

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OBEZ VE MORBİD OBEZ BİREYLERDE 24
SAATLİK İDRARDA PROTEİN ATILIMI İLE
ANLIK İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN
ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

HAZIRLAYAN

Dr. Serkan YAŞAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İdris ŞAHİN

Malatya - 2017

TEŞEKKÜR

Başta tezimin yazımında ve değerlendirilmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan danışman hocam Prof. Dr. İdris ŞAHİN'e, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her zaman yanımda olan, desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Derya Yaşar' a ve aileme teşekkür ederim.



ÖZET

Amaç: Proteinüri böbrek fonksiyon bozukluğunu ve renal progresyonunu gösteren önemli bir laboratuvar testidir. Şimdiye kadar farklı hasta gruplarında proteinüri ölçüm yöntemleri ve karşılaştırılması ile ilgili çok çalışma olmasına rağmen obez ve morbid obez bireylerde 24 saatlik idrarda protein atılımı ile anlık idrar örneğinde protein/kreatinin oranının korelasyonunu gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda obez ve morbid obez bireylerde 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile anlık idrarda protein/kreatinin oranını karşılaştırılmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine Nefroloji, Endokrinoloji ve Genel Cerrahi Obezite (Bariatrik Cerrahi) polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük BMI ≥ 35 olan obez bireyler dahil edilmiştir. Çalışma öncesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan yazılı onay alındı. Çalışmaya alınacak tüm hastalardan yazılı onam alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanında, BMI, boy, kilo ölçülerek kaydedildi. Ek olarak tam idrar tetkiki çalışıldı ve spot idrarda mikroprotein ve kreatinin ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların 24 saatlik idrarda proteinüri ve anlık idrarda proteinüri miktarları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 134 ü kadın 178 obez birey alındı. Grubun yaş ortalaması $40,1 \pm 11,5$ yıl dı. Çalışmaya alınan hastaların proteinüri miktarlarının dağılımı ise; 136'ında proteinüri miktarı < 150 mg/gün 33'ünde minimal artmıştı (150-500 mg/gün), 7'sinde non-nefrotik düzeyde proteinüri (500-3500 mg/gün) ve bir kişi de ise nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu (> 3500 mg/gün). Yapılan analizde orta-zayıf güçte bir korelasyon izlendi ($p= 0,003$ $r= 0,223$). Ayrıca spot idrarda proteinüri miktarı $\geq 0,2$ g/gün olan bireylerin ($n=22$) 24 saatlik idrarda proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin oranı karşılaştırıldı. Bu grupta spot idrarda hesaplanan proteinüri miktarı ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarının hesaplandığı korelasyon analizinde $p=0,064$ olup anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Obez ve morbid obez bireylerde proteinüri miktarını belirlemek için anlık idrar protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein atılımı arasında ya çok zayıf ya da istatistiksel olarak anlamlı olamayacak düzeyde bir ilişki saptadık. Bu nedenle obez ve morbid bireylerde günlük protein atılımını saptamak için 24 saatlik idrarda protein bakmak daha sağlıklı bir yöntem gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Proteinüri, obezite, protein/kreatinin oranı



ABSTRACT

Aim: Proteinuria is an important laboratory test showing kidney dysfunction and renal progression. Although there has been a lot of research on proteinuria measurement methods and comparisons in different groups of patients, there has been no study showing the correlation between protein excretion in 24 hours urine samples and protein / creatinine ratio in instant urine samples in obese and morbidly obese individuals. We aimed to compare the 24 hours urine samples and protein / creatinine ratio in instant urine samples in obese and morbidly obese individuals.

Material and Methods: We have included obese patients with a BMI ≥ 35 older than 18 years who applied to İnönü University Medical Faculty Nephrology, Endocrinology and General Surgery Obesity (Bariatric Surgery) polyclinic. Before the study, written approval was obtained from the Ethics Committee of İnönü University Medical Faculty. Written consent was obtained from all the patients to be employed. Patients' anamnesis was taken and physical examinations were performed. Demographic data such as age, sex, as well as BMI, height and weight were recorded. In addition, complete urine examination, microprotein and creatinine in spot urine, and proteinuria amount in 24 hour urine were measured. Patients' who was concluded to study, 24 hours urine sample proteinuria and instant proteinuria were compared.

Findings: : A total of 178 patients were enrolled, 134 females and $40,1 \pm 11,5$ average years of age. The distribution of proteinuria amounts of the patients who was concluded to study is; in 136 subjects amounts of proteinuria was < 150 mg / day, in 33 subjects was 150-500 mg / day (minimally increased), in 7 subjects was 500-3500 mg / day (non nephrotic proteinuria) and in one subject was > 3500 mg / day (nephrotic proteinuria). A moderate-weak correlation was observed in the analysis made ($p= 0,003$ $r= 0,223$). In addition 24 hours urine proteinuria and spot urine protein / creatinine ratio were compared in patients ($n=22$) who had proteinuria $\geq 0,2$ g / day. According to this, no significant correlation was observed between the amount of proteinuria calculated in the spot urine and 24 hours urine proteinuria ($p=0,064$).

Results: We found a very weak or statistically insignificant association between the instant urinary protein / creatinine ratio and protein excretion in 24 hours urine sample. Therefore, looking at 24 hour urine protein seems to be a good method to detect daily protein excretion in obese and morbid individuals.

Key words: Proteinuria, obesity, protein / creatinine ratio



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Obezite Tanımı.....	1
1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.3. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	3
1.4. Obezitenin Etiyolojisi.....	4
1.4.1. Nöronal ve hormonal faktörler	5
1.4.2. Genetik nedenler.....	6
1.4.3. Yaş ve cinsiyet.....	7
1.5. Obezitenin sekonder nedenleri.....	8
1.5.1. Endokrin nedenler	8
1.5.2. Tümörler	8
1.5.3. İlaçlar	8
1.5.4. İntrauterin faktörler	9
1.5.5. Psikolojik faktörler	9
1.6. Obezitenin etkilediği sistemler ile beraberinde getirdiği sorunlar	9
1.6.1. İnsülin direnci ve Hiperinsülinemi	9
1.6.2. Obezite ve Metabolik sendrom.....	10
1.6.3. Obezite ve Tip II Diyabet	12
1.6.4. Obezite ve Hipertansiyon	13
1.6.5. Obezite ve Kardiyovasküler hastalık	15
1.6.6. Obezite ve Dislipidemi	18
1.6.7. Obezitenin sebep olduğu diğer sorunlar	18
1.7. Böbrek ve proteinüri	19
1.7.1. Proteinüri	20

1.7.2. Proteinüri tipleri.....	20
1.7.3. Proteinüri ölçüm yöntemleri.....	21
1.8. Obezite ve böbrek	24
1.8.1. Obezitede renal hemodinami	25
1.8.2. İnsülin direnci böbrek hastalıkları ilişkisi	26
1.8.3. Obezite-mikroalbuminüri-proteinüri-glomerülopati ilişkisi.....	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3. BULGULAR.....	32
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. VKI' ne göre sınıflandırma	1
Tablo 2. Obezite ölçüm yöntemleri.....	4
Tablo 3. Hipotalamusta iştahın düzenlemesinde rol alan peptitler.....	6
Tablo 4. Obezite ile birlikte olan sendromlar, Obeziteye neden olan tek gen mutasyonları.....	7
Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	11
Tablo 6. Uluslararası Diyabet vakfı (IDF)-2005, Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	12
Tablo 7. İnsülin direnci ve hiperinsülinemisinin kan basıncı artışına yol açma mekanizmaları.....	14
Tablo 8. Obezitede kan basıncı artışına yol açan diğer faktörler.....	14
Tablo 9. Adipoz doku tarafından salgılanan maddeler.....	17
Tablo 10. Obezite ilişkili FSGS ile primer FSGS arasındaki farklar.....	25
Tablo 11. VKI ne göre proteinüri ortalamaları.....	32

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. İdrar dipstick yöntemi	22
Resim 2. TANITA cihazı.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Obezite, hipertansiyon ve FSGS gelişiminin patofizyolojik mekanizmaları	29
---	----

KISALTMALAR LİSTESİ

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
VKI	: Vücut kitle indeksi
OECD	: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
BIA	: Biyoelektrik direnç ölçüm
DEXA	: X-ray absorbsiyometri
USG	: Ultrasonografi
CT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NPY	: Nöropeptid Y
AGIP	: Aguti ilişkili peptid
POMK	: Propiomelanokortin
CART	: Kokain-amfetamin ile regüle olan transkript
GLP1	: Glukagon like peptid
FTO	: Fat mass and obesity associated protein
LEP	: Leptin
PC1	: Prohormon convertaz 11
PPAR	: Peroksizom proliferatör activated reseptör gama2
MC4-R	: Melanokortin 4 reseptör gen
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
NCEP	: National Cholesterol Education Program
ATP III	: Adult Treatment Panel III
MS	: Metabolik sendrom
AHA	: American Heart Association
TG	: Trigliserid
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
IDF	: Uluslararası Diyabet vakfı
T2DM	: Tip 2 diyabet
HT	: Hipertansiyon
RAA	: Renin anjiotensin aldosteron

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
LVDD	: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon
AF	: Atriyal fibrilasyon
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
IL-6	: İnterleukin-6
IGF-1	: İnsulin-like growth factor-1
IGFBP3	: İnsulin-binding protein 3
CRP	: C-reaktif protein
PKOS	: Polikistik over sendromu
LH	: Luteinizan hormon
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
ACR	: American College of Rheumatology
EULAR	: The European League of Against Rheumatism
SSA	: Sülfosalisilik asit
TCA	: Trikloraasetik asit
UAKR	: İdrar albümin kreatinin oranı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
BUN	: Kan üre azotu
LDH	: Laktat dehidrogenaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
SD	: Standart sapma
ΔVFM	: Visseral yağ kütlesindeki değişiklikler
LDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Obezite Tanımı

Obezite basit tanımı ile vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı oranı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine [$VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$] dayanarak yapmaktadır. Buna göre; (1)

Tablo 1. VKI' ne göre sınıflandırma

• Zayıf - $VKI < 18,5 \text{ kg/m}^2$
• Normal kilolu- $VKI \geq 18,5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$
• Overweight (Toplu)- $VKI \geq 25,0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$
• Obezite- $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$
• Obezite Basamak 1- $VKI 30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$
• Obezite Basamak 2- $VKI 35,0- 39,9 \text{ kg/m}^2$
• Obezite Basamak 3- $VKI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (morbid obezite olarakta isimlendirilmektedir).

VKI: Vücut kitle indeksi

Eski çağlardan beri varolan obezite değişik dönem ve yörelerde ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son yıllarda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının fark edilmeye başlanmasıyla, obezitenin bir hastalık olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir. Hastalık oluşumunda genetik ve çevresel faktörler başta olmak üzere multifaktöryel kalıtım suçlanmaktadır. Bu da tedavi ve önlemede güçlükler yol açmaktadır (2).

1.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş toplumların %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimli olduğu kabul edilmektedir. Bu son grup, sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireyleri kapsamaktadır. Bu kişilerde genetik altyapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzer biçimde çalışmakta ve bu grup için son yıllarda “metabolik obez” tanımı kullanılmaktadır. Öte yandan araştırmacılar kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan bir grup olduğunu, bunlar içinde “sağlıklı obez” tanımının kullanılması gerektiğini bildirmektedirler (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlemelerine göre toplumun %13'ü obez, %39'u fazla kiloludur. Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı gittikçe artmaktadır. Dünya genelindeki obezite sıklığı 1980'den beri iki katına çıkmıştır. 2014'de 18 yaş ve üzeri 1.9 milyar yetişkinde kilo fazlalığı ve yaklaşık 600 milyon kişide obezite saptanmıştır. Genel olarak 2014 verilerine göre dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü (% 11 erkek ve %15 kadın) obezdir. Yine yapılan hesaplamalarda 2013 yılında 5 yaş altı yaklaşık 42 milyon çocukta kilo fazlalığı saptanmıştır (3).

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) 2014 yılında obezite raporunu güncellemiştir. OECD bölgesinde nüfusunun çoğunluğu, beş çocuktan biri, aşırı kilolu veya obezdir. OECD ülkeleri arasında 10 kata kadar varyasyonlar görülebilmekle birlikte varolan veriler tamamen epidemiyi yansıtmayabilir. Obezite son beş yıl içinde daha da yaygınlaşmıştır, ancak oranlar önceki yıllara göre daha yavaş bir hızda artmaktadır. Obezite ve fazla kiloluluk İngiltere, İtalya, Kore ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hemen hemen stabil görünürken; Avustralya, Kanada, Fransa, Meksika, İspanya ve İsviçre'de artma eğilimindedir. Daha az eğitilmiş ve düşük sosyo-ekonomik statülü gruplarda obez olma olasılığı daha yüksektir, kadınlarda bu oran dahada yüksektir. Bu rapora göre ayrıca tüm eğitim grupları son yıllarda obezitede bir artış görüldü. Obezitenin yaygınlaşmasını önlemeye yönelik politikalar geliştiren ülkelerin sayısı giderek artmaktadır. Meksika; bilinçlendirme, sağlık politikaları ve mali tedbirler de dahil olmak üzere, 2013 yılında sorununu çözmek için en kapsamlı hükümet

stratejilerinden birini başlattı. Yine raporda Türkiye’inde çocuklara yiyecek içecek reklamlarında kısıtlamaya gittiğine değinilmiştir (4).

Türkiye’de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmamakta, hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu ülkelerinde görülen rakamlara yaklaştığı anlaşılmaktadır. Türk erişkin toplumunda obezite prevalansı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır. Obezite, hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar sürekli artış göstermekte, bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girmektedir. Bölgesel obezite sıklığı Doğu Anadolu’da en düşük iken, diğer bölgelerde ise birbirine yakındır. Çalışmanın yapıldığı 15 il içinde obezitenin en düşük oranda görüldüğü il Erzurum’dur. Adana ise %43.5 ile obezitenin en yoğun olduğu şehir olup bunu Bursa, İstanbul, Samsun, Malatya, Ankara ve Konya izlemektedir. Bu illerin tümünde obezite sıklığı %35’in üzerinde olup 12 yıl önceki ilk çalışmaya göre ciddi artış göstermiştir (1).

1.3. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Vücut kompozisyonunu ölçmeye yarayan yöntemlerden bazıları su altı tartı, biyoelektrik direnç ölçüm (BIA), izotop ve kimyasal dilüsyon yöntemleri (vücut suyu, vücut potasyumu), DEXA (X-ray absorbsiyometri), deri altı yağ kalınlığı ölçümleri, nötron aktivasyon analizi, magnetik rezonans görüntüleme ve antropometrik ölçüm (VKI, Bel çevre ölçümü, Bel-Kalça oranı) yöntemleridir. Obeziteyle ilgili saha çalışmalarında Dünya sağlık örgütü VKI’nin kullanılmasını önermektedir (5,6).

Tablo 2. Obezite ölçüm yöntemleri (7)

Dolaylı yöntemler	Dolaysız yöntemler
İnspeksiyon	Dansitometri
Antropometrik ölçümler	İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi (vücut suyu, vücut potasyumu)
1. Boy ve ağırlık (aktüel kilo, VKI)	
2. Bel çevresi, bel / kalça oranı (n: 0,7-0,85)	
3. Deri kıvrım kalınlığı (mm)	
Vücut yoğunluğu ve volümü (sualtı tartısı, plethysmometric yöntem)	Tüm vücut nötron aktivasyon analizi
	İletkenlik (total body conductivity, bioelectric impedance)
	Görüntüleme (USG, CT, MRI)
	Dual energy X ray absorbsiometry (DEXA)

Aktüel kilo >%20 ideal kilo

VKI (Body mass index : BMI) = kg/ m²

Bel çevresi: İliak kanatların üst seviyesinden yere paralel olarak yerleştirilmiş mezro ile karın çevresi ölçümüdür. Bel-kalça oranı ölçümü tek başına bel-çevresine avantaj sağlamaz.

Ölçümler genellikle vücudun sağ tarafından yapılır. Kaliper isimli penset kullanılır. Bir kısım deri kıvrımı ve deri altı dokusu sabit şekilde kaliperin ağzında tutularak ölçülür.

erkeklerde triceps >23, subskapular>22, toplam >45 mm

kadınlarda triceps >30, subskapular>27, toplam >60 mm

1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin etiyolojisi multifaktöryel olup genetik, çevresel ve hormonların katkılarını içerir. Güncel görüş obezitenin fazla besin tüketimi ve enerji harcanması arasındaki dengesizlik sonucu oluştuğu yönündedir. Yaş faktörüne de bağlı olarak; vücut ağırlığı ve kilonun artması, besinlerle fazla kalori alımından çok enerji harcanmasındaki bozukluğun göstergesi olabilir (8). Obezitenin giderek yaygınlaşmasının nedeni, kolay yaşam şekli ile birlikte fiziksel aktivite azalması ve fast-food yeme alışkanlığının artmasıdır. Obezitede kalıtımın rolü %35, modifiye edici genlerin rolü %15 iken, geri kalan %50 olguda çevresel faktörler ve yaşam tarzının etkili olduğu sonucu ortaya çıkar (9).

1.4.1. Nöronal ve hormonal faktörler

Beslenme merkezi ventrolateral nükleus, doyma merkezi ventromedial nükleusdur. Enerji homeostazının sağlanması periferik organlardan gelen sinyallerin, merkezi sinir sistemi ile koordinasyonu ile gerçekleşir ve bu sinyaller merkezi organ olarak hipotalamusta toplanır. Hipotalamustaki merkezler, çeşitli hormon, faktör ve nörotransmitterler ile etkilenerek, gıda alımı inhibe ya da stimüle edici sinyaller gönderir. Hipotalamusun arkuat nükleusunda, iki grup nöron etkileşimde bulunarak enerji homeostazını sağlayan bir halka oluştururlar. Birinci grup nöronal halka iştah üzerine uyarıcı etkiye sahipken, diğer nöronal halka iştah üzerine baskılayıcı etkilere sahiptir. Her iki nöron grubunda paraventricüler nükleus ve hipotalamustaki diğer nükleuslara sinyaller göndererek yeme davranışını modifiye ederler. Bu nöronal etkileşimler, periferik organlardan gelen ve kan-beyin bariyerini geçebilen hormonal moleküllerden de (örneğin; leptin, insulin, ghrelin ve peptid YY3-36) etkilenir (10,11). Mide boşalınca mideden salgılanan ghrelin oreksijenik (yemeyi uyarıcı); kolesistokinin, bombesin, gastrin salgılatıcı peptit, nöromedin B gibi diğer gastrointestinal hormonlar ise gıda varlığında salgılanan anoreksijenik (yemeyi durduran) hormonlardır (10, 12).

Leptin obezite geninin bir ürünü olup, 16-kDa ağırlığında glikolize proteindir. Leptin başlıca yağ dokusunda sentezlenmekle birlikte, düşük düzeyde hipotalamus, pitüiter bez, plasenta, iskelet kası, gastrik ve meme epitelinde de bulunmaktadır. Dolaşımdaki leptin düzeyi artan yağ dokusuna orantılı olarak artış gösterir ve dolaşımdaki leptin hipotalamus üzerine etki ederek, iştahı baskılar ve enerji harcanması yönünde metabolizmayı etkiler. Plazma leptin düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha yüksektir ayrıca gebelikte artar. Dolaşımda bulunan ve bağlayıcı protein gibi etki gösteren leptin reseptörleri yoluyla etkisini gösterir. Obez kişilerin %90-95' inde hiperleptinemi yani leptin direnci vardır. Leptin direncinin nedenleri; bağlayıcı protein anormallığı, inhibitörler, SSS' de transport defekti, hedef hücrede sinyal inhibisyonu ve postreseptör defektler olarak sıralanabilir (13-15). Nöropeptid Y (NPY) ve Aguti ilişkili peptid (AgIP) salgılayan nöron grubu besin alımını artırırken, propiomelanokortin (POMK), kokain-amfetamin ile regüle olan transkript (CART) salgılayan nöronlar iştah baskılayıcı (anoreksijenik) etki ederler. Nöropeptid Y (NPY) bilinen en kuvvetli acıkma hissi uyarıcısıdır. NPY/AgIP-POMK/ CART sistemi enerji homeostazında anahtar öneme sahiptir ancak enerji homeostazının halen aydınlatılmamış yönleri mevcuttur

(16). Pankreas tarafından salgılanan insülin hipotalamusda arkuat nukleusda anoreksijenik etki gösterir. Hem leptin hem de insulin merkezi sinir sistemine direk olarak verildiğinde doz bağımlı bir şekilde besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır. Obez hastalarda görülen hiperinsülinemi ve hiperleptinemi, bu hastalardaki insülin ve leptin direncinin bir göstergesi olabilir (17).

Tablo 3. Hipotalamusta iştahın düzenlemesinde rol alan peptitler (15)

Anabolik (iştah arttıran) peptitler	Katabolik (iştahı azaltan) peptitler
NPY	CRH
AGRP (Agouti-related peptid)	MSH
Hipokretin (Orexin)	GLP-1 (Glukagon like peptid)
Galanin	Somatostatin
Beta endorfin	CCK
Nöradrenalin	Serotonin
GHRH	CART (Kokain- amfetamin benzeri transkript)

NPY: Nöropeptit Y CCK: Kolesistokinin CRH: Kortikotrop salgılatıcı hormon

1.4.2. Genetik nedenler

Obezite aynı ailenin tüm bireylerinde artmış sıklıkta görülme eğilimindedir. Aynı aile bireylerinde artmış obezite sıklığının genetik kökenlerinden mi yoksa çevresel etkenlerden mi kaynaklandığı net değildir. İnsanlarda genetik etkenler vücut kitle indeksindeki varyasyonların %40'ından sorumludur.

Obezite bazı ailelerde yoğunlaşmış olarak görülmekle birlikte birçok obezite vakası Mendelyan kalıtım özelliklerini taşımaz. Yaklaşık 30 tanımlanmış hastalıkta obezite hastalıklarının ortak klinik özelliği olmakla birlikte ve bu hastalıklarda obeziteye mental retardasyon, dismorfik özellikler, organa özel anomaliler eşlik etmektedir (8,18).

Obezitenin patogenezinin sorumlu olabileceği düşünülen birçok aday gen olmakla birlikte sonuçlar tutarsızdır. Bu genler beta-3 adrenerjik reseptör geni, peroksizom-proliferasyon-aktivasyon reseptör gama 2 geni, kromozom 10p, melanokortin-4 reseptör geni ve diğer genetik polimorfizmlerdir (12,19).

Vücut ağırlığı üstünde ılımlı etkilere sahip olduğu öne sürülen gen alelleri poligenler olarak adlandırılırlar. Bu gen alelleri insan vücut ağırlığının regülasyonundaki genetik değişikliklerle ilişkili olup, obezite bu poligenik farklılıkların çevreyle olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. FTO (fat mass and obesity associated) geni bu genlerden biridir. FTO genindeki rs9930506 tek nükleotid pleomorfizmde VKI, bel çevresi, toplam vücut ağırlığıyla ilişkili bulunmuştur (8, 20).

Tablo 4 (15)

Obezite ile birlikte olan sendromlar	Obeziteye neden olan tek gen mutasyonları
Bardet-Biedl	Leptin (LEP)
Prader-Willi	Leptin reseptör (LEPR)
Laurence-Moon	Prohormon convertaz 11 (PC1)
Biemond sendrom II	Pro-opiomelanokortin (POMC)
Alstrom	Peroksizom proliferatör activated reseptör gama2 (PPAR)
Cohen	Melanokortin 4 reseptör gen (MC4-R)
Albright hereditör osteodistrofi	

1.4.3. Yaş ve cinsiyet

Çocuklarda VKI, 5-7 yaşlarda artış göstermektedir ve bu duruma adipozite sıçraması (adiposity rebound) denilmektedir. Bu sıçrama zamanı çocukluk çağında obezitenin gelişimi için kritik dönem olarak belirtilmekte ve özellikle adolesanlar ile erken yetişkinlik dönemindeki yüksek VKI ile ilişkisine dikkat çekilmektedir.

Gıda Tüketimi ve Beslenme Araştırmasında (1984), 6-18 yaş grubu çocuklarda obezite oranı erkeklerde %7.5, kızlarda %10.4 olarak belirlenmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda erkeklerde obezitenin daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Türkiye genelinde, 2011 yılında yapılan bir araştırmada obezite sıklığı erkeklerde %7.5, kızlarda %5.4 olarak saptanmıştır (21).

1.5. Obezitenin sekonder nedenleri

Sekonder nedenlere bağlı obezite nadir görülür ancak sekonder obezite nedenlerin tanınması altta yatan hastalığın tedavisi açısından önemlidir.

1.5.1. Endokrin nedenler

Cushing sendromunun klinik özelliği santral yağlanma olup, bu yağlanmaya proksimal kas kitlesinde kayıp eşlik eder. Cushing sendromunda görülen santral yağlanma glukokortikoidlerin periferik lipolitik etkisine ve iştahtaki artış sonucu olabilir. Hipotiroidi genellikle obezite nedeni olmamakla birlikte obezite tetkikleri sırasında hipotiroidizm saptanabilir. Hipotiroidizmle ilişkili obezite genellikle sıvı fazlasına bağlı olup, hipotiroidizmin tedavisi belirgin kilo kaybı sağlamaz. Metabolik sendrom ve polikistik over sendromu sıklıkla obeziteye eşlik eden hastalıklar olup bu sendromlarda obezitenin nedeni multifaktöryel olup net değildir (8, 22, 23).

1.5.2. Tümörler

Endojen hiperins lizme nedeni olan ve hiperfaji ile karakterize pankreatik adacık hücre tümörlerinde de nadiren obezite görülebilir. Hipotalamik bölgeyi etkileyebilen tümörler, infiltratif hastalıklar, travma, enfeksiyon hastalıkları da nadiren obeziteye nedeni olabilirler (8,23).

1.5.3. İlaçlar

Alınan besin miktarını veya vücut ağırlığını artıran ilaçlar vardır. İnsülin ve oral hipoglisemik ajanlar, diabetiklerde kilo ve yağ dokusu artışına nedeni olurlar. Sülfonilüreler kilo alımına nedeni olurken, metforminin kilo üzerine etkisi nötrdür. Tiazolidinedionlar'da kilo alımına nedeni olurlar. Antipsikotik ilaçlar kilo üzerine değişken etkilere sahiptir. Özellikle 1. jenerasyon antipsikotiklerden olan thioridazine ile tedavi en fazla kilo almayla ilişkili olup, 2. jenerasyon olan klozapine, olanzapine, risperidon kilo almaya nedeni olabilen antipsikotiklerdir. Trisiklik antidepressanlar kilo almaya nedeni olabilmektedir. Glukokortikoidler, özellikle gövdede belirgin yağlanma

yapar. Fenotiazinler gibi atipik antipsikotik ajanlar ve trisiklik ve serotonin gerialım inhibitörleri gibi bazı antidepresanlar, siproheptadin ve valproik asitte bazı hastalarda obezite etiyolojisinde gösterilmiş ajanlardır. Son olarak, propranolol gibi β -adrenerjik antagonistler sempatik sinir sistem aktivitesini azaltarak kilo almaya veya kilo vermenin zorlaşmasına neden olabilirler (8, 23).

1.5.4. İntrauterin faktörler

İntrauterin büyüme geriliği obezite için risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalar düşük doğum ağırlıklı ve gestasyon yaşına göre küçük doğmuş bebeklerin, erişkin çağda obezite prevalansının daha fazla olduğunu göstermiştir. Düşük doğum ağırlığında maternal beslenme yetersizliği ve sigara içme gibi çevresel faktörler de nedenler arasında sayılabilir. Bununla birlikte fazla doğum ağırlıklı bebekler ve gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde de obezite riski artmıştır (24-26).

1.5.5. Psikolojik faktörler

Stres, anksiyete, depresyon gibi durumlar hipotalamik merkezleri etkileyerek yeme alışkanlıklarını değiştirerek obeziteye sebep olabilmektedirler. Fast-food tipi beslenen kişilerde, binge eating ve gece yeme gibi yeme bozuklukları da, fazla kilo alma ile ilişkilidir (27).

1.6. Obezitenin etkilediği sistemler ile beraberinde getirdiği sorunlar

1.6.1. İnsülin direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, insülin konsantrasyonu normal düzeydeyken, biyolojik yanıtın normal olmaması olarak tanımlanır. İnsülin direnci varlığında tüm dokularda glukoz alımı azalır. Normal veya normale yakın kan glukoz konsantrasyonu için daha fazla insülin salınması gerekir (28). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi obezitenin önemli bir özelliği olup hipergliseminin başlamasından önce de bulunur. Obezitenin başlangıcından itibaren gösterilebilen ilk değişimler glukozun dokular tarafından

alımının bozulması ve insülin direncinde artış olmasıdır, bu da hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi de karaciğerde trigliserid sentezini ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımını, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini artırır, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olur ve sodyum geri emiliminde artışa yol açar. Bu değişimlerin hepsi obez hastalardaki hiperlipidemi ve hipertansiyona katkıda bulunur. Obezitenin hangi yolla insülin direncini artırdığı tam olarak bilinmemekle birlikte, bu süreçte çeşitli mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Genel vücut obezitesi insülin direncini açığa çıkaran bir etken olmakla birlikte insülin duyarlılığındaki bireysel farklılıklar genel obezitenin derecesinden bağımsızdır. Genel adipoziteden daha önemli olan vücut yağının hangi vücut bölgesinde birikmiş olduğudur. Yağ dağılımının tipi insülin direncinin başlıca belirleyicisidir. Abdominal yağın bir göstergesi olan bel çevresi, vücut kitle indeksine göre ilerleyici insülin direnci ile daha yakından ilişki gösterir. Hiperinsülinemi obezitenin erken dönemlerinden itibaren mevcuttur (29-31).

İnsülin direncinde lipid karaciğer hücresi içerisinde de birikebilir. Obezitenin derecesi, alkol dışı karaciğer yağlanması ile direkt ilgilidir ancak bu ilişki büyük ölçüde abdominal yağ birimi ile güçlü bir ilişki gösterir. Muhtemelen, adipoz dokudaki inflamatuvar değişiklikler karaciğerdeki yağ birikimini tetiklemektedir veya ortak bir etiyolojik faktör hem karaciğer yağlanmasını ve hem de adipoz doku inflamasyonunu düzenlemektedir (29,30).

1.6.2. Obezite ve Metabolik sendrom

Reaven ve arkadaşları ilk kez 1988 yılında, insülin direnci, hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve diğer metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi farkederek erişkinlerde metabolik sendromu tanımlamışlardır (32).

Metabolik sendrom bileşenleri ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İnsülin direncine ek olarak genetik bir duyarlılığın da bulunması sendromun ciddiyetini belirlemektedir (33). Bu sendromun özellikleri insülin direnci ve buna eşlik eden hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş insülin aracılıklı glukoz alınması ve tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyondur. Apoprotein B, küçük yoğun LDL partikülleri, PAI-1 artışı ve

fibrinolizin bozulması da abdominal obezite ile ilişki gösterir. Metabolik sendrom sıklıkla belirgin olarak obez kimselerde ortaya çıkarsa da normal kilolu kimselerde de görülebilir, ancak bu kişilerde de muhtemelen abdominal yağ miktarında bir artış söz konusudur. İnsülin direncinin tüm bu bozuklukların altında yatan temel mekanizma olduğu varsayılırsa da birden fazla bağımsız fizyolojik süreçlerin metabolik sendrom gelişiminde katkısı olması mümkündür (29).

2001 yılında ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program-NCEP, Adult Treatment Panel III-ATP III) MS tanısı ölçütleri yayımlamış ve 2005 yılında Amerikan Kalp Birliği ve ABD Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (American Heart Association-AHA ve National Heart Lung and Blood Institute-NHLBI) tarafından güncellenmiştir (34). NCEP tanımına göre; bel çevresinin kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'den geniş olması, kan basıncının 130/85 mmHg' dan yüksek olması, açlık TG düzeyinin 150 mg/dl üzeri olması, açlık HDL-K düzeyinin kadınlarda 50 mg/dl, erkeklerde 40 mg/dl'nin altı olması ve açlık kan şekerinin (AKŞ) 100 mg/dl nin üzeri olması kriterlerinin 3 tanesinin olması metabolik sendrom tanısı koydurur. NCEP kriterleri uygulama kolaylığı nedeniyle erişkinlerde en yaygın kullanılan kriter durumundadır.

Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri (35,36)

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Erişkin Tedavi Panel III (ATP III)-2001,

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

1. Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde>102, kadınlarda>88 cm)
2. Hipertrigliseremi (≥ 150 mg/dl)
3. Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
5. Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Tablo 6. Uluslararası Diyabet vakfı (IDF)-2005, Metabolik sendrom tanı kriterleri

Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi :

1. Trigliserit ≥ 150 mg/dl

2. HDL : Erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl

3. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak

4. Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya önceden tanı konulmuş Tip 2 DM

IDF, her ne kadar metabolik sendrom tanı kriterleri arasında yer almasa da bazı metabolik faktörlerin kardiyovasküler hastalıklar ve/veya diabetes mellitus için prediktif değerinin olduğunu, ancak bu faktörlerin daha ileri araştırmalarla netleşmesi gerektiğini bildirmiştir (36).

Bayram ve arkadaşları 2006'da Türkiye'nin yedi bölgesinden 18 ilde 7148 kişide metabolik sendromun sıklığını araştırmış; Türkiye genelinde %34,9, erkeklerde %25,2, kadınlarda %40,1 ($p < 0,001$) olarak tespit etmişler, metabolik sendromluların %84,4'ünde abdominal obezite bulmuşlardır (37).

Gündoğan ve arkadaşları, Akdeniz bölgesinde metabolik sendromun prevalansını %34,6, obezite prevalansını ise %44,1 olarak hesaplamış; özellikle kadınlarda, ileri yaşlarda (60-69 yaş) ve obezlerde metabolik sendromun daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (38).

1.6.3. Obezite ve Tip II Diyabet

Yağ hücrelerinin metabolik ve salgısal işlev değişiklikleri sonucu gelişen komplikasyonlara, genişlemiş yağ hücrelerinden salınan ve yağ dokusundan uzakta etki gösteren ürünler (adipokinler) ortam hazırlar. Bu durumun en bilinen örneği “insülin direnci” dir. Postreseptör düzeyde defekt olması nedeni ile üretilen insülin kullanımında sorun olur. Glikoz hücre içine alınamaz ve enerji olarak kullanılamaz (39). İnsulin direnci, yağ dokusundan artmış serbest yağ asidi salınımı ve salınan bu yağ asitlerinin karaciğer ve çizgili kasta depolanması ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı pankreas beta hücrelerinin işlev kapasitesini aşmaya başlayınca “Tip 2 Diyabet” ortaya çıkar (1).

Tip 2 diyabet (T2DM) , her iki cinste ve tüm etnik gruplarda obeziteye paralellik göstermektedir. Son 20 yıl içerisinde görülen obezite prevalansındaki artışın, diyabet sıklığındaki artışın temel nedeni olduğu düşünülmektedir. Beden kitle indeksi (VKI) 40'ın üzerinde olan 55 yaş altı bir kimsede T2DM gelişme riski normal kilolu bir kişiyle karşılaştırıldığında kadınlarda 12.9 kat ve erkeklerde de 18.1 kat fazladır. Diyabet riski VKI 22 kg/m² yi aştığında artmaya başlamaktadır. Son zamanlarda obezite demografiklerindeki değişimlerin en dikkat çekici, endişe verici yanı çocuklar ve adolesanlarda T2DM sıklığındaki hızlı artıştır. T2DM son bir iki dekata kadar çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir durum iken günümüzde çocukluk çağı diyabetlilerinin çoğunluğu aşırı kilolu olup T2DM özelliklerini göstermektedir (29, 40).

T2DM riski obezitenin derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir. Hemşire Sağlık Çalışması'nda VKI arttıkça T2DM geliştirme riskinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmada, VKI < 22 kg/ m² olanlarda diyabet riski en düşük bulunmuştur. Örneğin, VKI 35 kg/m² 'ye çıktığında rölatif risk 40 kat artmaktadır. Benzer bir eğilim Sağlık Çalışanları İzlem Çalışması'nda da görülmüştür. Erkeklerde en düşük risk VKI < 24 kg/m² olanlarda bulunmuş, VKI 35 kg/m² 'ye çıktığında ise riskin 60.9 kat arttığı görülmüştür (1).

1.6.4. Obezite ve Hipertansiyon

Obez kişilerde sistemik vasküler direnci, vasküler yatağın kesitsel alanının artmış olması nedeniyle düşük bekleriz. Ancak bu uygunsuz bir şekilde normal hatta yüksek olabilir ve bu da hipertansiyon olasılığını artırır. Adipokinlerin sebep olduğu düşük düzeyde inflamasyon, hiperinsülinemi, insülin direnci, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve bozulmuş uyku paterni obezlerde sistemik vasküler direnci artırabilir. Obezitenin ciddiyetinin artması ile hipertansiyon daha sık olur, özellikle beraberinde uyku apnesi varsa başlangıçta diurnal olabilir (41).

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur. Bu ilişki ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi, insülin normal kilolu insanlara intravenöz olarak verildiğinde bir vazodilatördür ve ikincil etki olarak böbrekte sodyum geri Emilimini sağlar. İnsülin direnci varlığında insülinin vazodilatör etkisi kaybolabilir fakat böbrek üzerindeki sodyum geri Emilimi etkisi korunur. Yağ asitlerinin kendileri vazokonstrüksiyona neden olur. Ek olarak hiperinsülinemi sempatik

sinir sistem aktivasyonu ile hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (36, 42, 43). Sharma'nın çalışmasında renal HT prevalansı %12, hormonal nedenli HT %2, %31 vaka esansiyel HT olarak belirlenirken %55 vakada hipertansiyon obezite ile ilişkilendirilmiştir (44). Hipertansiyon ile obezitenin birlikteliği, hipertansiyondan korunma ve HT tedavi protokollerinde fazla kiloların verilmesini önermesini yol açmıştır. Kilo vermenin, başta insülin rezistansı gibi kan basıncını yükselten pek çok faktörü düzelttiği ve HT gelişme riskini azalttığı bilinmektedir. Ek olarak HT hastalarında sağlanacak kilo kaybı, hastalığın gerilemesine, ilaç dozlarında azalmaya yol açabilir. Kaybedilen her 1 kg için kan basıncında 0,3-1 mmHg'lık düşme görülmektedir (2, 45).

Tablo 7. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin kan basıncı artışına yol açma mekanizmaları (2)

1. Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi
2. Artmış renal sodyum geri emilimi
3. Na/K adenosin trifosfataz aktivitesi azalması
4. Ca adenosin trifosfataz aktivitesi azalması
5. Na/H pompa aktivitesinin artması
6. Artmış renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesi
7. Büyüme faktörlerinin uyarılması
<i>Na/K: Sodyum /potasyum</i>
<i>Na/H: Sodyum/hidrojen</i>

Tablo 8. Obezitede kan basıncı artışına yol açan diğer faktörler (2)

1. Hipervolemi
2. RAA sistemi
3. Tuz alımı
4. Atrial natriüretik peptid
5. Hücre membranlarının serbest yağ asidi içeriği
6. Anjiyotensinojen
7. Portal serbest yağ asitleri
8. Leptin
<i>RAA: Renin anjiyotensin aldosteron</i>

Adipoz dokunun istirahat kan akımı 2-3 mL/100 g/dk olup özellikle yemek sonrası 10 kata dek yükselebilir. Ancak yağ yüzdesinin %20'den %36'ya çıkmasıyla ünite başına perfüzyon oranı 2,36 mL/dk'dan 1,53 mL/dk'ya düşer. Adipoz dokunun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere kardiyak debi artar. Kardiyak debi artmasına rağmen ünite başına perfüzyon düşük kalır. Obez hastalar zayıflara göre daha yüksek kardiyak debi ve daha düşük total periferik dirence sahiptir. Kardiyak debideki artış daha çok atım hacmindeki artışa bağlıdır, çünkü kalp hızı artışı olsa bile minimaldir (41). Obeziteyle birlikte olan hipervolemi kardiyak outputta artışa neden olur ve sistemik vasküler direncin azalmaması hipertansiyon ile sonuçlanabilir. Yine obez hipertansif hastalarda RAA sistemi stimüle olur ve plazma anjiyotensinojen seviyelerinde yükseklik izlenir. Hiperinsülinemi varlığında hepatik anjiyotensinojen yapımı artar. Leptin ile anjiyotensinojen seviyeleri koreledir, yağ dokusu yoğun bir anjiyotensinojen kaynağıdır (2). Leptin sempatik aktivite artışı, trombozun tetiklenmesi, kan basıncı ve kalp hızı artışı gibi farklı etkileri olabilen bir hormondur. Leptin ayrıca bir sitokin olarak inflamatuvar süreçte de yer alır. İstirahat sempatik sinir akımının VKI ve vücut yağ oranı ile ilişkili bulunması obezitenin artmış sempatik aktivite ile birlikteliğini göstermektedir (46,47). Akut ve kronik leptin infüzyonunun kan basıncını yükselttiği plazma leptin seviyesinin yaş, cinsiyet, VKI ile bağlantısız olarak esansiyel HT da yüksek olduğu saptanmıştır. ACTH ve kortizol artışı, anjiyotensin 1 ve 2 artışı, leptinin bilinen HT mekanizmalarındandır (2,48).

1.6.5. Obezite ve Kardiyovasküler hastalık

Obezite pek çok mekanizma ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bu mekanizmalar obeziteye bağlı sıklıkla ortaya çıkan insülin direnci, Tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyak hipertrofi, protrombotik eğilim, kardiyak ileti anomalileri olarak sıralanabilir (49).

Artmış sempatik tonus ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin etkisi ile kan basıncı ve kardiyak kontraktilitedeki artış sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olur (50). Ventriküler boşluk genişlemesi artmış duvar stresine bağlı olabilir, bu da miyokard kitle artışına ve sonuçta da karakteristik olarak eksentrik tip sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yatkınlık oluşturabilir (51). Normotansif obezlerde sol

atrial genişleme de olabilir, ancak sol ventrikül kitle varlığında artış daha tipiktir. Sol atriyal genişleme sadece sol ventrikül diyastolik disfonksiyondaki (LVDD) bozukluk ile oluşmayıp, artmış kan hacmine fizyolojik adaptasyonun da sonucu olabilir (52). Sonuç olarak sol atriyal genişleme obezlerde atriyal fibrilasyon (AF) riskinde artışa sebep olur (53). Ancak uzun süreli obezlerde LVH ve hipertansiyon, sol atrial genişlemeye katkıda bulunur. Eksentrik sol ventrikül hipertrofisi genellikle sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidir. Daha uzun süreli obezite sol ventriküler kitleyle birlikte, daha önemli oranda LVDD ve aynı zamanda bozulmuş sol ventriküler sistolik fonksiyon ile birlikte (54). Artmış venöz dönüşle birlikte santral kan hacmindeki küçük artışlar sol ventrikül end-diyastolik basınçta belirgin artış ile birlikte (54). Artmış venöz dönüşle birlikte santral kan hacminde azalma ve bununla birlikte ödem ve dispne düzelme gözlenir (51).

Obezite ile ilgili son yıllarda iki bulgu ortaya konmuştur. Birincisi visseral tip obezitenin kardiyovasküler riski özellikle belirgin arttırdığının gösterilmesi; diğeri ise kardiyovasküler risk oluşturan birçok metabolik, inflamatuvar ve vasküler etkili moleküllü salgılayan adipoz dokunun büyük bir endokrin organ olduğu gerçeğidir (49). Adipoz doku tarafından sentezlenip salgılanabilen kardiyovasküler dengede önemli olabilecek peptid veya nonpeptid bileşiklerden bazıları tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), plasminojen- aktivator inhibitör-1 (PAI-1), resistin, lipoprotein lipaz, açılasyon stimulator protein, retinal bağlayıcı protein, leptin, anjiyotensinojen, adiponektin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-binding protein 3 (IGFBP3)' tür (55-57).

Tablo 9. Adipoz doku tarafından salgılanan maddeler (49)

Otokrin/ parakrin maddeler	Endokrin maddeler
PAI-1	Leptin
TGF-beta	TNF-alfa
TF	IL-6
Adipsin	Seks steroidleri
TNF-alfa/ IL-6/Leptin	Glukokortikoidler
Renin/ Anjiyotensin	Anjiyotensin
Steroid hormonlar	Adinopektin
	PAI-1

**IL-6: İnterlökin 6, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, TF: Tissue factor(doku faktörü), TGF-beta: Transforming growth factor -beta, TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa*

Klinik önemi açısından PAI-1, anjiyotensin II, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve TNF- α VKI ile ilişkilidir. Dolaşımdaki IL-6'nın %30'u adipoz dokudan köken alır. IL-6 karaciğerde akut koroner sendromu tetikleyen ve kronik inflamatuvar sürecin belirleyicisi olabilecek CRP üretimini ayarladığı için önemlidir (41,58). Leptin sempatik aktivite artışı, trombozun tetiklenmesi, kan basıncı ve kalp hızı artışı gibi farklı etkileri olabilen bir hormondur. Leptin ayrıca bir sitokin olarak inflamatuvar süreçte de yer alır (46). Adiponektin anti-inflamatuvar, anti-aterojenik, antidiyabetik ve kardiyoprotektif etkileri ve endotel fonksiyonunu düzenleyici etkilerinden dolayı 'iyi' adipokin olarak anılmaktadır. Koroner arter hastalığı riskinde azalma ve myokard infarktüsü sonrası koruma sağlamaktadır.

Aterogeneizde anahtar süreçlerden kabul edilen, endotel disfonksiyonu adezyon moleküllerinin kemotaksisine ve monositlerin makrofajlara dönüşümüne neden olur. Ayrıca trombosit agregasyonunu destekleyip ve nitrik oksit biyoyararlanımını düşürerek PAI-1 ve plasminojen oranını değiştirir ve trombozu artırır (41,59).

1.6.6. Obezite ve Dislipidemi

Karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin artmasıyla birlikte VLDL-K (çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol) üretimi artar. Fizyolojik şartlarda insülin VLDL-K'nin sistemik dolaşıma salınımını engeller. İnsülin direnci olduğunda, karaciğerde serbest yağ asitleri artarak hepatik trigliserit sentezini artırır. Böylece hipertrigliseridemi insülin direnci'nin iyi bir yansıması durumuna gelir ve metabolik sendrom tanısında önemli kriterlerden birini oluşturur (43). Düzeyi yükselmiş olan VLDL, HDL, LDL kolesterol ile kolesterol ester alışverişi yaparak HDL düzeyini düşürür ve küçük yoğun LDL oluşumunu arttırır. LDL-kolesterol seviyesinde artış daha az görülürken küçük yoğun LDL yönündeki niteliksel değişim diğer lipid anormallikleriyle birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini arttırır (49).

1.6.7. Obezitenin sebep olduğu diğer sorunlar

Obez genç kızlarda androjenlerde artış ve polikistik over sendromu (PKOS) daha sık görülür. PKOS hirsutizm, menstürasyon düzensizlikleri, akantozis nigrikans, akne ve sebore gibi çeşitli klinik bozukluklar içerir (29,60). İnfertil kadınlarda obezite çoğunlukla anovulasyonla birliktelik gösterir ve polikistik over sendromunun (PCOS) fizyopatolojisinde önemli rol oynar (61). PCOS hastalarında VKI'nin yanı sıra, yağ dokusunun vücuttaki dağılımı da önemlidir. Bu hastalarda metabolik sendrom ile de birliktelik gösteren abdominal tip obezite daha yaygındır (62). Vücut kitle indeksi artışı ve visseral yağ dokusu GnRH pulsatesinde artışa neden olur. Bu artış LH sekresyonunda yükselmeye sonuçlanır. LH, hem adrenal hem de ovaryan androjen düzeylerinde artışa yol açar, folikülogenez inhibe olur, foliküller atrofiye gider. Obezite ile birlikte artan insülin düzeyleri SHBG düzeylerinde düşmeye, ovaryan androjen düzeylerinde artışa neden olur (63). Döngüyü kırmamanın yolu hastanın kilo vermesidir (64).

Obezitenin, astım, obstrüktif uyku apne sendromu ve obezite- hipovekilasyon sendromu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Obez hastalarda göğüs kafesinde ve diyaframda yağ birikimi mevcuttur ve bu birikim ventilasyonu bozabilmektedir. Obezlerde ventilasyon-perfüzyon bozukluğu gösterilmiştir. Özellikle morbid obezite, artmış yükten dolayı restriktif tipte akciğer hastalığına (total akciğer kapasitesi

beklenenden < %85) neden olabilmektedir. Bu hastalarda akciğer kompliyansının azaldığı ve hava yollarında rezistans artışı da görülebilmektedir. Obez hastalarda dispne görülebilmektedir ve bunun kompliyansın ve solunum kaslarının gücünün azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (65).

Obezite ile birliktelikleri iyi bilinen diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hayatı tehdit eden metabolik ve sistemik komorbiditeler yanında çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir. American College of Rheumatology (ACR) ve The European League of Against Rheumatism (EULAR) kılavuzlarının osteoartrit önerileri arasında her yaş grubu için en önemli öneri ideal vücut ağırlığının sağlanmasıdır. Nitekim bariyatrik cerrahi öncesi ve sonrası obez hastalardaki kas iskelet sistemi şikayetlerinin araştırıldığı bir çalışmada cerrahi öncesi hastaların %100'ünde kas iskelet sistemi sorunları varken, kilo kaybı sonrası bu oranın %23'e düştüğü ve cerrahi öncesi hastalarda yük taşımayan alanlarda dahi kas iskelet sistemi şikayetleri varken, kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı ile bu şikayetlerde anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (66). Düztabanlık, femur başı epifiz kayması, Blount hastalığı (Tibia vara) ve erişkinlerde osteoartrit obez bireylerde daha sık görülür (67).

Obezite, kilo alma ve kanser arasındaki ilişki, 2002'de Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından tartışılmıştır. Avrupa'daki obezite prevalansı ve metaanalizlerdeki rölatif riskler değerlendirilmiştir. Obezitenin, kolon kanser vakalarının %11'inin, postmenepozal meme kanserlerinin %9'unun, endometriyal kanserlerin %39'unun, böbrek kanserlerinin %25'inin ve özefagial kanserlerin %37'sinin nedeni olduğu açıklanmıştır (68). Obezite, biliyer kolesterol sekresyonunu arttırdığından dolayı safra kesesi taşı oluşma riskini artırır (69). Obezlerde basıya bağlı fronkül, cilt kıvrım yerlerinin nemli kalması sonucu intertrigo görülebilir. İnsülin direnci ense, koltuk altı, fleksör bölgeler, el-ayak bileği gibi bölgelerde akantozis nigrikansa neden olabilir (70).

1.7. Böbrek ve proteinüri

Böbrekler, vücut için önemli, değişik işlevleri olan hayati organlardır. Böbreklerin 3 önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan birincisi itrah fonksiyonu (idrar

oluşumu), ikincisi düzenleyici fonksiyon (sıvı elektrolit dengesi) ve üçüncüsü metabolik fonksiyondur (hormonların yapım ve yıkımı). Diğer önemli fonksiyonu ise glukoneogenezdır. (71,72). Böbrek hasarının en önemli ve en yaygın belirtici ise proteinürüdür (73).

1.7.1. Proteinüri

Normalde sağlıklı bireylerde standart laboratuvar yöntemleri ile yapılan incelemede idrarda protein bulunmaz. Ancak daha duyarlı yöntemlerle günde 150 mg'ı geçmeyen bir proteinüri olabilir. Çocuk ve adolesanlarda üst sınır 200-250 mg/güne kadar çıkabilir (71). Proteinüri, sistemik veya renal bir hastalığın göstergesi olabilir. Normal glomerüler bariyer sayesinde, günde 150 mg'dan daha az protein idrarla atılır. Bu miktarın yarısı, Henle kulpunun çıkan kısmındaki hücrelerden köken alan bir glikoprotein olan Tamm-Horsfall proteinidir. Günlük üretimi 50-75 miligramdır. Geri kalan kısmı ise, plazma proteinleridir (albümin, immünglobülinler, transferrin ve değişik hormonlar). Plazma proteinlerinin %60'ını ise albümin oluşturur. İdrara geçen protein miktarı, glomerül içi basınç ile ilişkilidir. Efferent arteriol tonusundaki artış sebebiyle intraglomerüler basınç artışı, idrara süzülen protein miktarını artırır. Anjiotensin 2'nin lokal konsantrasyonundaki değişiklikler de, glomerülden filtre olan protein miktarını etkiler. Sonuçta, glomerüllerden filtre edilen proteinin idrara atılabilmesi için, proksimal tübülüs hücreleri tarafından reabsorbsiyondan ve katabolize edilmesinden kurtarılması gereklidir. Proksimal tübül hücreleri, genellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrar boşluğundan atılmalarını sağlar. Proteinüri, kronik böbrek hastalığında ve böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici düşüş için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Pek çok böbrek hastalığında (glomerüler veya interstisyel), proteinürinin derecesi ne kadar fazla ise, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme de o kadar hızlı olmaktadır (73-75).

1.7.2. Proteinüri tipleri

Proteinüri, oluşma mekanizmasına göre temel olarak üç başlık altında toplanır: Glomerüler, tübüler ve taşma (overflow) proteinüri. Bu üç tipten sadece ilki, yani glomeruler proteinüri (albuminüri) idrar çubukları kullanılarak tanınabilir. Diğer iki

grupta idrarla kaybedilen proteinler bu tanı yöntemi ile tanınmamaktadır. Klinikte karşılaşılan inatçı proteinürinin en sık sebebi de glomerüler proteinüridir.

a. Glomeruler proteinüri: Bu durum makromoleküllerin (albümin) glomerüler duvardan normalden fazla filtre edilmesi ile ortaya çıkar. İyi huylu sebepleri olsa da (ortostatik proteinüri, egzersize bağlı proteinüri) daha ciddi sebeplere de (diabetes mellitus ve diğer glomeruler hastalıklar) bağlı olabilir. Genellikle 1 gram/günden daha fazla miktardadır. Hastada glomerüler bir hastalık düşündüren idrar bulguları; hematüri, eritrosit silendirleri, lipidüri ve zaman zaman nefrotik sınırlara varan proteinüridir. Glomerüler hasar yapan çok sayıda hastalık vardır. Bunlar böbrek kaynaklı primer veya sekonder olabilirler.

b. Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (Beta-2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immunglobulin ve hafif zincir proteinleri) atılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu proteinler sağlıklı bireylerde glomerüllerden filtre edildikten sonra hemen hemen tamamen geri emilmektedirler, ancak varolan bir tübülointerstisiyel hasar bu geri Emilimi bozabilmektedir. Genellikle 1 gram/günden daha az miktardadır. Tübülointerstisiyel proteinüri zaman içerisinde, altta yatan hastalığın yarattığı nefron kaybına bağlı olarak glomerüler proteinüriye dönebilir.

c. Taşma proteinürisi: Bu durum, nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak dereceden daha çok miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine ve süzülmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu proteinlerin çoğu immünglobulin hafif zincir proteinleridir (multipl myelom, benign monoklonal gammapati vb). Hemoglobin, myoglobin ve lizozim taşma proteinürisine neden olabilen diğer nedenlerdir.

Proteinüri miktarının kesin olarak değerlendirilmesi altın standart kabul edilen 24 saatlik idrarda protein ölçümünü gerektirmektedir. Ancak bu yöntem de hastanın idrarı doğru olarak toplaması çok önemlidir, aksi halde yanlış sonuçlar elde edilir (72,76).

1.7.3. Proteinüri ölçüm yöntemleri

1.7.3.1. Dipstick test

Dipstick yöntemi ile protein ölçümü protein için sensitif olan ve renk değişikliği esasına dayanan ölçüm yöntemidir. Bu yöntem daha çok albümin için duyarlı olup

Bence jones proteini gibi diğer proteinler için daha az duyarlıdır. Dipstick test değerlendirmesinde 1+ protein varlığı yaklaşık 30 mg/dl albuminüri ile körele olup 3+ protein ise 500 mg/dl den daha fazla proteinüri ile koreledir. Anormal albümin atılımının dipstick ile ölçülebilenin altında olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. 30 mg/dl nin altında olan normal albümin atılımı en iyi radyoimmünoassay ya da emzim immünoassay ile tespit edilir (77).

Unutulmaması gereken bir diğer nokta değerlendirmenin idrarın yoğunluğu ile olan ilişkisidir. Örneğin 1030 dansiteli bir idrarda ++ proteinüri anlamlı bir proteinüri olmayabilir. Ancak 1005 dansiteli bir idrar da + proteinüri ciddi bir proteinüri olabilir. Buna karşın aşırı dilüe idrar yanlış negatif sonuç verebilir. Dipsitik yöntemi ile protein araştırması bazı durumlardan etkilenmektedir; idrarın aşırı konsantre olması, idrarın alkali olması (alkali tedavi ve bakteriyel kontaminasyon) ve antiseptikler (klorheksidin), kuaterner amonyum bileşikler, amidoaminler, ranitidin gibi H₂ reseptör blokerleri kullanımı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu metod idrarın türbiditesinden ve radyografik ajanlardan etkilenmez (78).



Resim 1. Dipstick yöntemi

1.7.3.2. Türbidimetrik yöntemler- kalitatif

Sülfosalisilik asit (SSA) ve triklorasetik asit (TCA) ile yapılan presipitasyon yöntemleri ise idrarda albümin dışında proteinlerinde saptanmasını sağlar. Bu nedenle açıklanamayan böbrek yetmezliği olan idrar sedimenti benign olan ve dipsitck yöntemi

ile proteinüri saptanamayan durumlarda bu yöntemlerle protein aranmalıdır. Pozitif sonuç idrarda albümin dışındaki bir proteinin, genellikle immünglobulin hafif zincirinin varlığını işaret eder. Ancak kontrast madde ve penisilin yanlış pozitif sonuç verebilir.

Araştırmanın amacına uygun olarak örnekteki hücre nükleus ve debrislerin uzaklaştırılması için örnek santrifüj edilir. Süpernatanttan ve SSA dan 3 er ml alınarak karıştırılır. 10 dk bekletilerek tekrar karıştırılır. Oda ışığında bulanıklık ve çökelti oluşumu gözlenerek derecelendirme yapılır. (78)

Negatif Bulanıklık yok (= 5 mg/dl)

Eser Farkedilir bulanıklık, granülasyon yok (=20 mg/dl)

1+ Aşık bulanıklık, granülasyon yok (=50 mg/ dl), flokkulasyon

2+ Bulanıklık ve granülasyon, topaklanma yok (=200 mg/dl)

3+ Bulanıklık granülasyon ve topaklanma (=500 mg/dl)

4+ Çökelti oluşturmuş protein kümeleri (≥ 1 gr/dl)

1.7.3.3. Kantitatif yöntemler

Kantitatif yöntemler semikantitatif yöntemlerle akut veya kronik börek hastalığı olan ya da insidental olarak tespit edilen proteinüri miktarının derecesini belirlemek için kullanılır. Kantitatif proteinüri ölçümü klinikte birçok nedenle önemlidir. Birçok hastada 1-2 gr/gün den daha az proteinüri ile giden izole benign proteinüriyi belirlemek için kullanılır. Ayrıca primer ve sekonder glomerüler hastalığı olanlarda proteinürinin derecesini belirlemek son derece önemlidir çünkü yüksek protein miktarı hızlı ilerleyen glomerüler hastalıkla ilgili olabilir, bununla birlikte glomeruler hastalıklarda kullanılan immünsüpresif tedavilerin izlemi ve renin anjiyensin aldosteron inhibitörlerinin proteinüriyi yavaşlatmaktaki etkisini izlemekte önemlidir (79). Günlük protein atılımı altın standart olarak kabul edilen geleneksel 24 saatlik idrarın toplanması ile ölçülmektedir. Ancak bu yöntem hastalar için hantal olup idrar toplama ve transport zorluğunu içermektedir. Bu nedenle proteinürinin derecesinin ölçülmesi için çok daha kullanışlı bir alternatif olan rastgele alınmış idrar örneğinde total proteinin kreatinine (mg / mg cinsinden) oranı kullanılmaktadır. Rastgele alınmış bir örnekte protein konsantrasyonunun kreatinin miktarına göre normalleştirilmesiyle idrar protein

konsantrasyonlarındaki değişkenliklerden sakınılmış olunur (80). Ancak bu yöntemin de bazı eksiklikleri vardır. UAKR kreatinin konsantrasyonundan ve günlük total kreatinin üretiminden etkilenir (79). Eğer kreatinin atılımı beklenenden farklı ise proteinüri yanlış hesaplanır. Örneğin kas kütlesi fazla olan kişide kreatinin atılımı fazla olacağından proteinüri olduğundan düşük hesaplanabileceksen kaşektik bir kişide ise gerçekte olduğundan daha yüksek hesaplanır. Ayrıca protein atılımı gün içindeki değişikliklerden de etkilenir (zellikle egzersiz ve postür kaynaklı) (78,79). Hastanın proteinüri miktarı hesaplanırken bu durumların göz önünde bulundurularak hesaplanması daha uygun olacaktır.

1.8. Obezite ve böbrek

Obezitenin getirdiği sorunlar arasında böbrek üzerine olan olumsuz etkiler son dönemde daha çok dikkat çekmeye başlamıştır (81). Obezite sıklığının artmasıyla birlikte obezite ilişkili glomerlopatiyeye sekonder fokal segmental glomeruloskleroz vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Obezite ilişkili glomerülopati, artan yağ dokuya glomerüllerin adapte olamaması sonucu proteinüri ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluklar ile karakterizedir (82). Obezite ve obezite ilişkili metabolik sendromun direkt olarak böbrek hasarını başlatabildiği gösterilmiştir. Günümüzde yapılan birçok çalışma obezite ilişkili KBH'nın bağımsız olarak hipertansiyona da neden olduğunu göstermiştir (83). Bonnet ve arkadaşları aşırı vücut ağırlığını, IgA nefritinin patolojik olarak progresyonunda ve klinik olarak böbrek yetmezliği gelişmesinde yeni bir risk faktörü olarak bulmuşlardır (84). Obezite aynı zamanda tek taraflı böbrek agenezili veya tek taraflı nefrektomili hastalarda KBH gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (85).

Antropometrik ölçümlerin böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisini inceleyen bir çalışmada VKI, bel çevresi ve bel/kalça oranı artmış bulunan hastalarda serum kreatinin ve üriner albumin atılım hızının normal antropometrik ölçümü olan hastalardan önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ve antropometrik ölçümlerin artmasının böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği grlmştir. Antropometrik lmleri artan kişilerin böbrek fonksiyonlarına ek olarak kardiyovasküler risk faktörleri açısından da yakından izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (82).

Tablo 10. Obezite ilişkili FSGS ile primer FSGS arasındaki farklar (86)

Obezite ilişkili FSGS	Primer FSGS
Yavaşça artan proteinüri	Ani başlangıçlı proteinüri
Hastaların çoğunda subnefrotik proteinüri	Hastaların çoğunda nefrotik aralıkta proteinüri
Hastalarda masif proteinüri olsa bile nefrotik sendrom yokluğu (ödem, hipoalbuminemi)	Sıklıkla nefrotik sendrom gözlenir
Glomerülomegali	Normal glomerüler hacim
Elektron mikroskopide ayaksız uzantıların düzensiz silinmesi	Ayaksız uzantılarda diffüz silinme

FSGS:Fokal segmental glomeruloskleroz

1.8.1. Obezitede renal hemodinami

Obezite ilişkili glomerulopati artışı son 20 yılda belirginleşmiş ve böbrek hastalığının başlaması ve ilerlemesinde obezitenin rolü erişkinlerde iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Son 30 yılda obezite prevalansının artmasıyla birlikte KBH ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansında belirgin bir artış gözlenmiştir (87). Obezite, SDBY'nin en sık görülen iki nedeni olan diyabet ve hipertansiyonla olan yakın ilişkisi nedeniyle de KBH için en önemli risk faktörü olarak değerlendirilebilir (88).

Yağ dokusu artışına fizyolojik bir uyum mekanizması olarak kardiyak debi artarken, yağ dokusu yanı sıra kalp, böbrekler, gastrointestinal sistem ve kas dokusuna da kan akımı artar. Obezlerde, normal veya yüksek tansiyon olmasına göre değişmeksizin etkili renal plazma akımı, glomerul filtrasyon hızı (GFR) ve filtrasyon fraksiyonu artmakta ve yüksek kan basıncı albüminüri üzerinde etkili olmaktadır (89,90).

Obezlerde artan plazma hacmi ve kardiyak debinin glomerül sayısında göreceli bir azalma etkisi oluşturduğu, bu durumun sistemik hipertansiyonunda katkısı ile glomerüler hiperfiltrasyona yol açtığı düşünülmektedir. Nondiyabetik obezlerdeki hiperfiltrasyonun, afferent arteriolun dilatasyonuna sekonder kapillerler arası hidrostatik basınç gradiyentindeki artışa bağlı olduğu, diyabetik böbrekte gözlenen ultrafiltrasyon katsayısındaki artış ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Hemodinami üzerinde, beden kitle indeksinin artışının bu etkisi sadece obezlerde aşıkardır değildir. GFR ve filtrasyon fraksiyonunun renal plazma akımına oranla $VKI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda da arttığı öne sürülmüştür. Bunun da afferent / efferent arteriol dengesizliği ve artmış

glomerüler basınç ile açıklanabileceği ileri sürülmektedir. Sonuç olarak, obez bireylerdeki fizyolojik adaptasyon bozukluğu renal plazma akımındaki artışa bağlı perfüzyon artışı ile birlikte GFR ve filtrasyon fraksiyonunun artışının yol açtığı hiperfiltrasyona neden olmaktadır. Obezitenin hipertansiyona sekonder albüminüriyi arttırması da obez kişilerdeki renal hasara katkıda bulunan diğer bir nedendir (90-92).

1.8.2. İnsülin direnci böbrek hastalıkları ilişkisi

İnsülinin kan şeker seviyelerini düzenlemek için kas, yağ ve karaciğer üzerine olan etkileri dışında vücutta birçok başka organa da etkisi vardır. Son iki dekatta insülinin, böbreğin değişik bölgelerine olan önemli direk etkileri anlaşılmıştır (93). Podosit, glomerüler filtrasyon bariyer düzenlenmesinde anahtar rol oynar ve albüminin idrara geçişini önler. Podositlerin insülin cevabı olan hücreler olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (94). İnsülinin podosit üzerindeki sinyal etkisi önemli bir homeostatik mekanizmadır ve podositin yemek sonrası GFH'yi artırabilmesini sağlar. Hızlı glukoz alımı potasyum ve kalsiyumun hızla emilmesini aktin flamanlarının hızla remodelingini sağlar (95). Mezengial hücrelerde de insülin ve IGF-1 için reseptörler bulunmaktadır. Mezengial hücreler glomerüler fonksiyonlardan sorumludur ve glomerüler yapıya katkıda bulunan kontraktıl elemanları bulunur. İnsülin, mezengial hücreleri, fenotipinde ve aktivitelerinde değişiklik yaparak etkiler (96,97). İnsülin reseptörleri proksimal tübülden toplayıcı kanala kadar renal tübül boyunca da yer alırlar. Proksimal tübül hücrelerindeki insülin reseptörleri böbrekteki glukoneogeneze önemli bir rol oynarlar. Stres anında sadece karaciğerin glukoz ürettiği düşünülürken böbreğin de glukoneogeneze katkısı net olarak bilinmekte ve %40 civarında olduğu sanılmaktadır. Beklenildiği üzere insülinin artmış oranları böbrekten glukoz salınımını azalmasına neden olur. İnsülin direnci olduğunda böbrekten glukoz salınımı artar (98,99).

1.8.3. Obezite-mikroalbuminüri-proteinüri-glomerülopati ilişkisi

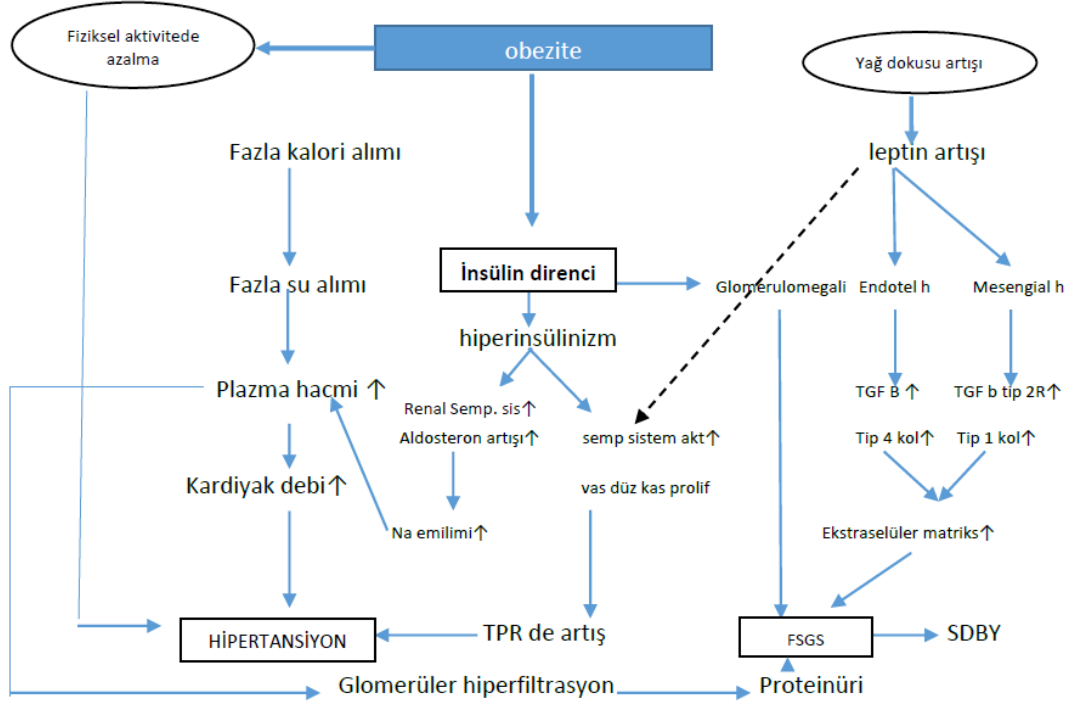
Obezite; glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Obezite ilişkili glomerüler bozukluk orta derecede protein atılımı, minimal ödem, serum kolesterolünde düşüklük ve yüksek serum albümin ile karakterizedir (100).

İlk kez 1923 yılında 1000 obez hastanın 410'unda kantitatif olarak proteinüri ölçülmesiyle obezite ile proteinüri arasındaki ilişki gösterilmiştir (101). Cohen obez hastalarda belirgin glomerüler büyüme, değişken mezengial bölgelerin genişlemesi ve ılımlı hiperselülariteyi tanımlamış ve bu bulguların 3 yaşından küçüklerde bile olabileceğini göstermiştir ve obezite ilişkili glomerülopati terimi ilk olarak Cohen tarafından kullanılmıştır (102). Diyabeti ve hipertansiyonu olmayan kişilerde mikroalbuminüri sıklığı, VKI ile korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon erkeklerde daha belirgindir. Hipertansiyonu olan bireylerde ise obezite mikroalbuminürinin şiddetini arttırmaktadır. Obezitedeki proteinüri patogeneğinde glomerüler hiperfiltrasyon ve renal venöz hipertansiyon rol oynamaktadır (90). Obezite ilişkili glomerülopatisi olan ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan 17 yaşında bir hastada bariyatrik cerrahiden 1 yıl sonra böbrek fonksiyonları normale dönmüş ve proteinüri kaybolmuştur (103).

Metabolik sendromun komponentlerinin sayısı ile korele olarak kronik böbrek yetmezliği ve mikroalbuminüri riski artış göstermektedir (104). MS veya insülin direnci, KBH gelişimi için birçok risk faktörü oluşturur. MS'un birincil sebebi obezite gibi görünmektedir. MS'un önemli komponentlerinden birisi insülin direnci'dir. İnsülin direnci obezlerde proinflatuar bir durum oluşturur. MS'u olan hastalarda TNF-alfa, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin plazma konsantrasyonları artmıştır. İnflamasyon obezite için anahtar risk faktörüdür ve inflamasyonun MS ile güçlü bir ilişkisi vardır (105). Ramkumar, KBH hastalarında yüksek VKI ve CRP yüksekliği ile ($>3\text{mg/dL}$) karakterize inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (106). Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en sık iki nedeni olan diyabet ve hipertansiyon obezite ile ilişkili olduğundan, obezlerde SDBH riskinin büyük oranda artması beklenir. Bir tarama programında, SDBH sıklığı en düşük VKI'inden en yüksek olana doğru artış göstermektedir. Son 20-30 yıl içinde obezite ile birlikte SDBH sıklığında artış göstermektedir (90,107). Histolojik özellikleri daha belirgin glomerülomegali, hilar yerleşimli FSGS, mezengial hipertrofi ve hücre artışı, hyalinoz odakları, glomerüler bazal membranın kalınlaşması, visseral epitel ayağının hafif-orta füzyonu, podositlerin ayaklı çıkıntılarının depleksiyonudur. Altında yatan mekanizmalar ise oksidatif stres ve temel olarak angiotensin II ve transforming growth factor- β ' dan kaynaklanan diyafram bütünlüğünün bozulması ve hücre adezyonudur (108,109)

Glomeruler hiperfiltrasyon, hiperlipidemi, renal venöz hipertansiyon, glomerüler hipertrofi ve kronik inflamasyon obez bireylerde görülen böbrek hasarına yol açan nedenler arasında sayılmaktadır. Renal ve glomeruler kan akımındaki artış ile ilişkili olarak hiperfiltrasyonun sonucu olarak ortaya çıkan kapiller duvar geriliminin, glomerüler hücre proliferasyonu, matriks artışı ve skleroza neden olduğu düşünülmüştür. “Hiperlipidemi etkisinin ise kolesterol artışının glomerüllerde makrofaj birikimi ve bu hücrelerden salınan birtakım sitokinlerin glomerüllerde skleroza neden olduğu düşünülmektedir. Erişkin obezlerde yapılan postmortem bir çalışmada FSGS’li bireyler incelenmiş, bunlarda lipid düzeylerinin yüksek olduğu ve tübüler hücrelerde lipid birikimi gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise lipid düzeylerinin değiştirilmesi ile böbrek hastalıklarının seyrindeki değişiklikler gözlemlenmiştir ancak bu şekilde insan çalışmaları yoktur. Obezlerdeki artan plazma hacmi ve buna bağlı sağ atriyal basınç artışı renal venöz hipertansiyona sebep olmaktadır bu ise glomerülopatinin bir diğer mekanizmasıdır. Ek olarak, glomerüler hipertrofide; anjiyotensin 2 ile birlikte leptininde rolü olduğu öne sürülmektedir. Obezitede düşük dereceli bir kronik inflamasyon mevcut olup, bunun sonucu olarak da insülin direncine, endotel hasarına, tromboza ve renal, kardiyovasküler hasara etkisi bulunabilir. Bu etkilerin ise adipositlerden salınan TNF-alfa ve IL-6 gibi bir takım sitokinlerin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (90, 100, 110, 111).

Şekil 1. Obezite, hipertansiyon ve FSGS gelişiminin patofizyolojik mekanizmaları (90).



Bu bulgular inflamatuvar risk faktörleri ve lipid ürünlerinin obez hastalarda böbrek hasarının ilerlemesinde anahtar rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Obezite ve fazla kiloluluk, hiperinsülinemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması, hiperlipidemi, renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesi, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinler gibi birçok diğer risk faktörleri ile ilişkilidir (112,113).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 07.08.2015-11.10.2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji, Endokrinoloji ve Genel cerrahi Obezite polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük BMI ≥ 35 olan obez bireyler dahil edilmiştir.

Öncelikle hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde başvuru şikayetleri, eşlik eden sistemik hastalıklar (diyabet, kardiyovasküler hastalık, obstrüktif uyku apne sendromu, hipertansiyon gibi), kullanılan ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi. Hastalardan yazılı onam formu alındı. Yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanında, BMI, boy, kilo ölçülerek kaydedildi. Hastalardan alınan kan örneğinde glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, trigliserit, kolesterol, laktat dehidrogenaz (LDH) , yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri bakıldı. Ek olarak tam idrar tetkiki, spot idrarda mikroprotein ve kreatinin, 24 saatlik idrarda proteinüri ölçüldü. Görüntüleme yöntemi olarak ise üriner sistem ultrasonografi (USG) ile hastalar değerlendirildi.

2.1. Beden kitle indeksinin (BMI) ölçülmesi

Hastaların VKI' leri TANITA (TANITA TYPE TFB-300 M Tokyo, JAPAN) cihazı ile hesaplandı. [VKI = Ağırlık (kg) / Boy (m²)]



Resim 2. TANITA cihazı

2.2. Spot idrarda ve 24 saatlik idrarda proteinüri hesaplanması

Hastaların proteinüri miktarları spot olarak alınan idrar örneklerinde ve 24 saatlik idrarda Abbott marka ARCHITECT C16000 cihazı kullanılarak türbidimetrik yöntemle hesaplanmıştır. (Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA)

2.3. 24 saatlik idrar toplama işlemi

Hastalar sabah ilk idrarı dahil etmemek koşuluyla idrar biriktirme işlemine başlamış olup ertesi gün aynı saate kadar idrar toplama işlemine devam etmişler ve ertesi gün ilk idrar da toplamaya dahil edilerek toplama işlemleri sonlandırılmıştır.

2.4. İstatistiksel analiz

Power analizinde % 95 güven düzeyinde % 3 sapma payı ile obez hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile spot idrarda proteinüri miktarının karşılaştırılmasını kestirmek için gerekli minimum örneklem genişliği ile 42 kişi olarak hesaplanmıştır.

Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde SPSS for Windows vs 22.0 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), nitel veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizlerde verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov, normal dağılıma uyan verilerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman-Rank korelasyon testi yapılmıştır. İstatistiksel olarak $p \leq 0,05$ değeri ve altı anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 134 ü kadın (%75,3) 178 obez birey alındı. Grubun yaş ortalaması $40,1 \pm 11,5$ yıl (en düşük: 18- en yüksek: 74), ağırlık ortalaması $120,9 \pm 18,9$ (en düşük: 80,5 -en yüksek: 179,5) kg, boy ortalaması $162,5 \pm 9,9$ (en düşük: 124- en yüksek: 193) cm olarak hesaplandı.

BMI' ne göre 24 saatlik idrarda ve spot idrarda proteinüri ortalamaları hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11.VKI ne göre proteinüri ortalamaları

BMI	24 Saatlik idrarda proteinüri miktarı (Ortalama $\pm$ SS)	Spot idrarda proteinüri (Mtp/kr) (Ortalama $\pm$ SS)
30-35	0,11 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02
35-40	0,10 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,06
40-45	0,30 $\pm$ 1,38	0,28 $\pm$ 1,44
45-50	0,13 $\pm$ 1,10	0,11 $\pm$ 0,11
≥ 50	0,17 $\pm$ 0,20	0,23 $\pm$ 0,34

SS: Standart sapma

Çalışmaya alınan hastaların proteinüri miktarlarının dağılımı ise; 136' sında proteinüri miktarı < 150 mg/gün 33' ünde minimal artmıştı (150-500 mg/gün), 7 sinde non-nefrotik düzeyde proteinüri (500-3500 mg/gün) ve bir bireyde ise nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu (> 3500 mg/gün).

Hastalarda BMI ile proteinüri arasındaki korelasyon araştırıldı. Yapılan analizde $p= 0,051$ $r^2= 0,147$ olarak bulundu. Bu durumda her ne kadar p değeri 0,051 çıkmış ve anlamlı görünmesede vaka sayısı arttıkça anlamlı olabileceği düşünüldü. Ancak bu anlamlılığın zayıf bir anlamlılık olduğu düşünüldü.

Çalışmada 178 obez bireyin değerlendirilmesinde spot idrarda hesaplanan proteinüri ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı arasında bakılan korelasyon analizinde $p= 0,003$ $r= 0,223$ idi ve anlamlı korelasyon bulundu ancak bu orta güçte bir

korelasyondur. Ayrıca spot idrarda proteinüri miktarı $\geq 0,2$ g/gün olan hastaların (n=22) 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile spot idrar protein/kreatinin oranını karşılaştırdık. Buna göre spot idrarda hesaplanan proteinüri miktarı ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı hesaplama korelasyon analizinde $p=0,064$ olup anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu sonuca göre obez hastalarda spot idrar protein/kreatinin oranını hesaplamak yerine, 24 saat idrar toplayarak hesaplanan proteinüri daha sağlıklı sonuç vermektedir.



4. TARTIŞMA

Literatürde şimdiye kadar obez ve morbid obez bireylerde idrardaki protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrarda protein atılımı ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma bu konuda literatürde yapılan ilk çalışmadır.

Proteinüri altta yatan primer bir hastalık olsun ya da olmasın nefronlara zarar veren önemli bir durumdur. Günümüzde glomerüler hasarın temelinde artmış intraglomerüler basıncın ve eşlik eden inflamasyonun etkisinin olduğu bilinmektedir. Proteinürinin eşlik ettiği glomerülopatilerde, glomerüler kapiler bariyer üzerinden gerçekleşmekte olan anormal protein trafiğinin hastalığın bir parçası olmasının yanı sıra intrinsik bir toksisiteye yolaştığı ve hastalığın ilerlemesine doğrudan katkıda bulunduğu kabul gören bir görüştür. Uzun zamandan bu yana proteinüri miktarı böbrek hastalığının şiddetini ve prognozunu öngörebilmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı konduğu sıradaki proteinüri düzeyinin, altta yatan hastalıktan bağımsız ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu hakkında bilgi verdiği gösterilmiştir (114).

İdrarda günlük protein atılımı, altın standart olarak kabul edilen 24 saatlik idrarın toplanması ile ölçülmektedir (80). Ancak bu yöntemi sınırlandıran bazı durumlar vardır ki bunlar; hastalar için hem hantal bir yöntem olması hem de sıklıkla idrarın yanlış toplanmasından kaynaklanan ölçüm hatalarıdır (79). Bu nedenle proteinürinin derecesinin ölçülmesi için çok daha kullanışlı bir alternatif olan rastgele alınmış idrar örneğinde total proteinin kreatinine (mg / mg cinsinden) oranı kullanılmaktadır. Rastgele alınmış bir örnekte protein konsantrasyonunun kreatinin miktarına göre normalleştirilmesiyle idrar protein konsantrasyonlarındaki değişkenliklerden sakınılmış olunur. Ayrıca idrar toplamadaki hataların yanısıra değişken oral alıma bağlı ve 24 saat idrar toplandıktan sonra laboratuvara ulaşana kadarki saklama koşullarından kaynaklanan hatalardan da sakınılmış olunur (80). Bununla birlikte mikroalbuminüri ölçümünde kullanılan dipstick yöntemi, glomerüler geçirgenlikteki artışın başlangıç döneminde duyarsız sayılabilir çünkü protein atılımı 300-500 mg/ günü geçmedikçe pozitif beklenmez. Bu özellikle diyabetik hastalarda bir problemdir. Çünkü bu aşamada glomerüler hasar çoktan ilerlemiştir. Glomerüler hasarın çok daha önceden ortaya konması için alternatif bir yöntem doğrudan albümin atılımın

ölçülmesidir (mikroalbüminüri). Proteinin kreatinine oranında olduğu gibi mikroalbüminin kreatinine oranında mikroalbümininin atılım hızının geçerli bir ölçüm yöntemidir (80).

Demirci ve arkadaşlarının preeklamsi tanısı olan hastalarda spot protein/kreatinin oranının 24 saat idrar proteinine alternatif olup olmayacağı üzerine yapılan çalışmaya 211 preeklamsi kriterlerini karşılayan gebe kadın ve kontrol grubu olarak 53 gebe kadın alınmış. Çalışmada spot idrar örnekleri 24 saat idrar toplamadan hemen önce alınmış. 24 saat idrar proteini ile spot idrar protein/kreatinin örnekleri spearman korelasyon testi ile karşılaştırılmış ve 24 saatlik idrar proteini ile spot idrar protein/kreatinin arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,758$). Sonuç olarak spot idrar protein/kreatinin oranı proteinüri taraması için kullanılabilecek iyi bir prediktör olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre spot idrar protein/kreatinin oranı 1 gr ve üzerinde proteinüri tanısı için yüksek prediktif değer olarak görünmekte ve preeklamtik hastalarda tanıyı geciktirmemek için hızlı bir test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (115).

Ralson ve arkadaşlarının bir romatoloji kliniğinde yapmış olduğu başka bir çalışmada ise dipstik test, 24 saat idrar kantitatif protein miktarı ve rastgele idrar protein/kreatinin oranı karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 72 (%80) romatoid artrit hastası, 7 (%8) seronegatif spondiloartrit hastası, 4 (%4) konnektif doku hastalığı, 7 (%8) diğer romatolojik tanısı olan hasta alınmıştır. Birçok hasta NSAII ve başka analjezik tedaviler almakta ve bir kısmında her iki tedaviyi birlikte almaktaydı. 44 romatoid artrit hastası altın ya da penisilamin tedavisi almakta 4 hastanın ise amiloidozu vardı yada sonradan tanı aldı. Lineer regresyon analizinde 24 saat toplam protein atılımı ile rastgele idrar protein/kreatinin oranı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiş. ($r=0,92$ $p<0,001$). Çalışmanın sonucuna göre şüpheli proteinürisi olan hastalarda rastgele idrar protein/kreatinin oranının değerlendirilmesi ile 24 saat idrar toplama ihtiyacı olmayabileceği gösterilmiştir (116).

Obez ve santral obezitenin artmış idrar albümin kreatinin oranı ile ilişkisini gösteren kesitsel bir çalışmaya 1116 erkek ve 1773 kadın olmak üzere 2889 kişi dahil edilmiştir. Çalışmada obezite BMI ≥ 28 olarak ve santral obezite iste bel-kalça oranı kadınlar için ≥ 0.85 erkek katılımcılar için ≥ 0.90 olarak tanımlanmış. Çalışmada normal kilolu katılımcılarla hafif kilolu ve obez hastalar sırası ile karşılaştırıldığında

üriner albümin kreatinin oranında (UAKR) önemli derecede artmış risk vardı. Benzer şekilde normal bel-kalça oranı olan katılımcılarla karşılaştırıldığında santral obezitesi olan hastalarda artmış UAKR oranı mevcuttu. Mevcut çalışmada BMI ile UAKR arasında önemli derecede artmış bir birliktelik mevcuttu (117).

Alkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada spot idrar protein/kreatinin oranı 24 saatlik idrarda proteinüri ve serum albümini arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya Aralık 2013 - Ağustos 2015 tarihleri arasında yapılan 1038 idrar tetkiki dahil edilmiş. Hastaların 24 saatlik idrar örnekleri, sabah ilk idrar atıldıktan sonra 24 saat boyunca, ertesi gün ilk idrar örneği dahil edilmek üzere toplanmış. Spot idrar örnekleri ise randomize olarak toplanmış. Çalışmada TİT deki proteinüri miktarı, spot idrar protein/kreatinin oranı ($r=0,75$; $p<0,001$), 24 saatlik proteinüri ($r=0,76$; $p<0,001$) ve serum albümin ($r=-0,36$; $p<0,001$) seviyeleri ile anlamlı ilişkili bulunmuş. Tam idrar tetkikinde de 3+ proteinüri saptanan hastaların median spot idrar protein/kreatinin oranı 5,59 (2,76-9,11) g/gün, 24 saatlik proteinüri 4,54 (2,85-9,05) g/gün ve ortalama serum albümin seviyesi $3,08 \pm 0,86$ g/dl olarak belirlenmiş. Spot idrar protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik proteinüri miktarı anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ($r=0,80$; $p<0,001$). Hem spot idrar protein/kreatinin hem de 24 saatlik proteinüri, serum albümin ile anlamlı ters korelasyon bulunmuş (sırasıyla $r=0,54$, $p<0,001$ ve $r=-0,54$ $p<0,001$). Sonuç olarak hastanın gün içinde herhangi bir zamanda verdiği idrar örneğinde protein/kreatinin oranının 24 saatlik proteinüri ile iyi bir şekilde predikte edebildiği gösterilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda obez bireylerde proteinüri ve proteinüri ile ilişkili durumlarla bağlantılı çalışmalar yapılmasına rağmen spot idrar proteinüri miktarı ile 24 saatlik idrar proteinüri miktarını karşılaştıran yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Yaptığımız çalışmada; 178 obez bireyde, spot idrar protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı karşılaştırıldı. Yapılan korelasyon analizinde $p=0,003$ $r=0,223$ olarak hesaplandı ve anlamlı korelasyon bulundu ancak bu orta güçte bir korelasyondur. Ayrıca spot idrarda proteinüri miktarı $\geq 0,2$ g/ gün olan bireylerde ($n=22$) 24 saatlik idrarda proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin oranını karşılaştırdık. Buna göre; spot idrarda hesaplanan proteinüri miktarı ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı korelasyon analizinde $p=0,064$ olup anlamlı korelasyon izlenmedi. Ayrıca hastalarda BMI ile proteinüri arasındaki korelasyon incelendi ve $p=0,051$ $r^2=0,147$ olarak hesaplandı. Bu durumda her ne kadar p değeri 0,051 olsada

vaka sayısı arttıkça anlamlı korelasyon olabileceği düşünüldü. Tüm bu analizler ışığında, obez hastalarda spot idrarda proteinüri bakılması yerine, 24 saat idrarda protein miktarının hesaplanması daha sağlıklı gibi görünmektedir. Bu durum muhtemelen hastaların büyük bir kısmında 24 saatlik protein atılımının $\leq 0,5$ gr/gün olması ile ilişkilidir. Hastalarda ki proteinüri daha çok tübüler proteinlere bağlı olabilir.

Visseral adipoz doku ile albüminüri arasında ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma vardır, bu analizlerin çoğu diyabetik hastalarda yapılmıştır ve kesitsel çalışmalardır. Bu konuda yapılmış güncel, longitudinal kohort çalışmasında, visseral yağ kütlesinin ve bu kütledeki dört yıllık değişikliklerin proteinüri gelişimine etkisi prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada 2393 birey dört yıl ara ile belli kriterlere sahip olanlar dışlandıktan sonra kontrol edilmişti. Bireylerin sigara alışkanlıkları, alkol tüketimi, fiziksel aktiviteleri, ilaç öyküleri, sosyoekonomik durumları, diyetleri, tüm medikal durumları (diyabet, HT, KVH, gut ve kanser) kaydedilmişti. Serum Hbg, glukoz, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, ALP, albümin, CRP düzeyleri ölçüldü. Renal fonksiyonları ve GFR ölçüldü. İdrar analizi dipstick ile taze idrarda hematüri ve proteinüri bakılarak yapılmıştı. Menstruasyon döneminde olanlara, idrar yolu enfeksiyonu ya da vajinal akıntı belirtileri gösterenlere ürinanaliz yapılmamıştı. Proteinüri $\geq +1$ olarak tanımlanmıştı. Adipoz doku yağ kütlesinin değerlendirilmesi ise bel çevresi, kalça çevresi ölçülerek, BMI hesaplanarak yapıldı. 4 yıl süresince visseral yağ kütlesindeki değişiklikler (Δ VFM) hesaplanmıştı. Bireyler cinsiyetlerine göre, ilk ölçülen VFM' ye göre ve Δ VFM' ye göre 3 gruba ayrılmıştı. Sonuçta, erkeklerin %6,1 'inde proteinüri gelişmişti. Proteinüri gelişimi ile VFM arasındaki ilişki $p<0,001$ anlamlı, Δ VFM arasındaki ilişki $p=0,039$, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ yüzdesi değişimi arasındaki ilişki sırasıyla $p = 0.005$, $p= 0.084$ hesaplanmıştı. Kadınlarda proteinüri gelişimi %3,2 idi. Proteinüri gelişimi ile VFM arasındaki ilişki $p=0,003$, proteinüri ile Δ VFM arasındaki ilişki $p<0,01$ olarak hesaplanmıştı. Bu çalışmaya göre artan Δ VFM ve yüksek bazal VFM gelecekte proteinüri gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak belirlendi. Buna ek olarak, VFM ve Δ VFM' nin proteinüri gelişimi üzerinde aditif etkileri olduğu sonucuna varıldı. (118).

Genç obez yetişkinlerde, renal fonksiyonları etkileyen faktörleri ve proteinüriyi analiz eden bir çalışma ise, 20-39 yaş arası bireyler çalışmaya alınmış ve yaşlarına göre 4 gruba ayrılmış (20-24/ 25-29/ 30-34/ 35-39). Hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi,

hiperürisemi gibi sahip oldukları risk faktörleri belirlenmiş. Obezite ile proteinüri arasındaki ilişki, obezite ile risk faktörleri arasındaki ilişki, obezite ile GFR arasındaki ilişki analiz edilmiş. İdrar proteini ve gizli kan dipstick ile ölçülerek, $\geq 0,3$ g/l den fazla proteinüri pozitif kabul edilmiş. Toplam 2293 birey çalışmaya alınmış, erkeklerde obez olma oranı %33,3 ve erkeklerdeki proteinüri oranı %2.5 iken; kadınlarda obez olma oranı %7.5, proteinüri oranı %1.7 olarak hesaplanmış, obez ve obez olmayan gruplar arasında GFR açısından anlamlı fark bulunmamıştı. Ancak kadın ve erkeklerde BMI; GFR ile ilişkili ve artmış risk faktörü olarak izlenmişti. Bu çalışmada, obezitenin genç yetişkinlerde, proteinüri için bağımsız bir risk faktörü olabileceği; hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, hiperürisemi de obezite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştı. Ek olarak GFR'nin, bu risk faktörlerinin sayısının arttıkça azaldığı görülmüştür (119).

5. SONUÇ

- Çalışmaya alınan 178 obez ve morbid obez bireyin spot idrarda protein/kreatini oranını ve 24 saatlik idrarda proteinüri miktarlarını karşılaştırdık. Çalışmaya alınan kişilerin protein/kreatinin oranına göre proteinüri miktarlarının dağılımı; 136'sında proteinüri miktarı ≤ 150 mg/gün, 33'ünde minimal artmıştı (150-500 mg/gün), 7' sinde non-nefrotik düzeyde proteinüri (500-3500 mg/gün) ve bir bireyde ise nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu (12 000 mg/gün).
- Yapılan analizde hafif-orta güçte bir korelasyon izlendi (normal dağılıma uyan verilerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman-Rank korelasyon testi yapılmıştır).
- Ayrıca spot idrarda proteinüri miktarı $\geq 0,2$ g/ gün olan bireylerde benzer karşılaştırma yapıldı ve anlamlı korelasyon izlenmedi. Diğer yandan hastaların BMI ile proteinüri miktarları arasındaki korelasyon incelendi ve daha geniş serilerde anlamlı bir korelasyon olabileceği düşünüldü. Bu bilgiler ışığı altında obez ve morbid obez bireylerde proteinüri miktarını belirlemek için 24 saatlik idrarda protein atılımının hesaplanması daha sağlıklı gibi görünmektedir.

6. KAYNAKLAR

- 1- Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, ISBN: 978-605-4011-19-3 2. Baskı: Mayıs 2015 ss:13-19.
- 2- Serter R. Obezite Atlası.1.baskı, Ankara: Karakter Color, Ocak 2004; ss:8-24.
- 3- WHO nutrition Databanks <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- 4- OECD Obesity Update June 2014; <http://www.oecd.org/health/fitnotfat>.
- 5- Kayıhan G, Ersöz G. 15-18 Yaş grubu adolesanlarda obezite tanısında ve vücut yağ yüzdesinin belirlenmesinde kullanılan farklı yöntemlerin karşılaştırılması. Tur Klin J Sport. 2009;1(2):107–16.
- 6- Heyward VH. Practical body composition assessment for children, adults, and older adults. TC Proceedings information. Int J Sport Nutr. 1998;8(3):285–307.
- 7- Kopelman P.G Stock J.MKlinik obezite 1. baskı, İstanbul: and yayıncılık, 2000
- 8- Emrah YERLİKAYA ve ark. Obezite etiopatogenezi Tur Klin J Endocrin-Special Topics 2013;6(1) ss:7-9.
- 9- Kut A. Obezite ve sağlıklı yaşam tarzı dergisi: 2009;1-20.
- 10- Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. J Nutr 2004;134(2) 295-8.
- 11- Özbey N. Enerji metabolizması ve obezitenin patogenezi. Tur Klin J Int Med Sci 2005, 1(37) ss:5-8.
- 12- Kaila B, Raman M. Obesity: A review of pathogenesis and management strategies. Can J Gastroenterol. 2008;22(1):61–8.
- 13- Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. Fertil Steril 2002;77(3):433-44.
- 14- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998;395(6704):763-70.
- 15- Özata M. Obezite tanı ve tedavisi. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/fileskitaplar/126>.
- 16- Klein S, Fabbrini E, Romijn JA. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; pp: 1605-32.

- 17- Chavez M, Seeley RJ, Woods SC. A comparison comparison between effects of intraventricular insulin and intraperitoneal lithium chloride on three measures sensitive to emetic agents. *Behav Neurosci* 1995;109(3):547-50.
- 18- Bouchard C, Pérusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 337-54.
- 19- Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med*. 1998;339(14):953–9.
- 20- Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39(6):724-6.
- 21- Pekcan G, Karaağaoğlu N, Samur G. Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu. 2011:5-15.
- 22- Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA SL. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res*. 1973;(29):457–96.
- 23- Atkinson RL. Etiologies of Obesity. Editor David J Goldstein (eds). *The Management of Eating Disorders and Obesity, Second Edition*. 2005 pp: 105–18.
- 24- Rogers I. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(7):755–77.
- 25- Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003;111(3):e221–6.
- 26- Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1674 –83.
- 27- Başkal N. Obezite. İçinde: Erdoğan G (Ed.) *Klinik Endokrinoloji*, Ankara: Anıtip AŞ,2003; ss: 325-53.
- 28- Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Obez Çocuklarda İnsülin Direnci. *Tur Klin J Sport*. 2015; 11 (3):49–59.

- 29- Akalın A. Obezite ve endokrin sistem. Tur Klin J Endocr-Special 32 Topics 2013;6(1).
- 30- Lara-Castro C, Garvey WT. Diet, insulin resistance and obesity: Zoning in on data for Atkins dieters living in South beach. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(9):4197-205.
- 31- Paradisi G, Smith L, Burtner C, Leaming R, Garvey WT, Hook G, et al. Dual energy X-ray absorptiometry assessment of fat mass distribution and its association with the insülin resistance syndrome. Diabetes Care 1999; 22(8):1310-7.
- 32- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595–607.
- 33- Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. Diabetes 1994;43(8):1066-84.
- 34- Grundy S.M, Cleeman J.I, Daniels S.R, Donato K.A, Eckel R.H, Franklin B.A.et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation. 2005;112(17):2735–52.
- 35- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97.
- 36- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Med 2006;23(5): 469-80.
- 37- Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünya'da ve Türkiye'de Metabolik Sendromun Dağılımı. Tur Klin J Int Med Sci 2006;2(3):18-24.
- 38- Gündogan K, Bayram F, Capak M, Tanriverdi F, Karaman A, Ozturk A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. Metab Syndr Relat Disord 2009;7(5):427-34.

- 39- Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ISBN: 978-605-664-10-0-8 Baskı:8 Mart 2016 s:24.
- 40- Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and overweight. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed. USA: McGraw Hill; 2000; pp: 796-816.
- 41- Yaylalı G.F ve ark. Obezite ve kalp Tur Klin J Endocrin-Special Topics 2013;6(1):45-99.
- 42- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. pp: 1-7.
- 43- Thaman R. G. and Arora G. P. Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology- the discussion goes on! J Phys Pharm Adv 2013, 3(3): 48-56.
- 44- Sharma AM, Moeller T, Engeli S. Hypertension in obesity: its epidemiology, physiopathology and treatment efforts. Dtsch Med Wochenschr. 1999; 124(45):1337-41.
- 45- Pischon T, Sharma AM. Recent developments in the treatment of obesity-related hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002; 11(5):497-502.
- 46- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lo'pez- Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. Am J Cardiol 2007; 100 (2) : 234-9.
- 47- Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. Circulation 1994;89(6):2634-40.
- 48- Itoh K, Imai K, Masuda T, Abe S, Tanaka M, Koga R. et al. Relationship between changes in serum leptin levels and blood pressure after weight loss. Hypertens Res. 2002; 25(6): 881-86.
- 49- Kültürsay H, Yavuzgil O. Obezite ve Kardiyovasküler risk. Türk Kardiyol Semin 2003; ss:129-135.
- 50- Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. Physiol Rev 2008;88(2): 389-419.

- 51- Ku CS, Lin SL, Wang DJ, Chang SK, Lee WJ. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Am J Cardiol* 1994;73(8):613-5.
- 52- Sasson Z, Rasooly Y, Gupta R, Rasooly I. Left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. *Can J Cardiol* 1996;12(3): 257- 63.
- 53- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292(20):2471-7.
- 54- Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, Terry BE, Cohen MV, Massey CV, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76(16):1194-7.
- 55- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95(5):2409-15.
- 56- Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013; 216(1):T17-36.
- 57- Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes: a potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93(1): 106-10.
- 58- Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000;45: 391-418.
- 59- Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323(1):27-36.
- 60- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981-1030.
- 61- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10): 2705-12.

- 62- Karabulut A, Yaylali G.F, Demirlenk S, Sevket O, Acun A. Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(2):111-4.
- 63- Markström E, Svensson ECh, Shao R, Svanberg B, Billig H. Survival factors regulating ovarian apoptosis dependence on follicle differentiation. *Reproduction* 2002;123(1):23-30.
- 64- Karabulut A.A Kadın üreme sağlığı ve obezite Tur Klin J Endocrin-Special Topics 2013;6(1) ss:50-5.
- 65- İhsan Üstün ve ark. Obezite ve solunum sistemi Tur Klin J Endocrin-Special Topics 2013;6(1) ss:56-9.
- 66- Semih Akkaya ve ark. Obezite ve kas iskelet sistemi Tur Klin J Endocrin-Special Topics 2013;6(1) ss:60-4.
- 67- Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(1):23–7.
- 68- Mustafa Koçak ve ark. Obezite ve kanser Tur Klin J Endocrin-Special Topics 2013;6(1) ss:40-4.
- 69- Dietz WH, Health consequences obesity in youth; childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101: 518-525.
- 70- Han J.C, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737–48.
- 71- Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. *Cecil textbook of medicine*, 23rd edn. Saunders, Philadelphia 2007: 813-20.
- 72- İlicin G, Biberoğlu K, Suleymanlar G, Unal S. Böbreğin yapısı ve fonksiyonları İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003 ss:1211–28.
- 73- Glassock RJ. Proteinuria. In *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glassock RJ (eds). 3. Edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995:pp: 600-4.
- 74- Adler S, Fairley K. The patient with hematuria or proteinuria, or both and abnormal findings on urinary microscopy. In: *Manual of Nephrology*, Fourth edition, (Ed) Schirier, R.W. Boston, Little Brown and Company (Inc.) 1995,pp: 120-136.

- 75- Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *Med Clin North Am* 1997; 81(3): pp: 641-52.
- 76- Elger M, and Kriz W. The renal glomerulus—the structural basis of ultrafiltration. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 3rd edn. Oxford University Press Inc. New York 2005:347-62.
- 77- Approach to the Patient with Renal Disease Donald W. Landry and Hasan Bazari *Goldman-Cecil Medicine*, 114, 728-36.
- 78- Proteinüri ve laboratuvar değeriendirilmesi, *Türk Klin Biyokim Derg* 2006; 4(3): 133-45.
- 79- Uptodate--<https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-urinary-protein-excretion-and-evaluation-of-isolated-non-nephrotic-proteinuria-in-adults?source=machineLearning&search=proteinuria&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H11#H425173>.
- 80- Lippincott Williams and Wilkins böbrek fizyopatolojisi 2. Baskı çeviren: Prof. Dr. Tefvik Ecder İstanbul Tıp Fakültesi ISBN 978-9944-211-29-1 Baskı:2, 2012 s: 205.
- 81- Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, Cataldo I, Chiarelli F. et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2011;26: 749–58.
- 82- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D’Agati VD. et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001;59(4):1498–509.
- 83- Wei Ding, Wai W Cheung RHM. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol*. 2015;4(2):223–9.
- 84- Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(4):720–7.
- 85- González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I. et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int*. 2005;68(1):263–70.

- 86- Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease *Nephron* (2016) DOI: 10.1159/000447674.
- 87- Gunta SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatric Nephrology*. 2012;28(10):1949-56.
- 88- Wickman C, Kramer H. Obesity and Kidney Disease: Potential Mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):14–22.
- 89- Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995;26: 610-5.
- 90- Özlem Bekem Soylu ve ark. Çocukluk çağı obezitesinde hipertansiyon ve böbrek hastalığı. *Tur Klin J Pediatr* 2008, 17: 37-43.
- 91- Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 2000;278:f 817-22.
- 92- Bosma RJ, van der Heide JJ, Oosterop EJ, de Jong PE, Navis G. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004; 65: 259-65.
- 93- Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hannam S, Rysz J, Banach M. et al. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):141–50.
- 94- Coward RJM, Welsh GI, Yang J, Tasman C, Lennon R, Koziell A. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action. *Diabetes*. 2005;54(11):3095–102.
- 95- Plum L, Schubert M, Brüning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(2):59–65.
- 96- Arnqvist HJ, Ballermann BJ, King GL. Receptors for and effects of insulin and IGF-I in rat glomerular mesangial cells. *Am J Physiol*. 1988;254(3 Pt 1):C411–6.
- 97- Berfield AK, Raugi GJ, Abrass CK. Insulin induces rapid and specific rearrangement of the cytoskeleton of rat mesangial cells in vitro. *J Histochem Cytochem*. 1996;44(2):91–101.
- 98- Gerich JE, Woerle HJ, Meyer C, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001;24(2):382–91.

- 99- Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE et al. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(6):E1049–56.
- 100- Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):463–70.
- 101- Preble WE. Obesity: Observations in one thousand cases. *Boston Med Surg J* 1923; 88: 617-21.
- 102- Cohen AH. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol.* 1975;81(1):117–30.
- 103- Fowler SM, Kon V, Ma L, Richards WO, Fogo AB, Hunley TE. et al. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery. *Pediatr Nephrol.* 2009;(24):851–5.
- 104- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
- 105- Wu Y, Liu Z, Xiang Z, Zeng C, Chen Z, Ma X. et al. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology.* 2006;147(1):44–50.
- 106- Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):201–8.
- 107- Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K. , Inoue T, Iseki C, Takishita S. et. al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-6.
- 108- Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol.* 2011 Aug;35(4):176-82.
- 109- Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, Razzaque MS, Nishino T, Furusu A, Yorioka N, Taguchi T. et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Aug;13(4):332-40.

- 110- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
- 111- Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324: 127-37.
- 112- Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes care*. 2008;31 (no. Supplement 2): S310-S316.
- 113- Gunta SS MR. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol* 2013; 28. 2013;(28):1949–56.
- 114- Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003;12 (3) 127-13.
- 115- Demirci O, Kumru P, Arinkan A. et al. Spot Protein/Creatinine Ratio in Preeclampsia as an Alternative for 24-Hour Urine Protein *Balkan Med J* 2015; 32: 51-5.
- 116- Ralston S.H, Came N, Richard et al. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1988; 47, 759-763.
- 117- Du N, Peng H, Chao X, Zhang Q, Tian H, et al. (2014) Interaction of Obesity and Central Obesity on Elevated Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio. *PLoS ONE* 9(6): e98926. doi:10.1371/journal.pone.0098926.
- 118- Kim J-K, Kwon Y-J, Song YR, Kim Y-S, Kim HJ, Kim SG, et al. (2015) Four-Year Changes in Visceral Fat Mass and the Risk of Developing Proteinuria in the General Population. *PLoS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131119>
- 119- D.Y. You, Z.Y. Wu, J.X. Wan, J. Cui, Z. H. Zou Analysis of renal functions and proteinuria in young obese adults *J Endocrinol Invest* (2015) 38(8):901–8.