirkadian saati etkilediği bildirilmektedir (27). Sirkadian ritimlerin aksaması da metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Metabolizmada rol oynayan birçok hormon insülin, adiponektin, glukagon, kortikosteron, leptin ve ghrelin sirkadian dalgalanmalar gösterirler (27-30). Birçok canlı türünde gün uzunluğuna bağlı olarak vücut ağırlığının değiştiği gösterilmiştir. Bu da vücut ağırlığını kontrol eden sirkadian bir saat olduğuna işaret etmektedir. Koyunlarda yapılan çalışmalarda adipoz dokuda leptin yapımının besin alımından, vücut yağından ve gonadal etkiden bağımsız olarak gün uzunluğu ile düzenlendiği saptanmıştır (31, 32). İnsanlarda vardiyalı çalışanlarda obezite insidansının arttığı bildirilmiştir (33). Obezlerde leptin salınımı diurnal varyasyon gösterir fakat daha düşük amplitüdüdür (31). Sirkadain saat, hormonların salınımını düzenleyerek vücut ağırlığının kontrolünü belirleyen ana etken gibi görünmektedir. Yağ dokusunun

adrenaline bağılı lipolizi diurnal değişkenlik gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda visceral yağ dokusunda saat ve adipokin genlerinin ritmik ekspresyon gösterdikleri ve ekspresyonlarının obezlerde köreldiği bildirilmiştir (266). Yağ içeriği yüksek olan besin ile beslenme sirkadiyan ritmi bozmaktadır. İnsanlarda ve kemirgenlerde yüksek yağ içeriği olan besinlerle beslenmenin saat genlerinin ekspresyonunu değiştirdiği, leptin, TSH ve testosteron gibi hormonların salınımını bozduğu belirlenmiştir. Uyku, sirkadian sistemin ana parçasıdır (266). Uyku süresinin kılalmasının obezite ve Tip-2 DM insidansını arttırdığı belirlenmiştir. Uyku süresi kısa olanlarda leptin düzeylerinin azaldığı, ghrelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (264).



Şekil 2.2. Sirkadyen ritm ve obezite

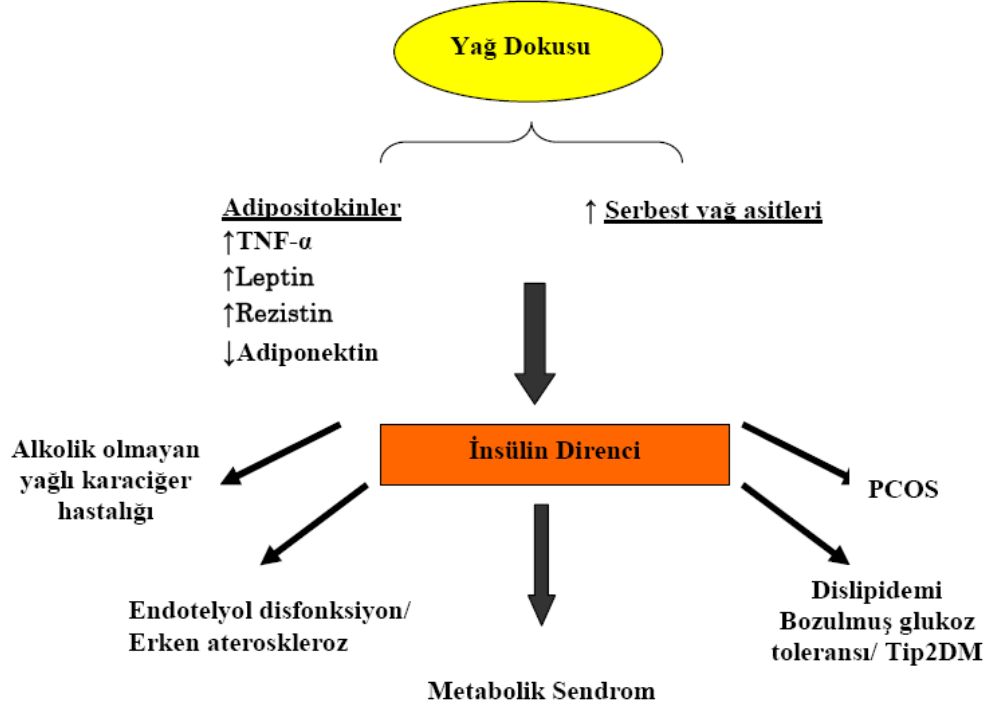
## 2.6. Obezitenin Klinik Bulgu ve Komplikasyonları

### 2.6.1. Obezite ve İnsülin Direnci

Çocukluk çağı obezitesi; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Tip-2 diyabet gibi birçok metabolik komplikasyon açısından risk



oluşturmaktadır. Obez çocuk ve adölesanlarda Tip-2 DM ve MS sıklığı artış göstermektedir.



Şekil 2.3. Obezite ve insülin direnci ilişkisi

Bu bozuklukların temelinde insülin direnci yer alır. İnsülin direnci obezite ile ilişkili en sık görülen metabolik değişikliktir (34). Özellikle insülinin kas ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımını uyarma ve hepatik glukoz yapımını, salınımını baskılama etkisi vardır (35).

İnsülin direncinin patogeneğinde insülin sinyal yolağında gelişen birçok bozukluğun olduğu ileri sürülmüştür. İnsülin direncini çevresel ve genetik komponentler etkilemektedir. Genetik komponent poligeniktir ve birçok gen bu süreçten sorumludur (35). Obezite, cinsiyet, perinatal faktörler, puberte, sedanter yaşam ve diyet gibi daha birçok faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir. İnsülin direnci obezite ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve diğer metabolik değişiklikler arasındaki bağlantıyı sağlayan en önemli etmendir (34).

Obeziteye bağlı gelişen insülin direnci; hipertansiyon, dislipidemi, KC yağlanması ve böbrek yetmezliği gibi faktörlerle kuvvetle ilişkilidir (36). Ayrıca insülin direncinin sistemik inflamasyon, endotelial fonksiyon bozukluğu, erken ateroskleroz ve bozulmuş fibrinoliz ile ilişkisi gösterilmiştir. İnsülin direnci olan çocukların büyük kısmında endotel fonksiyon bozukluğunun kandaki göstergelerinin yüksek değerlerde olması ve ayrıca aynı hastalarda antiaterojenik özellikleri olan adiponektin seviyelerinin düşük seviyelerde bulunması ile insülin direncinin vasküler düz kas hücrelerinde gelişen erken bozukluklardaki rolü gösterilmiştir. İnsülin direnci geliştiren çocukların erken dönemde tespit edilmesi, insülin direncinin ve buna yol açan altta yatan faktörlerin tedavisi esastır. Ancak obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki bilinmesine rağmen insülin direncinin neden mi, sonuç mu, olduğu halen tartişmalıdır.

### **2.6.2. Karaciğerde Yağlanma ve Steatohepatit**

Karaciğerde yağlanma obezite ve insülin direncinin önemli komplikasyonlarından biridir. Yapılan bir çalışmada obez çocuk ve adolesanların %58'inde karaciğer yağlanması saptanmıştır (37). Patogeneizde insülin direnci ve yağ dokusu artışı önemli rol oynar. Yağ dokusunda lipolizin artması, yağ içeriği yüksek diyet alınması ve lipid oksidasyonunda azalma karaciğere lipid girişini arttıran faktörlerdir. Ayrıca karaciğerde de novo lipid sentezinin artması, VLDL-K salınımının azalması, trigiliserid yapımının artması karaciğer yağlanmasını arttırmaktadır. Yağ dokusundan salınan adipokinler, doymuş yağ asitleri ve früktozun oluşturduğu lipotoksisite karaciğer hasarını arttırır. Özellikle karın çevresinde yağlanma artışı, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon varlığında karaciğer yağlanması artar. Klinik olarak genellikle bulgu vermez. Karaciğer hücre hasarı başladığında ALT ve AST düzeylerinde hafif artış saptanır. Genellikle karaciğer enzimleri normalin 3 katını aşmaz. Karaciğer enzimlerinden özellikle ALT yüksekliği steatohepatitin habercisidir (37, 38).

### 2.6.3. Kardiyovasküler Sorunlar ve Hipertansiyon

Obezitede görülen en önemli kardiyovasküler sorun erken ateroskleroz gelişimidir. Ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran riskler arasında Tip 2 diyabet gelişimi, hipertansiyon ve dislipidemi varlığı sayılabilir (38). Son yıllarda dikkati çeken ve aterosklerozu hızlandıran bir bulgu da obezite ile birlikte hiperkoagülabilitenin artışıdır. Çocuk ve adolesanlarda da hiperkoagülabilite varlığı gösterilmiş ve özellikle BMI derecesi ile anlamlı ilişki bulunmuştur (39).

Hipertansiyon obezite ile birlikte sık görülen ve MS'in önemli bileşenlerinden biridir. BMI 90p ve üzerinde olan çocuklarda hipertansiyon sıklığı 2.5-3.7 kat artmaktadır (40). Obezitede görülen insülin direnci hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur. Adolesan dönemindeki kan basıncı değerlerinin, 6-9 yaş arasında bakılan insülin düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. Koroner arter hastalığı riski açlık insülin düzeyleri ile önemli ölçüde bağlantılıdır. Obezitenin başladığı erken dönemlerde artan renal tubuler reabsorbsiyon sonucu sodyum retansiyonu olur. Ekstrasellüler sıvı artar ve volüm yüklenmesi meydana gelir (41). Obezlerde ayrıca aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenme sonucu sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmakta ve katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin etkisi ile kan basıncında ve kalp atımı hızında artış olur (42). Hiperinsülinizm sempatik sinir sistemi aktivitesini, sodyum retansiyonunu, vasküler düz kas hipertrofisini arttıran ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan bir etmendir (43). Obezitede plazma renin aktivitesi, anjiotensinojen, angiotensin II ve aldosteron düzeyleri artmıştır. İnsülin direncinin yanı sıra inflamasyon da damar fonksiyonların etkileyerek hipertansiyona katkıda bulunur. Obez çocuk ve adolesanlarda hipertansiyon gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri arasında ailede hipertansiyon öyküsü, puberte, insülin direnci ve hipertrigliseridemi varlığı sayılabilir (44).

### 2.6.4. Dislipidemi

Obezitenin aterosklerozu kolaylaştırıcı etkisi, dislipidemi ile birlikte artmaktadır. Özellikle hiperinsülinizm karaciğerden trigliserid yapımını arttırmaktadır. Karaciğerde lipojenik enzimler insülin ile uyarılır. VLDL-K

üretimi artmakta, HDL-K düzeyi azalmakta, aterojenik LDL-K düzeyi artmaktadır (43). İnsulin direnci ve dislipidemi varlığında endotelial disfonksiyon çok erken yaşlarda başlamakta, hatta çocuklarda aterosklerotik plak oluşumu görülebilmektedir.

### **2.6.5. Solunum Bozuklukları**

Solunum bozuklukları arasında sayılan uyku-solunum bozuklukları obez çocuk ve adolesanların önemli bir oranında görülmektedir. Obez süt çocuklarında bile uyku sorunlarının daha fazla olduğu belirtilmektedir (45).

### **2.6.6. Astım**

Obezite ve astım ilişkisi pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Genellikle obezitenin astıma eşlik ettiği ve hastalığın gidişini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir. Bir araştırmada astımlı çocuk ve adolesanların %44'ünün obez olduğu, bu çocuklarda atopi ve aile öyküsü açısından obez olmayan olgulara göre fark bulunmadığı, obezitede görülen metabolik bozuklukların astım üzerindeki etkisinin ise tam olarak ortaya konulamadığı belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise astımı olan obez çocuklarda, obez olmayanlara göre üst hava yolu akımında azalma ve proinflatuar değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

### **2.6.7. Ortopedik Sorunlar**

Çocuk ve adolesan dönemde obezitenin yol açtığı ortopedik komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Obez çocuk ve adolesanlarda görülen ayak tabanında düzleşme, bu bölgede statik ve dinamik basıncın artışına, sonuçta eklem ve bağlarda ağırlara yol açar. Kilo artışı ile dengenin daha az sağlanabildiği, bu nedenle travma ve kırık riskinin arttığı da belirtilmektedir. Femur başı epifiz kayması obez çocukların iyi bilinen sorunlarından birisidir.

### **2.6.8. Gastrointestinal Komplikasyonlar**

Yakın zamanda yapılan, geniş serili bir çalışmada özellikle adolesan dönemde obezite derecesi ile gastroözofageal reflü hastalığının ilişkisi gösterilmiştir. Aşırı obez adolesanlarda reflü riski %40'lara ulaşmaktadır.

Obezite sıklığının artması ile birlikte özellikle adolesan kızlarda safra taşı sıklığında artış olduğu bildirilmektedir.

### **2.6.9. Polikistik Over Sendromu**

Obezite ve MS'e sıklıkla eşlik eden sorunlardan birisidir. Kompleks bir bozukluk olan polikistik over sendromunun etyopatogenezinde hiperinsülinizm gösterilmiştir.

### **2.6.10. Psikososyal Komplikasyonlar**

Obez çocuk ve adolesanlarda psikososyal sorunlar genellikle göz ardı edilmekte ve metabolik sorunlar ön plana çıkmaktadır. Oysa psikososyal sorunların çok daha fazla olduğu belirtilmektedir. Obez çocuklar genellikle toplumda ayrımcılık yapılan, dışlanabilen, öz güven sorunu yaşayan bireylerdir. Sosyal çevreleri daha kısıtlı hale gelir. Bu kısır döngü okul başarısında, ileri yaşlarda ise iş başarısında azalmaya kadar uzanan sonuçlara yol açabilir.

Sonuç olarak, çocuk ve adolesan yaş grubunda obezite pek çok sistemi etkileyen, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonların erken tanınması ve tedavilerinin yapılması obez olguların yaşam kalitesinin ve süresinin artmasını sağlayacaktır.

### **2.7. Dislipidemiler**

Çocuklarda obezite ve MS prevalansının artması dislipidemili çocuk populasyonunda artışa yol açmaktadır. Dislipideminin çocuk ve adolesanlarda aterosklerotik lezyonların başlaması ve progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Çocukları erken ve hızlanmış ateroskleroz için risk altında bırakan dislipideminin tespit edilmesi için serum lipid seviyelerinin değerlendirilmeye katılması gerekmektedir. Gençlik döneminde dislipideminin erken fark edilmesi ve kontrol altına alınmasının erişkinlik hayatının başlangıcında KVH riskini azalttığını göstermektedir (46).

Çocuklarda ve adolesanlarda HDL-K dışı kolesterol seviyesi, ateroskleroz varlığının belirgin bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Obezite genellikle hafifçe artmış TK ve LDL-K seviyeleri, orta ile ciddi derece artmış

TG seviyesi ve düşük HDL-K seviyesinden oluşan bir dislipidemi tablosu ile ilişkilidir. Çocukluk döneminde en sık gözlenen dislipidemi tablosu budur.

Dislipidemi veya MS komponentlerinden biri olarak kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olmasının yanında erişkin dönemde kronik renal yetmezlik gelişiminde ve progresyonunda da önemlidir.

Glowinska ve ark. (48) obez adölesanların aynı yaşlardaki kontrol gruplarına göre belirgin bir şekilde daha yüksek LDL-K ve TG ve daha düşük HDL-K konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir .

Friedlan ve ark. (47) 8-12 yaşlar arasındaki obez çocukların %52 sinde TK değerlerinin obez olmayanlara göre yüksek olduğunu saptamışlardır.

Obezitede hepatik üretimi aşırı artan dolaşımdaki serbest yağ asitleri tübüler epitel hücrelerini etkileyerek inflamatuvar cevabı başlatır (49). Dislipidemi beraberinde glomeruler kapiller endotele zarar verir ve mezangial hücrelerin yanı sıra podositlerde hasara yol açar. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, podosit yaralanması ile ilişkili mezanjial skleroza neden olmaktadır (49). Dislipidemi mezangial hücre proliferasyonuna, artmış mezangial matriks birikimine ve IL-6, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  salınımı yoluyla böbrek hücrelerinde inflamasyonunun artmasına neden olur. Böbrek üzerine TG den zengin lipoproteinlerin olumsuz etkileri Chang ve ark. tarafından belirtilmiştir (49). Ryu ve ark göre, artmış TG ve düşük HDL-K düzeyleri ile KBY prevalansı arasında anlamlı artış ile ilişkili bulunmuştur (49).

## **2.8. Hipertansiyon**

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür. KVH'ya bağlı ölümler tüm dünyada görülen ölümlerin %30'undan sorumludur ve özellikle hipertansiyonun KVH riskini en az iki kat arttırması nedeniyle önemi vurgulanmaktadır (50). Çocukluk çağında hipertansiyon erişkin döneminden daha az görülür; prevalansı yaklaşık %1-5'dir (50). Fakat çocuklarda ve adolesanlarda hipertansiyonun tanı oranı ile prevalansı artmaktadır ve bu artış koroner arter hastalığının erken gelişimine neden olabilmektedir (50).

Çocuklarda hipertansiyon rastlantısal olarak tekrarlanan üç kan basıncı ölçümü sonucunda elde edilen kan basıncı değerlerinin yaşa, cinsiyete veya boya göre 95 persentil üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (50). ABD de çocukluk çağı hipertansiyon grubu tarafından geliştirilen raporda belirtildiği üzere yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncı değerleri için persentil tabloları geliştirilmiştir. Bu tablolara göre hipertansiyon evrelemesi 90 persentil altında ise normal olarak değerlendirilir. 90-95 persentil arası Prehipertansif, 95-99 persentil arası evre 1 hipertansiyon ve 99 persentil üzeri ise Evre 2 hipertansiyon olarak tanımlanır (50).

Çocuklarda kan basıncı yüksekliği temel olarak esansiyel-primer hipertansiyon ve altta yatan patolojinin bulunduğu sekonder hipertansiyon başlıkları altında incelenmektedir. Hipertansiyon etyolojisinde preadolesan dönemde altta yatan hastalığa bağlı olarak sekonder hipertansiyon daha sık görülür (50).

Erişkinlerde olduğu gibi son yıllarda çocuklarda da primer-esansiyel HT daha sık görülmeye başlanmıştır. Bunun nedeni olarak obezite prevalansının artışı düşünülmektedir.

ABD Sağlık ve Beslenme Grubu (NHANES) çocuklarda 1988-1994 ve 1999-2000 yılları arasında sistolik ölçümde ortalama 1.4 mmHg, diastolik ölçümde ise 3.3 mmHg artış saptamışlardır (50). Çocukluk çağında kan basıncındaki artışların (50) erişkin dönemde hipertansiyon gelişim riskini arttırmakta olduğu bildirilmektedir. Laver ve ark.nın çalışmasında kan basıncı 90 persentil üzerinde olan çocuklarda erişkin dönemde hipertansiyon riskinin 50 persentilde kan basıncı değerleri olan çocuklara göre 2.5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir .

Hipertansiyona bağlı çeşitli komplikasyonlar görülmektedir; bunlar arasında hipertansif ensefalopati, konvulziyon, serebrovasküler hasar ve konjestif kalp yetmezliği sayılabilir. Hipertansiyon prevalansının artışı ile birlikte komplikasyonların görülme sıklığında da artış gözlenmektedir. Bu nedenle hipertansiyonun uzun dönem komplikasyonlarını önlemek için çocuklarda hipertansiyonun erken tanımlanması ve müdahale edilmesi önemlidir (50)

### 2.8.1. Hipertansiyon Nedenleri

Çocuklarda sıklıkla görülen sekonder hipertansiyon hastalıktan çok spesifik organ hastalıklarının sekonder bir bulgusudur. En yaygın formu %60-80 oranında renal parankim hasarına bağlı hipertansiyondur. Bu hastalıklar arasında glomerülonefrit, reflü nefropatisi, obstrüktif üropati, akut ve KBY, polikistik böbrek hastalığı, multikistik renal displazi sayılabilir. Renovasküler hipertansiyon (%5) ikinci en sık nedendir. Hipertansiyonun kardiyovasküler nedenleri %1-5 oranında aort koarktasyonu ve arteriovenöz fistülleri içerir. Endokrin nedenler olarak feokromositoma, Cushing Sendromu, primer hiperaldosteronizm, konjenital adrenal hiperplazi ise %1-5 oranında görülür. Nörolojik nedenler santral sinir sisteminin posttravmatik lezyonlarını içerir. Diğer daha az görülen nedenler arasında ise ilaç bağımlı hipertansiyon (siklosporin, takrolimus, psikostimulan hormonlar) sayılmaktadır (51).

Primer hipertansiyon, hipertansiyon insidansı ile bağımlı olarak yaşla birlikte artar. Adolesanlarda genellikle primer-esansiyel hipertansiyon görülür; yaklaşık %85-95 oranındadır (52). Esansiyel hipertansiyonun patofizyolojisi net anlaşılamamıştır; olguların çoğunda çevresel ve genetik faktörler önemlidir. Çalışmalarında kan basıncındaki değişikliklerin %20-40'ının ailesel faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (53). MS'e ve kardiyovasküler hastalığa neden olan risk faktörleri ile çoğunlukla ilişkilidir. Bu risk faktörleri düşük HDL-K, yüksek TG, abdominal obezite, insülin direncidir.

### 2.8.2. Hipertansiyon Patogenezi

Kan basıncı, sistemik arteriyel dolaşımdaki kanın, damar duvarına yaptığı basıncı ifade eder (54). Kan basıncı; kalbin atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, arteriyel sistemin diyastol sonucundaki hacmi, arter duvarının elastikiyeti, periferik damar direnci ve kanın viskozitesinden etkilensede esas belirleyici, kalp debisi ve periferik damar direncidir (55).

Arterdeki maksimum kan basıncı ifade eden sistolik kan basıncı kalp atım hacmi ve aortanın distansibilitesi tarafından belirlenirken, arterdeki minimum kan basıncına karşılık gelen diyastolik kan basıncı periferik damar direnci tarafından belirlenir.



Hipertansiyonun temelinde genetik faktörlerin rol aldığı şeklindeki düşünceler artmaktadır. Genetik temellerin muhtemelen artmış sempatik aktivasyon, azalmış renal sodyum (Na) eksresyonu ve sodyumun hücre membranından transportunda defekt yaratarak hipertansiyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Genetik özelliklerin hipertansiyona katkı oranı %30-60 arasında değiştiği bildirilmiştir (56). Eğer her iki ebeveyn de hipertansif ise çocuklarda hipertansiyon prevalansı %46, bir ebeveyn ise %28, her iki ebeveyn normotansif ise %3 düzeyinde kalmaktadır (56).

### **2.8.3. Obezite-Hipertansiyon**

Obezite, hipertansiyon gelişiminde etkili olan bir risk faktörüdür. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun, hiperinsülinemi ve insülin direncine bağlı olduğu öne sürülmektedir (57). 1988 yılında Reaven insülin direnci ve hiperinsülineminin aterosklerozdaki rolünü tanımlayarak sendrom X adını vermiştir. Reaven'e göre sendrom X; glukoz tolerans bozukluğu, hiperinsülinemi, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-K) ve trigliserid düzeyinde artma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) düzeyinde düşüklük, hipertansiyon, insülinle uyarılmış glukoz alımında dirençten oluşmaktadır. Daha sonraki yıllarda sendrom X tablosuna santral obezite eklenmiştir (58). Ardından çeşitli araştırmacılar tarafından fibrinolitik aktivitenin azalması ve hiperüriseminin eklenmesiyle sendrom X içeriği genişletilmiş ve bugün MS adını almıştır (59).

### **2.8.4. İnsulin Direnci ve Hipertansiyon**

İnsulin direnci gelişiminden birden çok mekanizma sorumlu tutulmaktadır (60). Glukoz transportunun, fosforilasyonun ve glikojen sentaz aktivitesinin azalması veya insülin sinyal sisteminin bozulması gibi glukoz metabolizmasındaki hücresel ve biyokimyasal defektler insülin direncine neden olmaktadır (60). Aynı zamanda lipid metabolizmasında, lipid oksidasyonunun ve lipolizin artması insülin direncine neden olurken, sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış da direnç gelişiminden sorumlu tutulmuştur (60). Pankreas insülin direncine insülin sekresyon artımı ile cevap

verir ve hiperinsülinemi gelişir (60). Hiperinsülineminin HT geliştirme mekanizmaları:

- Renal Na<sup>+</sup> / su reabsorbsiyonunun artması,
- Sempatik sinir sistemi aktivitesi,
- Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP ' az aktivitesinin azalması,
- Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> pompa aktivitesinin artması,
- Ca<sup>2+</sup>-ATP az aktivitesinin azalması,
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu.

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok klinik çalışma yapılmıştır (60). Obez hipertansif ve obez normotansif bireylerde OGTT ile plazma insülin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (60). Obez normotansif bireylerde glukoz toleransı normal iken, obez hipertansif grupta bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiştir (60). Bu sonuç obez hipertansiflerde insülin direncinin daha belirgin olduğunu göstermektedir (60,62). İnsülin direncinin sistolik ve diastolik kan basıncı yükselmesinden sorumlu olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Primer hipertansiyonlu bireylerin %50-60'ında değişik derecelerde insülin direnci bulunmaktadır (60).

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır (60). İlk olarak, insülin direncinin hücrelerin enerji ihtiyacını değiştirerek, glukozdan lipid metabolizmasına geçiş yaparak veya tam tanımlanmamış bazı mekanizmalarla HT'nin gelişimine neden olduğu düşünülmüştür (60). İkinci hipotezde ise hiperinsülineminin vasküler yapı üzerinde direkt etkisi ile kan basıncını yükselttiği savunulmaktadır (62). İnsülinin vaskularite üzerindeki direkt etkisi vazodilatasyon şeklindedir. İnsülinin vazodilatör etkisine karşı oluşan direnç sonunda vasküler yapıda vazokonstriksiyon gelişecektir. Son olarak, renal sodyum reabsorbsiyonunu artırdığı gösterilen insülinin sempatik sinir sistemini stimüle ederek ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan sodyum pompasını aktive ederek de kan basıncının yükselmesine neden olabileceği düşünülmektedir (60). Bu

faktörlerin etkisi sonunda periferik vasküler direncin arttığı ve hipertansiyon geliştiği düşünülmektedir (60, 62).

İnsülin hücre membranlarında bulunan iyon transport mekanizmalarını etkilemekte ve intraselüler elektrolit yoğunluğunun değişmesi ile HT gelişmesine neden olmaktadır. İnsülinin hipertansiyon gelişmesine yol açan diğer bir etkisi potent bir büyüme faktörü olması ile ilgilidir. İnsülin direkt veya indirekt yoldan IGF-1(İnsülin growth faktör-1) gibi diğer büyüme faktörlerini de stimüle eder sonuçta gelişen vasküler hipertrofi ve damarların luminal çaplarının daralması, hipertansiyon gelişimine neden olabilir (60).

### **2.8.5. Obeziteye Bağlı Hipertansiyonun Mekanizması**

Esansiyel hipertansiyon genetik, fizyolojik ve biyokimyasal sistemler arasındaki uyumun bozulmasının bir sonucudur (61). Kan basıncı aynı olan obezlerde obez olmayanlara göre kalp debisi daha fazla; periferik direnç ise daha düşüktür. Kalp debisindeki artma, BMI artışıyla orantılıdır ve kan basıncındaki yükselmeye önemlidir (61).

İnsülin-hipertansiyon ilişkisinde obezite olayı daha karmaşık hale getiren bir faktördür. Pek çok çalışmada BMI ve insülin direnci, hipertansiyon arasındaki ilişki gösterilmiştir (60, 61). Bununla birlikte diğer bazı çalışmalar da obeziteden bağımsız olarak hipertansiyon ve insülin direnci ilişkisinden bahsedilmiştir (62). CARDIA (The Coronary Artery Risk Development In young Adults-Genç Erişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi)(62) çalışmasında 4576 genç erişkin vücut ağırlıkları dikkate alınmaksızın açlık insülin değerleri ve hipertansiyon açısından değerlendirilmiş; kan basıncı ve insülin direnci arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır (62). Genetik ve epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulan deliller göstermiştir ki kan basıncı değişiklikleri ve esansiyel hipertansiyonun başlangıcı hayatın birinci ve ikinci dekadlarına ulaşmaktadır (62). Kan basıncı üzerine genetik özelliklerin etkisi büyüktür. Bu etki diğer risk faktörlerinin bulunmasıyla daha da önem kazanır ve bazı vakalarda bu durum erken çocukluk döneminde belirlenebilir. Farklı çalışmalarda çocuk ve adolesanlarda insülin ve kan basıncı arasındaki ilişki vurgulanmış; Bogalusa Kalp Çalışması ile BMI değerleri düzeltildikten sonra 5 yaş gibi erken bir dönemde kan basıncı ve

açlık insülin değerleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (63). Hipertansiyon gelişiminde pek çok mekanizma birlikte rol oynamaktadır bu yüzden hipertansiyonu tek başına obezite ve/veya hiperinsülinemi ile ilişkilendirmek doğru bir yaklaşım değildir (64).

## 2.9. Obezite ve Böbrek

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) prevalansındaki artış obezite epidemisi ile paralellik göstermektedir (11). Artan SDBH insidansı ve maliyetleri dünya çapında halk sağlığı sorunudur (11). SDBH için modifiye edilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi önleyici stratejilerin geliştirilmesinde önemlidir. Birkaç epidemiyolojik çalışma obezitenin böbrek hastalığı riskini artırdığını ve prognozunu etkilediğini kesin bir şekilde ortaya koymuştur(13). Obezite, en yaygın iki SDBH nedeni olan diyabet ve hipertansiyon ile bağlantılıdır (13). Üstelik obezitenin sonucu olan MS'in de hem KBY hem de SDBH için bağımsız risk faktörü olduğu görülmektedir (49).

Obezite ile böbrek hastalıkları arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir (66, 67). Çocuklar üzerindeki çalışmalar çok sınırlıdır. Bununla beraber kanıtlar çocukluk obezitesinin de böbrek hastalığı riskini artırdığını ve renal disfonksiyonun yetişkinlerde hipertansiyon veya diyabetin ortaya çıkışından çok daha önce başlayabileceğini göstermektedir (49, 65). Obezitenin uzun dönem kardiyovasküler ve renal etkileri, yetişkinlikte ortaya çıkmasına rağmen kökenini çocukluk döneminde alır (49). Çalışmalarda çocukluk çağı obezitesinin genç insanları böbrek hastalığı açısından risk altında bıraktığını göstermektedir (49, 65, 66). Çocukluk çağı obezitesi böbrek hastalıklarına bağlı mortalite riskini artırmaktadır. SDBH olan 3067 pediatrik hastada antropometrik ölçümler ve ölüm arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada BMI ve pediatrik SDBH ölümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (67).

Obezitede renal hemodinamideki fizyolojik (mal) adaptasyonlar, renal hasarda beraber rol oynayan hiperfüzyona bağlı hiperfiltrasyonu kapsamaktadır (49). Aşırı kilolu hastalarda artmış GFR değerleri gözlenmiştir.

Bir diğerk önemli bulgu obez çocuklarda normal kilolu hastalara göre daha büyük böbrekler gözlenmesidir.

Obezitenin birçok sebebi vardır. Bunlar arasında endokrin ve genetik faktörler önemli bir rol oynar. Obezite ile ilişkili sendromların (Bardet-Biedl sendromu ve Alport sendromu) büyük çoğunluğu sıklıkla renal anomalileri de içerir (70). Bununla beraber, gestasyonel yaşa göre küçük veya preterm doğum gibi obezite için prenatal risk faktörleri de çocukluk çağında böbrek hastalıkları için risk faktörleridir.

Obez çocuklarda ve adölesanlarda mikroalbuminüri oldukça yaygındır. Burger ve ark.(69) obez ve pre-diyabetik gençlerde, önceki bulgularla tutarlı olarak mikroalbuminüri prevalansını %10 olarak bulmuşlardır. Obezitenin kendisinin olmasa da metabolik sonuçlarının MA nın en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada Csernus ve ark. (68) obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre artmış albuminüri ve  $\beta$ 2-mikroglobulin seviyeleri gözlemlenmiştir.

Obez çocukların ve adölesanların, normal kilolulara göre daha olumsuz lipid profiline sahip oldukları gözlenmiştir (47,48). Bu durum onları daha fazla kardivasküler risk altında bırakmaktadır. Glowinska ve ark. (48) obez adölesanların aynı yaşlardaki kontrol gruplarına göre belirgin bir şekilde daha yüksek LDL-K, TG ve daha düşük HDL-K konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Friedlan ve ark. (47) 8-12 yaşlar arasındaki obez çocukların %52'sinde TK düzeyinin obez olmayanlara göre yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. Dislipidemi, ateroskleroz ve renal hastalık progresyon hızına katkıda bulunmaktadır (49).

Daha önce de bahsedildiği gibi, obezitenin en önemli sonuçlarından biri azalmış insülin duyarlılığıdır. İnsulin duyarlılığındaki azalmanın bir göstergesi olan hiperinsülinemi, kan basıncını ve serum lipid düzeyini etkiler ve sıklıkla hipertansiyon ve dislipidemi ile sonuçlanır. Obeziteye ek olarak bu durumların varlığının, obezite ile ilişkili glomerulopati patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. GFR, kan basıncı ve MA izlemleri genç hastalarda tip 2 DM tanısı konduğunda başlamalıdır ve proteinüri veya aktif idrar sedimenti gibi atipik bulgular nefroloğa yönelmek konusunda

uyarmalıdır. Tip-2 DM'lu çocuklarda renal hastalık tanısı tek başına klinik ve laboratuvar bulguları ile konulamaz. Bu genç popülasyonda MA'nın en yaygın sebepleri non- diyabetik nefropati ve glomeruloskleroz olduğu için isabetli tanı için renal biyopsi gereklidir (49).

Gençlerde kan basıncı değerleri son on yılda obeziteye paralel olarak artış göstermiştir. Sorof ve ark. (71) okul çocuklarında hipertansiyon prevalansının, BMI değerlerinin 5 persentilden 95 persentile yükselmesiyle beraber arttığını bulmuş; Rosner ve ark. (72) ise normal ağırlıktaki çocuklarla karşılaştırıldığında BMI 90 persentil olanların hipertansiyon gelişimine 2.5-3.7 kat daha yatkın olduğunu çalışmalarında göstermiştir. Nawrot ve ark. (73) 15-19 yaş arasındaki erkeklerde BMI'ndeki her 1 kg/m<sup>2</sup> artışta sistolik kan basıncının 0.8 mmHg, kızlarda 1.2 mmHg arttığını rapor etti ve Framingham Çalışması'nın sonuçlarına göre, hipertansiyon riski genç erkeklerin %78'inde ve genç kızların %65'inde aşırı kiloya bağlandı (74). Pre-hipertansiyon prevalansı da çocukluk çağı boyunca kilo alımının bir sonucu olarak özellikle de adölesanlarda artmaktadır. Çocuklarda düşük insülin duyarlılığının yüksek kan basıncına katkı sağladığı da gayet iyi bilinmektedir. Bazı çalışmalarda bu durum obezitenin kendi etkisine bağlanmış iken bazılarında BMI'nden bağımsız olarak azalmış insülin duyarlılığına bağlanmıştır (75, 76). Artmış kalp hızı, kan basıncı değişkenliği, artmış katekolamin değerleri gibi sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi göstergeleri de obez çocuklarda tarif edilmiştir (75). Düşük insülin duyarlılığı varlığında glukoz intoleransı ve dislipidemi, renal hasara katkıda bulunabilir. Fonksiyonel ve yapısal nefron kaybı da artmış kan basıncı değerlerine etki edebilir (76). Pre- hipertansif çocuklarda azalmış GFR ve proteinüri de bulunmaktadır ve hastaları renal hasar gelişmesi konusunda risk altında bırakmaktadır (76).

## 2.10. Metabolik Sendrom



Şekil 2.4. MS komplikasyonları

Çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının artması, obeziteye bağlı komplikasyonların artmasına neden olmaktadır. MS obeziteye bağlı en önemli komplikasyondur (77).

MS; insülin direnci, obezite, hipertansiyon, dislipideminin birlikte görüldüğü, diyabet ve ateroskleroza yol açan metabolik değişiklikleri içeren bir bozukluktur (77). Obezite ve insülin direnci MS'in merkezinde yer almaktadır (78).

Son yıllarda obezitenin tüm dünyada hızla artması ile birlikte, eşlik eden MS varlığı da daha fazla dikkati çekmektedir. En sık ABD National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Avrupa İnsülin Direnci çalışma Grubu (The European Group for Study of İnsülin Resistance (EGIR) tarafından oluşturulan MS tanımlamaları kullanılmaktadır (77). Çocuk ve adolesanlara özgün MS tanımlamaları ise

erişkinlerde kullanılanların uyarlaması şeklindeyken IDF 2007 yılında çocuklarda kullanılacak MS kriterlerini tanımlamıştır (77, 78, 79).

Tablo 2.1. DSÖ'ye göre MS kriterleri

DSÖ Kriterleri	Çocuklara Uyarlanmış DSÖ
Hiperinsülinemi veya AKŞ $\geq$ 100 mg/dL veya plazma glukozu OGTT'den 2 saat sonra >200 mg/dL ile beraber en az aşağıdakilerden ikisi:	Anormal glukoz dengesi; 1- Açlık hiperinsülinizm 2-Bozulmuş açlık glukozu 3- Bozulmuş glukoz toleransı
Abdominal obezite (bel-kalça oranı): >0.9 erkek >0.85 kadın BMI>30 kg/m <sup>2</sup>	BMI>95 p
Dislipidemi (TG $\geq$ 150 mg/dL veya HDL-K $\leq$ 35 mg/dL (erkek), HDL-K $\leq$ 39 mg/dL (kadın))	TG>105 mg/dL (<10 yaş) TG>136 mg/dL (>10 yaş) HDL-K<35 mg/dL
Kan basıncı $\geq$ 130/85 mm/hg	Sistolik TA>95 p
MA $\geq$ 20 mcg/dk, albumin/kreatinin>30 mg/g)	

Tablo 2.2.NCEP-ATP III'e göre MS kriterleri

NCEP-ATP III Kriterleri	Çocuklara Uyarlanmış NCEP Kriterleri
AKŞ $\geq$ 100-125 mg/dL	AKŞ>100mg/dL
Abdominal obezite; >102 cm erkek >88 cm kadın	Bel çevresi>75 p
TG $\geq$ 150 mg/dL	TG $\geq$ 100 mg/dL
HDL-K; <40 mg/dL erkek <50 mg/dL kadın	HDL-K<50 mg/dL (15-19 yaş erkek <45mg/dL) <50 mg/dL kadın
Kan basıncı $\geq$ 130/85 mm/hg	Kan basıncı $\geq$ 90 p



ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre MS sıklığı çocuklarda %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur (80). Cook ve ark. (81) Amerika'da yaptıkları NHANES III çalışmasında 12-19 yaş grubundaki 2430 adölesan ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve tüm gruptaki MS sıklığı %4.2 saptanmıştır. Obez adölesanlardaki MS sıklığını %28.7 olarak bildirmişlerdir (81).

Ülkemizde de yapılan çalışmalarda MS sıklığının önemli düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Atabek ve ark.(82) 7-18 yaşlarında 169 obez olgu arasında MS sıklığını 7-11 yaş arası %20, 12-18 yaş arası grubunda ise %27.2 olarak saptamışlardır. Ağırbaşı ve ark.(83) ise Ankara'daki orta-düşük sosyoekonomik düzeydeki bir okulda, 10-17 yaşları arasında 1385 çocuktan, kilolu ve obez olanlarda MS gelişme riskinin, normal kilolulara göre 10 kat arttığı göstermiştir. Obez çocuk ve adolesanlarda MS sıklığı %11.8 ile %38.9 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir.

Obez olguların hepsi MS geliştirmez. MS gelişimini kolaylaştıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri intrauterin dönemden itibaren tanınmaya başlanmıştır (84).

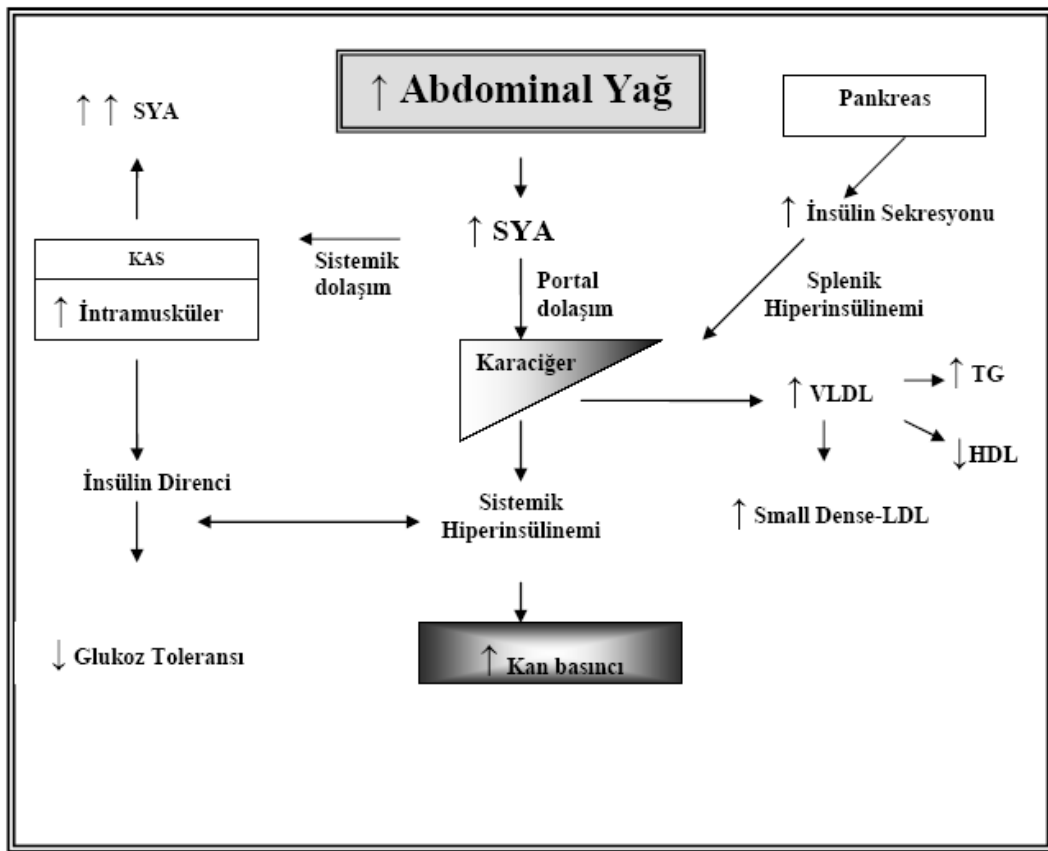


Şekil 2.5. Metabolik risk faktörler

İntrauterin büyüme geriliği, insülin direnci ve MS açısından risk oluşturan bir durumdur (84). Sorunun temelinde, fetal dönemde besinlerin transplasental geçişinin yetersiz olması ve buna bağlı kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direnci oluşturularak yaşamın sürdürülmeye çalışılması yatar. Buna “fetal programlama” denir (84). Postnatal dönemde olgularda insülin direnci ve glukoz metabolizmasında bozulma kolaylıkla gelişebilmektedir. Bebeklik döneminde hızlı kilo alımı; normalde 4-5 yaşından sonra görülen yağ dokusu artışının erkene kayması; puberte döneminde görülen insülin direncinin artışı MS için risk oluşturan faktörlerdir (84). Genetik faktörlerin katkısı da MS gelişimine katkıda bulunmaktadır.

### 2.10.1. Metabolik Sendromun Patogenezi

MS'in gelişiminde çevresel, genetik nedenleri kapsayan birden fazla faktörün rol aldığı patogenezi hala net bir şekilde anlayamamıştır. Büyük oranda kabul gören hipotez ise sosyal, çevresel ve genetik faktörlerle değişen obezite ve insülin direnci arasındaki karmaşık etkileşimdir (85,88). Bireylerin BMI'sına yaklaşık %30-40 oranında genetik faktörler katkıda bulunurken, %70 oranına da yağ dağılımındaki farklılıklar etki etmektedir (85,88).



Şekil 2.6. Obezite-insülin direnci ve metabolik komplikasyonlar

MS'in gelişiminde adipoz doku bozuklukları, insülin direnci, immünolojik etkenlerin rol aldığı söylenmektedir (85). Vücutta yağ belli bölgelerde biriktiği zaman metabolik olarak zarar verici olabildiği düşünülmektedir. Yağ dokusu sadece enerjinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli peptitler ve sitokinler salgılayan aktif bir endokrin organ gibi

çalışmaktadır (85). Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan bu aktif moleküller arasında serbest yağ asitleri, sitokinler (tümör nekrozis faktör- $\alpha$ ), rezistin, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 yer almaktadır (85). Adipositokinlerin üretiminde özellikle visseral adipoz doku aktiftir. Obez bireylerde, adipoz dokudan TNF- $\alpha$  ve rezistin salınımı fazla iken adiponektin üretimi düşüktür. Yağ hücresinden salgılanan TNF- $\alpha$ , insülin reseptörlerinin fonksiyonunu bozarak insülin direncine neden olmaktadır (85). İnsülin direncinde önemli yeri olan rezistin ise hücrelerin glikoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur (85, 86). Yağ dokusundan salgılanan adiponektin insülin duyarlılığını artırır. Adiponektinin bu etkisi, yağların oksidasyonunu artırması, glukoneogenezin inhibisyonu ve yağ dokusunda TNF- $\alpha$  sinyalini inhibe etmesi gibi özelliklerine bağlıdır (87). İnsülin duyarlılığının da etkili olan pek çok faktör obez bireylerde insülin duyarlılığının önemli derecede azalmasına neden olur (87).

MS patogeneziindeki en önemli faktör olan insülin direnci, plazmada normal konsantrasyonda bulunan insülinin, periferik glukoz alımını yeteri kadar uyaramaması, karaciğerden glukoz ve VLDL-K üretimini baskılayamaması durumudur (88). İnsülin direnci, ateroskleroz ve diyabet gelişimine yol açmaktadır. İnsülin direncini arttıran faktörlerin başında visseral yağ dokusunun artışı (abdominal obezite) gelmektedir. Vücut yağının santral dağılımı visseral yağ dokusunu yansıtır. Bel çevresi ölçümünün, bel/kalça oranının yüksek olması ile santral yağ dağılımı ortaya konmaktadır (89). Glukoz metabolizmasında bozulma, tip 2 diyabet gelişimine kadar giden bir süreçtir. İnsülin direncini aşmak için aşırı salınan insülin, önce toklukta kan şekeri artışını engelleyemeyecek; direncin artmasıyla açlık kan şekeri de yükselmeye başlayacaktır. İnsülin direncinin artışı ile giderek insülin salınımında azalma, pankreas fonksiyonlarının bozulması ve sonunda belirgin diyabet ortaya çıkar (90). MS'in temelinde bulunan insülin direnci obezite komplikasyonları olarak tanımlanan karaciğer yağlanması ve polikistik over sendromuna uzanan bir dizi sorunu da beraberinde getirmektedir.

### 2.10.2. İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi

İnsülin duyarlılığı ise açlık glikoz ve insülin değerlerine veya oral glikoz tolerans testi sırasında ölçülen insülin değerlerine göre değerlendirilmektedir. Bu amaçla, insülin sensitivite indeksi-HOMA (homeostasis model assesment) indeksi sıklıkla kullanılmaktadır(8).

### 2.10.3. Metabolik Sendromun Klinik Özellikleri

Çocukluk çağında santral obezite yanında, tipik cilt bozuklukları (akantozis nigrikans, stria, akne, hirşutizm) ve prematür pubarş insülin direncinin öncü bulguları olarak kabul edilmektedir (8). Polikistik over sendromu da insülin direnci ile seyreden klinik tablolardan birini oluşturmaktadır. MS klinik bulguları:

- Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü, annede gestasyonel diyabet öyküsü
- Düşük doğum ağırlığı (çoğunlukla); doğum ağırlığı fazlalığı (daha seyrek)
- Astım/alerjik rinit
- Prematür pubarş
- Kırmızı ve beyaz stria
- Akantozis nigrikans
- Polikistik over sendromu
- Akut pankreatit
- Tip-2 DM
- Erken ateroskleroz
- HT şeklindedir.

### 2.10.4. Metabolik Sendromu Önleme ve Tedavi

Kardiyovasküler hastalıkların ve diyabet gelişiminin önlenmesi açısından MS'e gidişin erken tanınması ve risk oluşturabilecek faktörlerin ortadan kaldırılması öncelikli hedef olmalıdır. İnsülin direncinin düzeltilmesi MS'in tedavisindeki en önemli yaklaşımdır (87).

Yaşam tarzının düzenlenmesi gereklidir. Sağlık çalışanlarının ve bireyin yanı sıra aile, okul, yakın çevrenin konu hakkında bilgi sahibi olması MS ile mücadelede önemlidir (87). Beslenmenin sağlıklı hale getirilmesi hazır gıda tüketiminin azaltılması, gıdalara eklenen şekerin azaltılması, lifli ve yağ oranı düşük gıdaların tercih edilmesi, dengeli beslenme, aşırı kalori tüketilmemesi ile sağlanabilir. Küçük yaşlardan itibaren aktif bir yaşam tarzının sürdürülmesi, televizyon-bilgisayar başında geçirilen zamanın azaltılması çok önemlidir (87).

### **2.11. Metabolik Sendrom ve Böbrek**

MS görülme sıklığı tüm dünyada gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde artmaktadır (91). Deneysel ve klinik çalışmalar MS nun son dönem böbrek hastalığına yol açan KBY, gelişiminde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (91). Çalışmalarda KBY'nin de MS gelişiminde etki olduğu gösterilmiştir (91).

MS bileşenlerinin herbiri, özellikle hipertansiyon ve bozulmuş glukoz intoleransı-insullin direnci, böbrek hastalığı gelişimi için risk faktörüdür. MS ve KBY patogeneğinde inflamasyon ve oksidatif stres önemlidir (91). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MS'nin KBY için önemli bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmuştur (91).

MS patofizyolojisindeki en temel faktör insülin direncidir (92). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MS patofizyolojisinde inflamasyonun önemli olduğu gösterilmiştir (91, 92). Proinflamatuvar ve protrombotik etkiler kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir (91).

Korea National Health and Nutrition Examination Survey III tarafından 3771 nondiabetic, nonhypertensive National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III MS kriterlerine uyan yetişkin bireyler çalışmaya alınmış; sonuçlara göre MS ve kronik renal yetmezlik arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (93, 94).

The Niigata Preventive çalışması geniş bir populasyon (35000) diabeti, hipertansiyonu ve kalp hastalığı olmayan bireyler üzerinde yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre; genç ve orta yaşlı kişilerde (hipertansiyon, diabet ve kalp hastalığı olmayan) MS'in böbrek yetmezliği gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır (92, 93). Ayrıca MS'in her bir komponentinin tek başına böbrek

yetmezliği gelişimi açısından risk faktörü olduğunun önemi vurgulanmıştır (93).

2002 yılında National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiativ tarafından kronik renal yetmezlik tanımlaması, sınıflaması ve risk faktörleri belirlenmiştir (94). Son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalığa bağlı erken ölüm için önemli bir risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan büyük bir toplum temelli kesitsel çalışmada (NHANESIII) MS ve KBY ilişkisi gösterilmiştir (94). Bu alışmada Chen ve ark. non-diyabetik erişkinlerde MS, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile KBY prevalansında 2.6 kat artış bildirmiştir (95).

MS bileşenleri arasında insülin direnci, Tip-2 DM ve hipertansiyon KBY için en önemli risk faktörüdür (92). Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda azalmış HDL-K veya yüksek trigliserid düzeylerinde KBY gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (95).

## **2.12. Metabolik Sendromda Renal Patofizyoloji**

MS nin en önemli bileşeni insülin direnci olup renal yetmezlik patofizyolojisinin merkezinde rol oynar (92). MS'deki renal yetmezlik fizyopatolojisinde; glomerüler hiperfiltrasyon, böbrek endotel disfonksiyonu, renin-anjiotensin sistemi aktivasyonu (RAAS), oksidatif stres, inflamasyon ve büyüme faktörlerinin anormal salgılanması yer almaktadır (91). Sonuç olarak, mikroalbuminüri, renal vasküler proliferasyon, mezengial hücre çoğalması, hücre dışı matris genişlemesi ve fibrozis görölmektedir (91).

### **2.12.1. Hiperfiltrasyon**

Glomerular hiperfiltrasyon erken diyabetik nefropatinin karakteristik özelliklerinden biridir (49). Tomaszewski ve ark. (96) yaptıkları prospektif bir çalışmada sağlıklı görünen, ortalama yaşı 18.4 yıl olan 1572 kişiyi taramışlar ve deneklerin %8.7 sinde MS saptanmış (en az 3 risk faktörüne sahip) ve MS kriterlerine uyan bireylerde glomerüler hiperfiltrasyonda 6.9 kat artış görölmüştür (96). Hipertansiyon ve düşük HDL-K nin glomerüler hiperfiltrasyonu daha fazla arttırdığı saptanmıştır (96)

Glomerüler hiperfiltrasyon afferent arteriyollerde vazodilatasyon ve efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon sonucu gerçekleşmektedir (97, 98). Vazodilatasyon insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, prostaglandin, bradikinin, nitrik oksit (NO) ve atriyal natriüretik peptit; vazokonstrüksiyon tromboksan A2 etkisiyle olmaktadır (98, 99). Ayrıca, insülin direnci ve hiperinsülinemi sodyum ve su tutulmasını ve neden olarak RAAS aktivasyonu yoluyla afferent arteriol dilatasyon ve GFR'de artışa neden olur (99).

### **2.12.2. Renal Endotelial Disfonksiyon**

Endotel renal vasküler fonksiyonlarda önemli rolü olan karmaşık bir organdır. MS bileşenleri ve özellikle insülin direnci endotel fonksiyonu bozarak etki gösterir (100). Sağlıklı bireylerde insülin endotelden NO salınımı uyararak ve endotelial vazodilatasyon yaparak etki gösterir (100,101). Obezite, Tip-2 DM ve gibi insülin direnci görülen durumlarda, hipertansiyonda endotele bağımlı vazodilatasyon ciddi olarak etkilenmiştir (102, 103,104). Erken diyabetik nefropati NO düzeyindeki artış ve glomeruler hiperfiltrasyon ile ilişkili iken hipertansiyon ile ilişkili nefropatide NO üretimi azalır, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında azalma gözlenir (105). İnsulin etkisiyle renal vasküler endotelden ve mezangial hücrelerden salgılanan Endotelin-1 düzeyindeki artış ile arta renal vazokonstrüksiyon GFR azalır, mezangial hücre proliferasyonu artar ve su-sodyum retansiyonu artar (105).

### **2.12.3. İnflamatuar Yanıt**

Metabolik ve inflammatuar süreçler birbiri ile ilişkilidir. İnflamasyon, obezite ile ilişkili insülin direncinin, hiperglisemi ve hiperlipideminin primer nedenidir (106). Obezite düşük dereceli inflamasyon ile karakterize olup obezlerde hCRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde artış saptanmıştır (106). İnflamasyon yoluyla obez bireylerde yağ dokusundan leptin, adiponektin, vaspin gibi adipokinlerin ve TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımının arttığı gösterilmiştir. İnflamasyonun ve inflammatuar mediatör salınımının obezitenin gelişimiyle ilk etkilenen hücreler olan adipositlerin genişlemesiyle kendi başlarına başlatıldığı düşünülmektedir (106). Ancak yeni ortaya çıkan verilere



göre, obezitede hücre organellerinden endoplazmik retikulum tarafından inflamatuvar yolların aktivasyonunun başlatıldığı gösterilmiş ve endoplazmik retikulum stresinin obezitedeki inflamasyon ve insülin direncindeki asıl başlatıcı faktör olduğu saptanmıştır (107).

Kronik sistemik inflamasyonun renal patofizyolojik değişiklikler üzerindeki rolü açık değildir. Obezitede yağ dokusundan salınan adiponektin azalır, resistin ve leptin düzeyleri artar(107). Artmış adipokinler doğrudan insülin direncini arttırarak etki gösterir. Leptin renal vasküler remodellinge neden olarak böbrek fonksiyonlarını azaltır. Bunun yanında sempatik sinir aktivasyonunda artışa neden olarak kan basıncını arttırır (107). TNF- $\alpha$  artışı ise reaktif oksijen türlerini arttırarak (ROS) proksimal renal yaralanmalara neden olabilir (108). MS ile ilişkili insülin direnci ve hiperinsülinemi lokal inflamasyon yoluyla böbreği etkileyerek kronik renal yetmezliğe gidişi arttırır (91). İnsülin mezanjial hücreleri ve proksimal tüp epitel hücrelerini uyararak Tip-IV kollajen üretimini arttırır TGF- $\beta$  üretimini arttırır. İnsulin düzeyindeki artış IGF-1 yoluyla konnektif doku proteinini (CTGF) artışını sağlayarak renal fibrozisi arttırır. Buna ek olarak, IGF-1 etkisiyle matriks metalloproteinaz-2 aktivitesinin azalması hücre dışı matriks genişlemesine yol açarak renal fibrozisi arttırır (91).

#### 2.12.4. Oksidatif Stres

İnsülin direnci ve hiperinsülinemide, evre 3-4 kronik renal yetmezlikli hastalarda ve bazı deneysel hayvan modellerinde renal oksidatif stres varlığı gösterilmiştir (108). Oksidatif stres sonunda böbrek hasarı kaçınılmazdır. Ms deki insülin direncine bağlı yüksek glukoz ve serbest yağ asit artışı renal endotel hücrelerdeki mitokondriyal ROS aktivasyonuna neden olarak ROS üretimini arttırır. ROS, 2 yolla doku disfonksiyonuna neden olur:

- Redoks duyarlı sinyallerde bozulma
- Biyolojik yapılar üzerinde oksidatif hasar (DNA, proteinler, yağlar, vb.)

NOX/ROS-bağımlı beta hücre hasarı MS'deki Tip-2 DM gelişiminde önemlidir (108). Ayrıca oksidatif stres ile NO yapımının azalması ve glikolizasyon ürünlerinin oluşumunun artması ile doku hasarı daha da artar (108).

ROS'un diğer hedefi lipidlerdir; LDL-K yapımını artırır (108). LDL-K, renal mezengial hücrelerde birikir ve köpük hücre oluşumuna yol açar. LDL-K ayrıca endotel hasarını ve inflamatuvar yanıtı artırır, vazodilatasyonu bozar ve makrofajları aktive eder ve bu etkilerle renal hasarı artırır. ROS anjiotensin II sentezini uyarır. Anjiotensin II, TNF- $\alpha$  ve plazminojen aktifleştirici inhibitörü-1 (PAI-1) arttırarak glomerular fibrozisi artırır (108).

### **2.12.5. RAAS Aktivasyon**

İnsulinin sistemik ve intrarenal RAAS üzerinde uyarıcı bir etkisi vardır. İnsulin hepatik anjiyotensinojen üretimini arttırarak anjiotensin II düzeyini artırır. İnsulin aynı zamanda renal mezengial hücrelerden anjiotensin-2 salınımında artırır (109).

Anjiyotensin II renal fibrozisi arttırıcı etkisinin yanında insülin etkisiyle dokulara glukoz transportu için gerekli olan fosfoinozitol kinaz-3 aktivasyonunu inhibe ederek insülin direncini arttırır(109). ACE Inhibitörleri ve anjiotensin-2 reseptör blokerleri ile tedavi ile sadece kan basıncını düzenlemez; aynı zamanda insülin duyarlılığını da artırır (109).

### **2.12.6. Mikroalbuminüri**

Mikroalbuminüri, 24 saatlik idrarda protein atılımını 300 mg/gün üzerinde olmasıdır (110). Diyabetik nefropatinin ilk bulgusudur; böbrek hastalığının ilerlemesinin bir göstergesi olmasının yanında ve kardiovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (91, 110). MS'in tüm bileşenleri MA için risk faktörüdür (110). İnsulin direnci ve hiperinsülinemi MA için en önemli risk faktörüdür (110). Mikroalbuminürinin patofizyolojisinde glomerüler hiperfiltrasyon, bazal membran anormallikleri, glomerüler hipertrofi, hiperlipidemi ve vazoaktif fibrojenik faktörlerin sentezindeki artış yer alır (110). Endotel hücreleri ve glomerüler bazal membranda yer alan heparan sülfatların tükenmesi MA için temel faktördür. ACE inhibitörlerin

kullanımı MA'yı azaltarak renal ve vasküler komplikasyonların oluşumunu önler (91).

### **2.12.7. Ekstrasellüler Matriks Genişlemesi**

Renal proliferatif etkilerine ek olarak insülin mezengiyal TGF- $\beta$  üretimini arttırarak renal fibroziste önemli rol oynar (91). İnsulin ayrıca proksimal tübül epitel hücrelerinden TGF  $\beta$ 1 üretimini arttırarak tip IV kollajen artışına yol açarak ekstrasellüler matriks genişlemesine neden olur ve fibrozisi arttırır (91). İnsulin, IGF-1 yoluyla renal tübüler hücreler ve de interstisyel fibroblastlar üzerinde profibrojenik özellikleri olan CTGF üretimini arttırır. Buna ek olarak, IGF-1 metalloproteinaz-2 aktivitesini azaltarak ekstrasellüler matriks yıkımını azaltır (91).

PAI -1 insülin direnciyle ilişkili bir diğer faktör olup fibrozisi arttırarak renal hasara yol açar. Bu faktör özellikle karaciğer ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilir ve doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek fibrinolizi azaltır (91). Renal hastalıklarda artan anjiotensin-2, TGF- $\beta$ 1 ve PAI-1 sentezini uyarır. PAI-1 tarafından plazminojen aktivasyonu inhibisyonu ve yeterli plazmin üretiminin olmaması plazmin aracılı ekstrasellüler matriksin yıkımını azaltır ve bu yolla renal fibrozise katkıda bulunur (91).

İnsulin direncine bağlı olarak artan glikoz düzeyi ve glikasyon ürünleri ekstrasellüler matriks proteinleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salınımını arttırarak bazal membran kalınlaşmasına ve glomeruloskleroza neden olur (91).

### **2.12.8. Obezite İlişkili Glomerulopati**

Obezite ile ilişkili nefropati (ORG) morfolojik olarak fokal segmental glomeruloskleroz veya glomerulomegali şeklinde görülür (111, 112). Ig A nefropatisi, urat nefropatisi ve diyabetik nefropati ORG'ye eşlik edebilir. ORG insidansı son 15 yılda 10 kat artmıştır (91); ancak glomerüler patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Obezite ile ilişkili glomerulopati düşünülen hastalarda yapılan böbrek biyopsi örneklerinde glomerüllerde lipid metabolizması, inflamatuvar sitokoinler (TNF- $\alpha$  , IL-6) ve insülin direnci ile ilgili gen ekspresyonunda artış saptanmıştır (111). İnsülin

direnci ve dislipidemiye ek olarak inflamatuvar süreçlerde glomeruler hasara ve obezite ilişkili glomerulopatiye neden olmaktadır (112). MS komponentleri arasında insülin direnci ve hiperinsülinemi kronik renal yetmezlikle ilişkili en önemli risk faktörüdür (113).

### **2.13. Obezite, İnflamasyon ve KVH Arasındaki İlişkinin Mekanizması**

Obezite yüksek mortalite ve morbidite oranlarına katkı sağlayan insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir (122). Metabolik disfonksiyon ile ilişkili obezite patogenezinde kronik inflamasyonun önemli bir rolü vardır (124). Çalışmalar özellikle obezite ve insülin direnci ile metabolik bozukluklar ve düşük derecede inflamasyon gelişimi arasında önemli bir bağlantı olduğunu tanımlamıştır (122).

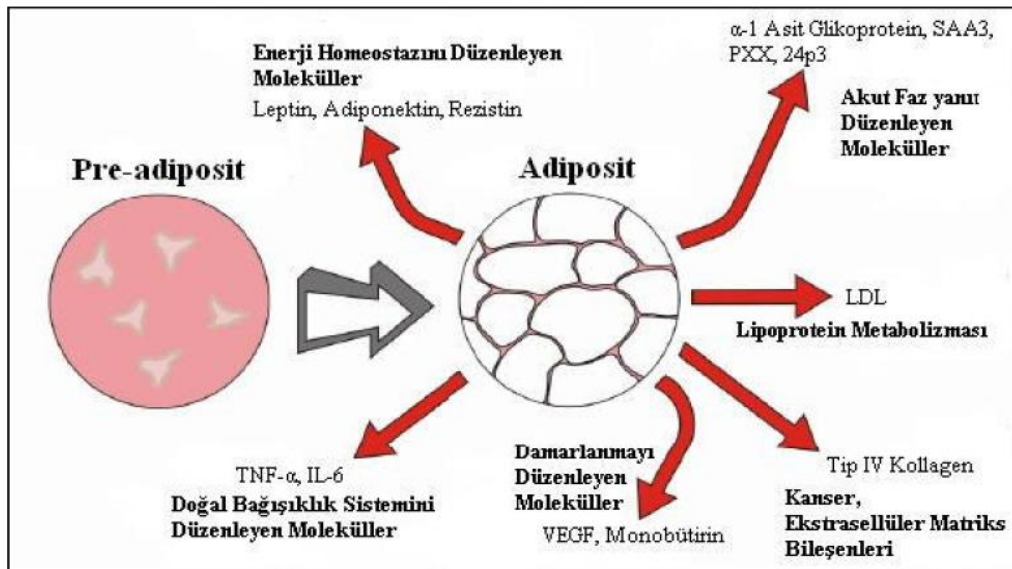
#### **2.13.1 Adipoz Dokunun Fonksiyonları**

Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusundaki aşırı artıştır (114). Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla beraber bu dokunun önemi gün geçtikçe artmaktadır (115). Obezite ile beraber görülen pek çok hastalığın da artan yağ dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (114). Artan yağ kitlesi ile Tip-2 DM, MS, HT ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması bu durumu ispatlamaktadır (116-118).

İlk başlarda yağ dokusunun sadece TG depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmesine rağmen, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davranarak pek çok biyoaktif peptit ve hormon salgıladığı anlaşılmıştır (119). Yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alınımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur (119). İmmünite üzerine etkisini ise salgıladığı inflamatuvar ve proinflamatuvar maddelerle göstermektedir (120).

Vücutta beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki yağ dokusu mevcuttur (120). Beyaz yağ dokusu, visseral (karın boşluğunda iç organlar çevresinde) ve deri altı yağ dokusu olmak üzere iki kısımda incelenmektedir.

Visseral yağ, total vücut yağının %10'luk kısmını oluşturmakta ve yaşla beraber bu oran %20'lere çıkabilmektedir. Deri altı ve visseral yağ dokusu arasında hücre hacmi, membran reseptörleri, yağ asidi salgılama ve yağ depolama bakımından farklılıklar vardır (121). Örnek olarak visseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Visseral yağ dokusunun venöz drenajı portal sistemle olmakta ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere gitmektedir. Karaciğerde glukoz ve lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilmektedir (121). Yağ hücresi membranında diğer hücrelere göre daha fazla miktarda lipoprotein lipaz, apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri bulunması sayesinde, dolaşımdaki şilomikronlar ve VLDL-K den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini sağlamaktadır (121).



Şekil 2.7. Adipositler ve adipokinler

### 2.13.2 Adipokin Kavramı

Adipoz doku sadece bir enerji deposu değil sistemik metabolizmada görevli endokrin bir organdır (123). Adipokinler adipoz dokudan salınan ve obezitedeki metabolik süreçlerin başlamasında ve ilerlemesinde önemli olan

mediatörlerdir (123). Adipsin 1987 yılında bir adipokin olarak tanımlanmıştır. 1993 yılında Tümör Nekroz Faktör (TNF $\alpha$ ), yağ dokunun proinflamatuvar bir ürünü olarak tanımlanmış olup diyabet ve obezite modellerinde inflamasyon ve obezite arasında fonksiyonel bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır (123). Leptin yiyecek alımını ve enerji tüketimini regüle eden yağ dokusundan salınan bir protein olarak tanımlanmıştır (123). Benzer şekilde obezitede visseral yağ dokusunda artan ve fibrinoliz inhibitörü olarak tanımlanan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'nün obezite ve trombotik hastalıklar arasında mekanik bir bağ olduğu tahmin edilmektedir. Deneysel organizmalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; adiponektin obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir adipokindir (123). Bir bütün olarak düşünüldüğünde bu bulgular metabolik disfonksiyonun aşırı yağ dokusundan kaynaklanıp pro ve antiinflamatuvar adipokin ekspresyonu imbalansından kaynaklandığını böylece obezite ve obezite ile ilişkili komplikasyonlara katkıda bulunduğunu düşünmemize neden olmuştur.

### **2.13.3 Obezite ve İnflamasyon Patogenezi**

#### **a. Sistemik İnflamasyon**

Obez bireylerde yağ dokusunda sistemik metabolizmayı etkileyen moleküler ve hücrel değişiklikler görülür (124). Öncelikle makrofajlar adipoz dokuda birikip lokal inflamasyona yol açarlar. Obezite arttığında yağ dokusunda çeşitli proinflamatuvar mediatörler üretilir (TNF- $\alpha$  ve IL-6) (124). Obezite ile ayrıca yağ dokudaki makrofaj sayısı artmıştır. Bu makrofajlar apoptotik adipositlerde çöpçü makrofaj olarak görev yapmaktadırlar. Makrofaj birikmesi ve daha sonraki lokal inflamasyon obezite ile ilişkili sistemik inflamasyon ve ateroskleroza da içeren çok sayıda metabolik disfonksiyona neden olmaktadır (124). Obezitede visseral yağ dokusunun önemi fazladır ve subkutanöz yağ dokusundan daha fazla sitokin salgılar. Salgılanan bu sitokinler obezitedeki inflamasyonun tetiğini çeker (122).

### **b. Endotelial Disfonksiyon**

Klinik ve deneysel veriler sistemik inflamasyon ve endotelial disfonksiyon arasında bir bağlantı olduğunu desteklemiştir (122). Bozulmuş endotel fonksiyonu aterosklerotik proçesi belirlemede erken bir markır olarak kullanılabilir (124). İnflamatuar sitokinler damar duvarı boyunca olan aterosklerotik plak oluşumunda önemlidir. Sigara içme, obezite, hipertansiyon, diyabet, fiziksel inaktivite ve hiperkolesterolemi aterojenik risk faktörlerini oluşturur (124). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan endotelial disfonksiyon aterosklerozun erken bir evresi olarak kabul edilir. Kronik inflamasyon ateroskleroza yardımcı olan major bir faktördür ve aterosklerotik hastalığı olan hastalarda çeşitli inflamasyon markırları olan fibrinoliz ve koagülasyon artmış bir şekilde bulunmuştur (124). Vasküler hemostaz için endotel hücreleri son derece önemlidir. Endotel disfonksiyonu için geçici bağımsız bir risk faktörü olan yükselmiş CRP seviyesi inflamasyonun sistemik markırı olarak aterosklerotik hastalıkların progresyonu ile ilişkilendirilmesinde önemli ipucu sağlayabilir. Bu nedenle CRP riskli genel populasyonda KVH riskini belirlemede önerilmektedir (124). Düşük derecede inflamasyona azalmış endojen NO biyoyararlanımının eşlik ettiğini göstermektedir. Bu veriler inflamasyon markırlarının bilinen risk faktörleri dışında klinik ve subklinik kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede bağımsız bir belirleyici olabileceğini kanıtlamıştır (124).

### **c. Subklinik Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

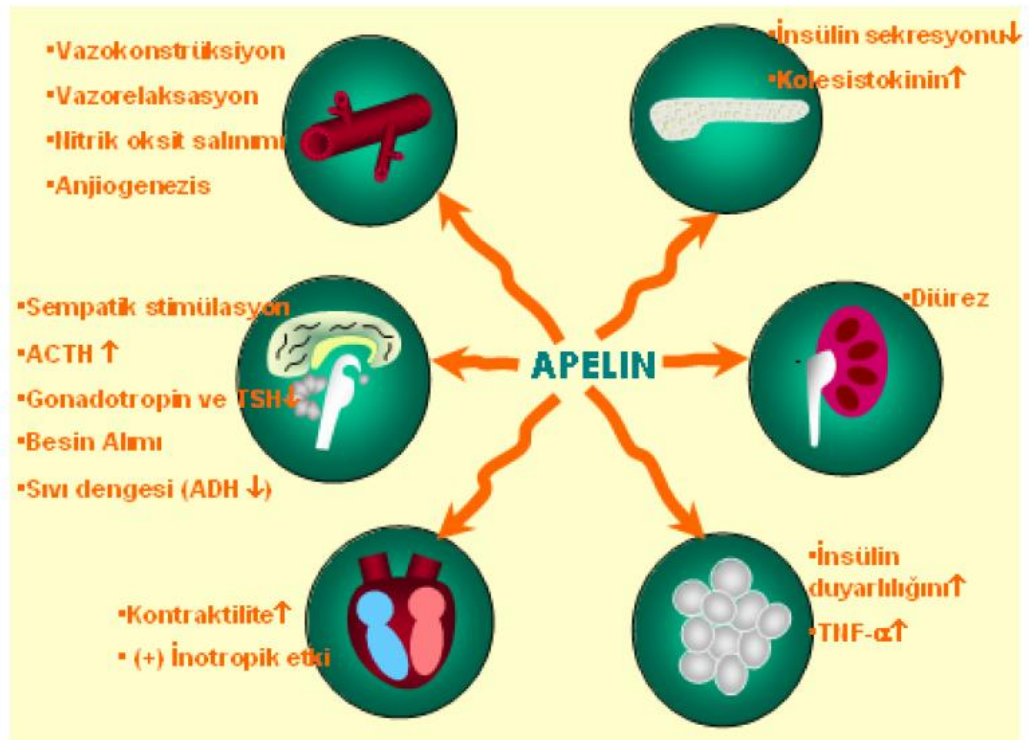
Obezitedeki aterosklerozun gelişimi birbiriyle ilişkili birçok proaterojenik mekanizmadan kaynaklanır (124). Yüksek BMI nin subklinik inflamasyon ile ilişkili olduğu ispatlanmış; kan glukozu ve diyabet etkenlerinden bağımsız olarak yükselmiş CRP ve oksidatif stres seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124). Sonuç olarak adipoz dokudan IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  'yı içeren artmış proinflamatuvar sitokin salınımı vasküler duvar inflamasyonunu devam ettirip proaterojenik gen ekspresyonuna katkıda bulunur (124).

## 2.14. Apelin

Apelin "orphan" reseptör olan APJ'nin endojen ligandı olup, ilk olarak sığır mide öz suyundan elde edilmiştir (125). 1993 yılında O'Dowd ve ark. (126) anjiyotensin reseptör tip-1 genine birçok sekansta benzeyen yeni bir gen bulmuşlardır. 1998 yılında Tatamoto ve ark. (127) sığır midesi öz suyunda buldukları bir maddenin APJ reseptörünü aktive ettiğini tespit etmiş ve peptid yapıdaki bu maddeyi apelin olarak isimlendirmiştir. Sonraki dönemde apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir (127).

Birçok memelide (sıçan, fare, insan vb.) salınan preproapelinin sekansları yüksek düzeyde benzerdir. Sentezlenen preproapelin daha sonra posttranslasyonel mekanizmalarla daha kısa fakat aktif peptidlere ayrılmaktadır ki bunlar apelin 12, 13, 16, 17, 19 ve 36 olarak isimlendirilmektedir (128). Yapılan çalışmalarda bu peptidlerden aminoasit dizisi kısa olanların biyolojik olarak daha aktif olduğu bildirilmişse de sonraki çalışmalarda apelin 36'nın da apelin 12 ve 13 kadar aktif olduğu gösterilmiştir (128).





Şekil 2.8. Apelin fonksiyonları

#### 2.14.1 Apelinin Kan Basıncı ve Vasküler Tonus Üzerine Etkisi

Sıçanlarda 10 nmol/kg dozunda intravenöz olarak uygulanan apelin kısa sürede (1dk) ortalama arteriyel basınçta bir düşüşe yol açmaktadır (128). Bu etki geçici bir etki olup 3-4 dakika sürmektedir. Gelişen hipotansiyon bilinçli ve anestezi yapılmamış hayvanlarda kalp hızında hafif bir artışa yol açmaktadır. Apelinle indüklenmiş olan taşikardi baroreseptör refleksinin etkisi ile ortaya çıkan sempatik sinir sisteminin stimülasyonu yoluyla olmaktadır (128). In vivo çalışmalarda apelinin kalsiyum antagonistlerinden, hidralazinden, isoprenalinden ve nitrogliserinden çok daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Apelin kan basıncını periferik arterlerden ziyade çoğunlukla periferik venleri dilate edip, ön yükü azaltarak düşürmektedir (129).

Apelinin hipotansif etkisi endotel kaynaklı nitrik oksit aracılığıyla olmaktadır (130). Bunun yanında apelin de nitrik oksit metabolitlerinin plazma düzeyini arttırmaktadır. Fare endotel kültürlerinde apelinin endotel kaynaklı

nitrik oksit sentetaz enziminin fosforilasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (130). Ancak buna karşıt olarak apelinin sağlam endotel dokusunda nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon yaparken, hasarlı endotelde endotelden bağımsız, direkt düz kas hücreleri üzerinden vazokonstrüksiyon yapmaktadır (130). APJ reseptörü bulunmayan transgenik farelerde (APJ-/-) bazal tansiyon değerleri ve kalp hızı diğerlerindeki gibi normal olsa da, apelin-13 normal farelerde tansiyonu düşürürken APJ-/- olan farelerde tansiyon düşürücü etkisi olmadığı anlaşılmıştır(130). Buradan da APJ reseptörlerinin apelinin hipotansif etkisine yardımcı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır (130).

#### **2.14.2. Apelin ve Anjiyogenez**

Apelinin anjiogenez de çok önemli görevleri olduğuna yönelik kuvvetli kanıtlar vardır. Bunlardan ilki apelinin embriyojenik damarların endotelinde oldukça fazla miktarda açığa çıkmasıdır (131). İkincisi ise APJ reseptörlerin yeni damar oluşumu esnasında artış gösterirken, damar stabilizasyonu sonrasında ise azalmasıdır (131).

#### **2.14.3 Apelinin Myokard Üzerine Etkisi**

Szokodi ve ark. (131) tarafından ilk kez 2002'de apelinin farelerde doza bağımlı olarak myokard kontraktilitesini arttırdığı tespit edilmiştir. Apelinin etki süresi diğer potent inotropik ajanların ki gibi olup, bu süre ilacın verilmesinden 2 dakika sonra kontraktilitenin anlamlı şekilde arttığı ve 20 dakikadan uzun sürdüğü gözlemlenmiştir. Apelin vasküler etkisinden farklı olarak kontraktilite artışına nitrik oksit ile sebep olmadığı bildirilmiştir (131). Apelinin pozitif inotropik etkisi spesifik inhibitörler olan fosfolipaz C ve protein kinaz C ile azalır (131). Apelin miyokard kontraktilitesini arttırsa da venodilatasyon ve ön yükün azalmasına da sebep olması nedeni ile kardiyak outputu çok az etkiler (131). Akut apelin kullanımı sonrası ortaya çıkan arteriyel basınçtaki azalma ve kalp hızındaki artış, kronik peptid infüzyonu ile gözlenemez. Bununla birlikte pozitif inotropik etkisi uzun süreli kullanımlarda akut kullanıma göre daha da artmaktadır (131). Apelinin diğer pozitif inotropiklerden farklı benzersiz bir özelliği ise diğerleri gibi miyokardiyal hipertrofiye yol açmıyor olmasıdır (131).

#### **2.14.4. Kalp Yetmezliğinde Apelin / APJ**

Plazma apelin düzeyleri kalp yetmezliğinin erken safhalarında artarken, ileri evre kalp yetmezliklerinde normal sağlıklı bireylerdeki seviyelere indiği gösterilmiştir (132). Foldes ve ark. (132) idiyopatik dilate kardiyomiyopati veya iskemik kalp hastalığı olan hastaların sol ventrikül miyokardında apelin mRNA içeriğinin arttığını göstermiştir. Aynı çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda sağlıklı bireylere göre APJ mRNA düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (132). Bu durum, bir yandan kalp yetmezliğinin erken safhalarında miyokardiyal apelin sentezinin artarak miyokard kontraktilesinin artırılma çabası olmasının yanında APJ reseptörlerinde ligand (apelin) artışına bağlı bir azalma gerçekleştiği şeklinde yorumlanabilir (132).

#### **2.14.5 Apelin ve Su-Elektrolit Dengesi**

Hipotalamusta oksitosin ve vazopressinin sentez edildiği bölgeler olan supraoptik ve paraventricüler nükleuslarda aşırı miktarda apelin ve APJ reseptörünün tespit edilmesi, apelinin su dengesinin düzenlenmesinde de rolü olduğunu düşündürmüştür (133). Fizyolojik şartlarda hipotalamik apelinin ADH salınımını inhibe ederken, sıvı kısıtlanması durumunda ise bu etkinin apelin salınımını azaltarak ortadan kalktığı düşünülmektedir (133).

#### **2.14.6 Adipokin Olarak Apelin**

Yapılan son çalışmalarda apelin mRNA ve proteini farelerin ve insanların subkutan yağ dokusundaki adipositlerde ve vasküler stromal parçalarında tespit edilmiştir (134). Farelerin intraabdominal ve subkutan yağ dokusundaki apelin düzeyi benzer olup daha çok beyaz yağ dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (134). Yağ dokusundaki apelin ekspresyonu çeşitli obez fare modellerinde de çalışılmıştır. Yağdan zengin diyetle besleme, FVB/n farelerde (diyete bağlı obeziteye dirençli) veya AR-TG farelerde (yüksek yağlı diyet ile obezite gelişen ancak normoglisemik ve normoinsülinemik kalan) apelin ekspresyonunda değişikliğe neden olmamıştır (134). Buna karşın, C57BL6/J farelerde (obez, hiperinsülinemik ve hiperglisemik) yüksek yağlı diyet ile besleme apelin düzeylerinde belirgin

artışa yol açmıştır (134). Bu bilgiler yağ dokusu artışı ile meydana gelen apelin sentezinde insülinin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Plazma apelin düzeyi zayıf farelere nazaran şişman farelerde 2- 4 kat daha fazladır ki bu durum adipoz dokunun plazma apelin düzeyi için aşikâr bir kaynak olduğunu düşündürmektedir (134). Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak adipoz dokuda apelin ekspresyonu da azalmakta, böylece plazma apelin düzeyi de düşmektedir (134). Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir. Daha sonraki çalışmalarda da streptozotosine bağlı diyabetes mellitus gelişen farelerde azalmış apelin ekspresyonu insülinin yağ dokusunda apelin ekspresyonunu düzenlediğini desteklemektedir (134). Ek olarak, tek doz insülin uygulamasının da adipositlerde apelin mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (134). Yirmibeş morbid obez (BMI:  $48\pm 1$ ) olguda ise plazma apelin düzeyi zayıf insanlara göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (135). Bu bilgiler apelinin adipoz dokudan kontrollü bir şekilde önemli miktarlarda salınan yeni bir adipokin olduğuna işaret etmektedir.

### 2.15. Vaspın

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspın, son yıllarda keşfedilen ve visseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Vaspın ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'lu hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir (136,137).

Vaspın etkisi diğer sistemlerde iyileştirici ve koruyucu etkisi  $\alpha$ -1 antitripsin ile nötrofil elastaz arasındaki etkiye benzerdir.  $\alpha$ -1 antitripsin karaciğerden salınan akut faz proteindir ve inflamasyon esnasında artarak hedef organlarda doku hasarına neden olan nötrofil elastazı inhibe eder (138).

Vaspın temel olarak yağ hücrelerini etkiler ve stromal endotelial hücreler üzerine parakrin bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Human vaspın uygulamasının beyaz yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasını içeren çeşitli dokulardaki gen ekspresyonu üzerine etkileri, henüz

bilinmemesine rağmen beyaz yağ dokusunun, vaspin için majör hedef organ olduğunu işaret etmektedir (139). Youn B.S. ve ark. (140) yaptıkları deneysel çalışmada vaspin mRNA ekspresyonunun 6 haftalık zayıf Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) kobaylarında ve obez OLETF kobaylarının cilt altı yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve diğer dokularda varolmadığını saptamışlardır. Vaspin serum seviyeleri 30 haftalık OLETF kobaylarında LETO kobaylarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur (140). Serum vaspin seviyelerinin OLETF kobaylarında şiddetli hipergliseminin geliştiği 50. haftada azaldığını ancak insülin ve pioglitazone tedavilerinin uygulanmasıyla artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir (140). Sonuç olarak vaspin ekspresyonunun diabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı ve serum vaspin seviyelerinin insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğünü ifade etmişlerdir (140). Bu gözlemler vaspinin beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ayrıca normal glukoz toleranslıların obez alt grubunda hem visceral hem subkutanöz beyaz yağ dokusunda vaspin mRNA tespit etmişler ve visceral vaspin ekspresyonunun anlamlı olarak BMI, vücut yağ yüzdesi ve iki saatlik oral glukoz tolerans testi sonrası plazma glukozu ile korele olduğunu saptamışlardır (140). Zayıf kişilerde ise kilo fazlalığı olan ve obez kişilere kıyasla anlamlı derecede düşük serum vaspin seviyelerinin olduğunu tespit etmişlerdir(140).

Vaspinin, obezlerde artış gösteren leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu baskıladığı, obezlerde azalan adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği yönünde çalışmalar vardır(141). Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak vaspinin, obezite ve MS'le ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (141). Vaspin obez kobaylara uygulanmış ve anlamlı olarak insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını arttırdığı görülmüştür. Vaspinin invitro 3T3-L1 hücre kültürüne eklenmesi veya zayıf kobaylara uygulanmasının glukoz alımı veya toleransını değiştirmedeği görülmüştür (141). Vaspin artışının obezitede ve insülin direncinde artış gösteren, henüz tanımlanmamış olan birtakım proteazları antagonize ederek kompensatuvar

bir sorumluluğu olduğunu ve diğer bir deyişle vaspin artışının insülin direncine karşı defansif bir rol üstlendiği düşünülmektedir (141).

### 2.16. C- Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulan sorumlu olan akut faz proteini (142). Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serum düzeyi IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ilişkilidir (142,143). İnflamasyon, infeksiyon, travmalara yanıt olarak ve sigara içimi, ileri yaş, obezite ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile de serum düzeyi yükselir (143). Akut hastalıkların seyri sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de klinikte CRP kullanılmaktadır (143).

CRP doğal immün sistem üzerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (144).

Pek çok çalışma hCRP düzeyindeki yükselmenin kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek bir risk oluşturduğunu (144) ve bu çalışmaların bir kısmında hCRP ile BMİ arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (145). Artmış CRP düzeyleri, yağ dokusunda artmış IL-6 yapımına (146) ve bunun salınımına bağlanabilir. IL-6 karaciğerde CRP yapımını uyaran bir proinflamatuvar sitokindir (145). BMİ artışı ile CRP düzeyi artışının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli açıklamalar yapılabilir. İlki; obezlerde kronik hastalık riskinde artış fazladır ve buna bağlı plazma CRP düzeyi artmaktadır. Örneğin, kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabet ve çeşitli kronik hastalık durumlarında CRP artmaktadır. İkincisi; subklinik hastalıklara sekonder olarak plazma CRP seviyeleri artmış olabilir. Üçüncüsü; obezite, inflamatuvar bir komponent olarak tarif edilebilir ve burada gelişen inflamasyona bağlı olarak CRP yükselmektedir (144).

Visser ve ark. (145) genç erişkinlerde artmış BMI değerlerinin artmış CRP düzeyleri ile birlikte olduğunu göstermiştir. Buda kilolu ve obez kişilerde düşük dereceli bir sistemik inflamasyon varlığının göstergesidir (145). Obezite ile yükselmiş CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır.

Bunun da artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Özet olarak obezlerde CRP düzeyinin artması morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (146).

### 2.17. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin, 116 aminoasit içeren bir polipeptittir (147). Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 13 kDa'dur. Aktif kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinde proteolitik enzimlerin etkisi ile prokalsitoninden üretilir (147).

Bakteriyel lipopolisakkarid (LPS)'lerin sistemik dolaşıma PCT salınımının güçlü bir uyarıcısı olduğu gösterilmiştir. Bu salınım kalsitoninde bir artış ile ilişkili değildir. Uyanarla, PCT plazma seviyeleri 3-4 saat içinde artar, yaklaşık 6 saatte pik yapar ve serumda 24 saatten fazla bu seviyelerde kalır. PCT proteazla yıkılır ve yarılanma ömrü 25-30 saat arasındadır. Buna karşılık bakteriyel uyarı sonrası CRP düzeyleri 12-18 saat arasında yükselir (148).

Prokalsitonin ve CRP gibi akut faz proteinleri benzer yollar ile uyarılır. PCT üretiminin majör kaynağı karaciğer gibi görünmektedir. Bunun için PCT akut faz proteini gibi düşünülebilir. Nijsten ve ark. (148) in vivo olarak IL-6 veya TNF- $\alpha$ 'nın verilmesinden sonra PCT üretiminin uyarıldığını ayrıca in vitro olarak TNF- $\alpha$  veya IL-6 ile stimülasyondan sonra karaciğer dokusu tarafından PCT'nin üretildiğini göstermişlerdir.

Sağlıklı kişilerde PCT'nin üretim yeri tiroid dokusu olsa da sepsisli hastalarda esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Buna karşın sepsisli hastalarda karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücreler PCT'nin tiroid dışı olası üretim yerleridir (148).

Tiroidektomi yapılmış kişilerde kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastalarda kalsitonin benzeri immun reaktivite görülmesi kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini düşündürmektedir. Sepsisli hastalarda PCT gibi kalsitonin prekürsör peptidleri artarken plazma kalsitonin düzeylerinde artış görülmez (147).

En son çalışmalar PCT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir (147).

Burada sorumlu mekanizma siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu gibi görünmektedir. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, PCT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste ulaştığı serum konsantrasyonlarında meydana gelmektedir (147).

Hastanede yatan hastalardaki bakteriyel enfeksiyon tanısında PCT ve CRP analizinin doğruluğunun değerlendirildiği on iki çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, bakterilerin neden olduğu inflamasyonu, enfeksiyon dışı diğer inflamasyonlardan ayırt etmede PCT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (149).

Gönüllü insanlar ile yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler bakteriyel lipopolisakkaridin PCT'nin güçlü bir uyarıcı olduğunu ortaya koymuştur (149). Sepsisli hastalarda PCT seviyelerindeki artışın, şiddetli enfeksiyonlar inflamatuvar yanıtın derecesiyle ve mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (149). Bu nedenle son yıllarda PCT'nin sistemik bakteriyel enfeksiyonun bir markeri olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (187-192).

Prokalsitoninin enfeksiyon dışı inflamasyonda da yükseldiğini gösteren çok az çalışma vardır. Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, prokalsitoninin obeziteyle ilişkili olarak aterosklerozda yükseldiği ve kronik endotelial inflamasyonun bir markeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (193).

## **2.18. NGAL**

NGAL, proteinlerin lipokalin ailesinin bir üyesidir (151). Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler proteinlerdir (151). NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin), 178 aminoasit rezidusundan oluşan 25 kd ağırlığında bir proteindir (151).

NGAL, aktive insan notrofillerinden izole edilmiştir ve dolaşımdaki ana kaynağını notrofiller oluşturmaktadır (8152). Aynı zamanda düşük miktarda böbrek, prostat, solunum ve sindirim yolu epitelinde, barsak epitelinde, adenomlarda, ürotelyal karsinomlarda, meme adenokarsinomunda, ayrıca postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda



olduğu gibi involusyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (152,153).

Fizyolojik şartlarda, diğer küçük molekuller olan lipokalinler gibi glomerullardan filtre olmakta, tamama yakını proksimal tubuldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır (154,155). Sonuçta, sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, böbrek tubullerinde değişik tipte zararlı stimulasyonlara bağlı saatler içinde NGAL messenger RNA'nın upregule olduğu ve AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ belirteci olarak NGAL'in kullanılabileceği ileri sürülmektedir (151). Çalışmalar; NGAL'in hem glomeruler, hem de tubuler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir (151).

NGAL'in böbrek gelişimine etkisi konusunda yapılan in vitro bir çalışmada; arındırılmış NGAL'in sıçan metanefrik mezensiminden elde edilen epitelyal progenitor hücrelere verilmesi ile belirgin bir epitelyal diferansiasyon gözlenmiş ve nefron şekil formasyonunda rol alan glomeruler, proksimal ve distal tubuler hücresel yüzey belirteçlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (156)

NGAL'in erişkin böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferensiasyon ve proliferasyon etkisi gösterilmiştir (157). NGAL'in toplayıcı kanal hücreleri üzerinde epitelyal büyüme ve tubul benzeri yapıların oluşumunu sağladığı, genetik inaktivasyon durumunda ise epitelyal gelişimin bloke olduğu ve organize olmayan ve kistik yapıların oluştuğu gözlemlenmiştir (158). Günümüzde renal hücreler üzerine büyüme etkisinin mekanizması tam olarak gösterilememekle birlikte, muhtemelen bu etkinin NGAL ile demir bağlayıcı sideroforlar arası etkileşim ve özgül yüzey reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünölmektedir (158).

Fare deneylerinde, NGAL yoksunluğunun kontrol grubuna göre gram (-) bakteri enfeksiyon ve sepsis sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Fizyolojik koşullarda bakteriyel enfeksiyonlarda notrofil aktivasyonuna bağlı NGAL düzeylerinde artış tespit edilmiş olup, antibakteriyel etkisi sayesinde

doğal immunitede rol oynadığı düşünölmektedir (159). Bununla birlikte, enfektif sürecin eşlik etmediği bazı sistemik hastalıklarda doku hasarı sonucu akut faz belirteci olarak arttığı gösterilmiştir. Örneğin; deri, distal ve proksimal hava yolları, intestinal doku epiteli inflamasyonu, adenom ve meme kanseri gibi durumlarda NGAL'in uyarıldığı gösterilmiştir (159).

Deneysel böbrek hasarında NGAL'in rolü üzerinde yapılan çalışmalardan sonra araştırıcılar, değişik renal patolojilerde NGAL'in bir belirteç olarak kullanılabilirliği konusu üzerinde yoğunlaşmışlardır (151). Bu durum akut ve kronik renal hasara yol açan patolojiler olarak iki kısım halinde ele alındığında NGAL'in hem glomeruler, hem de tubuler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir (151).

### **2.19. $\beta$ 2 Mikroglobulin**

$\beta$ 2 mikroglobulin, küçük non-glikozile peptid yapıda düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir (160). Hemen hemen bütün hücrelerin yüzeyinde klas I antijenlerinin major histokompatibilite kompleksinde hafif zincirin devamlı bir parçası olarak bulunmaktadır. Endojen üretimi oldukça sabittir.  $\beta$ 2 mikroglobulin glomeruller tarafından kolayca filtre edilir. Yaklaşık %99'u proksimal tubulden pinositoz yoluyla reabsorbe edilerek metabolize edilir (161). Glomerüler filtrasyon hızını ve/veya tübüler geri emilimi azaltan renal hastalıklarda, dializdeki hastalarda, kronik inflamatuvar hastalıklarda, karaciğer veya malign hastalığı (özellikle multipl myeloma, B hücreli lenfoma ve kronik lenfositik lösemisi) olanlarda belirgin olarak artmaktadır (162). KBY olan hastalarda GFR'deki düşme derecesi ile  $\beta$ 2 mikroglobulinin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır (164). GFR'nin düşmesi ile birlikte kanda  $\beta$ 2 mikroglobulin birikmeye başlar. Kanda  $\beta$ 2 mikroglobulin artışının serum kreatinin artışından daha fazla ve daha erken dönemde olduğu belirtilmektedir (164).  $\beta$ 2-mikroglobulin, GFR'nin hesaplanmasında ve renal disfonksiyonu göstermede serum kreatinin düzeylerine göre daha iyi bir belirteçtir (163).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grupları

Çalışma; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri ve Çocuk Beslenme ve Metabolizma, Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinde Ocak 2012-Mart 2012 tarihleri arasında yapıldı. Bu dönemde, yaşları 5-18 yıl arasında ekzojen obezite tanısı konmuş 76 çocuk belirlendi.

Polikliniğe başvuran 76 obez çocuk arasından, çalışmaya katılmayı kabul eden 57 obez çocuk çalışmaya alındı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde izlenen normal boy ve kiloda, sağlıklı, yaş ve cins olarak hasta grubu ile uyumlu 22 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Genetik, endokrin veya metabolik hastalığı olanlar, sendromik obez çocuklar, bilinen kronik hastalığı olan ve kan tetkiklerini etkileyebilecek ilaç kullanan veya enfeksiyonu olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. İnflamasyon belirteci olarak kullanılan hCRP ve prokalsitonin düzeyleri yüksek olanlar çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.2. Fizik İnceleme: Antropometrik Özellikler ve Vital Bulgular

Fizik incelemede boy ölçümü için Harpenden stadiometresi, vücut ağırlığı değerlendirilmesi için SEKA® marka tartı kullanıldı. Boy ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi ile birlikte ağırlık (kg)/(m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak Vücut Kitle İndeksi (BMI) hesaplandı. BMI persantil eğrisine göre 95 persentilin üzerinde olan çocuklar obez olarak kabul edildi (165).

Tablo 3.1. Çocukluk çağında BMI percentil değerlendirmesi

BMI percentilleri	Tanımlama
%85-95	Kilolu grup (overweight)
%95-99	Obezite
>%99	Ciddi obezite

Kan basıncı 30 dakikalık dinlenme sonrası oturur durumda, sağ koldan ve kolun 3/4'ünü saran yaylı (aneroid) tansiyon aleti (ERKA®) ile ölçüldü. Yaş, cins ve boya göre 95 percentilin üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (167).

### 3.3. Biyokimyasal İnceleme

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan her bireyden 12 saat açlık sonrasında açlık kan şekeri, insülin düzeyi, üre, kreatinin, Na, K, Cl, SGOT, SGPT, lipid profili (TK, LDL-K, HDL-K, TG); serum apelin ve vaspin ölçümü için 5 ml. venöz kan örneği alındı. Rutin biyokimyasal incelemeler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

AKŞ, SGOT, SGPT, lipid profili enzimatik kalorimetrik yöntemle ve ROCHE\HITACHI modüler cihazı ile uygun kitlerle çalışıldı. Kreatinin kinetik kalorimetrik ve BUN kinetik UV yöntemi ile aynı cihazla çalışıldı.

Tablo 3.2. Lipid düzeyi için referans aralıkları (46)

Kategori	Düşük	Kabul edilebilir	Sınırdaki yüksek	Yüksek
TK	-	< 170	170-199	≥ 200
LDL-K	-	< 110	110-129	≥ 130
Non – HDL-K	-	< 120	120-144	≥ 145
Apolipoprotein B	-	< 90	90-109	≥ 110
TG				
0 – 9 y	-	< 75	75-99	≥ 100
10 – 19 y	-	< 90	90-129	≥ 130
HDL-K kolesterol	< 40	> 45	40-45	-
Apolipoprotein A1	< 115	> 120	115-120	-

Yukardaki tabloya göre TG, TK, LDL-K değerlerinin (borderline ve high değerlerine göre) en az birinde olan yükseklik ve/veya HDL-K değerindeki düşme dislipidemi olarak kabul edildi. Obez hastalardaki dislipidemi

belirlemek için borderline ve high değerlerine bakıldı. Borderline değerlere göre dislipidemisi olanlar dislipidemi-1 (75-95p) ve high değerlere göre dislipidemisi olanlar dislipidemi-2 (95p üstü) olarak adlandırıldı.

Açlık plazma insülin düzeyi, siemens immulite 2000 cihazı ile çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen her bireyden, 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00'de ölçülmüş olan açlık plazma glukoz ve açlık plazma insülin düzeyleri kullanılarak, "Homeostasis Model Assessment" yöntemi ile insülin direnci hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık glikoz (mg/dL)} / 405$$

(166)

HOMA-IR cut-off değerleri:

- 2.67: prepubertel erkek
- 2.22: prepubertel kız
- 5.22: pubertal erkek
- 3.82: (sensitivity %77,1, specificity %71,4) pubertal kız (166)

Serum apelin ve vaspin düzeyi ölçümü için alınan kan örnekleri 5000 G de 5 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde ESOGTF biyokimya ABD labortuarındaki derin dondurucuda eksi 80 C<sup>0</sup> derecede biriktirildi ve tüm örnekler tamamlandıktan sonra Eliza yöntemi ile topluca çalışıldı. Parametreler RayBio human apelin c-terminus EIA kiti ve RayBio human vaspin EIA kitiyle serumda ölçüldü. Dilusyon faktörleri ile çarpılan sonuçlar vaspin için pg/ml; apelin için ng/ml olarak rapor edildi.

### 3.4. İnflamasyon

Obezite inflamasyon ilişkisini araştırmak için alınan serum örneklerinden;

- hCRP; immunoturbodimetrik yöntem kullanılarak analiz edildi.
- Prokalsitonin; Kryptor cihazında floroimmunoassey yöntemi ile ticari kiti kullanılarak analiz edildi.

### 3.5. Tansiyon Holter

Obez hastalar içinde kabul edilen 32 kişiye osilometrik cihazı kullanarak 24 saatlik ambulatuvar tansiyon moniterizasyonu yapıldı

Hastanın günlük aktivitesine aynı şekilde devam etmesi, ölçüm sırasında kolun rahat pozisyonda olması ve uyku-uyanıklık zamanlarını not alması belirtildi. Kan basıncı otomatik olarak gün boyunca her 15 dakikada ve gece boyunca her 30 dakikada bir kaydedildi. 08.00-20.00 saatleri gündüz ve 00.00-06.00 saatleri arası gece olarak kabul edildi. Her hasta için, cinsiyet ve boya sistolik ve/veya diastolik kan basıncı 95. persentil üzerindeki değerler hipertansiyon olarak tanımlandı. Dipping ortalama sistolik kan basıncı ya da gündüz ve gece arasındaki diastolik kan basıncında  $\geq$  % 10 düşüş olarak tanımlanır. Çalışmamızda non-dipping  $>$  %15 olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (167).

### 3.6. NGAL

Hasta ve kontrol grubundan spot idrarda ELIZA yöntemiyle Biovendor human lipocalin2/NGAL kitiyle çalışıldı. İdrar için dilusyon faktörü olarak 10 ile çarpılan sonuçlar ng/ml birimiyle rapor edildi.

### 3.7. $\beta$ 2 Mikroglobulin

Hasta ve kontrol gruplarından toplanan spot idrar örneğinden kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

### 3.8. 24 Saatlik İdrar Toplanması, GFR, Proteinüri ve Mikroalbuminüri Hesaplaması

Obezite ve böbrek fonksiyonu ilişkisini araştırmak amacıyla obez çocuklardan 24 saatlik idrar örneği toplandı. Obez çocuklarda kreatinin klirensi formülüne göre GFR hesaplandı. 24 saatlik idrar proteini turbidimetrik yöntem ile ve mikroalbumin immunoturbidimetrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Proteinüri (mg/gün olarak) ve MA (mg/gün olarak) hesaplandı. Kontrol grubunda ise Schwartz formülüne göre GFR hesaplandı. Çocuklarda normal GFR aralığı olarak belirlendi.  $4 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  üstündeki değerler proteinüri olarak kabul edildi.  $300 \text{ mg/dl}$  üzerindeki değerler MA olarak kabul edildi.

**GFR= İdrar kreatinin x idrar hacmi x 1.73 / Serum kreatinin x 1440  
x hastanın m<sup>2</sup>'si ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup>**

### **3.9. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam**

Araştırmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu çalışmadan önce imzalatılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul tarafından 01.07.2011 tarih ve 14 sayılı toplantısında onaylanmıştır.

### **3.10. İstatistik**

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımının eşit olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Dağılımın eşit olduğu verilerin analizi için t ve Anova testleri (çoklu grup karşılaştırmaları için) uygulandı. Bu değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için de Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Dağılımın eşit olmadığı verilerin analizinde Mann Witney U ve Kruskal-Waliss H (çoklu grup karşılaştırmaları için) testleri kullanıldı. Bu veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile belirlendi. Gruplar arasındaki p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

ESOGUTF Pediatri Beslenme ve Metabolizma, Endokrin, Genel Pediatri Polikliniklerinde ekzojen obezite nedeniyle takip edilen 57 hasta çalışmaya alındı. Herhangi bir sağlık problemi olmayan 22 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 57 obez hastanın 31'i erkek (% 54.4), 26'sı kızdı (% 45.6). Çalışmaya alınan obez hastaların yaşları 6 yıl ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $12.0 \pm 2.9$  yıldır. Kontrol grubunda bulunan sağlıklı çocukların yaş aralığı 5 yıl ile 17 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $11.8 \pm 4.6$  yıldır (Tablo 4.1).

Hasta grubundaki obez çocukların BMI 'sı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.0001$ ). Hasta grubunda, BMI açısından cinsiyet farkı gözlenmedi.

Tablo 4.1. Demografik Veriler

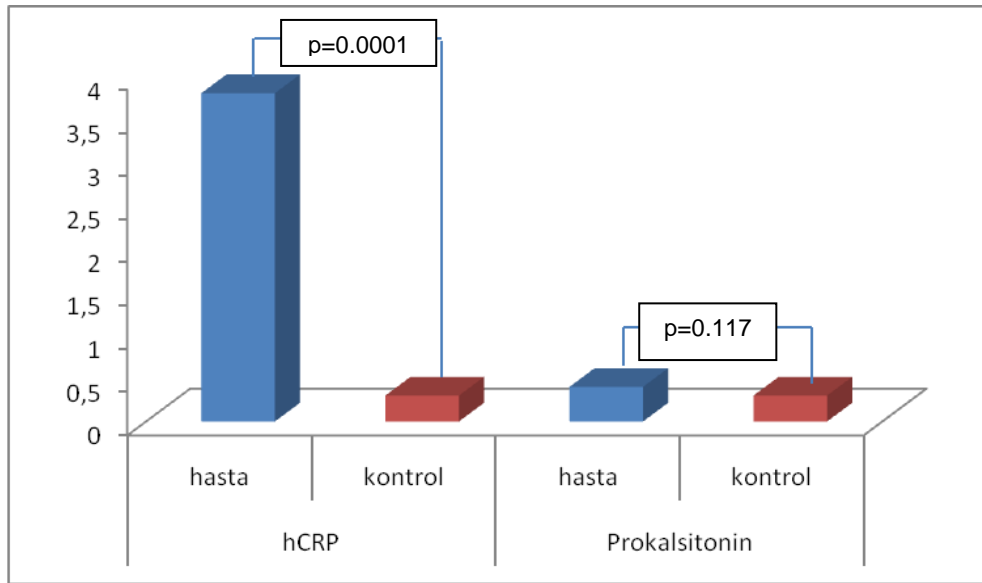
		Hasta			Kontrol			p
		Mean±SD	N	%	Mean±SD	n	%	
Cinsiyet	Kız		26	45.6		11	50	NS
	Erkek		31	54.4		11	50	
Yaş		$12.1 \pm 2.9$			$11.7 \pm 4.5$			NS
BMI		$28.2 \pm 4.7$			$17.2 \pm 2.7$			$<0.0001$
	Kız	$28.5 \pm 6$	26	45.6	$16.7 \pm 2.8$	11	43.6	$<0.0001$
	Erkek	$27.8 \pm 3.2$	31	54.4	$18 \pm 2.5$	11	56.6	$<0.0001$
	p	NS						

Hasta grubunda hCRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p=0.0001$ ). Prokalsitonin düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ( $p=0.117$ ) (Tablo 4.2- Şekil 4.1).



Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki hCRP ve prokalsitonin düzeyleri

	<b>Hasta (Mean±SD, n=57)</b>	<b>Kontrol (Mean±SD, n=22)</b>	<b>p</b>
<b>hCRP</b>	3.8±5.9	0.3±0.2	0.0001
<b>Prokalsitonin</b>	0.04±0.07	0.02±0.01	0.117

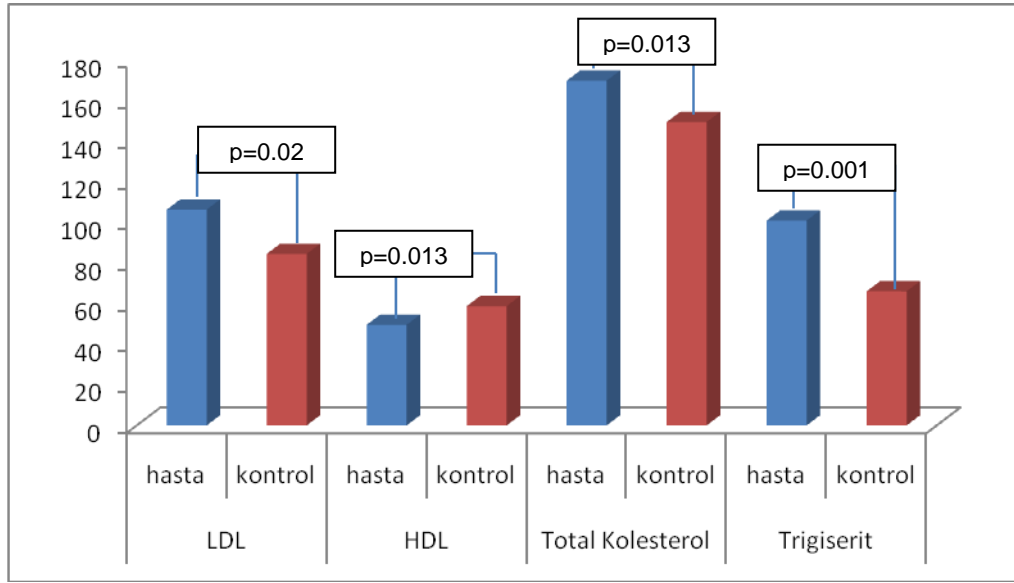


Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki hCRP(mg/L) ve Prokalsitonin (x10) düzeyleri

Hasta grubunun LDL-K ( $p=0.002$ ), TK ( $p=0.013$ ) ve TG ( $p=0.001$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. Hastaların HDL-K düzeyi kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde düşük saptandı ( $p=0.013$ ) (Tablo 4.3- Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki lipid düzeyleri

	<b>Hasta (Mean±SD, n=57)</b>	<b>Kontrol (Mean±SD, n=22)</b>	<b>p</b>
<b>LDL-K</b>	106.2±28.3	84.4±20.6	0.02
<b>HDL-K</b>	49.5±12.5	58.7±16.5	0.013
<b>TK</b>	169.65±35.0	149.3±21.5	0.013
<b>TG</b>	100.8±50.3	66.0±32.5	0.001

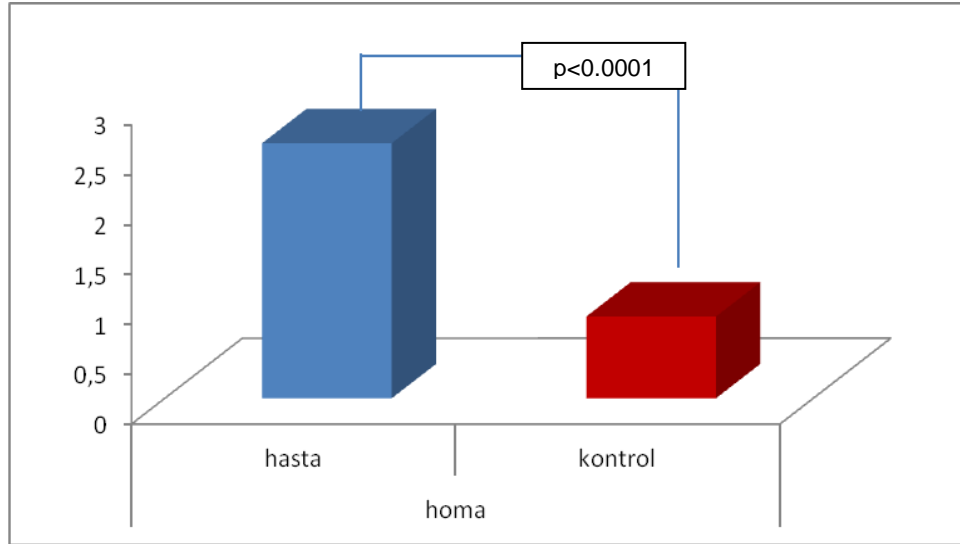


Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki LDL-K (mg/dl), HDL-K(mg/dl), T.G.(mg/dl) ve T.K.(mg/dl) düzeyleri

Hasta grubundaki HOMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 4.4- Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki HOMA indeksi

	<b>Hasta</b> (Mean±SD, n=57)	<b>Kontrol</b> (Mean±SD, n=22)	<b>p</b>
<b>HOMA</b>	2.56±1.64	0.82±0.54	<0.0001

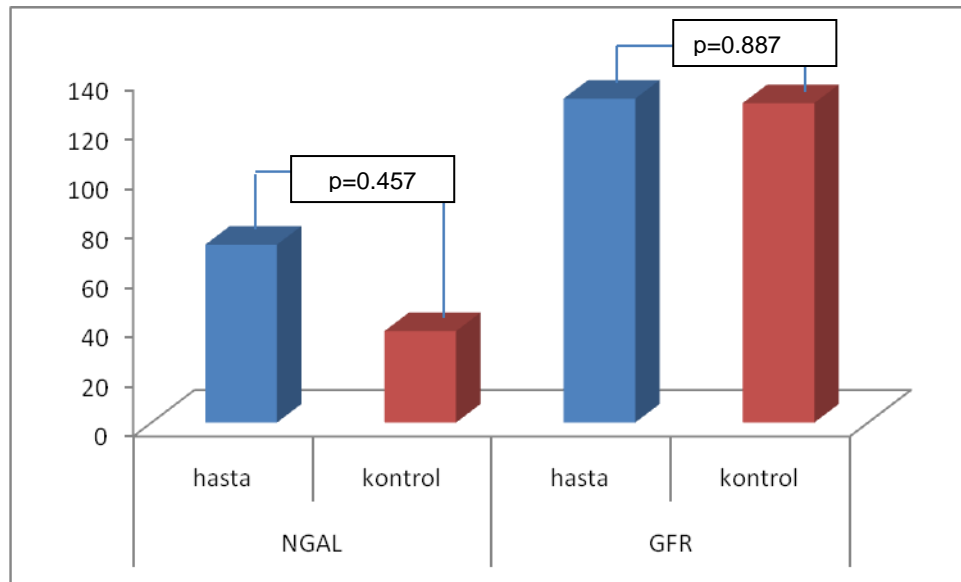


Şekil 4. 3. Hasta ve kontrol grubunda HOMA düzeyleri

Obez hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla 24 saatlik idrarda ölçülen GFR, protein, MA ve  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. NGAL hastalarda (mean:7.2±9.0) kontrol grubuna (mean:3.7±3.9) göre daha yüksek olmakla birlikte, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.5- Şekil 4.4).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki GFR, idrarda protein, MA ve  $\beta 2$  mikroglobulin ve NGAL düzeyleri

	<b>Hasta (Mean<math>\pm</math>SD, n=57)</b>	<b>Kontrol (Mean<math>\pm</math>SD, n=22)</b>	<b>p</b>
<b>Proteinüri</b>	103.8 $\pm$ 60.2	125.6 $\pm$ 80.9	0.210
<b>MA</b>	10.6 $\pm$ 14.9	11.4 $\pm$ 8.3	0.246
<b><math>\beta 2</math> Mikroglobulin</b>	95.3 $\pm$ 155.3	80.5 $\pm$ 85.6	0.710
<b>GFR</b>	131.1 $\pm$ 37.1	129.3 $\pm$ 23.4	0.887
<b>NGAL</b>	7.2 $\pm$ 9.0	3.7 $\pm$ 3.9	0.457

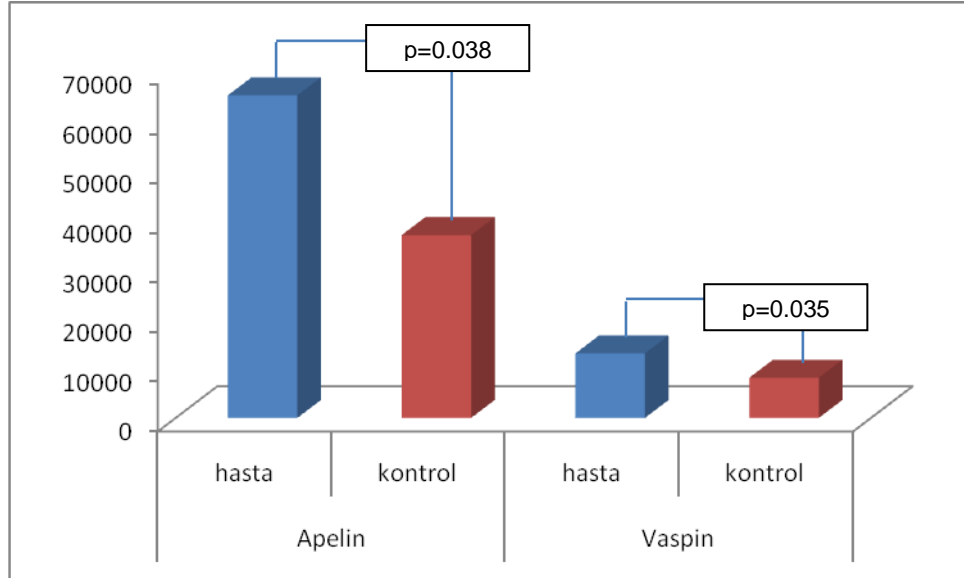


Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunda NGAL (ng/ml, x10) ve GFR (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) düzeyleri

Obez hastalarda apelin (p=0.038) ve vaspin (p=0.035) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.6-Şekil 4.5).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubundaki apelin ve vaspin düzeyleri

	<b>Hasta</b> (Mean±SD, n=57)	<b>Kontrol</b> (Mean±SD, n=22)	<b>P</b>
<b>Apelin</b>	65033.16±67290.18	36858.06±31618.04	0.038
<b>Vaspin</b>	13.01±9.2	8.1±5.7	0.035



Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki apelin (ng/ml) ve vaspin (pg/ml x 1000) düzeyleri

Ölçülen parametrelerin dislipidemi (dislipidemi-1 ve dislipidemi-2 değerlerine göre), hipertansiyon, insülin direnci açısından ayrıntılı değerlendirilmesi yapıldı

Dislipidemi 1 grubuna göre dislipidemik olan hasta oranı % 80.7 (n=46) dislipidemik olmayan hasta oranı %19.3 (n=11) saptandı (Tablo 4.7).

Dislipidemik olan (p<0.0001) ve olmayan (p<0.0001) hastalar kontrol grubuna göre yüksek BMI ne sahip olmasına rağmen; dislipidemisi olan ve olmayanlar arasında BMI yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= NS) (Şekil 4.6).

Dislipidemik olan (p<0.0001) ve olmayan hastalar (p=0.027) kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında hCRP düzeyi daha yüksek bulundu.

Dislipidemisi olan hastalarda dislipidemik olmayanlara göre daha yüksek hCRP düzeyleri saptadı ( $p=0.005$ ) (Şekil 4.8).

Dislipidemik olan ( $p<0.001$ ) ve olmayan ( $p=0.007$ ) hastalar kontrol grubuna göre yüksek HOMA düzeyine sahip olmasına rağmen; dislipidemisi olan ve olmayanlar arasında HOMA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= NS$ ) (Şekil 4.10).

Vaspin düzeyi dislipidemik hastalarda dislipidemik olmayanlara göre belirgin derecede yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Dislipidemisi olanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığında da vaspin düzeyi yüksek saptandı; ( $p=0.012$ ) ancak dislipidemisi olmayan obezlerde kontrol grubuna göre vaspin düzeyi arasında fark yoktu ( $p= NS$ ) (Şekil 4.9).

Dislipidemik olan ( $p<0.00001$ ) ve olmayan ( $p=0.00001$ ) hastalar kontrol grubuna göre yüksek sistolik TA değerine sahip olmasına rağmen; dislipidemisi olan ve olmayanlar arasında sistolik TA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=NS$ ).

Dislipidemik olan ve olmayan hastalar arasında ve bu hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında GFR ve NGAL açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak GFR düzeyi dislipidemisi olan hastalarda (mean:  $133.1 \pm 39.1$ ) olmayanlara (mean:  $122.8 \pm 27.2$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada ( $p=NS$ ) daha yüksek bulundu (Şekil 4.7).

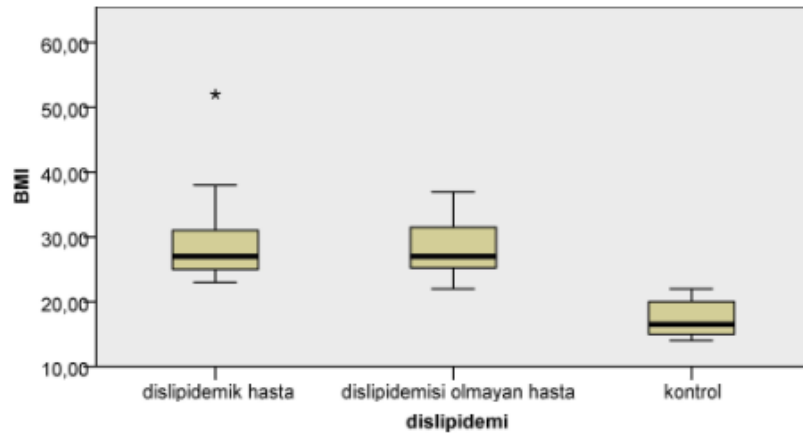
Tablo 4.7. Dislipidemi 1 ile değişen parametreler

	Hasta (Mean±SD)		Kontrol (Mean±SD) (n=22)	P
	Dislipidemi Olanlar (n=46)	Dislipidemi Olmayanlar (n=11)		
<b>BMI</b>	28.2± 4.8	28.2± 4.1	17.2±2.7	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>Hcrp</b>	4.4±6.4	1.3±1.1	0.3±0.2	p1=0.005 p2<0.0001 p3=0.027
<b>Vaspin</b>	14.5±9.3	6.6±5	8.1±5.7	p1=0.003 p2=0.012 p3=NS
<b>Homa</b>	2.7±1.7	1.9±0.9	0.82±0.54	p1=NS p2<0.0001 P3=0.007
<b>Sistolik TA</b>	116.5±14	122.7±14.2	99.5±7.2	p1=NS p2<0.00001 p2<0.00001
<b>GFR</b>	133.1±39.1	122.8±27.2	129.3±23.4	p1=NS p2=NS p2=NS
<b>NGAL</b>	6.5±8.2	10.1±11.8	3.7±3.9	p1=NS p2=NS p2=NS

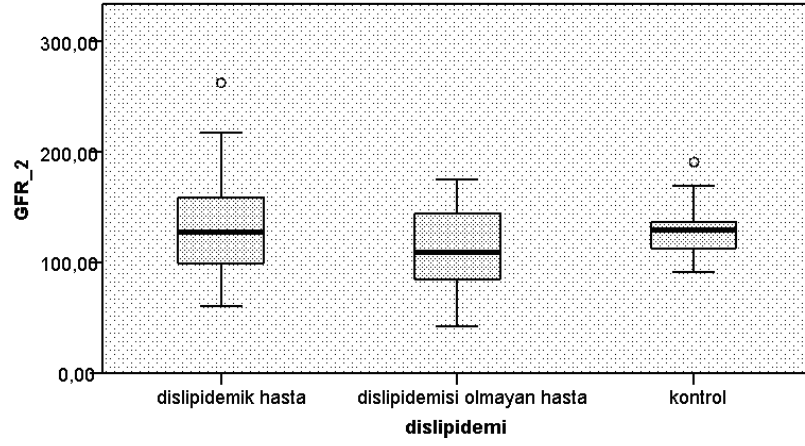
(1)P1: Dislipidemi (+) - Dislipidemi (-) (hasta grubu)

(2)P2: Dislipidemi (+) - kontrol

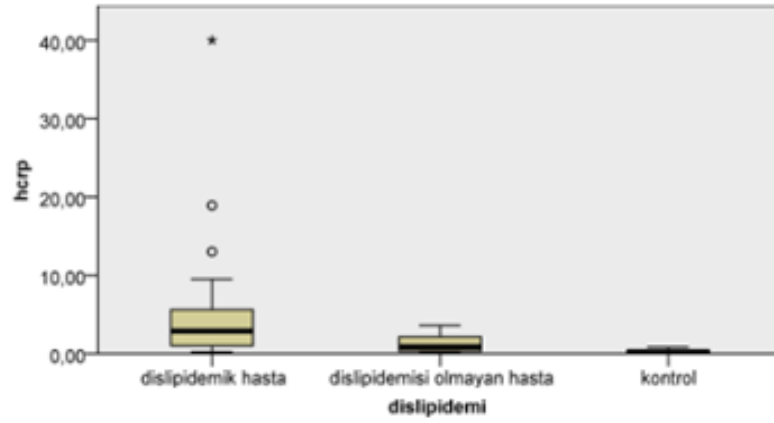
(3)P3: Dislipidemi (-) - kontrol



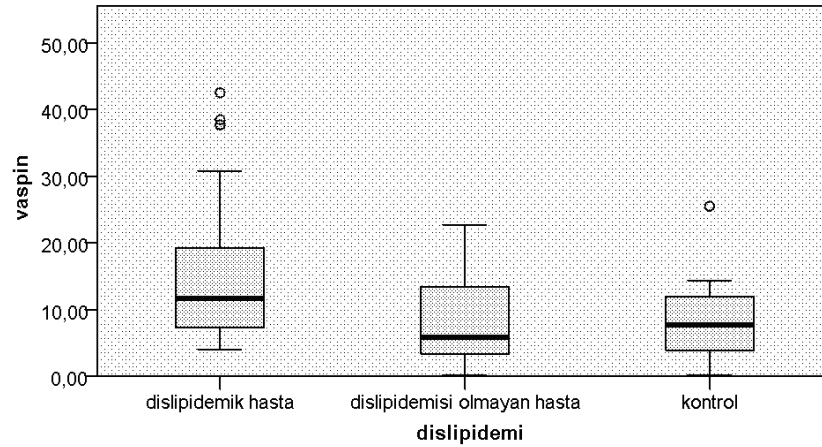
Şekil 4.6. Dislipidemi 1-BMI ilişkisi



Şekil 4.7. Dislipidemi 1- GFR ilişkisi

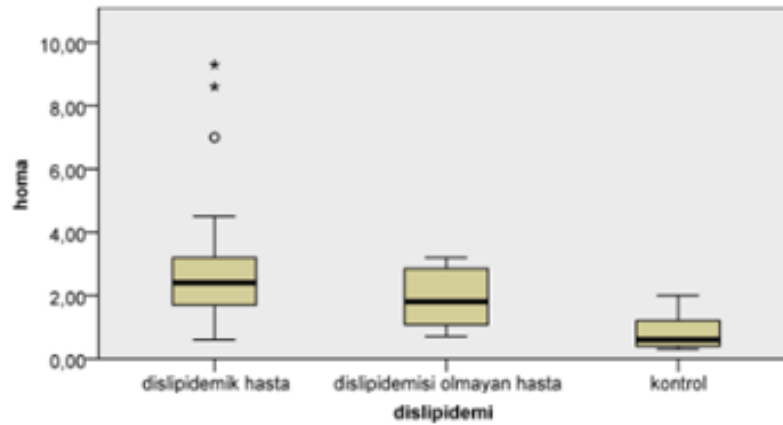


Şekil 4.8: Dislipidemi 1-hCRP ilişkisi



Şekil 4.9. Dislipidemi 1-Vaspın ilişkisi





Şekil 4.10. Dislipidemi 1-Homa ilişkisi

Dislipidemi-2 değerlerine göre dislipidemik olan hasta oranı % 44.4 (n=25); dislipidemik olmayan hasta oranı % 55.6 (n=33) saptandı (Tablo 4.8).

Dislipidemisi olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında BMI'ları açısından fark saptanmadı (p= NS). Dislipidemisi olan ve olmayan hastaların BMI'ları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. (p<0.0001) (Şekil 4.11)

Dislipidemik olan ve olmayan hastalar arasında hCRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= NS); kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında dislipidemik olan ve olmayan hastalarda hCRP düzeyleri daha yüksek bulundu (p<0.0001) (Şekil 4.13).

Dislipidemik olan ve olmayan obez hastalar arasında, HOMA düzeyleri açısından fark yoktu (p= NS); kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ise dislipidemik olan ve olmayan hastalarda HOMA düzeyleri daha yüksek bulundu. (p<0.0001) (Şekil 4.15).

Dislipidemik olan ve olmayan obez hastalar arasında, sistolik TA değerleri açısından fark yoktu (p=NS); kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ise dislipidemik olan ve olmayan hastalarda sistolik TA değerleri daha yüksek bulundu. (p<0.0001).

Dislipidemisi olan hastalarda dislipidemisi olmayanlara göre GFR daha yüksek saptandı (p=0.005). Dislipidemisi olan ve olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=NS) (Şekil 4.12).

Dislipidemisi olmayan hastalarda dislipidemik olanlara göre NGAL düzeyi daha yüksek saptandı ( $p=0.005$ ). Dislipidemik olan ve olmayan hasta grupları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=NS$ ) (Şekil 4.14).

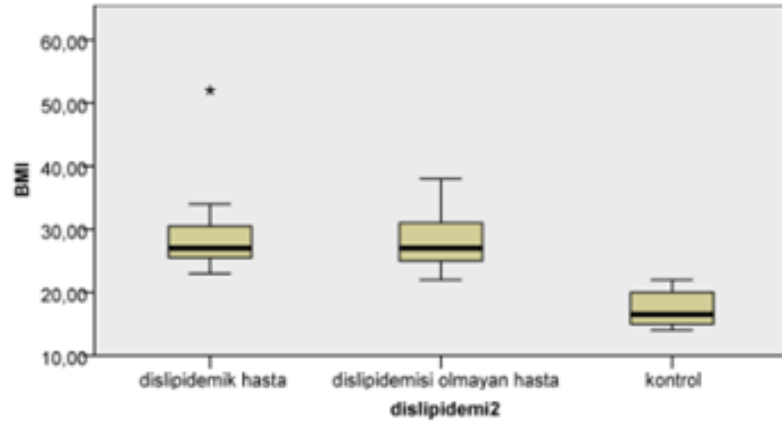
Tablo 4.8. Dislipidemi (dislipidemi-2) ile değişen parametreler

	Hasta (Mean±SD)		Kontrol (Mean±SD) (n=22)	P
	Dislipidemi Olanlar (n=25)	Dislipidemi Olmayanlar (n=33)		
<b>BMI</b>	28.5±5.7	28±3.7	17.2±2.7	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>hCRP</b>	4.1±4.4	3.5±6.9	0.3±0.2	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>Homa</b>	3.2±2.2	2.1±0.8	0.82±0.54	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>Sistolik TA</b>	114±16.5	120.6±11.6	99.5±7.2	p1=NS p2<0.001 p3<0.0001
<b>GFR</b>	143.1±42.3	121.7±30	129.3±23.4	p1=0.005 p2=NS p3=NS
<b>NGAL</b>	4.7±6.9	9.2±10	3.7±3.9	p1=0.005 p2=NS p3=NS

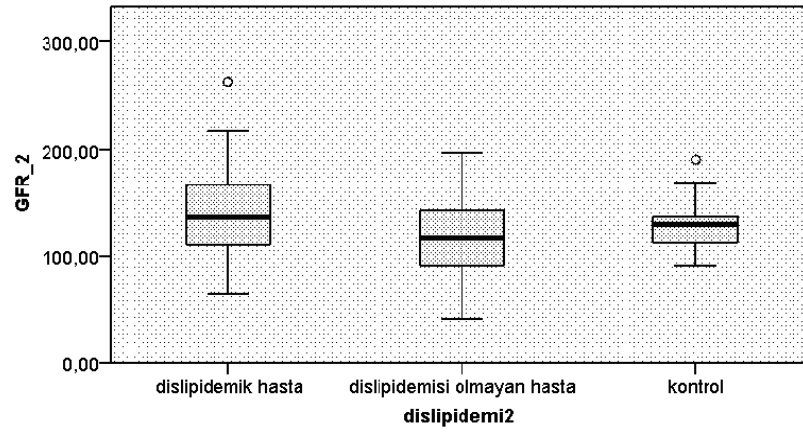
(1) **P1:** Dislipidemi (+) - Dislipidemi (-) (hasta grubu)

(2) **P2:** Dislipidemi (+) - kontrol

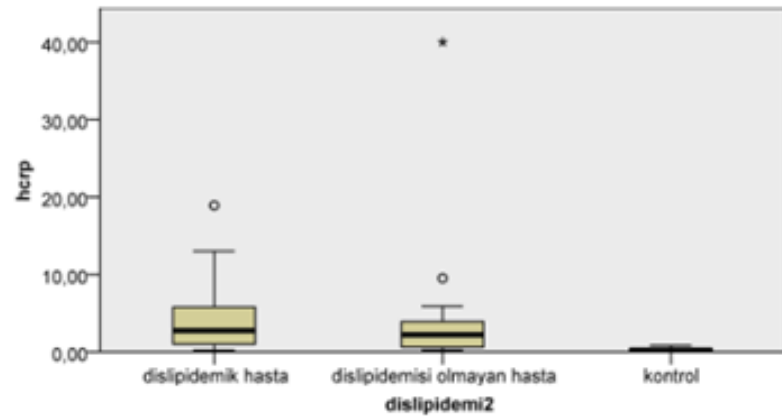
(3) **P3:** Dislipidemi (-) - kontrol



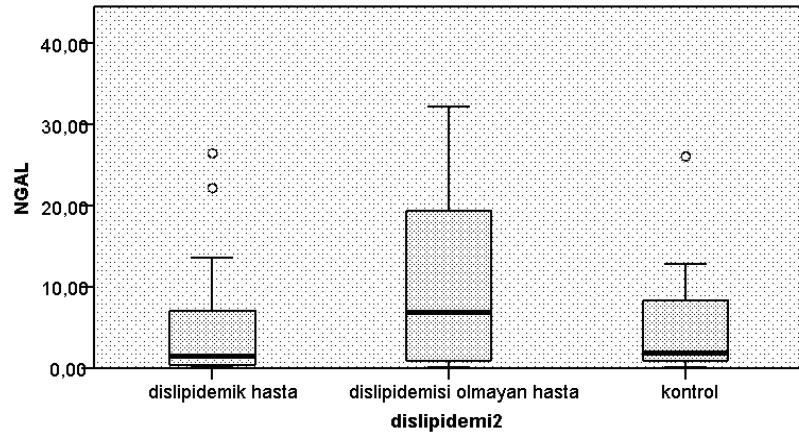
Şekil 4.11. Dislipidemi 2-BMI ilişkisi



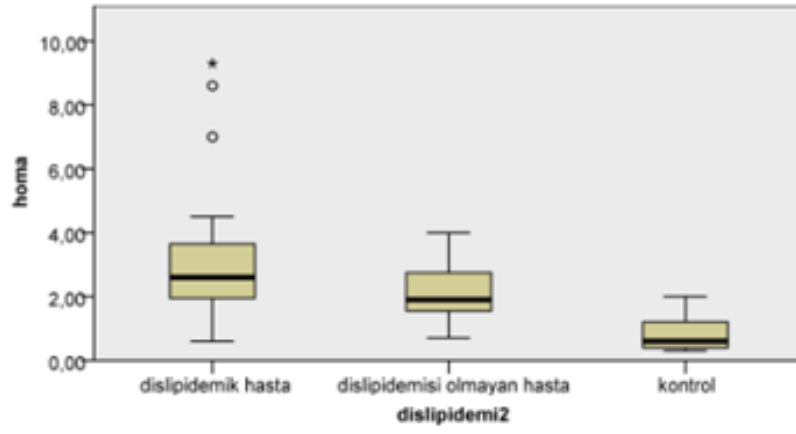
Şekil 4.12. Dislipidemi 2 - GFR ilişkisi



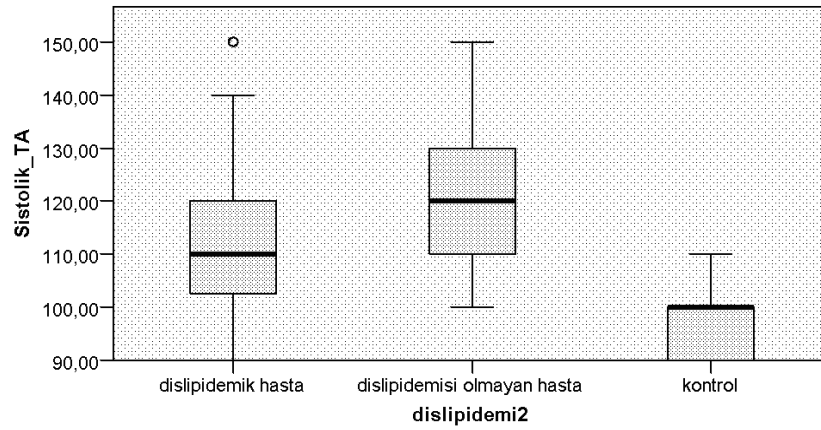
Şekil 4.13. Dislipidemi 2 - hCRP ilişkisi



Şekil 4.14. Dislipidemi 2 - NGAL ilişkisi



Şekil 4.15. Dislipidemi 2 - Homa ilişkisi



Şekil 4.16. Dislipidemi 2 - Sistolik TA ilişkisi

Obezlerde insülin direnci olan hasta oranı % 24.5 (n=14); insülin direnci olmayan hasta oranı % 75.5 (n=43) saptandı (Tablo 4.9).

Obez hastalarda insülin direnci olanlar ve olmayanlar arasında BMI açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=NS). İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde BMI daha yüksek bulundu (p<0.0001) (Şekil 4.17).

İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında ve bu hasta grubu ile kontrol grubu arasında GFR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=NS) ( Şekil 4.18).

İnsülin direnci olan obez hastalarda insülin direnci olmayan obezlere göre hCRP düzeyi arasında bir fark yoktu. (p=NS). İnsülin direnci olan ve olmayanlar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde hCRP düzeyleri daha yüksek saptandı (p<0.0001) (Şekil 4.19).

İnsülin direnci olan ve olmayan obezler arasında vaspin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=NS). İnsülin direnci olan hastalarda kontrol grubuna göre vaspin düzeyi daha yüksekti (p=0.010). İnsulin direnci olmayanlarda kontrol grubuna göre vaspin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadı (p=NS) (Şekil 4.20).

Sistolik TA açısından hasta grubunda insülin direnci olan ve olmayanlar arasında fark yoktu (p=NS). İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik TA değerleri daha yüksek bulundu (p<0.0001) (Şekil 4.21).

Diastolik TA açısından hasta grubunda insülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında bir fark saptanmadı (p=NS). İnsülin direnci olan (p=0.037) ve olmayan (p=0.03) hastalar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde diastolik TA değeri daha yüksek saptandı (Şekil 4.22).

İnsulin direnci olan ve olmayan obez hastalarda lipid düzeyleri (TG, LDL-K, HDL-K, TK) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İnsulin direnci olan (p<0.001) ve olmayan (p=0.030) obez hastalar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde TG düzeyinin yüksek olduğu saptandı. İnsulin direnci olan obez hastalarda TK düzeyi kontrole göre yüksek saptandı (p=0.038); ancak insülin direnci olmayalarda kontrol grubuna göre değişmedi.

İnsülin direnci olan ve olmayan obezler ve kontrol grubu arasında HDL-K düzeyleri arasında fark yoktu. İnsülin direnci olan (p=0.06) obezlerde ve olmayan obezlerde (p=0.017) LDL-K düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

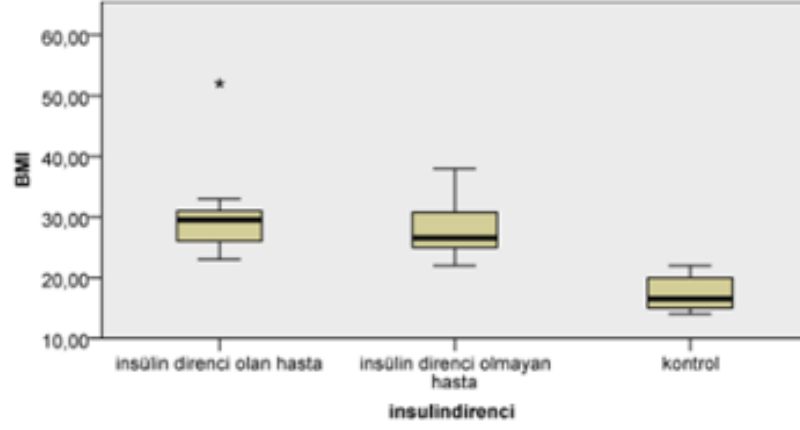
Tablo 4.9. İnsülin direnci ile değişen parametreler

	Hasta (Mean±SD)		Kontrol (Mean±SD) (n=22)	p
	İnsülin Direnci Olanlar (n=14)	İnsülin Direnci Olmayanlar (n=43)		
<b>BMI</b>	29.9± 6.9	27.6± 3.6	17.2± 2.7	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>GFR</b>	139.7± 45.2	131.1± 37.2	129.3± 23.4	p1=NS p2=NS p3=NS
<b>hCRP</b>	4.6± 3.6	3.5± 6.5	0.3± 0.2	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>Vaspin</b>	18.3±11.6	11.6±7.8	8.1±5.7	p1=NS p2=0.010 p3=NS
<b>Sistolik TA</b>	118,6±10,3	118±15,6	99.5±7.2	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>Diastolik TA</b>	67,9±7	68,2±10,2	67.1±6.3	p1=NS p2=0.037 p3=0.03
<b>HDL-K</b>	45.8±14.6	52.3±9.8	58.7±16.5	p1=NS p2=NS p3=NS
<b>TG</b>	128.5±60.7	79.1±24.8	66.0±32.5	p1=NS p2<0.0001 p3=0.03
<b>LDL-K</b>	118.9±32.6	96.2±19.6	84.4±20.6	p1=NS p2=0.006 p3=0.017
<b>TK</b>	182.7±45	159.4±20	149.3±21.5	p1=NS p2=0.038 p3=NS

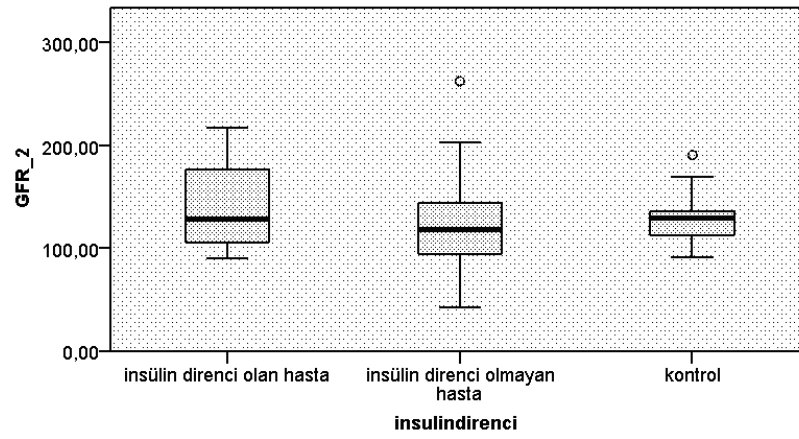
(1)P1: İnsülin Direnci (+) - İnsülin Direnci (-) (hasta grubu)

(2)P2: İnsülin Direnci (+) - kontrol

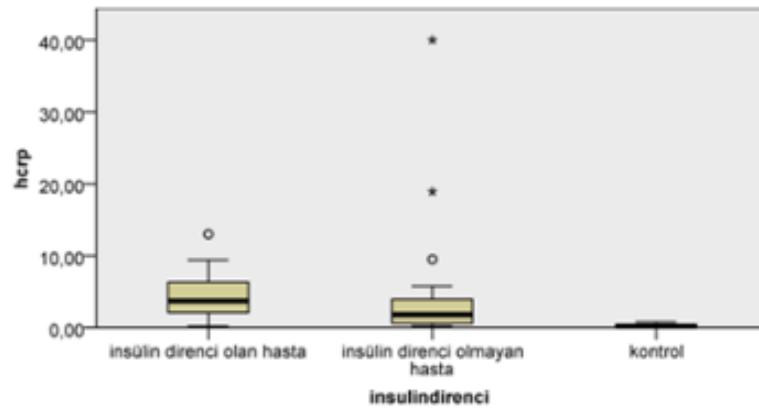
(3)P3: İnsülin Direnci (-) - kontrol



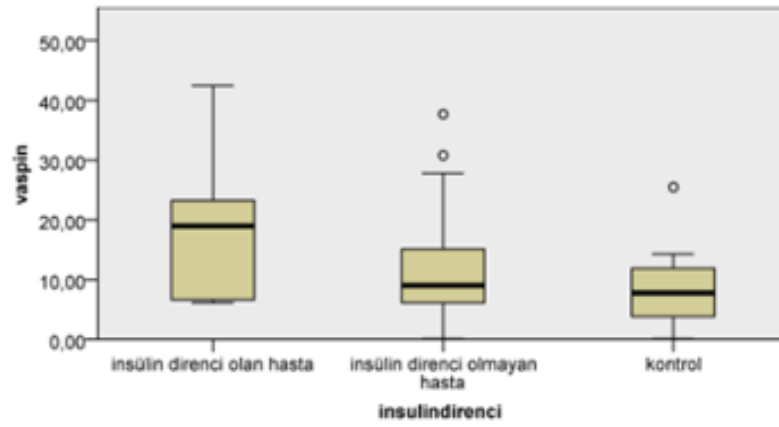
Şekil 4.17. İnsulin direnci-BMI ilişkisi



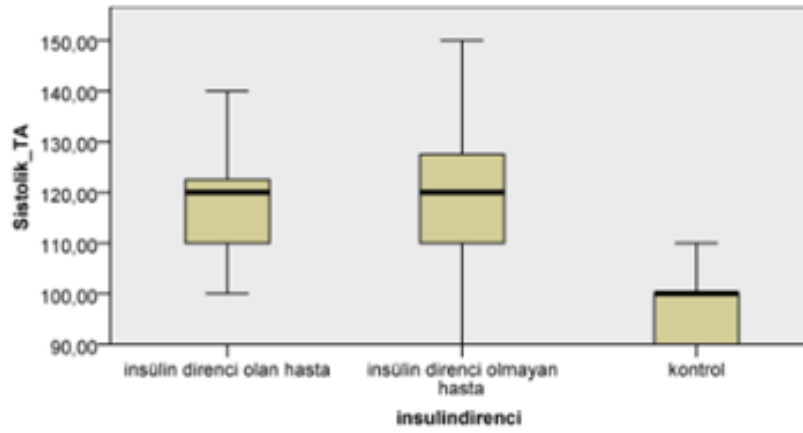
Şekil 4.18. İnsulin direnci-GFR ilişkisi



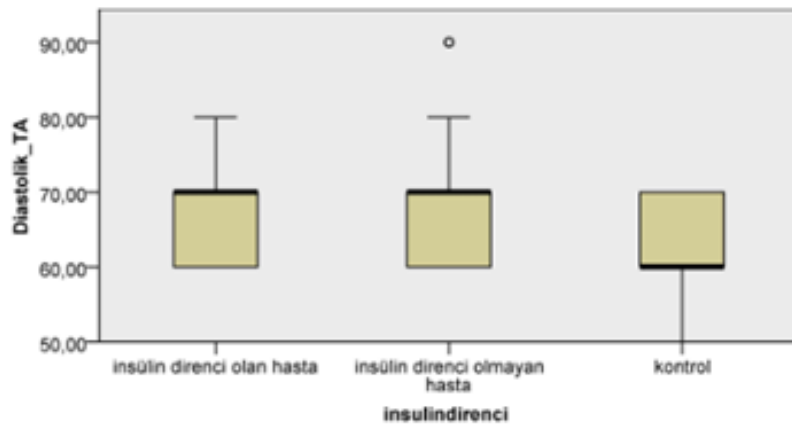
Şekil 4.19. İnsulin direnci-hCRP ilişkisi



Şekil 4.20. İnsulin direnci-Vaspin ilişkisi

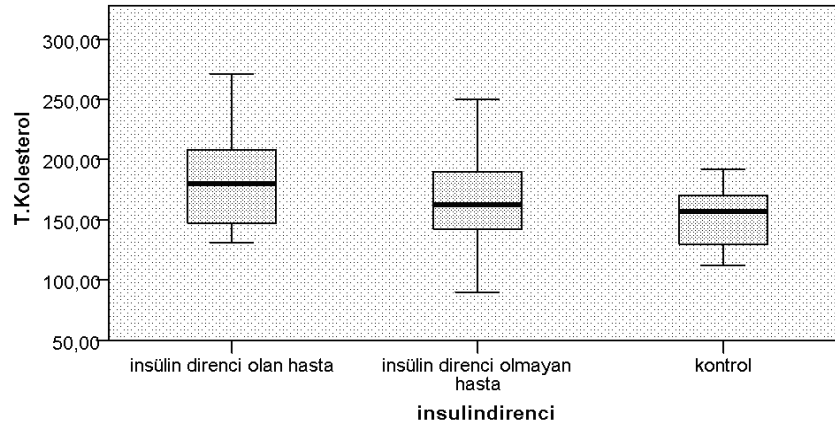


Şekil 4.21. İnsulin direnci-Sistolik TA ilişkisi



Şekil 4.22. İnsulin direnci-Diastolik TA ilişkisi





Şekil 4.23. İnsulin direnci-TK ilişkisi

Obez hastalarda %33.3 (n=19) oranında hipertansiyon saptandı. Obez ve hipertansif olmayan hastaların oranı % 66.7 (n=38) idi (Tablo 4.10).

Hipertansif obezlerde hipertansif olmayanlara göre BMI ve HOMA indeksi değişmedi (p=NS); ancak her iki grupta BMI ve HOMA indeksi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu (p<0.001). (Şekil 4.24) (Şekil 4.26).

TG düzeyi açısından hipertansif olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=NS); ancak hipertansiyon olsun (p<0.01) veya olmasın (p=0.021) obez hastalarda kontrol grubuna göre TG düzeyi daha yüksek saptandı (Şekil 4.25).

Hipertansif obez hastalar ve hipertansif olmayan obez hastalar arasında ve bu hasta grupları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında GFR ve NGAL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=NS) (Şekil 4.26-4.30).

HT olmayanlarda apelin düzeyi HT olanlara göre daha yüksekti (p=0.03); HT olmayan hastalarda apelin düzeyi, kontrol grubuna göre de yüksekti (p=0,001). HT olanlarda kontrol grubuna göre apelin düzeyinde fark yoktu (p=NS) (Şekil 4.28).

HT olan ve olmayan hastalar arasında vaspinin düzeyleri açısından bir fark saptanmadı; ancak HT olanlarda kontrol grubuna göre vaspinin düzeyi daha yüksek saptandı (p=0.013). HT olmayanlarda kontrol grubuna göre vaspinin düzeyi değişmedi (Şekil 4.29).

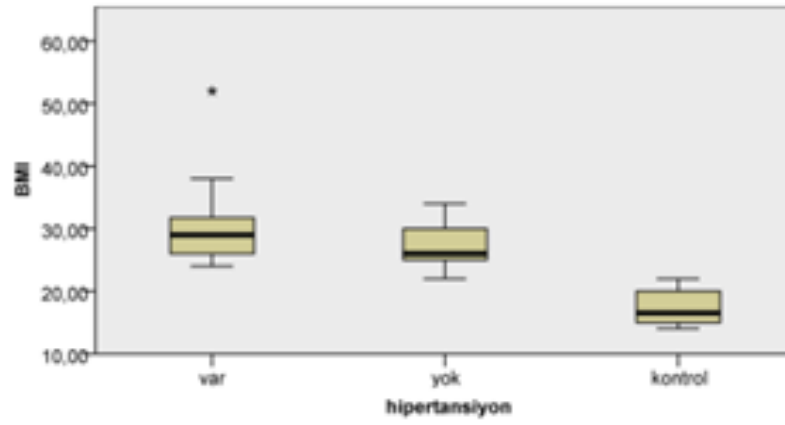
Tablo 4.10. HT ile değişen parametreler

	Hasta ( Mean± SD )		Kontrol (Mean±SD) (n=22)	p
	HT Olanlar (n=19)	HT Olmayanlar (n=38)		
<b>BMI</b>	30.3± 6.3	27±3	17.2± 2.7	P1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>TG</b>	108.3± 42.5	96± 53.7	66.0± 32.5	P1=NS p2<0.01 p3=0.029
<b>GFR</b>	127.1± 49	135.8± 33.5	129.3± 23.4	P1=NS p2=NS p3=NS
<b>Homa</b>	2.7± 1.6	2.5± 1.7	0.82± 0.54	P1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>Apelin</b>	41235.5±40618.9	75846.5± 75458.5	36858± 31618	P1=0.003 p2=NS p3=0.01
<b>Vaspin</b>	15.035± 10.5	11.6± 8.4	8.1± 5.7	P1=NS p2=0.013 p3=NS
<b>NGAL</b>	8±9	6.8±9	3.7± 3.9	P1=NS p2=NS p3=NS

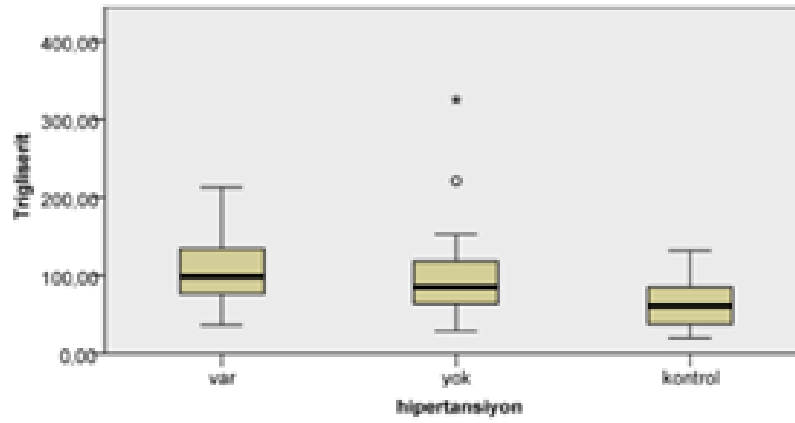
(1)P1: HT (+) - HT (-)(hasta grubu)

(2)P2: HT (+) - kontrol

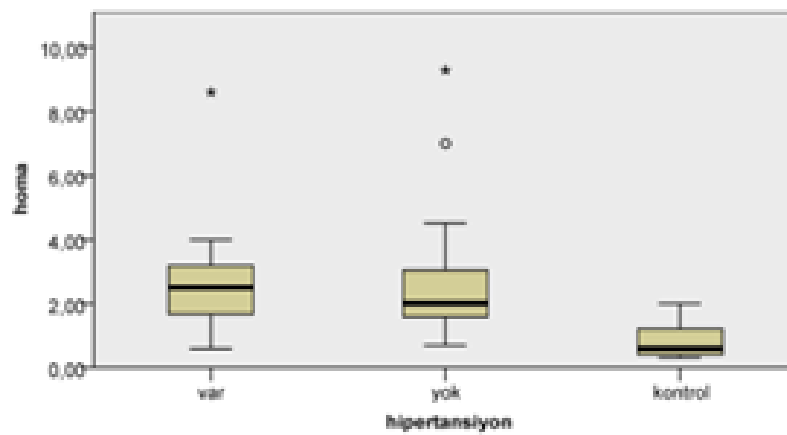
(3)P3: HT (-) - kontrol



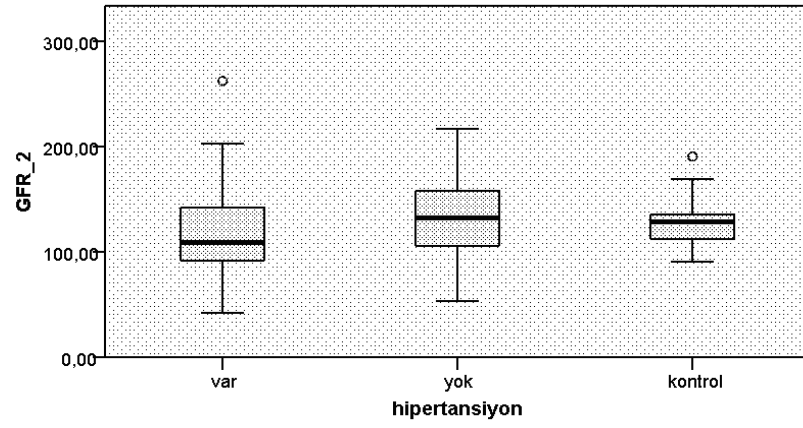
Şekil 4.24. Hipertansiyon-BMI ilişkisi



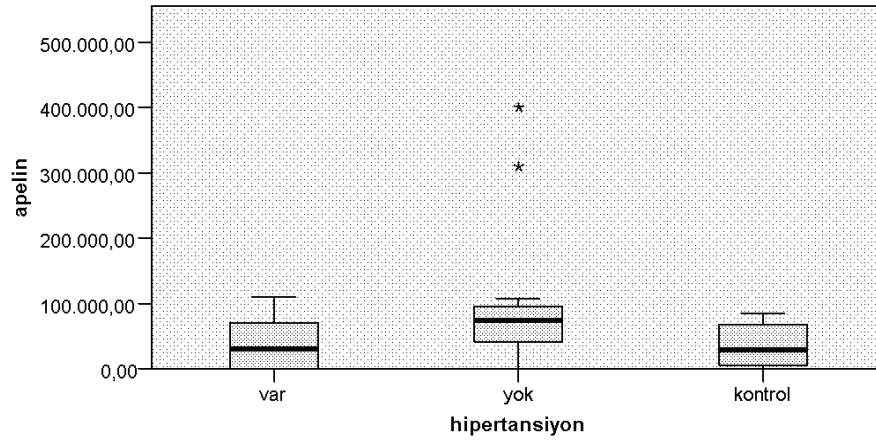
Şekil 4.25. Hipertansiyon-TG ilişkisi



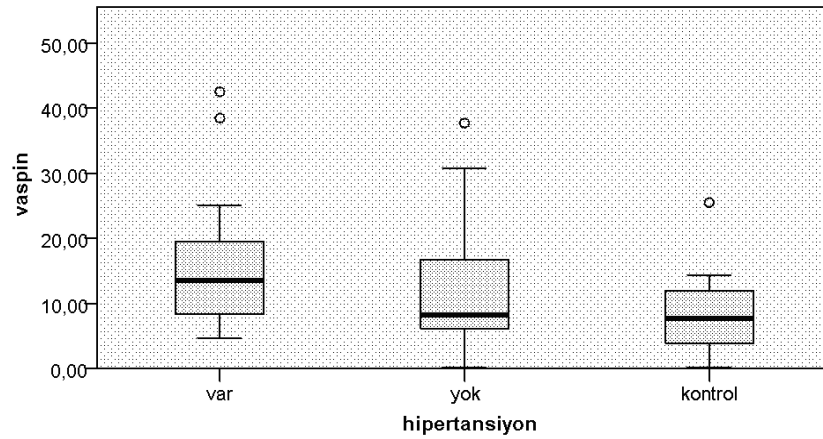
Şekil 4.26. Hipertansiyon-Homa ilişkisi



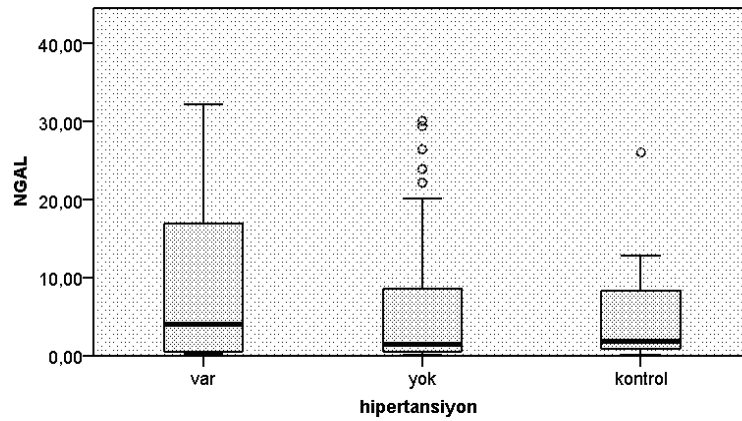
Şekil 4.27. Hipertansiyon-GFR ilişkisi



Şekil 4.28. Hipertansiyon-Apelin ilişkisi



Şekil 4.29. Hipertansiyon-Vaspin ilişkisi



Şekil 4.30. Hipertansiyon-NGAL ilişkisi

Obez hastalarda MS görülme oranı; MS olan %38.6 (n=22); MS olmayan % 61.4 (n=35) saptandı. MS'i, hCRP, vaspin, apelin ve GFR, NGAL açısından değerlendirdiğimizde;

MS olan hastalarda, MS olmayanlara göre apelin değeri daha düşük saptandı (p=0.05). MS olan obez hastalar kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ise apelin düzeyleri arasında bir fark saptanmadı; MS olmayan hastalar da ise kontrol grubuna göre apelin değerleri yüksek saptandı (p=0.033) (Şekil 4.33).

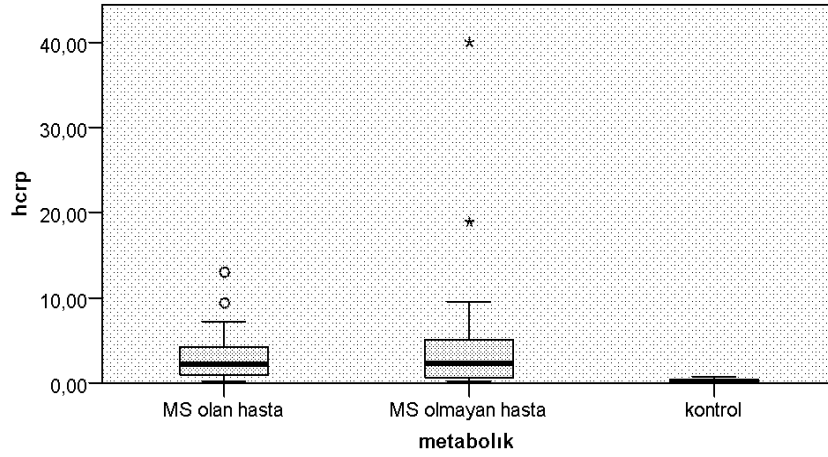
MS olan ve MS olmayanlar arasında hCRP düzeyleri açısından fark saptanmazken; her iki grupta kontrol grubuna göre hCRP düzeyleri yüksek saptandı (p<0.0001) (Tablo 4.12- Şekil 4.31).

MS olan hastalarda (mean:142.9±50); MS olmayanlara (mean:119±35) göre tıpkı dislipidemide olduğu gibi GFR düzeyi daha yüksek saptandı (p=0.05). MS olan ve olmayan hastalarda GFR kontrol grubuna göre değişmedi (Şekil 4.32). MS olan hastalarda MS olmayanlara göre ve hasta grubunda kontrole göre NGAL düzeyleri arasında fark saptanmadı (Şekil 4.32).

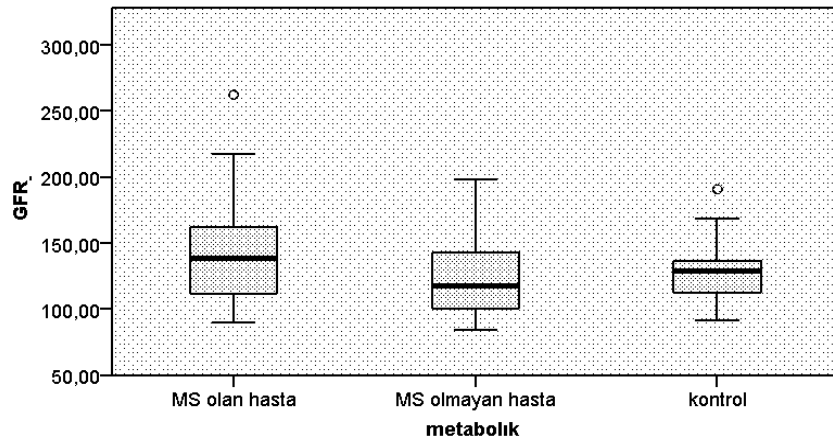
MS olan hastalar ve MS olmayan hastalarda kontrol grubuna göre vaspin değerleri daha yüksek saptandı (p=0.05). Ancak MS olan ve MS olmayanlar arasında vaspin açısından fark saptanmadı (Şekil 4.35).

Tablo 4.11. MS ile değişen parametreler

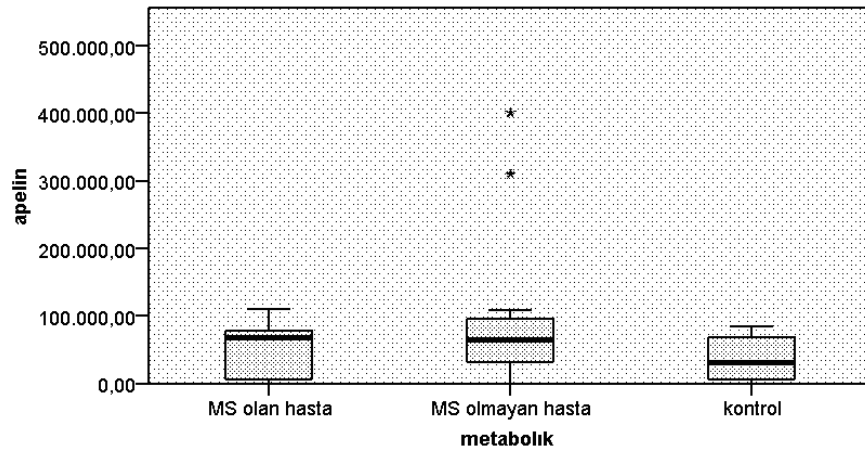
	Hasta (Mean±SD)		Kontrol (Mean±SD) (n=22)	P
	MS Olanlar (n=22)	MS Olmayanlar (n=35)		
<b>Apelin</b>	51653.5±37920.3	73443.2±79881.4	36858±31618	p1<0.05 p2=NS p3=0.033
<b>Vaspin</b>	14±10.8	12.5±8.5	8.1±5.7	p1=NS p2=0.05 p3= 0.05
<b>hCRP</b>	3.3±3.4	4.1±7.2	0.28±0.2	p1=NS p2<0.0001 p3<0.0001
<b>NGAL</b>	6.9±9.6	7.9±9.2	3.7±3.9	p1=NS p2= NS p3= NS
<b>GFR</b>	142.9±50	119±35	129.3±23.4	p1=0.05 p2=NS p3= NS



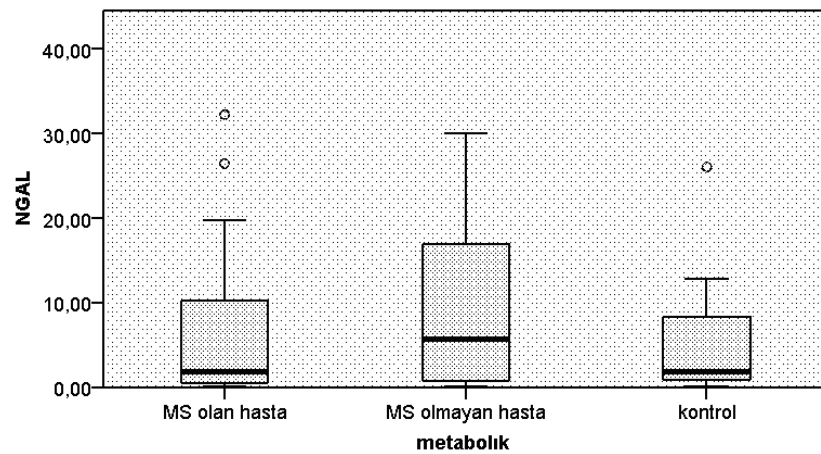
Şekil 4.31. MS-hCRP ilişkisi



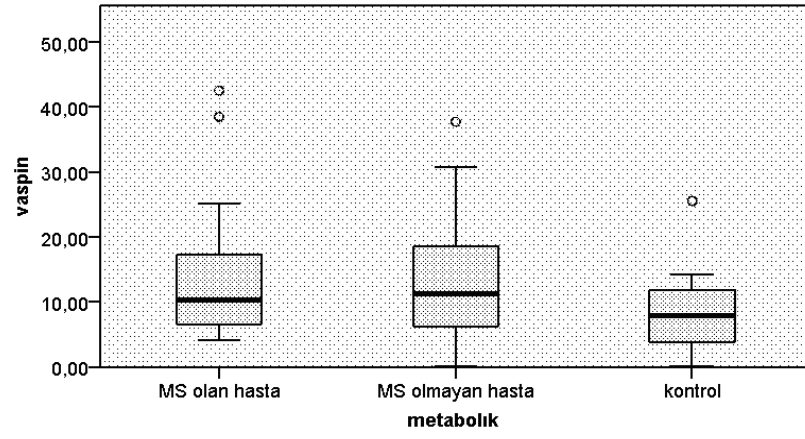
Şekil 4.32. MS-GFR ilişkisi



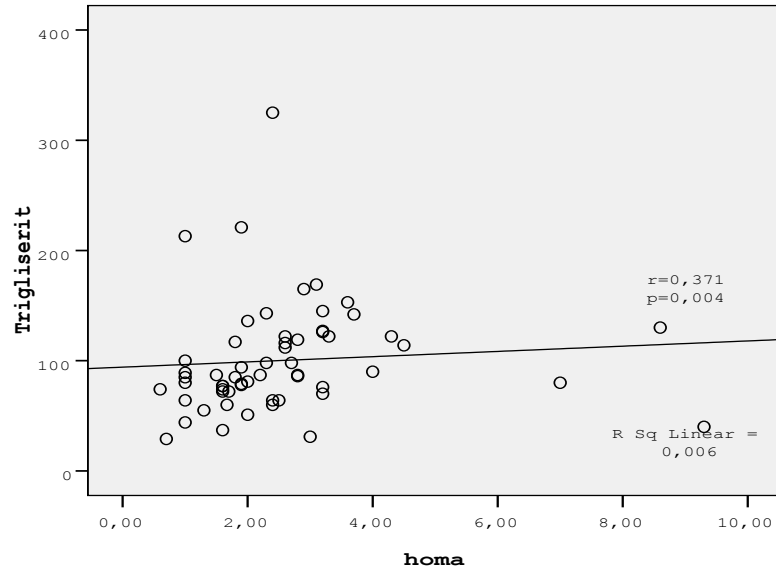
Şekil 4.33. MS-Apelin ilişkisi



Şekil 4.34. MS-NGAL ilişkisi

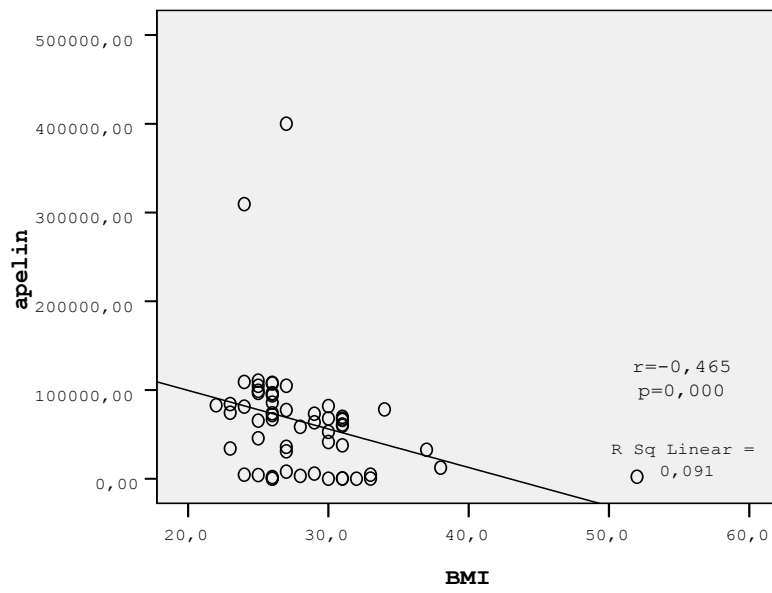


Şekil 4.35. MS-Vaspın ilişkisi

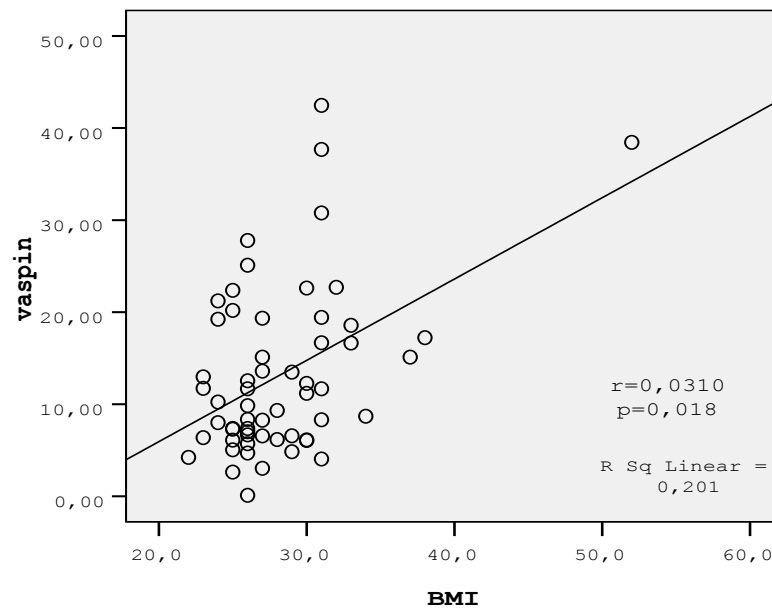


Şekil 4.36. Homa-TG ilişkisi

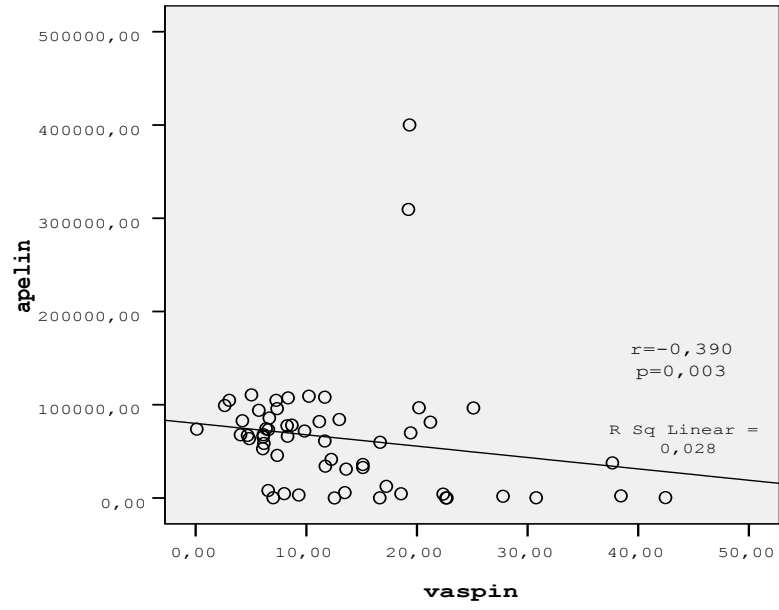




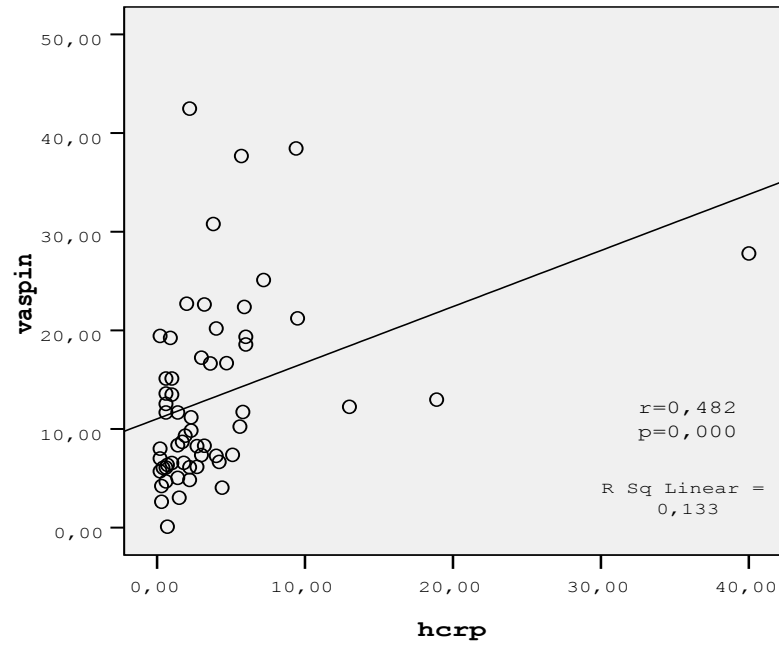
Şekil 4.37. Apelin-BMI ilişkisi



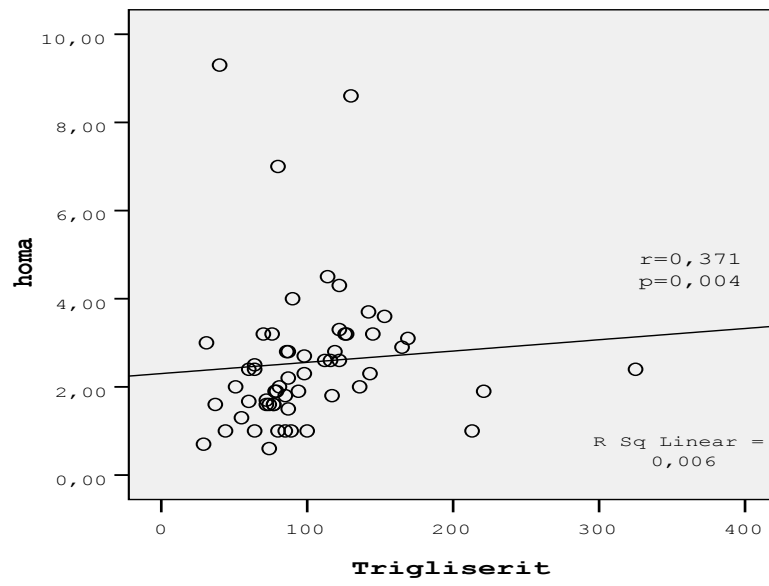
Şekil 4.38. Vaspın-BMI ilişkisi



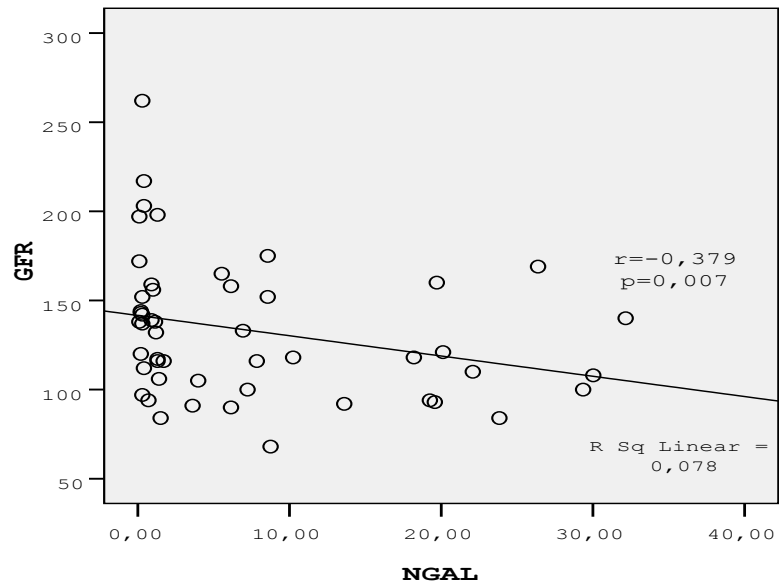
Şekil 4.39. Vaspın-apelin ilişkisi



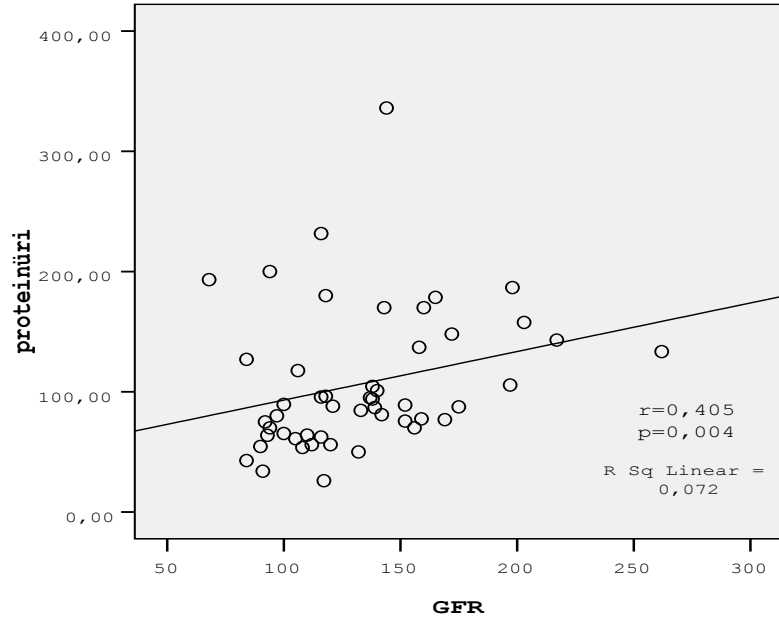
Şekil 4.40. hCRP-vaspın ilişkisi



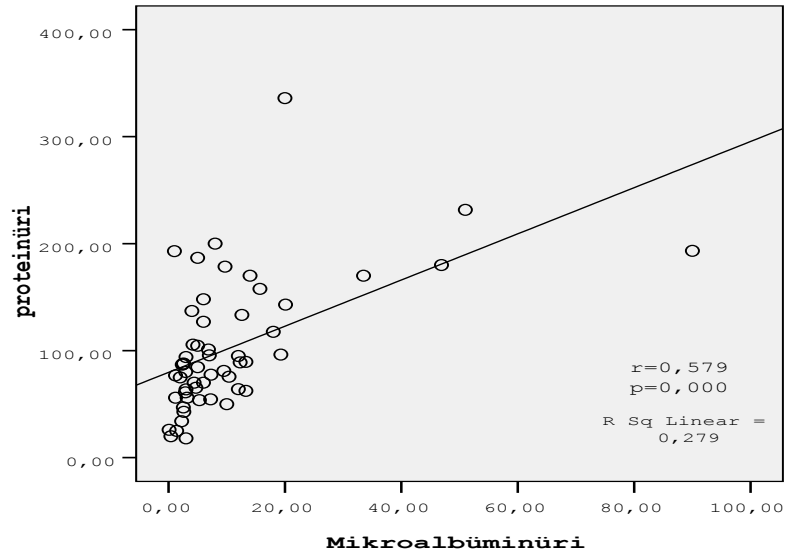
Şekil 4.41. TG-HOMA ilişkisi



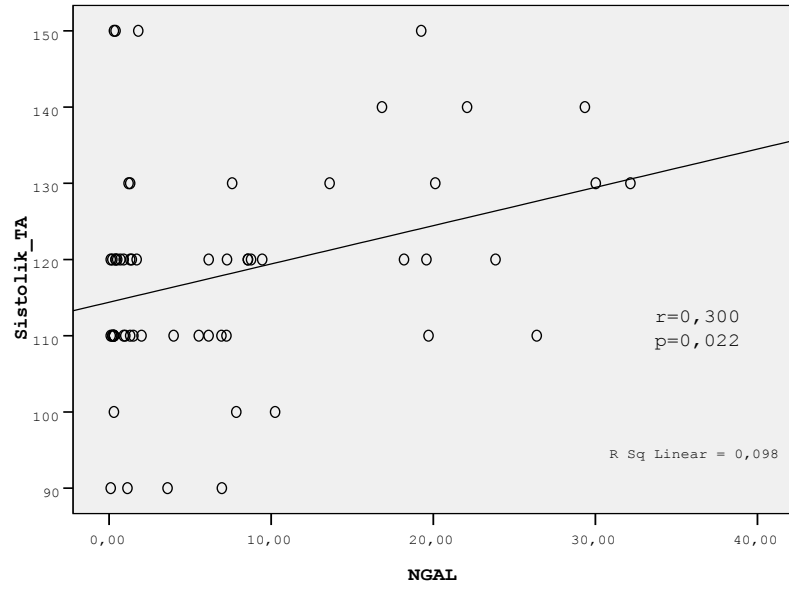
Şekil 4.42. NGAL-GFR ilişkisi



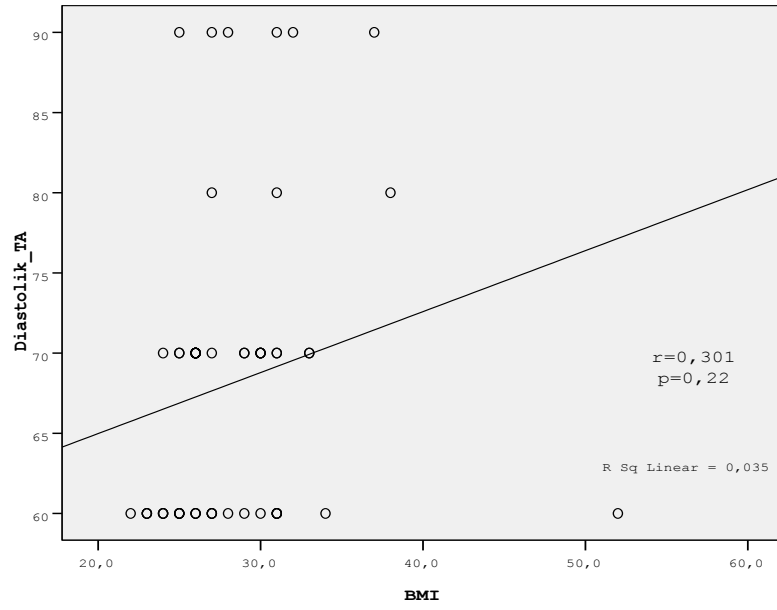
Şekil 4.43. GFR-proteinüri ilişkisi



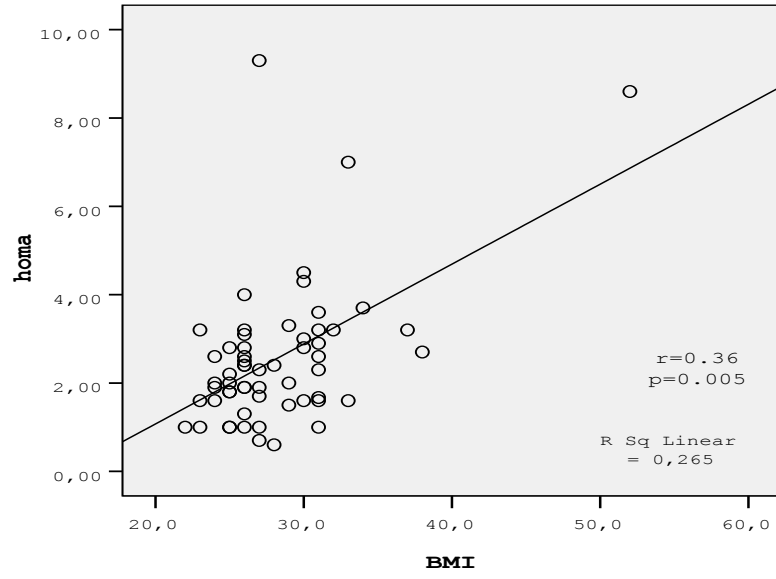
Şekil 4.44. Proteinüri-MA ilişkisi



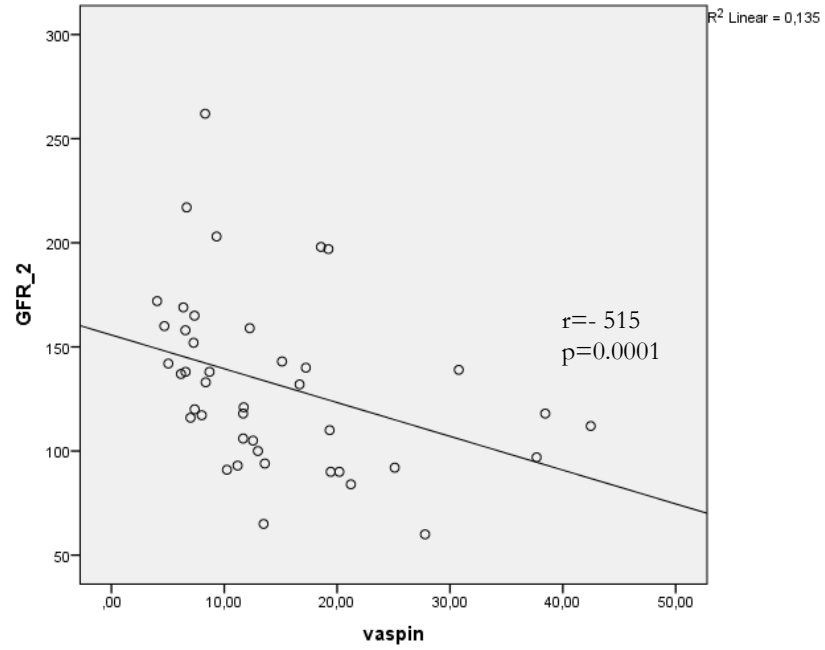
Şekil 4.45. NGAL-sistolik TA ilişkisi



Şekil 4.46. Diastolik TA –BMI ilişkisi



Şekil 4.47. BMI-HOMA ilişkisi



Şekil 4.48. GFR-vaspin ilişkisi

## 5.TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda görülen problemlerin başında modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarından yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktivitelerinin azalarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleri sonucunda oluşan altta patolojik nedenlerin olmadığı “basit obezite” eksojen obezite gelmektedir (168). Günümüzde obezite her yaş grubunun sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklukta obezite 5-6 yaş arası ve adolesan dönemde artış göstermektedir (168). Obez çocukların 1/3’ü, obez adolesanların %80’i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadır (169). Diğer yandan erişkin yaşta görülen obezite vakalarının % 30 kadarında başlangıcın çocukluk çağına dayandığı bilinmektedir (169,170). Çocukluk çağında fazla tartılı olanları erişkin yaşamda daha fazla mortalite ve morbidite beklemektedir (169). Yapılan çalışmalar çocukluk çağı obezitesinin yetişkinlikte MS gelişiminin öncüsü olduğunu göstermiştir (171).

Genellikle kız çocuklarında obezite sıklığı, erkeklere göre daha fazla olarak bildirilmiştir (172). Ancak bu durum ülkelere göre farklılık göstermektedir (172,173). Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı veriler elde edilmiştir. 1966-68 yıllarında 9-17 yaş arası 3000 çocuk üzerinde Neyzi ve ark. yaptığı (174) çalışmada İstanbul’da okul çocuklarında görülen obezite oranı erkeklerde % 11.2, kızlarda % 9.4 bulunmuş ve oranın yüksek sosyoekonomik grup çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kocaeli’nde 2000 yılında yapılan okul çalışmasında ilkokul çocukları arasında obezite oranı kızlarda %13.8, erkeklerde % 9 bulunmuştur (174). Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu cinsiyet açısından benzer saptadık. Bizim verilerimize göre cinsiyetin obeziteyi etkilemediğini söyleyebiliriz.

Akut faz yanıtı, organizmanın gösterdiği bir savunma tepkisidir (175). Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gereklidir. Amaç; oluşan hasarı sınırlamak, hasar veren etkeni uzaklaştırmaktır (175). Akut faz yanıtı sırasında karaciğerde birçok plazma proteini değişikliğe uğrar. Bu değişiklikler sitokinler aracılığıyla oluşur.

İnflamatuar süreçte ilk önce proinflamatuar sitokinler salgılanır (175). Bunlar IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$ 'dir (175).

Visseral yağ dokusunun artışı metabolik dengeyi bozar, proinflamatuar ve protrombotik maddelerin üretimini de artırır; antiinflammatuar etkiye sahip adiponektin azalır ve TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi inflammatuar mediatörler salgılanır; kanda plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojen seviyesinin artışıyla tromboz ve ateroskleroz riski artar (176-178).

Birçok çalışmada, obezitede kronik inflamasyonun önemi vurgulanmıştır (179). Kronik inflamasyon aterosklerozun patojenik bir özelliğidir. Kronik inflamasyon sonucunda damar duvarındaki makrofajlardan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuar sitokinler salgılanır (180). IL-6 salgılanması sonucunda hCRP 'in arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (181). Bu inflammatuar sürecin şiddetini gösteren markerler kardiyovasküler riskin önceden tahmin edilmesini sağlar (181). Bu nedenle yeni markerlerin belirlenmesi önemlidir

Yapılan çalışmalarda hCRP artışının kardiyovasküler hastalıklar için yüksek bir risk oluşturduğu ve bu çalışmaların bir kısmında hCRP ile BMI arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (175, 181). hCRP düzeyinin obez çocuklarda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. G. Akıncı ve ark. (185) obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada inflamasyon ve obezite ilişkisi vurgulanarak obez çocuklarda hCRP yüksek bulunmuştur. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasında (NHANES-III) obezitede BMI ile hCRP düzeylerinin korele olarak arttığını belirtilmiştir (185).

Obezite de düşük dereceli inflamasyon ve insülin direncine sekonder olarak gelişen ve metabolik süreçleri etkileyen bir diğer önemli faktör endotel disfonksiyonudur (186). Vasküler endotelyal disfonksiyon aterosklerotik süreç için önemlidir ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir belirteçdir (186). Endotel disfonksiyonun en önemli göstergelerinden biri hCRP düzeyidir (186). M. Valle Jiménez ve ark. (186) prepubertel obezlerde yaptıkları çalışmada endotel disfonksiyonuna sekonder olarak hCRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir (186). Bizim çalışmamızda da obez hasta grubunda



kontrol grubuna göre hCRP düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu da obezitedeki kronik inflamasyon varlığına işaret etmektedir.

Lipid bozuklukları ve sebep oldukları olaylar günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir (182, 200). Özellikle diğer risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, aile hikayesi, sigara, diyabet, sedanter yaşam tarzı v.s.) ile birlikte olduğunda kardiyovasküler mortalite ve morbitide daha çok artar (200). Bu açıdan kişinin lipid profilini değerlendirmek önemlidir. Hastada sabah aç karnına (12 saatlik açlık) TK, TG, HDL-K ve LDL-K düzeyleri ölçülmelidir. Birçok çalışma serum TK, TG, LDL-K yüksekliği ve HDL-K düşüklüğünün aterogenezde önemli dislipidemik risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (200).

Abdominal yağ dokusu lipolitik hormonlara daha duyarlıdır; bu nedenle abdominal obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir (195). Abdominal yağ dokusundan yüksek düzeyde salınan SYA'leri portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-K) yapımına ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olur (195,196). Bu durum karaciğer metabolizmasında bozulmaya yol açar; hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olur; hepatic glukoz üretiminde artış meydana gelir (194,196). Artan VLDL-K düzeyi de LDL-K ve TG düzeyinin artmasına ve HDL-K düzeyinin azalmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda, artmış plazma SYA düzeyinin, kas hücresinde de artmış TG birikimine neden olduğu, glukoz metabolizmasını engellediği ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (197,198).

Obez çocuklarda normal sağlıklı çocuklara oranla, TK, LDL-K, TG düzeylerinin yüksek ve HDL-K düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (199). Gutin ve ark. (199) 7-11 yaş grubu çocuklarda vücut yağ oranında artma ile serum TG, TK ve HDL-K oranı arasında kuvvetli ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Wattigney ve ark.(200) çocuklarda obezite ile TK, TG, VLDL-K, LDL-K düzeyleri arasında pozitif; HDL-K ile negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Amerika'da yapılan NHANES III'de 2-17 yaş arası 12265 vaka

çalışmaya katılırken, NHANES 1999-2000'de 3611 çocuk ve adölesan katılmıştır. Ford (201) bu iki çalışmayı karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da BMI ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır; en güçlü korelasyon BMI ile sistolik kan basıncı ve BMI ile TG arasında bulunmuştur. BMI ve total kolesterol ve glukoz arasındaki korelasyon zayıf olarak bulunmuştur (201). Çalışmamızda hastalardaki LDL-K, TK ve TG düzeylerinin kontrole göre daha yüksek ve HDL-K düzeyinin kontrole göre daha düşük olduğunu saptadık. Bu da obezite ve BMI artışının dislipidemi gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) prevalansındaki çarpıcı artış (203) obezite epidemisi ile paralellik göstermektedir (202). Artan SDBH insidansı dünya çapında halk sağlığı sorunudur (202). SDBH için modifiye edilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi önleyici stratejilerin geliştirilmesinde önemlidir (202). Birkaç epidemiyolojik çalışma obezitenin böbrek hastalığı riskini artırdığını ve prognozunu etkilediğini kesin bir şekilde ortaya koymuştur (202). Obezite, en yaygın iki SDBH nedeni olan diyabet ve hipertansiyon ile bir şekilde bağlantılıdır (204). Üstelik obezitenin major bir sonucu olan MS de hem kronik böbrek hastalığı (KBY) hem de SDBH için bağımsız risk faktörüdür (205). Obezite ile böbrek hastalıkları arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir (203). Çocuklar üzerindeki çalışmalar şu ana kadar çok sınırlıdır. Bununla beraber kanıtlar çocukluk çağı obezitesinin de böbrek hastalığı riskini arttırdığını (201) ve renal disfonksiyonun yetişkinlerde hipertansiyon veya diyabetin ortaya çıkışından çok daha önce başlayabileceğini göstermektedir (204). Obezitenin uzun dönemdeki kardiyovasküler ve renal etkileri, yetişkinlikte ortaya çıkmasına rağmen kökenini çocukluk döneminde alır (206).

Çocukluk çağı obezitesi ve renal hasar riski (nefrotik düzeyde proteinüri) ilk 1974'te raporlanmıştır (208). Cohen daha sonra normal böbrek fonksiyonları olan çocuklarda glomerular ve mezengial genişlemeden bahsetmiştir (207, 208). Bundan sonra masif obezite ve glomerulomegali ve FSGS gelişimi üzerinde durulmuştur. Özellikle santral obezite renal

disfonksiyonla ilişkilidir (208). Obezite pek çok kardiyovasküler risk faktörü (hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve MS) ile ilişkili olup her biri KBY için bağımsız bir risk faktörüdür (209). Visseral adipoz dokudan obezitede salınan pek çok inflamatuvar sitokin (RAAS, tümör nekroz faktör-TNF, interlökin-1, interlökin-6, CRP, leptin, ve resistin, vs.) insülin duyarlılığını azaltarak hiperinsülinemi yoluyla ve direkt böbrek üzerine etki göstererek böbrek fonksiyonunu etkiler (205, 210, 211).

Çok az çalışma genel popülasyonda çocukluk çağı obezitesi ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yine de bu çalışmalarda elde edilen veriler çocukluk çağı obezitesinin genç insanları böbrek hastalığı ve sonuçları konusunda risk altında bıraktığını göstermektedir (212). Çocukluk çağı obezitesi böbrek hastalıklarına bağlı mortalite riskini artırmaktadır (212). SDBH olan 3067 pediatrik hastada antropometrik ölçümler ve ölüm arasındaki ilişkiyi araştıran 7 yıllık bir çalışmada BMI ve pediatrik SDBH ölümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (212). Transplantasyon yapılan çocuklarda da obezite önemli bir sorundur ve hasta sağ kalımını olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (212). Transplantasyon öncesi obezite ve renal transplant sonrası artmış BMI, uzun dönemde allogreft sağ kalımında azalma ile ilişkili bulunmuştur (212-214). Filler ve ark. (216) yaptıkları çalışmada, son otuz yıl içerisinde pediatrik nefroloji hastalarında, aynı dönemdeki genç ABD popülasyonu ile karşılaştırıldığında BMI skorlarındaki belirgin artışı rapor etmiştir. Bu, genç böbrek hastalarını yaşamlarının ileriki dönemlerinde KBY gelişimi konusunda daha büyük bir risk altında bırakmaktadır (216, 217).

Glomerül filtrasyon hızı (GFR) böbreğin işlevi hakkında bilgi veren en önemli göstergedir (49). Böbrek işlevleri bozulan hastalarda GFR 'nin güvenilir yöntemle belirlenmesi büyük önem taşır (49). GFR tayininde birçok yöntem kullanılmış olmakla beraber halen ideal değişken bulunamamıştır. İnülin klirensi GFR ölçümünde altın standart olarak kabul edilmekte ancak uygulama zorluğu ve inülin ölçüm yönteminin sorunları nedeniyle klinikte yaygın uygulanamamaktadır (49). Serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin

klirensi GFR ölçümünde pratik uygulamada en sık kullanılan değişkenlerdir (49).

Bizim çalışmamızda obez hastalar ve kontrol grubunun GFR leri arasında fark saptamadık. Obezitede renal hemodinamideki fizyolojik (mal) adaptasyonlar, renal hasarda beraber rol oynayan hiperperfüzyon ve buna bağlı hiperfiltrasyonu kapsamaktadır (49, 265). Bu konuyla ilgili erişkinlerde yapılan bir çalışmada obezlerde artmış GFR değerleri gözlenmiş ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (217). Cındık ve ark. (217) obez çocuklarda yaptığı çalışmada GFR yi obezlerde kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve BMI arttıkça GFR de artış saptamışlardır. Bunu transkapiller hidrostatik basınç farkındaki artışa bağlamışlar ve insülin direncinin de bu olayda etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (217). Glomerular hiperfiltrasyona yol açanlar; renal glomeruler ve tubuler kan akımının artması, sodyum-su geri emiliminin artışı veya tubuloglomeruler feedback gibi birçok mekanizmaya dayanır (49, 265). Çalışmamızda obezitede BMI artışı ile GFR de artış saptayamadık. Bunun nedeni bazı çalışmalarda belirtildiği gibi genç hastalarda insülin direncinin daha düşük ve vazodilatatör etkiye daha duyarlı olması ve insülin direncinin süresi ile açıklanabilir.

MA, 300 mg/L/24sa üstü değerler albuminüri olarak tanımlanmaktadır (218). Normal glomeruler işlevde glomeruldeki bazal membranın seçici geçirgenliği önemlidir. MA gözlenmesi bu özellikte bozulmalar ile ilişkilidir. Obezite ve metabolik sonuçları endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (218). Mikroalbuminüri endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesi olup; renal ve sistemik endovasküler hasarı gösterir (218). Tip-1 DM'li hastalarda böbrek tutulumunun erken bir göstergesidir. Diabetik olmayan hasta gruplarında ise renal vasküler hasarın bir göstergesi olup; gelecekteki kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir erken belirleyicidir (218). Obezitenin olmasa da obezitenin metabolik sonuçlarının MA'nın en önemli nedeni olduğu belirtilmektedir (218). Biz çalışmamızda obez hastalar ve kontrol grubu arasında MA'yı benzer bulduk. Burger ve ark. (219) obez ve pre-diyabetik gençlerde, önceki bulgularla tutarlı olarak mikroalbuminüri prevalansını %10 olarak bulmuşlar; Verhulst ve ark.

(220) obez çocuklarda MA-insülin direnci ilişkisinden bahsetmişlerdir. Farklı etnik gruplardan genç erişkinler üzerinde 6 yıllık izlem ile yapılan bir çalışmada Ferris ve ark. (221) mikroalbüminürinin sadece ciddi obezite (BMI>38) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gözlemlerler. Çalışma verilerimize göre BMI artışı ile MA'da artışı saptayamadık; ancak proteinüri ile MA (şekil 4.44) pozitif korele bulduk; buda obezitede GFR artışına bağlı olarak artan proteinüri artışı ile MA düzeyinin arttığını gösterebilir.

Proteinüri, renal disfonksiyonda sık görülen bir bulgudur (49). Çocuklarda normal protein atılımı  $4 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$  altında olmalıdır.  $4-40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  anormal atılım,  $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  nefrotik sınırdadır proteinürüdür (217). Literatürde şişmanlık ve proteinüri hakkındaki ilk bilgilere 1923 yılında yayınlanan 1000 vakalılık erişkinlerde yapılan bir seride rastlanmıştır. Bu seride şişman vakaların yaklaşık 410'unda kalitatif olarak proteinüri saptanmıştır. Cındık N. ve ark. (217) çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı şişman vakaların 10'unda (%16.1), kontrol grubunun ise birinde (%10) hafif düzeyde proteinüri saptanmış; fakat 24 saatlik idrarda ortalama protein atılımı yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (217). Literatüre bakıldığında şişman çocuklarda protein atılımının incelendiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz obezlerde kontrol grubuna göre proteinüride artış saptamadık ancak GFR ile proteinürinin pozitif korelasyon (şekil 4.43) gösterdiğini bulduk. Proteinüri ile MA'nın de pozitif korele olması atılan proteinlerin büyük kısmının mikroalbumin olduğunu göstermektedir. Obezitede glomeruler hiperfiltrasyon ve GFR'deki artışla beraber proteinüride ve MA'da artış gözlenir. Bu durum obezitedeki hiperfiltrasyon varlığını ve glomeruler hasarı işaret etmektedir.

$\beta_2$ -mikroglobulin, düşük moleküler ağırlıklı bir protein olup, renal fonksiyon bozukluklarını göstermede serum kreatinin düzeylerine göre daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir (161). GFR yi ve/veya tübüler geri emilimi azaltan renal hastalıklarda, dializdeki hastalarda, kronik inflamatuvar hastalıklarda, karaciğer veya malign hastalığı, özellikle multipl myeloma, B hücreli lenfoma ve kronik lenfositik lösemisi olanlarda belirgin olarak artmaktadır (161). KBY olan hastalarda GFR'deki düşme derecesi ile  $\beta_2$ -

mikroglobulinin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır (222). Bizim çalışmamızda obez bireylerde beta 2 mikroglobulin düzeylerinde artış gözlenmedi. Obezlerde böbrek disfonksiyonunun araştırılmasında beta 2 mikroglobulin ile yapılan pediatrik popülasyon bazlı bir çalışmada Csernus ve ark. (222) obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre artmış albuminüri ve  $\beta$ 2-mikroglobulinüri seviyeleri gözlemlenmişler ve erken glomeruler ve tubuler disfonksiyonları çocukluk çağı obezitesinin bir sonucu olarak göstermişlerdir. Çalışma verilerimize göre  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyinde obezlerde artış görülmemesi ile obezitede tubuler disfonksiyon olmadığı sonucuna varabiliriz.

NGAL, proteinlerin lipokalin ailesinin bir üyesidir. Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler proteinlerdir (223). Fizyolojik şartlarda, diğer küçük moleküller olan lipokalinler gibi glomerullardan filtre olmakta, hemen tamamen yakını proksimal tubuldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır (223). Yapılan çalışmalarda, böbrek tubullerinde değişik tipte zararlı stimülasyonlara bağlı saatler içinde NGAL'in arttığı ve renal belirteç panelinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (224). Mishra ve ark. (225) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tubuler nekroz yaptığı bilinen Sisplatin'in yüksek dozda intraperitoneyal enjeksiyonu sonrasında NGAL'in klasik belirteçler olan serum kreatinin ve idrar NAG (N-acetyl glucosaminidase) düzeyinden daha önce belirgin yükseklik gösterdiği saptamıştır. Yine Mishra ve ark. (226)'nın yaptığı bir başka çalışmada; deneysel renal iskemi modelinde, sıçan ve insan böbrek tubullerinde NGAL gen ve protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında; NGAL düzeyindeki yükseklik, zararlı uyarılara karşı verilen defansif bir mekanizmanın belirteci ve hasarın iyileşmesi için doku yenilenmesine verilen bir cevap olarak kabul edilmektedir (226). Deneysel böbrek hasarında NGAL'in rolü üzerinde yapılan çalışmalardan sonra araştırmacılar, değişik renal patolojilerde NGAL'in bir belirteç olarak kullanılabilirliği konusu üzerinde yoğunlaşmışlardır. Trachtman ve ark. (227) hemolitik üremik sendrom gelişen çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaları ilk bir hafta içinde elde

edilen NGAL düzeylerine göre <200 ng/ml ve >200 ng/ml olmak üzere iki gruba ayırdıklarında, 2. grubun pik BUN (Kan üre nitrojeni) ve kreatinin değerlerinin daha yüksek ve diyaliz gereksinimlerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Zappitelli ve ark. (228) 140 pediatrik yoğun bakım ünitesi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, pediatrik RIFLE kriterlerine göre ABY'yi serum kreatinin düzeyinde % 50 ve üzerinde artış olarak tanımlamışlar ve serum kreatinin yüksekliğinden 48 saat önce idrar NGAL düzeylerinin altı kat arttığını ve ABY tanısı için iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Literatürde erişkin ve pediatrik yaş gruplarında; kardiyopulmoner by-pass, kateter anjiyografi, kardiyak cerrahi, koroner anjiyografi gibi kontrast madde kullanımı gerektiren işlemler sonrası ABY riskinin değerlendirildiği çalışmalarda nefropati riskini belirlemede serum ve idrar NGAL düzeylerinin en erken 2-4. saatlerde belirgin bir şekilde yükseldiği ve tanısal etkinliklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (229, 230, 231). Çalışmalar; NGAL'in hem glomeruler, hem de tubuler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir (232, 233, 234). Literatürde NGAL ve böbrek disfonksiyonunu ilişkisi ile ilgili obez bireylerde bir çalışma yoktur. Biz çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NGAL düzeyini hasta grubunda kontrole göre daha yüksek saptadık. GFR, proteinüri ve MA korelasyonları ile ele alındığında NGAL obezlerde glomerul hasarı olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız obez çocuklarda renal hasarı göstermede NGAL ile yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışma obeziteye bağlı renal hasarı göstermesi amacıyla NGAL düzeyinin kullanılabilir olduğunu düşündürüyor; ancak bunu için vaka sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsulin direnci gelişimi erişkin dönemdeki kardiyovasküler risk faktörleri açısından önemlidir ve çocukluk çağı obezitesi ile yakından ilişkilidir (166). Biz çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında insülin direncini belirlemek için HOMA indeksini kullandık. Kurtoğlu S. ve ark. (166) çocuklarda puberteye ve cinsiyete göre belirledikleri cut off değerlerini referans olarak aldık. 208 obez çocuk ve adölesanda yapılan bir çalışmada insülin direnci erkeklerde % 37 ve kızlarda % 27. 8 prepubertal period, pubertal period ise % 61.7 ve % 66.7,

saptanmıştır (166). Biz çalışmamızda obez hastalarda insülin direncini % 24.5 olarak saptadık.

Obezlerde visseral yağ dokusundaki artışın insülin direnci patogeneğinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (235, 236). Yağ dokusundan salgılanan hormonlar ve adipositokinler insülin aktivitesini değişik basamaklarda etkileyerek insülin direncine yol açmaktadır (235). Obezitede lipid döngüsünün artmasına cevap olarak serbest yağ asidi düzeyleri artmıştır. Artan serbest yağ asitleri kaslarda insüline bağımlı glukoz kullanımını ve insülinin hepatik klirensini inhibe etmekte ve hiperinsülinizme neden olmakta; ayrıca hepatik glukoz çıkışı arttırmaktadır (236, 237). Obezitede insülinin pankreastan fazla miktarda salınması, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmanın azalması sonucunda da hiperinsülinemi riski artmaktadır (237).

Thearle ve ark. (235) yaptıkları çalışmada obez çocuklarda BMI ile insülin artışı ve insülin direncinin ilişkili olduğu bildirmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise; Wright ve ark. (236) 20 obez çocuklarda BMI ve insülin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon göstermişler; Martin ve ark. (237) insülin direnci ve BMI arasında negatif bir ilişki bulmuştur. Biz çalışmamızda hasta grubunda insülin direncini kontrol grubuna göre yüksek saptadık ve HOMA'nın BMI ile pozitif korele olduğunu gösterdik (şekil 4.47). E. Taşcılar ve ark. (238) obez çocuklarda MS prevalansının saptamak için yaptıkları bir çalışmada obez olgularda insülin direnci (% 43.2) ve hipertrigliserideminin (% 31.7) oranlarıyla en sık gözlenen kardiyovasküler risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Obezite insülin direnci gelişiminde etkili bir faktördür ve obez bireylerde BMI arttıkça insülin direnci artmaktadır.

Adipoz dokudan salınan adipokinler arasında yeni bir peptid olan apelin vücudun birçok yerinden eksprese olmaktadır (243). Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar kalp, beyin, damar endoteli, böbrek, akciğer, retina, mide, meme, pankreas gibi farklı organlar ile ilgili çok sayıda biyolojik etkinliğe sahip olması nedeni ile oldukça dikkat çekmiştir (244, 245). Apelin peptidinin özellikle anjiotensin-2 ile olan benzerliği nedeni ile yapılan birçok çalışmada öncelikli olarak kardiyovasküler etkinliği üzerinde durulmuş olsa da



(246, 247, 248) farklı birçok fizyopatolojik durumda da apelinin etkileri gözlemlenmiştir. Yakın zamanda apelinle ilgili yapılan çalışmaların ışığında apelinin hem obezite hem de insülin düzeyi ile arasında sıkı bir ilişki olması, apelinin insülin duyarlılığını düzenleyici bir rolü olabileceği konusunda fikir uyandırmıştır (248). Apelin obezite, insülin direnci, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olan bir adipokindir (248). Ancak, erişkinlerde ve çocuklarda apelin ve obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (248).

Yapılan son çalışmalarda apelin mRNA ve proteini farelerin ve insanların subkutan yağ dokusundaki adipositlerde ve vasküler stromal parçalarında tespit edilmiştir (249). Yağ dokusundaki apelin ekspresyonu çeşitli obez fare modellerinde de çalışılmıştır. Yağdan zengin diyetle besleme, FVB/n farelerde (diyete bağlı obeziteye dirençli) veya AR-TG farelerde (yüksek yağlı diyet ile obezite gelişen ancak normoglisemik ve normoinsülinemik kalan) apelin ekspresyonunda değişikliğe neden olmamıştır (249). Buna karşın C57BL6/J farelerde (obez, hiperinsülinemik ve hiperglisemik) yüksek yağlı diyet ile besleme apelin düzeylerinde belirgin artışa yol açmıştır (249). Bu bilgiler yağ dokusu artışı ile meydana gelen apelin sentezinde insülinin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Plazma apelin düzeyi zayıf farelere nazaran şişman farelerde 2-4 kat daha fazladır ki bu durum adipoz dokunun plazma apelin düzeyi için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir (249). Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak adipoz dokuda apelin ekspresyonu da azalmakta, böylece plazma apelin düzeyi de düşmektedir (249). Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir (249).

Biz çalışmamızda hasta grubunda serum apelin düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek ve BMI ile pozitif korele şekil (4.37) bulduk. Çocuklarla ilgili apelin ve BMI ilişkisinin araştırılması amacıyla R.Thomas ve ark. (282) yaptıkları bir çalışmada apelin ile BMI ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişkisi saptamamış; bu konuyla ilgili Tapan ve ark. (283)

çocuklarda yaptıkları çalışmada ise obezite ve BMI artışı ile apelin düzeyinde düşüklük saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda obezlerde serum apelin düzeylerinin arttığı ve bunun BMI ile korele olduğu bulunmuştur (249, 250). Erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada düşük kalorili diyet ile kilo kaybının serum apelin düzeyinde düşüğe yol açtığı saptanmış (251); ancak yapılan diğer çalışmalar bu veriyi desteklememiştir (252). Obezitedeki apelin yüksekliğini yağlanma ile doku hipoksisi olduğu ve buna kompanseuar olarakta anjiogenez etkisi nedeniyle apelin düzeyi artışını göstermişlerdir (282). Apelinin obezitede insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkili olduğu tartışmalı olsa da aterosklerozda etkili olduğundan çalışmalarda bahsedilmiştir (282).

Apelinin anjiotensin reseptörü ile yapısal benzerlik özelliğinde dolayı kardiyovasküler fonksiyonlarda, sıvı hemostazında ve anjiogenezde önemli rol oynadığı ve NO üzerinden etki ederek hipertansiyon önleyici etkisinin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (276). Verilerimiz apelinin obezitede adipoz dokudan salınımı artan önemli bir adipokin olduğuna işaret etmektedir.

Vaspin, visseral yağ dokusundan salınan ve anti-proteaz özelliği olabileceği düşünülen bir adipokindir (254). İnsülin duyarlılığını arttırarak tip 2 DM ve MS'de görülen çeşitli bozuklukları düzeltebileceği öngörülmektedir (254). Vaspinin, obezlerde artış gösteren leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu baskıladığı; obezlerde azalan adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği yönünde çalışmalar vardır (253, 254, 255). Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak vaspinin, obezite ve MS'le ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (256). Vaspin artışının obezitede ve insülin direncinde artış gösteren, henüz tanımlanmamış olan birtakım proteazları antagonize ederek kompanseuar bir yanıt oluşturduğu ve insülin direncine karşı defansif bir rol oynadığı düşünülmektedir (257-260).

Biz çalışmamızda obezite ile birlikte serum vaspin düzeylerinin arttığını ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık şekil (4.38). Klötting N. ve ark. (260) erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada visseral yağ dokusu örneklerinin % 23'de, subkutan adipoz doku örneklerinin %15'inde vaspin mRNA ekspresyonunun varlığını tespit etmişlerdir. Youn B.S. ve ark. (259)

zayıf kişilerde kilo fazlalığı olan ve obez kişilere kıyasla anlamlı derecede düşük serum vaspin seviyelerinin olduğunu tespit etmiştir. Süleymanoğlu S. ve ark. (261) obez çocuklarda yaptığı çalışmada BMI ile serum vaspin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim verilerimize göre obez bireylerde yağ dokusundaki ve BMI daki artışla birlikte serum vaspin düzeyi artmaktadır. Çalışmalar obezite ve yağ dokusunun artışı ile vaspin düzeyi artışının insülin duyarlılığını arttırdığını göstermiştir (255).

Obez hastalarda ve kontrol grubunda dislipideminin BMI, GFR, NGAL, vaspin, hCRP, HOMA ve sistolik TA parametrelerini etkileyip etkilemediğini araştırdık. Obez hastaları dislipidemi açısından dislipidemi-1 ve dislipidemi-2 olmak üzere 2 grupta inceledik.

Dislipidemi-1 ve dislipidemi-2 grubuna göre dislipidemik olan hastalarda dislipidemik olmayanlara göre BMI açısından fark yoktu. TG, TK, HDL-K, LDL-K ile BMI'nın korele olmaması fazla obez olma ile lipid profilinin etkilenmeyeceğini göstermektedir.

Çalışmamızda obez hastalarda hCRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı; buda obezitedeki kronik inflamasyonu desteklemektedir. Dislipidemi 1 grubuna göre dislipidemisi olan hastalarda hCRP düzeylerinin dislipidemisi olmayanlara göre yüksek saptanması kronik inflamasyondan dislipideminin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Dislipidemi endotel yapısını bozarak inflamatuvar yanıtı başlatırlar (284). Endotelden salınan adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler okside LDL-K ile yüklü monositlerin bölgeye gelerek subendotelyal bölgede depolanmasını sağlarlar (284). Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken öte yandan inflamatuvar mediatörlerin salınımına devam ederler (284). Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır ve immün sistemi uyarır (284). T lenfositler de intimada birikip proinflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. Böylece aterom plağı giderek büyür. Dislipidemi ve inflamasyon ilişkisini gösteren pek çok erişkin çalışması vardır (284). Çalışmalarda genellikle dislipidemi tedavisinin hCRP

üzerindeki azaltıcı etkisinden yola çıkılmıştır (284). Literatürde dislipidemi inflamasyon ilişkisini gösteren çocuklarda yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamıza göre obez çocuklardaki inflamasyon dislipidemi nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Çalışmamıza göre insülin direnci ve hipertansiyon kronik inflamasyona neden olmamaktadır. Bizim çalışmamız obeziteye bağlı inflamasyonun dislipidemi etkisiyle olduğunu gösteren çocuklarda yapılan ilk çalışmadır. Dislipidemi obezitede inflamasyonu tetikleyen bir faktördür.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olan insülin direncinin dislipidemi-1 ve dislipidemi-2 grubuna göre dislipidemik olan hastalarda dislipidemik olmayanlara göre değişmediğini; ancak TG düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bununla ilgili çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda; insülin direnci ile TG seviyeleri arasında pozitif korelasyon, HDL-K ile ise negatif korelasyon saptamışlar (264); Asato ve ark. (263) özellikle TG ve LDL-K kolesterol düzeylerinin insülin direnci artırıcı etkisinden bahsetmişler ve bunu karaciğere giren SYA oranını arttırarak TG yapımının ve LDL-K ye dönüşümünün artmasına bağlamışlardır. Steinberger ve ark. (241) 82 obez çocuğu incelemiş ve dislipideminin insülin direnci derecesiyle uyumluluk gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmalarda artmış plazma SYA düzeyinin kas hücresinde de artmış TG birikimine neden olduğu, glukoz metabolizmasını engellediği ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (239, 240). Jinkwan Kim ve ark. nın (242) 354 obez çocuk üzerinde yaptığı taramada serum insülin ve AKŞ, lipid ve hCRP düzeyine bakmışlar ve obez çocuklarda artmış HOMA ve lipid düzeyi bulmuşlar; ayrıca BMI nın, HOMA ve LDL-K/HDL-K oranı ile anlamlı derecede korele olduğunu bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda dislipideminin obezitedeki insülin direncinin kaynağı olmasada TG düzeyi artışının insülin direncini arttırabileceği sonucuna vardık.

Obez hastalarda kontrol grubuna göre sistolik ve diastolik TA daha yüksek saptandı. Ancak dislipidemik (dislipidemi-1 ve dislipidemi-2 grubuna göre) olan ve olmayan obezler arasında benzerdi. TA yüksekliğinin nedeninin dislipidemi olmadığını düşündük.

Dislipidemi-1 grubuna göre dislipidemisi olanlar ve olmayanlar arasında GFR açısından fark saptanmadı; ancak dislipidemi-2'ye göre dislipidemisi olan hastalarda GFR dislipidemik olmayanlara göre daha yüksekti ( $p=0.005$ ). Biz çalışmamızda obezlerde dislipidemisinin adaptif bir etki yoluyla GFR de artışa yol açtığını saptadık. Obez hastalarda dislipidemi ve GFR artışı ile ilgili literatürde erişkin ve çocuk çalışmasına rastlanmadı. Bizim çalışmamız obez hastalardaki GFR artışının dislipidemiye bağlı olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Obeziteye bağlı GFR artışı ile ilgili literatürde yapılmış bir hayvan çalışmasında böbrekte artan yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin etkisiyle inflamasyon ve mikrovasküler proliferasyon artışından bahsedilmiş ve özellikle IL-6'nın VEGF üretimini artırarak anjiogeneze katkı sağladığı belirtilmiştir (279). Mikrovasküler proliferasyon sonunda renal kan akımı ve buna bağlı GFR artmaktadır (279). Ayrıca ektopik perirenal yağ dokusunun artışı böbrek üzerine fiziksel bir baskı uygulayarak renal interstisyel sıvı basıncını ve proksimal tübulden Na geri emilimini arttırmakta ve tubuloglomeruler feedback mekanizması ile GFR artışına neden olmaktadır (279). Çalışmada ayrıca TG ile GFR arasındaki pozitif korelasyonda belirtilmiştir (279). GFR artışı renal adiposite ve mikrovasküler proliferasyonla ilişkili bulunmuştur (279). Bizim çalışmamıza göre de obezitede erken dönemde dislipidemiye bağlı olarak GFR artmaktadır; bu da obezitede erken dönemde renal hasarın gösterilmesinde önemlidir.

Bununla ilgili özellikle KBY olanlarda yapılan erişkin çalışmalarında hiperkolesteroleminin renal endotelde hasar yaparak intrarenal inflamasyon ve fibrozisi arttırdığı; vasküler hasarlanmaya ve glomeruloskleroza yol açtığını belirtmektedir (278). Okside LDL-K glomerular, mezangial, endotelial, and vasküler düz kas hücrelerinde birikerek köpük hücre oluşumuna neden olur. Makrofajların hasar gören endoteli infiltre etmesi ve adezyonu, köpük hücre oluşumu ve ekstrasellüler matris proteinlerinin yapımını arttırması; endotelial, tubuller, and vasküler hasarı arttırır(278).

Dislipidemi-1'e göre dislipidemisi olanlar ve olmayanlar arasında NGAL düzeyleri açısından fark saptanmadı; ancak dislipidemisi olmayanlarda NGAL düzeyinin dislipidemisi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı

olmasada daha yüksek olduğu görüldü. Dislipidemi-2'ye göre dislipidemik olmayan hastalarda dislipidemik olanlara göre NGAL düzeyi daha yüksek saptandı. NGAL, GFR nin değişimini kreatininden önce bildiren bir markerdir (151). Dislipidemi inflamasyonu arttırarak renal hasara yol açar ve hiperfiltrasyona neden olur, GFR artar (278). Bizim çalışmamız obez çocuklarda böbrek disfonksiyonu göstermede NGAL ile yapılan ilk çalışmadır. Çalışma verilerimize göre dislipidemik olmayan hastalarda NGAL düzeyinin artması dislipideminin glomeruler hiperfiltrasyonun nedeni olduğunu desteklemektedir. Ancak GFR deki artışa bağlı olarak NGAL düzeyinin azalması hiperfiltrasyona bağlı böbrek hasarını göstermede NGAL in iyi bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Vaspin düzeyi dislipidemi-1 olan hastalarda kontrol grubuna göre ve dislipidemik olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Verilerimize göre vaspini salgılatan bir faktör olarak dislipidemi görülmektedir. Dislipideminin olması vaspini düzeyini arttırarak vaspine bağlı etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar vaspini düzeyinin visseral yağ dokusundaki artışla yükseldiğini ve insülin duyarlılaştırıcı özelliğinin olduğunu belirtmektedir (259). Literature baktığımızda dislipidemi vaspini ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Dislipidemi çalışmamıza göre vaspini düzeyini belirleyen bir faktördür ve obezlerde vaspini düzeyinin dislipidemiyle artış göstermesi dislipideminin zararlı etkilerini önlemede bir faktör olabilir.

Obez hastalarda insülin direncinin BMI, GFR, hCRP, vaspini, sistolik ve diastolik TA ve lipid profili üzerindeki etkisini araştırdık.

Obez hastalarda kontrole göre yüksek olan BMI insülin direnci olan ve olmayan obez hastalar arasında benzerdi; ancak BMI ile HOMA arasında pozitif korelasyon varlığı BMI arttıkça insülin direncinde arttığını göstermektedir şekil (4.41). Çalışmamıza göre insülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında BMI nin değişmemesi BMI artışının her zaman insülin direncine yol açmadığını göstermektedir.

Obez hastalarda kontrole göre yüksek çıkan hCRP düzeyi insülin direnci olanlar ve olmayanlar arasında değişmedi. Çalışma sonuçlarımıza göre insülin direnci obezlerde kronik inflamasyona yol açmıyor. Yapılan

çalışmalar, obezitedeki inflamasyonun adipositlerden kaynaklanan artmış sitokin salınımıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (142). Kronik subklinik inflamasyon insülin direncine özgü olmayıp obezitenin nonspesifik bir parçası gibi görünmektedir (143).

Hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olan vaspin düzeyinin insülin direncinden etkilendiğini ve insülin direnci olan hastalarda serum vaspin düzeyinin daha yüksek olduğunu saptadık. Verilerimiz insülin direncinin vaspin salınımını arttırdığını gösteriyor. Youn B.S. ve ark. (259) yaptıkları deneysel çalışmada vaspin mRNA ekspresyonunun zayıf LETO kobaylarında ve obez OLETF kobaylarının cilt altı yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve diğer dokularında olmadığını saptamışlardır. Vaspin düzeyleri 30 haftalık OLETF kobaylarında LETO kobaylara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (259). Vaspin düzeylerinin OLETF kobaylarında şiddetli hipergliseminin geliştiği 50. haftada azaldığını ancak insülin ve pioglitazone tedavilerinin uygulanmasıyla artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir (259). Sonuç olarak vaspin ekspresyonunun diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı ve serum vaspin seviyelerinin insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğünü ifade etmişlerdir (259). Bu gözlemler vaspinin beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ayrıca normal glukoz toleranslıların obez alt grubunda hem visseral hem subkutanöz beyaz yağ dokusunda human vaspin mRNA tespit etmişler ve visseral vaspin ekspresyonunun anlamlı olarak BMI, vücut yağ yüzdesi ve 2 saatlik oral glukoz tolerans testi sonrası plazma glukozu ile korele olduğunu saptamışlardır (259). Klöting N. ve ark. (260) Tip-2 DM'lu erişkinlerde vaspin gen ekspresyonunu daha sıklıkla tespit etmelerine rağmen, diyabetik grubun tümünde saptanabilir düzeyde vaspin mRNA ekspresyonu tespit edememişlerdir. Suleymanoglu S. ve ark. (220) 33 obez kız ve erkek çocukta yaptığı çalışmada dolaşımdaki vaspin ile HOMA arasındaki pozitif korelasyonu göstermiştir. Çalışma verilerimize göre obezlerde serum vaspin düzeyinin insülin direnci gelişimiyle daha fazla artması vaspinin insülin direncine karşı defansif bir mekanizma olarak arttığı sonucunu gösterebilir.

İnsülin direnci olan ve olmayan obez hastaların GFR leri arasında fark saptanmadı. Obezitede renal hemodinamideki fizyolojik (mal) adaptasyonlar, renal hasarda beraber rol oynayan hiperperfüzyona bağlı hiperfiltrasyonu kapsamaktadır (49, 265). Glomerüler hiperfiltrasyon afferent arteriyollerde vazodilatasyon-efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon sonucu gerçekleşmektedir (49, 265). Vazodilatasyon insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, prostaglandin, bradikinin, nitrik oksit (NO) ve atriyal natriüretik peptit; vazokonstrüksiyon tromboksan A2 etkisiyle olmaktadır (49). Ayrıca, insülin direnci ve hiperinsülinemi sodyum ve su tutulmasına neden olarak RAAS aktivasyonu yoluyla afferent arteriyolde dilatasyon ve GFR de artışa neden olur (49, 265). Aşırı kilolu erişkin hastalarda artmış GFR değerleri gözlenmiş; BMI ve insülin direnci ile pozitif korelasyon göstermiştir (267). Biz çalışmamızda insülin direnci ile GFR de belirgin değişme olmadığını saptadık. Bunun bir nedeni çocuklardaki düşük insülin direnci olabileceği gibi bir diğer nedeni insülin direncinden çok dislipideminin GFR artışına yol açması olabilir. Çalışmamızda dislipidemik hastalarda GFR daha yüksekti.

Çocukluk çağında hipertansiyon erişkin döneme göre daha az görülmesine rağmen son yıllarda prevalansında önemli oranda artış gözlenmektedir. Avrupa'da % 1. 8'den % 4. 2'ye, ABD'de % 4. 5'ten % 13. 8'e artış olduğu rapor edilmiştir (268). Bu artışa bağlı olarak hipertansiyon komplikasyonları daha erken ve sık olarak gözlenmeye başlanmıştır (268). Biz çalışmamızda hipertansiyon oranını obez hastalarda % 33. 3 olarak bulduk. Bu nedenle hipertansiyonun erken dönemde tanımlanması önemlidir. HT tanımlanmasında ise risk gruplarının belirlenmesi ve doğru ölçüm kriterlerinin saptanması önemlidir. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun ilk bulgusu olarak belirtilen izole sistolik hipertansiyonu destekleyen bulgular saptanmıştır (268, 270). Erişkinlerde obezite ile non-dipping durumunun prevalansının arttığı gözlenmektedir (269). Çocuklarda ise son yıllarda özellikle ambulatuar kan basıncı monitorizasyonunun kullanımının artması ile bu durum araştırılmaya başlanmıştır ve obez çocuklarda da değişmiş sirkadiyen kan basıncı ritmi gözlenmekte olduğu belirtilmektedir (269).



Sistolik kan basıncındaki gece düşüşünün azalması obez olgularda kan basıncındaki değişikliklerin erken bulgusu olabileceği düşünülmektedir (270, 271). Lurbe ve ark. (270) nın yaptığı çalışmada farklı olarak genç ve erişkinler arasında sistolik kan basıncında gözlenen gece düşüşünde farklılık olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerde non-dipper oranının daha fazla olarak gözleendiği ve sempatik aktivasyondaki yaşa bağlı değişikliklere bağlı olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerde sempatik aktivasyonunun daha fazla olduğu ve gece boyunca devam etmesi nedeniyle beklenen sistolik kan basıncındaki düşüşte azalma gözleendiği rapor edilmiştir (269). Bir başka çalışmada ise farklı olarak obez ve obez olmayan gruplar arasında gece sistolik kan basıncı değerlerinde düşüşte anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (271). Farklı görüşler olmasına rağmen ve çalışmaların erişkinlerdeki kadar yaygın olmamasına rağmen obez çocuklarda sirkadyen ritimde bozulma olduğu ve non-dipper oranında artış olduğu görüşü bulunmaktadır.

Çalışmamızda obez hastalarda kontrol grubuna göre sistolik ve diastolik tansiyonun yüksek olduğunu ancak insülin direnci ile obezlerde tansiyon arteryelin etkilenmediğini saptadık. İnsülin direnci ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi araştırmak için çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda HOMA arttıkça hipertansiyon riskinin arttığı belirtilmiştir (42). Hemodinamik açıdan kan basıncı kalp debisi ve periferik damar direnci ile ilişkili olup sistolik kan basıncı kalp atım hacmi ve aortanın distansibilitesi tarafından belirlenirken, diastolik kan basıncı periferik damar direnci tarafından belirlenir (55). İnsülin direnci obezite ile ilişkili hipertansiyon patogenezinde böbrekten Na ve su retansiyonunda artışa yol açar ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunu arttırarak hem sistolik hemde diastolik tansiyon üzerinde önemli rol oynar (42). İnsülin direnci aynı zamanda sıklığı artmakta olan MS'in de bir komponentidir (8). C. Maffei ve ark. (42) obez çocuklarda yaptıkları bir çalışmada BMI artışı ve insülin direncindeki artışla kan basıncının yükseldiğini bildirmişlerdir. CARDIA (The Coronary Artery Risk Development In young Adults-Genç Erişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi) (62) çalışmasında 4576 genç erişkin vücut ağırlıkları dikkate alınmaksızın açlık insülin değerleri ve hipertansiyon açısından değerlendirilmiş; kan

basıncı ve insülin direnci arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Kan basıncı üzerine genetik özelliklerin etkisi büyüktür, bu etki diğer risk faktörlerinin bulunmasıyla daha da önem kazanır (64). Hipertansiyon gelişiminde pek çok mekanizma birlikte rol oynamaktadır (64). Verilerimize göre hipertansiyon gelişimini tek başına insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilendirmek doğru bir yaklaşım değildir.

Obez hastalarda kontrole göre TG düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti. Ancak bu yüksekliğin insülin direnci ile ilişkisini bulamadık; ancak HOMA ile TG arasında pozitif korelasyon olması TG yüksekliğinin obezlerde insülin direnci için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Obez hastalarda hipertansif olmanın BMI, GFR, NGAL, HOMA, apelin, vaspin üzerine etkisini araştırdık.

Hipertansif olanlar ve olmayan obez hastalar kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında BMI oranları daha yüksek saptandı. Ancak hipertansiyonu olan ve olmayanların BMI ları arasında fark yoktu. Bu konuyla ilgili yaptığımız literatur taramasında BMI'daki artışla gece sistolik kan basıncında beklenen düşüşte azalma olduğu belirtilmekte ve obez olgulardaki sistolik kan basıncı ve kalp hızındaki gece düşüşünde sempatik sinir sistemindeki aktivite sorumlu tutulmaktadır (272). Şişman çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda BMI arttıkça kan basıncında artış saptanmış (272-274); Chioler ve ark. (274) sistolik and diastolik kan basıncının BMI ile pozitif korele olduğunu bulmuştur. Biz çalışmamızda obez hastalarda kontrol grubuna göre tansiyon arteriyellerin daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamıza göre obezite tansiyon gelişiminde etkili bir faktördür; BMI artışı ile diastolik tansiyon yüksekliği riski artmaktadır şekil (4.46).

Çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayanlar arasında GFR açısından bir fark saptamadık. Çalışmalar hipertansiyonun böbrekte GFR de azalma ve proteinüride artışa yol açabileceğini işaret etmektedir (235). Hipertansiyon endotel hasarı sonucu oluşturduğu doku iskemisine ve açığa çıkan lokal ve sistemik etmenlerin etkisine bağlı olarak renal hasara yol açar. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) kan basıncının kontrolünde

merkezi rol oynar (275). Kan basıncının yükselmesi sonucu böbrekler tarafından üretilen renin, potent vazokonstriktör olan anjiotensin II'nin aşırı üretimine ve bu da periferik vasküler dirençte ve kan basıncında artışa yol açar (275). Renin-anjiotensin artışı, vasküler hasara, doku iskemisine ve buna bağlı renin anjiotensin üretimine neden olarak kısır bir döngü oluşturur ve renal hasarı arttırır (275). Bizim verilerimiz hipertansiyonun GFR yi etkilemediğini gösteriyor. Ancak obez ve hipertansiyonu olan hastalarda NGAL düzeyinin kontrol grubuna göre 2 kat daha yüksek olması böbreğin hipertansiyon nedeniyle zarar gördüğünü gösteriyor. NGAL düzeyinin sistolik tansiyon ile korelasyon göstermesi de bulgumuzu destekliyor şekil (4.45). Hipertansiyon obezlerde böbrek hasarına neden olur ve böbrek hasarının belirteci olan NGAL düzeyi artar. Çalışmamıza göre NGAL in; obez hipertansif hastalarda renal hasarı göstermede bir belirteç olarak kullanılabilir olduğunu düşünebiliriz. Ancak bununla ilgili daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obez hastalar kontrol grubuna göre yüksek HOMA değerlerine sahip olmakla birlikte hipertansif olan ve olmayan hastaların HOMA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamıza göre obez hastalardaki insülin direnci hipertansiyona özgün olarak yol açan bir faktör değildir. Hipertansiyon multifaktöryel bir etiyolojiye sahiptir.

Biz çalışmamızda hipertansiyonu olmayan obezlerde apelin düzeyinin kontrol grubuna ve hipertansif obezlere göre daha yüksek olduğunu saptadık. Hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Verilerimize göre apelin yüksekliğinden hipertansiyon sorumlu değil; obez hastalarda hipertansiyonu düzelten etkenin apelin artışı olduğunu söyleyebiliriz. Apelinin in vivo çalışmalarda kalsiyum antagonistlerinden, hidralazinden ve nitrogliserinden çok daha etkili olarak kan basıncını periferik arterlerden çok periferik venleri dilate edip, ön yükü azaltarak düşürdüğü gösterilmiştir (276). Apelinin hipotansif etkisi endotel kaynaklı nitrik oksit aracılığıyla olmaktadır (276). Fare endotel kültürlerinde apelinin endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz enziminin fosforilasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. APJ reseptörü bulunmayan transgeniktansiyon farelerde (APJ-/-) bazal tansiyon değerleri ve

kalp hızı diğerlerindeki gibi normal olsa da, apelin normal farelerde tansiyonu düşürürken APJ/- olan farelerde tansiyon düşürücü etkisi olmadığı anlaşılmıştır (244, 276). Buradan da APJ reseptörlerinin apelinin hipotansif etkisine yardımcı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Apelin ve hipertansiyon ilişkisi araştırıldığında pediatrik grupta bir çalışmaya rastlamamakla beraber birkaç erişkin çalışması göze çarpmaktadır. Komsala ve ark.(277) erişkinlerde yaptığı bir çalışmada hipertansif bireylerde apelin düzeyleri düşmekte ve sistolik ve diastolik basınç ile korele bulunmuştur. Sonmez ve ark. (276) yaptığı çalışmada hipertansif hastalarda apelin düzeyi kontrollere göre düşük bulunmuş ve sistolik basınç ile korele bulunmuştur. Bizim çalışmamız apelinin hipertansiyonu önleyici etkisi açısından çocuklarda yapılan ilk çalışmadır ve çalışmamıza göre apelinin obez hastalarda tansiyon arteriyeli kontrol altında tutan bir etmen olarak düşünebiliriz.

Çalışmamızda obez hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olan vaspinin değeri; obez ve hipertansif hastalarda hipertansif olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Verilerimize göre obez hastalarda hipertansiyon vaspinin düzeyinin artışına neden olmaktadır. Obez farelerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda vaspinin düzeyinin visseral yağ dokusunun artışı ile arttığı ve vaspinin insülin duyarlılığını arttırmadaki rolü gösterilmiştir. Vaspinin hipertansiyon üzerindeki etkisini ise endotel etkileyerek göstermektedir (277). Hipertansiyon patogenezinde endotel disfonksiyonu önemlidir ve obezitede yağ dokusunda salınan inflamatuvar sitokinler endotel üzerinde etki ederek ve vasküler kontraktileti etkiler ve hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynar (277). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar çok az olmakla beraber vaspinin oksidatif stres-bağımlı NF-kB aktivasyonunun bastırılması aracılığıyla adezyon moleküllerini ve lenfosit adezyonunu azaltarak inflamasyonu baskılar (277). Bu yolla endotel üzerindeki etkisi aracılığıyla hipertansiyon oluşumunu azaltan faktörler arasındadır (277). Çalışmamıza göre vaspinin hipertansiyonda koruyucu bir mekanizma olarak yükseldiğini söyleyebiliriz.

MS'i olan hastaları hCRP, apelin ve GFR açısından değerlendirdiğimizde;

Obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri bir araya gelerek MS oluşturur. Abdominal yağlanma obezite ile ilgili metabolik ve kardiyovasküler olayların gelişiminde önemli bir faktördür. Abdominal yağ dokusunun artmasıyla salınan adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle başta insülin direnci olmak üzere obezitede oluşan komplikasyonların tetiği çekilir (279). Obezite ve MS düşük dereceli kronik bir inflamasyondur. Obezitede yağ dokusundan salınımı artan sitokinlerden IL-6 etkisiyle artan hCRP düzeyi obezite ve MS'de inflamasyonu gösteren önemli bir marker olmakla birlikte ilerde oluşabilecek kardiyovasküler risk faktörleri için de önemli bir belirleyicidir (280, 281). Erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda MS ve hCRP arasındaki pozitif korelasyondan bahsedilmiştir (281). Biz de çalışmamızda MS'i olan obez hastalarda hCRP düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Bu da MS'deki kronik inflamasyonu desteklemektedir. Ancak bu kronik inflamasyon özel olarak MS olup olmamasıyla ilişkili değildir. Obez olmak kronik inflamasyon oluşması için yeterlidir. Verilerimize göre hCRP artışına neden olan esas faktör MS nin dislipidemi komponentidir.

MS olan obez hastalarda, MS olmayanlara göre dislipidemik hastalardaki gibi GFR daha yüksek saptandı. Bu etkinin MS'un dislipidemi komponentinden kaynaklandığının düşünüyoruz; çünkü HT ve/veya insülin direnci olanlarda GFR yüksekliği saptamadık. MS'deki GFR artışından renal yağ dokusu artışı ve mikrovasküler yeniden yapılanma sorumludur (279). MS'in erken dönemlerinde GFR artışı obezitede ki renal hasarlanmayı göstermesi açısından önemlidir. MS dislipidemi komponenti ile renal hasara neden olarak erken evrede GFR artış meydana gelir.

MS olan hastalarda apelin düzeyi MS olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Apelinin yağ dokusu dışında en önemli üretim yeri kalp ve kan damarlarıdır. Visseral yağlanma ile apelin salınımı artar. Apelin kan damarları üzerindeki etkileri dışında insülin duyarlılığını arttırmada önemli rol oynar (276). Ayrıca myokard kontraksiyonunu arttırmada rolü olan apelin

anjiogenezde de rol alır. Apelinin kan basıncını düzenlemede etkisi NO bağımlı mekanizma ile damar endoteli üzerinden olur (276). Hayvanlarda ve insan çalışmalarında nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörünü azalttığı ve eNOS fosforilasyonunu arttırarak NO sentezi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (276). Bu sayede NO bağımlı bir mekanizma ile vazodilatatör etki yaparak kan basıncını düşürür (276). Ancak apelinin vazodilatatör etkisi için endotelin sağlam olması gereklidir. Aksi halde vazokonstruktör bir cevap oluşturabilir (276). Bizim verilerimize göre apelin hipertansiyondan koruyucu etkisi ile MS gelişiminin önlenmesinde önemli bir adipokindir. Bizim çalışmamız obez ve MS'li olan çocuklarda apelin düzeyindeki düşüklüğü gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamız apelinin HT'yi düzenleyerek MS'dan koruyucu bir sitokin olarak çalıştığını düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hasta grubundaki obez çocuklarda BMI kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda, BMI açısından cinsiyet farkı gözlenmedi. Yaş ve cinsiyet açısından kontrol grubuna göre fark yoktu.
2. Hasta grubunda hCRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,0001$ ). Prokalsitonin düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,117$ ).
3. Hasta grubunun LDL-K ( $p=0,02$ ), TK ( $p=0,013$ ) ve TG ( $p=0,001$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Hastaların HDL-K düzeyi kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde belirgin düşük saptandı ( $p=0,013$ ).
4. Hasta grubundaki HOMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,0001$ )
5. Obez hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla 24 saatlik idrarda ölçülen GFR protein, mikroalbümin ve  $\beta 2$  mikroglobulin düzeylerinde, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. . NGAL açısından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı; ancak hastalarda NGAL (mean:  $7.2\pm 9.0$ ) kontrol grubuna (mean:  $3.7\pm 3.9$ ) göre daha yüksekti.
6. Obez hastalarda apelin ( $p=0,38$ ) ve vaspin ( $p=0,035$ ) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.
7. Dislipideminin (dislipidemi-1 grubuna göre) diğer parametrelerle ilişkisine bakıldığında BMI ve HOMA düzeyleri açısından hasta grubu içinde dislipidemisi olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Dislipidemi olsun olmasın obez hastalarda kontrole göre BMI ve HOMA düzeyleri yüksekti. Vaspin dislipidemik olanlarda olmayanlara göre belirgin derecede yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Dislipidemisi olanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığında da vaspin değeri yüksek saptandı ( $p=0.012$ ); ancak dislipidemisi olmayan obezlerde kontrol grubuna göre vaspin değerinde fark saptanmadı. Dislipidemisi olan ve olmayan hastalar arasında ve kontrol grubuna göre GFR açısından fark gözlenmedi; ancak dislipidemisi olanlarda

(mean:133.1±39.1) GFR dislipidemik olmayanlara (mean:122.8±27.2) göre daha yüksek saptandı. NGAL düzeyi dislipidemik olmayan hastalarda (mean:10.1±11.8) dislipidemik hastalara (mean: 6.5±8.2) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada (p=NS) yüksek saptandı. Sistolik TA dislipidemisi olanlarda dislipidemisi olmayanlara göre değişmedi; obez hastalarda dislipidemik olsun olmasın kontrole göre yüksek saptandı (p<0.0001).

**8.** Dislipideminin (dislipidemi-2 değerlerine göre) diğer parametrelerle ilişkisine bakıldığında; dislipidemisi olan ve olmayanlar hastalar arasında BMI ve hCRP açısından anlamlı bir fark saptanmadı; ancak dislipidemi olsun olmasın hasta grubunda kontrole göre BMI ve hCRP düzeyleri yüksekti. GFR dislipidemik olan hastalarda dislipidemik olmayanlara göre daha yüksek saptandı (p=0.005); dislipidemisi olan ve olmayan hastalarda kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Dislipidemik olanlarda NGAL düzeyi, dislipidemik olmayanlara göre daha düşük bulundu (p=0.044). Dislipidemik olan ve olmayan hastalarda kontrole göre NGAL düzeyi açısından fark saptanmadı. Hasta grupları arasında HOMA düzeyleri açısından fark yoktu; dislipidemik olsun olmasın hastalarda kontrole göre HOMA düzeyleri daha yüksekti (p<0.001).

**9.** İnsülin direncinin diğer parametrelerle ilişkisi; hasta grubu içinde insülin direnci olanlar ve olmayanlar arasında BMI ve hCRP açısından anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar kendi aralarında ve kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde GFR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin direnci olan ve olmayan obezler arasında vaspin düzeyleri açısından fark saptanmadı; insülin direnci olan hastalarda kontrol grubuna göre vaspin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,010); insülin direnci olmayanlara kontrol grubuna göre fark yoktu. İtoniolmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde sistolik TA değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,0001). İnsülin direnci olan (p=0,037) ve olmayan (p=0,03) hastalar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde diastolik TA değeri daha yüksek saptandı.



**10.** İnsulin direnci olan ve olmayan obez hastalarda lipid düzeyleri (TG, LDL-K, HDL-K, TK) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İnsulin direnci olan ( $p<0.001$ ) ve olmayan ( $p=0.030$ ) obez hastalar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde TG düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. İnsulin direnci olan obez hastalarda TK düzeyi kontrole göre yüksek saptandı ( $p=0.038$ ); ancak insülin direnci olmayalarda kontrol grubuna göre değişmedi. İnsulin direnci olan ve olmayan obezler ve kontrol grubu arasında HDL-K düzeyleri değişmedi. İnsulin direnci olan ( $p=0.06$ ) obezlerde ve olmayan obezlerde ( $p=0.017$ ) LDL-K düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti; ancak insülin direnci olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**11.** Tansiyon yüksekliğinin diğer parametrelerle ilişkisi; hasta grubunda tansiyon yüksekliği olan ve olmayanlar arasında BMI, HOMA ve TG düzeyleri arasında fark yoktu. Hasta grubunda hipertansif olsun olmasın kontrol grubuna göre BMI, HOMA, TG düzeyleri daha yüksekti. Hasta ve kontrol grubu arasında hipertansif olsun olmasın GFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tansiyon yüksekliği olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde apelin düzeyleri hipertansif olmayan obezlerde daha yüksekti ( $p=0.056$ ). Tansiyon yüksekliği olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre apelin değerinin daha yüksek saptandı; tansiyon yüksekliği olan hastalarda kontrole göre apelin düzeyleri arasında fark yoktu. Vaspin düzeyleri hasta grubu içinde tansiyondan etkilenmedi; ancak tansiyon yüksekliği olanlarda vaspin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.

**12.** MS ve hCRP, apelin ve GFR arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; obez hastalarda MS görülme oranı MS olan %38.6 ( $n=22$ ); MS olmayan %61.4 ( $n=35$ ) saptandı.

**13.** MS'i olan hastalarda MS'i olmayanlara göre apelin düzeyi daha düşük bulundu ( $p=0.005$ ). MS olmayanlar kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde apelin düzeyi daha yüksekti.

**14.** MS'i olan ve olmayanlar arasında hCRP ve vaspin düzeyleri arasında fark saptanmazken; heriki grupta kontrol grubuna göre hCRP düzeyleri yüksek saptandı ( $p<0.0001$ ).

**15.** MS olan hastalarda (mean:142.9±50); MS olmayanlara (mean:119±35) göre tıpkı dislipidemide olduğu gibi GFR daha yüksek saptandı ( $p=0.05$ ). MS olan ve olmayan hastalarda GFR kontrol grubuna göre değişmedi.

**KAYNAKLAR**

1. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. Practical Endocrinology and Diabetes in Children. 2001;16: 161-71.
2. Hintz RL. Management of disorders of size. Clinical pediatric Endocrinology 4th. 2001;12: 124-40.
3. Gungor N, Arslanian SA. Nutritional Disorders .Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadelphia: Saunders. 2002;5: 689-95.
4. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity . Pediatric Endocrinology 4th ed. 2003;4: 823-58.
5. Whitaker RC, Dietz WH. Role of prenatal environment in the development of obesity. J Pediatr 1998; 132: 768-76.
6. Kurdoğlu G. Obezite. Pediatri 1, Nobel Tıp Kitabevi.1989;3: 378-82.
7. Epstein L, Valoski A, Wing R. Ten Year Follow up of Behavioral, Family Based Treatment For Obese Children. JAMA. 2002; 9: 2519-526.
8. Günöz H. Şişmanlık. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1, Nobel Tıp Kitabevi, 1993; 411-15.
9. Alikasifoglu A. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 492-500.
10. Cuuran JS, Bames LA. Obesity In: Behram RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Edition, W.B. Saunders Company 2000; 172-76.
11. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obesity. 2006; 1(1): 11-25.
12. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288(14): 1728-732.

13. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States. *JAMA* 2006; 295(13): 1545-549.
14. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents. *JAMA* 2008; 299(20): 2401-5. *J* 2006; 27(7): 1028-33.
15. Fomon SJ. Nutrition of Normal Infants. 2006; 1(1): 11-25.
16. Ogle GD, Allen JR. Body composition assessment by dual energy x-Ray absorptiometry subjects aged 4-26 years. *Am J Clin Nutr.*1995; 61: 746-53.
17. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes* 1999; 23: 1-107.
18. Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N. Engl. J. Med.* 1976; 295: 6-9.
19. Kromeyer K, Hauspie RC, Susanne C. Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children. *Ann Hum Biol* 1997; 24: 343-53.
20. Patterson ML, Stern S, Crawford PB. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study. *J Natl Med Assoc* 1997; 89: 594-600.
21. Gnani R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepubertal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 797-803.
22. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. *Katkı Ped Derg* 2000; 21(4); 500-506.
23. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Ped Derg* 2000;21(4);513-17.

24. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(4): 823-54.
25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a Standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244): 1240-243.
26. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist to hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy X-ray absorptiometry in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 490-95.
27. Ando H, Yanagihara H, Hayashi. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5631-636.
28. Ruitter M, La Fleur SE, van Heijningen C, van der Vliet J, Kalsbeek A, Buijs RM. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes* 2003; 52(7): 1709-715.
29. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101(5): 1020-1027.
30. Bodosi B, Gardi J, Hajdu I, Szentirmai E, Obal F, Jr. Krueger JM. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(5): 1071-1079.
31. Bocquier F, Bonnet M, Faulconnier Y, Guerre-Millo M, Martin P, Chilliard Y. Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reprod Nutr Dev* 1998; 38(5): 489-98.

32. Faulconnier Y, Bonnet M, Bocquier F, Leroux C, Chilliard Y. Effects of photoperiod and feeding level on adipose tissue and muscle lipoprotein lipase activity and mRNA level in dry non-pregnant sheep. *Br J Nutr* 2001; 85(3): 299-306.
33. Di Lorenzo L, De Pergola G, Zocchetti C. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(11): 1353-358.
34. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES ve ark. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes*. 2001; 50: 2199-202.
35. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 285: 561-64.
36. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S ve ark. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res*. 2003; 1: 997-1001.
37. Engiz O, Berberoğlu M, Şıklar Z, Öçal G. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Horm Res* 2009; 72(1): 63-4.
38. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008; 57(9): 1283-287.
39. Jolliffe CJ, Janssen I. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(2): 171-87.
40. Şıklar Z, Oçal G, Berberoglu M. Evaluation of Hypercoagulability in Obese Children With Thrombin Generation Test and Microparticle Release: Effect of Metabolic Parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17(6):585-89.
41. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33(5): 386-93.

42. Maffeis C, Banzato C, Brambilla P, Cerutti F, Corciulo N, Cuccarolo G, et al. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(4): 266-73.
43. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic Syndrome in Pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(3): 549-63.
44. Şıklar Z, Berberoğlu M, Erdeve SS, Hacıhamdioglu B, Ocal G, Egin Y, Akar N. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(1-2): 21-4.
45. Abrams P, Lewitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(1): 23-7.
46. NCEP Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: *Pediatrics*. 1992; 89(3): 495 – 501.
47. Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A: Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1011–1016.
48. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M: New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003; 167: 275–86.
49. Savino, P. P. Francesco, C. Mohn: Obesity-Related Renal Injury in Childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 303 – 11.
50. Luma G.B, Spiotta R.T. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1158-168.
51. Seman T. Arterial Hypertension in Children and Adolescents. *Cas Lek Ces*. 2006;145: 625-63.

52. Lauer R.M, Clarke W.R. Childhood Risk Factors for High Adult Blood Pressure: The Muscatine Study. *Pediatrics*. 1984; 84: 633-41.
53. Lurbe E, Rodicio J.L. European Society of Hypertension Scientific News-14letter: Update on Hypertension Management. 2002;13(3)23-26.
54. Campese V, Karubian M, Chervu L. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med*. 1997; 24: 2413-446.
55. Bloem L, Manatunga A.K, Tewksbury D.A, Pratt J.H. The Serum Angiotensinogen Concentration and Variants of The Angiotensinogen Gene in White and Black Children. *J.Clin. Invest*. 1995; 95: 948-53.
56. Coleman D.L, Hummel K.P. Effects of Parabiosis of Normal wiht Genetically Diabetic Mice. *Am. J. Physiol*.1998; 217: 1298-304.
57. Copper R ,Forrester T ,Ogunbiyi O, Muffinda J. Angiotensinogen Levels and Obesityin Four Black Populations. *J. Hypertens*. 1998; 16: 571-75.
58. Cowley A. , Roman W. The Role of The Kidney in Hypertension. *JAMA*. 1996; 275: 1581-589.
59. Poskit EME. The fat child. In: BrrookCGD, Prader A(eds) *Clinical Pediatric Endocrinology* (3th ed) Hong Kong Blackwell-science Inc. 1995; 210-33.
60. Schonfeld-Warden N.Warden CH.An overview of etiology and treatment.*Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 339-61.
61. Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, et al. Weight and hypertension. *Ann Intern Med*. 1983; 98: 855-59.
62. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, et al. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults: the CARDIA study. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 430-36.
63. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, et al. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension*. 1992; 19: 615–20.



64. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173–94
65. Cohen AH: Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975; 81: 117–30.
66. Srivastava T: Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 463–70.
67. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59: 1498–1509.
68. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 44–9.
69. Burger TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE, Weiss R, Tamborlane W, Caprio S: Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 273–80.
70. Valavi E, Alemzadeh Ansari MJ, Ahmadzadeh A: Bardet-Biedl syndrome in a child with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009; 20: 454–57.
71. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ: Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 475–82.
72. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J: Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1007–1019.
73. Nawrot TS, Hoppenbrouwers K, Den Hond E, Fagard RH, Staessen JA: Prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, smoking and overweight in older Belgian adolescents. *Eur J Public Health* 2004; 14: 361–65.

74. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP: Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235–51.
75. Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI: Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension* 2002; 40: 18–22.
76. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension* 2008; 51: 635–41.
77. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
78. WHO: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
79. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299-306.
80. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
81. Cook S, Weitzman M, Auinger P. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(8): 821-27.
82. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoğlu S. Prevalance of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescent. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(3): 315-21.
83. Ağırbaşı M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 2006;55(8):1002-1006.

84. Vaag A, Bjørn Jensen C, Poulsen P. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65: 137-43.
85. Proietto J. Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. *Hepatol Res.*2005; 33: 87-91.
86. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism.*2002;1:18-23.
87. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome: present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(7):17-21.
88. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2526-539.
89. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008; 167(4): 383-89.
90. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(1):42-7.
91. X. RUAN, Youfei GU. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Journal of Diabetes* 1 2009; 27: 236-45.
92. Watanabe H, Obata H, Watanabe T. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 26-32.
93. Y. Sook, H. Park, K. Yun: Obesity and metabolic syndrome – related chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Metabolism Clinical and Experimental* 58 (2009) 1737-742.
94. Coresh J, Wei GL, McQuillan G . Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1207-216.

95. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 167-74.
96. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C . Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk. *Kidney Int.* 2007; 71: 816-21.
97. Chen J, Gu D, Chen CS et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1100-116.
98. Wardle EN. How does hyperglycaemia predispose to diabetic nephropathy? *QJM.* 1996; 89: 943-51.
99. Baumann U, Eisenhauer T, Hartmann H. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-1 during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. 1992; 22: 204-209.
100. Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL et al. Activation of L- arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. *J Physiol.* 1996; 490 (Pt 3): 775-81.
101. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1996; 98: 894-98.
102. Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U. Insulin resistance in essential hypertension is characterized by impaired insulin stimulation of blood flow in skeletal muscle. *J Hypertens.* 1998; 16: 211-19.
103. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2601-610.
104. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G . Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes.* 2000; 49: 1231-238.

105. Marsen TA, Schramek H, Dunn MJ. Renal actions of endothelin: Linking cellular signaling pathways to kidney disease. *Kidney Int.* 1994; 45: 336-44.
106. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 505-28.
107. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: Role of adrenergic activity. *Hypertension.* 2002; 39: 496-501.
108. Moreno-Manzano V, Ishikawa Y. Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite peroxynitrite, in TNF- $\alpha$  induced apoptosis of rat mesangial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275: 684– 91.
109. Anderson PW, Zhang XY, Tian J et al. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int.* 1996; 50: 745-53.
110. Maclsaac RJ, Jerums G, Cooper ME. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 83-91.
111. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesityrelated glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59: 1498– 509.
112. Ross WR, McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13: 325–35.
113. Wu Y, Liu Z, Xiang Z . Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology.* 2006; 147: 44–50.
114. J. R. Sowers, "Obesity as a cardiovascular risk factor. *The American Journal of Medicine.*2003;115(8): 37–48.
115. The World Health Report 2002, Reducing Risks, Promoting Healthy Life, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.

116. N. Aoi, M. Soma, T. Nakayama et al. Variable number of tandem repeat of the 5'-flanking region of type-C human natriuretic peptide receptor gene influences blood pressure levels in obesity-associated hypertension. *Hypertension Research*. 2004; 27 :711–16.
117. K. Kosuge, M. Soma, T. Nakayama. Human uncoupling protein 2 and 3 genes are associated with obesity in Japanese. *Endocrine*. 2008;34: 87–95.
118. Strohacker, B. K.McFarlin. Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*. 2010; 2: 98–104.
119. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(2):134–38.
120. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology. An integrative view of obesity. *Science*. 2007; 318(5852):928-29.
121. Montague C T, O'Rahilly S. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883–88.
122. X. Zhuang, M. Zhao, C. Weng, N. Sun: Adipocytokines: A bridge connecting obesity and insulin resistance. *Medical Hypotheses*. 2009;73: 981 – 85.
123. N. Ouchi, Parker J. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Immunology* 2011;11:85-97
124. ZhaoxiaW, Tomohiro N. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease *Mediators of Inflammation*; 2010 : 1-17.
125. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 251: 471-76.
126. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*. 2003; 84:1162-167.

127. Habata Y, Fujii R, Hosoya M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1452: 25-35.
128. Alan G, Nicholas L, Cruden D. Newby Vascular Effects of Apelin In Vivo in Man. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52; 908-13.
129. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol*. 2003; 470(9): 171-75.
130. Ishida J, Hashimoto T. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279(7):74 – 79.
131. Szokodi I, Tavi P, Foldes G. Apelin the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002; 91(5): 434–40.
132. Foldes G, Horkay F. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 308: 480-85.
133. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa. Apelin immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002; 327(4): 193-97.
134. Boucher J, Masri B, Daviaud D. Apelin a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005; 146(1): 1764-71.
135. Heinonen MV, Purhonen AK. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005;130(2): 7-10
136. Lago F, Dieguez C. et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18(2):313-25.

137. Kawano K, Hirashima T. et al. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty strain. *Diabetes* 1992; 41: 1422 – 28.
138. Gettins PG. Serpin structure, mechanism and function. *Chem Rev* 2002; 102: 4751- 4804.
139. Q LI, R Chen et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity. *The journal of international medical research* 2008; 36: 625 – 29
140. Youn BS. et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-77
141. Hida K. , Wada J. et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. 2005;17: 610 – 615
142. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B. Evidence for a link between adipose tissue interleukin- 6 content and serum C- reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation*.1999; 99: 2221-222.
143. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ. C reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol*.1999;19: 972 – 78.
144. Cook DG, Mendall MA. C- reactive protein concentration in children: realtionship to adiposity and other cardiovascular rick factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139-50.
145. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999; 282 :2131-135
146. Mendall MA, Patel P, Ballam M, Strachan D. C- reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996 ;312(2):1061-065.



147. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; (15): 202-09.
148. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of antimicrobial agents* 2002; (20): 1-9.
149. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 206-17.
150. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11): 6014-6021.
151. Bolignano D, Donato V, Coppolino G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage ( review). *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(3): 595-605.
152. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997;45(1): 2317-345.
153. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999;31(7): 433-41.
154. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38(3): 414-20.
155. Stoesz SP, Friedl A, Haag JD, Lindstrom MJ. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int J Cancer.* 1998; 79: 565-72.
156. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-1056.

157. Flo TH, Smith KD, Sato S. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432:917-21.
158. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280: 7875-882.
159. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661-66.
160. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2- microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Medica Scandinavica*. 1985; 218(5): 499-503.
161. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G. Reappraisal of serum beta2-microglobulin as marker of GFR. *Renal Failure*. 2002;23(3): 419-29.
162. Akoğlu E. Beta-2 mikroglobulin ve amiloidozis. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*.1996; 5(1): 1-4.
163. Filler G, Witt I, Priem F. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clinical Chemistry*.1997; 43(6): 1077-1078.
164. Filler G, Priem F, Lepage N. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clinical Chemistry*.2002; 48(5): 729-36.
165. Maqbool A, Olsen IE, Stallings VA. Clinical assessment of nutritional status. In: *Nutrition in pediatrics*. Duggan C, Watkins III JB, Walker WA (eds). 4th ed. BC Decker Inc, Ontario, Canada, 2008; 5-13.
166. S. Kurtoğlu, N. Hatipoğlu, M.Kendirici. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2(3): 100–6.

167. Soergel M, Kirschstein M, Busch C. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr.* 1997;130(2):178 – 84
168. Dietz WH. Childhood obesity. In: McMillian JA, DeAngelis CD, Feigin RA, Warshaw JB (Eds.). *Oski's Pediatrics.* 3th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins; 1999. p. 1784-787.
169. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cr"oss sectional studies of British children. *BMJ* 2001; 322(3): 24-26.
170. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In: Lifshitz F, Dekar M. *Pediatric Endocrinology.* 2006;1: 823-58.
171. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ. Prevalance of the metabolic syndrome in American adolescents; Finding from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-497.
172. Cole TJ, Bellizi MC, Flegal KM. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000; 320 (1240): 1-7.
173. Cole TJ. A chart to link child centiles of body mass index, weight and height. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1194-199.
174. Okul Çocuklarında Metabolik Sendrom Risk Faktörü Olarak Obesite Ve Hipertansiyon Taraması Yüce H. 4. Çocuk Kliniği Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İstanbul – 2007
175. Rifai N. High-sensitivity C- reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem* 2005; 51(3): 504-505.
176. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom SSK *Tepecik Hast Derg.* 2003; 13(3): 121-27.

177. Işıldak M, Sain GG, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; (35): 96-109.
178. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6): 1595-599.
179. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(11): 1978-985.
180. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation.* 2004; 109(16): 1914-917.
181. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem* 2005; 51(3): 504-505.
182. Laakso M, Lehto S. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421-430.
183. Manzato E, Zambon A, Lapolla A. Lipoprotein abnormalities in welltreated type II diabetic patients. *Diabetic Care.*1993;16: 469-75.
184. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A. Evidence for a role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 1998; 47: 113-18.
185. Akinci G, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones (Athens).* 2008; 7(2): 156-62.
186. Jiménez M, Estepa RM. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156(4): 497-502.

187. Reingardiene D. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection *Medicina*. 2004; 40(7): 696-701.
188. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9.
189. Çelebi G, Taşan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; prokalsitonin. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37(4): 186-93.
190. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH. Calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9): 3296-301.
191. Nylén ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med*. 1997; 25(8): 1362-365.
192. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinakos S. Procalcitonin in acute myocardial infarction *Acute Card Care*. 2007; (8): 1-7.
193. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6014-021.
194. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia. *Crit Care Med*. 1997; 25(8): 1362-365.
195. McCarthy MF. A paradox resolved: the postprandial resistance explains why adiposity appears. *Med Hypotheses*. 2003; 61:173-76.
196. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insuline resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-82.
197. Espres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome *Nature*. 2006; 444: 881-87.
198. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metbolic syndrome *Obesity Reviews*. 2001;1(3): 47-56.

199. Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N. Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven- to eleven-year-old children. *J Pediatr*.1994;125: 847-52.
200. Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 2017-2022.
201. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics*.2004;114:1534-544.
202. Wang Y, Chen X, Klag MJ, Caballero B: Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 336-51.
203. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19-33.
204. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:550-62.
205. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006;26:232-44.
206. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 463-70.
207. Weisinger JR, Kempson RL, Elridge L, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81-440.
208. Cohen AH. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol*. 1975; 81: 117–130.

209. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008; 31: 310-16.
210. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2773-774.
211. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007; 71: 719-20.
212. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S.. Anthropometric measures and risk of death in children with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 811-19.
213. Mitsnefes M, Khoury P, McEnery PT. BMI and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002; 7: 535-39.
214. Cofan F, Vela E, Cleries M. Obesity in renal transplantation: analysis of 2691 patients. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3695-697.
215. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 720-27.
216. Filler G, Reimao SM, Kathiravelu A, Grimmer J. Pediatric nephrology patients are overweight: 20 years' experience in a single Canadian tertiary pediatric nephrology clinic. *Int Urol Nephrol* 2007; 93: 1235-240.
217. Cindik N, Baskin E, Agras PI. Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions. *Acta Pediatr*. 2005; 94: 1732-737.
218. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics*. 2008; 121(1): 37-45.
219. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE.. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 273-80.

220. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N. Sleep-disordered breathing and proteinuria in overweight and obese children and adolescents. *Horm Res.* 2008; 70: 224-29.
221. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1207-214.
222. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D: Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 44-49.
223. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993 May 15; 268(14): 10425-32.
224. Bolignano D, Donato V, Coppolino G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(3): 595-60.
225. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-15.
226. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43.
227. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J. Investigators of the HUS-SYNSORB Multicenter Clinical Trial. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS. A novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006 ;21(7): 989-94.
228. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007; 11(6): 173-75.



229. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-38.
230. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-95.
231. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-91.
232. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006; 26: 287-92.
233. Bachorzewska H, Malyszko J, Sitniewska E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-96.
234. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6): 408-15.
235. Thearle MS, Bunt JC, Knowler WC, Krakoff J. Childhood predictors of adult acute insulin response and insulin action. *Diabet Care* 2009; 32: 938–43.
236. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ* 2001; 323: 1280–284.

237. Martin RM, Holly JMP, Smith GD, Gunnell D. Associations of adiposity from childhood into adulthood with insulin resistance and the insulin-like growth factor system: 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3287– 295.
238. Taşçılar E, Hacıhamdioğlu B, Soyarslan M, Abacı A. The prevalence of metabolic syndrome and frequency of cardiovascular risk factors in obese children. *Gulhane Med J*. 2010; 52(1):2-12.
239. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881 – 87.
240. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome *Obesity Reviews*. 2001; 1: 47 – 56.
241. Pinhas-Hamiel O, Lerner-Geva L. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. 2007; 15(11): 2825-831.
242. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans Capdevila O, Tauman R, Gozal D. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr*. 2010; 84:60-98.
243. Habata Y, Fujii R, Hosoya M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1452: 25-35.
244. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 171-75.
245. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*. 2004; 118: 119-25.
246. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001; 99: 87-92.

247. Szokodi I, Tavi P, Foldes G. Apelin the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res.* 2002; 91: 434-40.
248. Lee DK, Cheng R, Nguyen T. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem.* 2000; 74: 34-41.
249. Boucher J, Masri B, Daviaud D. Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005; 146: 1764-771.
250. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept.* 2005;211: 46-51.
251. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept.* 2005; 130: 7–13.
252. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett.* 2003; 353: 1–4.
253. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept.* 2005; 130: 7-13.
254. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. 2004; 92: 347-55.
255. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG. Adipokines and Insulin Resistance *Molecular medicine.* 2008; 14: 741-51.
256. Chen R. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity. *The journal of international medical research* 2008; 36: 625-29.
257. Ye S. Goldsmith. Serpins and other covalent protease inhibitors. *Curr. Opin.Struct. Biol.* 2001; 11: 740-45.

258. Hida K, Wada J. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. 2005;10:610-15.
259. Youn BS. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57: 372-77.
260. Klötting N, Berndt J. et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue association with obesity and tip 2 diabetes. *Science Direct* 2006; 339: 430-36.
261. Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 84(3): 325-28.
262. Evliyaoğlu O. *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* 2012; 1(2): 15-29
263. Asato Y, Katsuren K, Ohshiro T. Relationship between lipid abnormalities and insulin resistance in Japanese school children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(12): 2781-786.
264. Muhaisen RM, Sharif FA, Yassin MM. Risk factors of cardiovascular disease among children with chronic kidney disease in Gaza strip. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012; 3(2):91-8.
265. G. Eknoyan. Obesity and chronic kidney disease; *Nefrologia* 2011;31(4):397-403
266. Gönç E.N. *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* 2012; 1(2): 37-47.
267. Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in Children. *Hypertension*. 2002; 40: 441-47.
268. Marcovecchio M.L, Patricelli L, Zito M. Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. *J Hypertens*. 2006; 24: 2431-436.
269. Framme J, Dangardt F, Marild S, et al. 24-h systolic blood pressure and heart rate recordings in lean and obese adolescents. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006; 26: 235-39.

270. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 418-24.
271. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant A. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutrition Journal*. 2005; 4:24-25.
272. Maffeis C, Consolaro A, Cavarzere P. Prevalence of Overweight and Obesity in 2-to 6 year-old Italian Children. *Obesity*. 2006;14: 765-69.
273. Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:1032-39.
274. Chiolerio A, Bovet P, Paradis G. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic. *Pediatrics*. 2007;119(3):544-53.
275. Shida J, Hashimoto T, Hashimoto Y. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 26274 – 79
276. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S . Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*.2010; 32: 179–83.
277. H. YAMAWAKI. Vascular Effects of Novel Adipocytokines. Focus on Vascular Contractility and Inflammatory Responses. *Biol. Pharm. Bull*. 2011; 34(3): 307-10
278. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*. 2005; 45(6):1042-49
279. Zilun Li, John Woollard, Shenming W, Michael J. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 301:1078–87.

280. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):553-58.
281. Gurka MJ, Sumner AE. Diagnosis of the metabolic syndrome is associated with disproportionately high levels of high-sensitivity C-reactive protein in non-Hispanic black adolescents: an analysis of NHANES 1999-2008. *Diabetes Care.* 2011 ;34(3):734-40.
282. Thomas R, Joachim W, Christian L. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2011; 60:1349-54
283. Tapan S, Tascilar E, Abaci A, Sonmez A. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23(10):1039-46.
284. Güllülü M. Lipidler ve böbrek. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*;2001:1-6

