

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA BÖBREK
FONKSİYONLARININ DENETİMİ VE METABOLİK SENDROM
BİLEŞENLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Dilşah ÖNERLİ SALMAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2015**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA BÖBREK
FONKSİYONLARININ DENETİMİ VE METABOLİK SENDROM
BİLEŞENLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Dilşah ÖNERLİ SALMAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR**

**ANKARA
2015**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dilşah Önerli Salman
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zeynep Şıklar
Tarih: 18/ 11 / 2015	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	Obesite çocuk ve adolesanlarda bütüncül yaklaşımın değeri ve metabolik sendrom bileşenleri
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay


Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

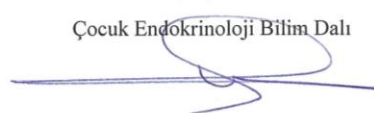
Prof. Dr. Zeynep Şıklar
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Zehra Aycan
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı



TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim ve tez süresi boyunca bana büyük bir sabır ve anlayışla destek veren ve inanan, tezimin her aşamasında ve en zor koşullarda dahi bana yardımcı olan ve bana kattığı herşey için minnettar olduğum değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Şıklar'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi süresince bizleri her konuda destekleyen ve yardım eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Semra Atalay'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Tez çalışması süresince bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Merih Berberoğlu'ya

İstatiksel değerlendirmelerinde destek ve sabrı için Halil Anıl Demirbağ'a,

Desteklerini her an hissettiğim canım annem, canım babam, çok sevgili eşim ve dünyanın en tatlı şeyi canım ipek kızıma herşeyi halledilebilir kıldıkları için sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. OBEZİTENİN TANIMI.....	4
2.2. OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	4
2.2.1. Vücut Kütle İndeksi	4
2.2.2. Boya göre ağırlık yüzdesi (Rölatif vücut kütle indeksi)	5
2.2.3. Deri Altı Yağ Kalınlığı Ölçümleri	5
2.2.4. Bel çevresi ölçümü ve Bel/Kalça oranı	6
2.2.5. Bioelektrik Direnç Ölçüm Yöntemi	6
2.3. OBEZİTENİN PREVELANSI.....	7
2.4. OBEZİTENİN ETYOPATOGENEZİ.....	9
2.4.1. Genetik faktörler	9
2.4.2. Hormonlar	9
2.4.3. Çevresel faktörler	9
2.4.4. İntrauterin faktörler	9
2.4.5. Ailesel ve etnik faktörler	11
2.4.6. Beslenme şekli.....	11
2.4.7. Fiziksel aktivite	11
2.4.8. İlaçlar.....	12

2.4.9. Psikolojik faktörler	12
2.4.10. Yaş.....	12
2.4.11. Cinsiyet.....	12
2.4.12. Endokrin ve Metabolik Bozukluklar	13
2.5. OBEZİTENİN GETİRDİĞİ SORUNLAR	13
2.5.1. Metabolik Sendrom	14
2.5.1.1. Metabolik sendrom tanımı	14
2.5.1.2. Metabolik sendrom patofizyolojisi	16
2.5.1.2.1. İnsülin direnci	16
2.5.1.2.1.1. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	16
2.5.1.2.1.2. İnsülin direncinin neden olduğu klinik durumlar	17
2.5.1.2.2. Obezite ve artmış bel çevresi	18
2.5.1.2.3. Dislipidemi	18
2.5.1.2.4. Glukoz intoleransı.....	19
2.5.1.2.5. Hipertansiyon.....	19
2.5.1.2.6. Diğer belirtiler	20
2.5.1.3. Metabolik sendrom prevalansı.....	20
2.5.2. Obezitenin Getirdiği Diğer Sorunlar	21
2.5.3. Obezite ve Böbrek	22
2.5.3.1. İnsülin direnci böbrek hastalıkları ilişkisi.....	23
2.5.3.1.1 Podosit üzerine etkiler	23
2.5.3.1.2. Mezengial hücreler üzerine etkiler	25
2.5.3.1.3. Glomeruler endotel hücreleri üzerine etkiler	26
2.5.3.1.4. Proksimal tubul hücreleri üzerine etkiler.....	26
2.5.3.1.5. Distal tubul hücreleri üzerine etkiler	26
2.5.3.2. Obezite ve KBH için risk faktörleri	27
2.5.3.3. KBH başlamasında obezitenin rolü	27

2.5.3.4. Obezite ilişkili glomerulopati	28
2.5.3.5. Metabolik sendrom, inflamasyon ve böbrek hasarı	28
2.6. ÇOCUKLARDA VAR OLAN BÖBREK FONKSİYON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	29
2.6.1. Eksojen yöntemler.....	29
2.6.2. Serum kreatinin	30
2.6.2.1. Kreatinini baz alan formüller	31
2.6.2.2. Direk kreatinin klerensi	32
2.6.3. Sistatin-C.....	32
2.6.3.1. Sistatin-C kreatinin karşılaştırması	33
2.6.3.2. Sistatin-C ve Schwartz formülü karşılaştırması.....	34
2.6.4. Proteinüri.....	34
2.6.5. Vücut hücre kütlesi (VHK)- (Body Cell Mass).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	41
4. BULGULAR	43
4.1. OLGULARIMIZIN KLİNİK BULGULARI	43
4.1.1. Olguların puberte durumlarına göre değerlendirilmesi.....	45
4.1.2. Olguların vücut yağ durumları	45
4.1.3. Olguların laboratuvar değerleri	45
4.2. OLGULARIN HİPERİNSÜLİNİZM ve METABOLİK SENDROMUN DİĞER BİLEŞENLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
4.2.1. Olguların metabolik sendrom varlığı-Cinsiyet ilişkisi	52
4.2.2. Olguların metabolik sendrom varlığı-puberte ilişkisi	52
4.2.3. Olguların metabolik sendrom varlığı-vücut yağ durumları.....	52
4.2.4. Olguların metabolik sendrom varlığı-Laboratuvar değerleri	53
4.3. OLGULARIN BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	54
4.3.1. Sistatin-C ve Kreatinin değerlendirmesi	54

4.3.2. Sistatin-C ve kreatinin ile MS parametrelerinin ilişkisi	55
4.3.3. Olguların GFH hesaplama yöntemlerine göre KBH evrelemeleri	56
4.3.4. Olguların GFH ölçüm yöntemlerine göre karşılaştırılması.....	57
4.3.5. Olguların metabolik sendrom varlığına göre GFH ölçüm yöntemleri ile karşılaştırılması.....	58
4.3.6. Obezite süresi ile GFH ölçüm yöntemi karşılaştırılması.....	59
4.3.7. Olguların proteinüri ölçümlerine göre karşılaştırması	59
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR	72
7. ÖZET.....	77
8. SUMMARY	80
9. KAYNAKLAR.....	83

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ATP III	: Adult Treatment Panel III
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BIA	: Bioelektrik direnç ölçüm
BİS	: Bioelektrik impedans spektroskopisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GFH	: Glomeruler filtrasyon hızı
HDL-K	: High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)-kolesterol
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment-insülin rezistans
IDF	: International Diabetes Federation
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KrKl	: Kreatinin Klerensi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-K	: Low density lipoprotein(düşük dansiteli lipoprotein)-kolesterol
MS	: Metabolik sendrom
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NKF-K/DOQI	: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
SD (SS)	: Standart Deviasyon (standart sapma)
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SYA	: Serbest yağ asitleri
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol

VHK	: Vücut hücre kütlesi
VHK	: Vücut hücre kütlesi (Body cell mass)
VKİ	: Vücut kütle indeksi
VLDL-K	: Very low density lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)- kolesterol
YVK	: Yağsız vücut kütlesi
YVK KrKl	: Yağsız vücut kütlesi Kreatinin klerensi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Obezite etyopatogenezinde rol oynayan hormonlar	10
Tablo 2.2.	Obezite epidemisi için potansiyel açıklamalar	10
Tablo 2.3.	Çocukluk çağında kullanılan metabolik sendrom kriterleri	15
Tablo 2.4.	İnsülin direnci klinik özellikler	18
Tablo 2.5.	GFH çocukluk yaş grubu referans aralıkları	31
Tablo 2.6.	Serum Sistatin-C Referans aralıkları	33
Tablo 3.1.	Kronik böbrek yetmezliği evrelemesi--NFK-K/DOQI sınıflaması	41
Tablo 4.1.	Olguların Demografik Özellikleri	44
Tablo 4.2.	Olguların vücut yağ durumları	45
Tablo 4.3.	Obez ve kontrol grubu laboratuvar değerleri karşılaştırması	46
Tablo 4.4.	Olgularda metabolik sendrom bileşenlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.5.	Metabolik sendrom varlığı-cinsiyet ilişkisi	52
Tablo 4.6.	Metabolik sendrom varlığı-puberte ilişkisi	52
Tablo 4.7.	Olguların MS’u olmayan obez, MS’u olan obez ve Kontrol grubu olgularının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.8.	Olguların Serum Kreatinin ve Sistatin-C Değerleri	54
Tablo 4.9.	Sistatin-C ve Kreatinin ile lipit profili ve insülin düzeylerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.10.	Olguların çeşitli GFH ölçüm yöntemlerine göre KBH evrelemeleri	56
Tablo 4.11.	Obez ve kontrol grubu GFH ölçüm yöntemleri karşılaştırılması	57
Tablo 4.12.	Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan obez olgular ve kontrol grubunda GFH ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 4.13.	GFH ölçüm yöntemleri-obezite süresi ilişkisi	59
Tablo 4.14.	Olguların proteinüri değerleri açısından değerlendirilmesi	59
Tablo 4.15.	Olguların nefritik ve nefrotik düzey proteinüri varlığı açısından değerlendirilmesi	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Türk Çocuklarının Vücut Kitle İndeksi eğrileri Erkek-Kız	5
Şekil 2.2. Obezite- böbrek etkilenimi patogenezi	24
Şekil 4.1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımları	44
Şekil 4.2. Obez olgularda metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı.....	48
Şekil 4.3. Metabolik sendromu olmayan obezlerde metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı	49
Şekil 4.4. Metabolik sendromu olan obezlerde metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı	50
Şekil 4.5. Kontrol grubunun metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı	51

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan ve çeşitli sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğu olup, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Görülme sıklığı her yaş grubunda giderek artmaktadır (1,2).

Çocukluk çağı obezitesindeki artışa paralel olarak insülin direnci ve metabolik sendrom (MS) sıklığı da artış göstermektedir. MS, temelinde insülin direnci'nin bulunduğu; obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş glukoz metabolizması ile karakterize durumdur (3). Obezite direkt olarak insülin direnci'ne yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir. İnsülin direnci birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi (Low density lipoprotein-kolesterol (LDL-K), trigliserit (TG) yüksekliği, High density lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düşüklüğü), erken ateroskleroz, psödoakromegali, karaciğerde yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir. MS ve insülin direnci uzun dönemde farklı sistemleri olumsuz yönde etkilemekte, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır (1).

Obezitenin getirdiği sorunlar arasında böbrek üzerine olan olumsuz etki son dönemde daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Obeziteye bağlı fokal segmental glomeruloskleroz gelişebilir ve ilerleyici böbrek disfonksiyonuna yol açabilir (4). Erişkinlerdeki son 20 yılda obezite ilişkili glomerulopati insidansının 10 kat arttığı bilinmekte, obezitenin böbrek hastalıklarını başlattığı ve ilerlettiği yönünde bilgiler giderek artmaktadır (5).

Çocuk ve adolesan yaş grubunda obezite ve MS'nin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yeterince incelenmemiştir. Böbrek fonksiyonlarındaki etkilenme derecesinin ve klinik öneminin ne olduğu konusunda yeterli veri yoktur (6). Ayrıca böbrek fonksiyonlarını değerlendiren parametrelerin hangilerinin güvenilir olduğu ve

gerçek böbrek fonksiyonlarını yansıttığı konusunda da tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Böbrek fonksiyonlarını belirleyen en önemli parametrelerden biri olan glomeruler filtrasyon hızı (GFH) klinik incelemede farklı formüller ile hesaplanabilir.

Bilindiği gibi gerçek anlamda GFH'nin hesaplanmasında salgılanım ve emilimi olmayan inhibitör, iohexol gibi maddelerin kullanılması pratik olmayıp klinik uygulamalarında olanaklı değildir (7).

Klinikte kullanılan formüller ise normal erişkinlerden uyarlanmış olup, obezitenin etkisinin ne olduğu dikkate alınmamıştır. Obez bireylerde vücut alanı artmış olduğundan vücut alanı bazlı hesaplamalar farklı sonuçlara yol açabilir. Ayrıca böbrek tübüler sekresyonu ve emilimi etkilenmiş olabilir (8).

Geleneksel olarak GFH hesaplamasında vücut yüzey alanı (m² olarak) kullanılmaktadır (8). Vücut kütle indeksi (VKİ) artmış bireylerin vücut yüzey alanları da artmış olduğundan bu temeldeki hesaplamalarda GFH, olduğundan daha az hesaplanabilir. Bu olguların özellikle toplum taramalarında kronik böbrek hastalığı olarak tanımlanma riskleri vardır. Ayrıca ilaç dozlarının ayarlanması açısından GFH'nin önemli olduğu durumlarda hatalı sonuçlara da yol açabilecektir. Sistatin-C, glomeruler membranda kolaylıkla filtre edilen, düşük moleküler ağırlıklı, kas kütlesine bağlı olmayan ve GFH'yi hesaplamada önerilen bir biyolojik belirteçtir. Klasik yöntemlerle hesaplanan GFH'den daha doğru sonuç verebileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (9,10).

Hem klasik yöntemlerle hesaplanan GFH, hem Sistatin-C düzeyleri yağ dokusu miktarından etkilenebildiği için yağsız doku miktarı ile ilişkisinin bakılması daha doğru bir yöntem olarak görülmektedir. Yağ doku düzeyi bioimpedans analiz yöntemi ile hesaplanabilmektedir (11).

Proteinüri varlığı ise glomerul hasarının en iyi göstergelerinden biri olup, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bakılması gereken parametrelerden biridir (12).

Bu çalışmada obez ocuk ve adolesanlarda böbrek fonksiyonlarının klasik yöntemler ile hesaplanan GFH, Sistatin-C düzeyi ve proteinüri varlığı ile değerlendirilmesi ve bu parametrelerin MS bileşenleri ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. Ayrıca YVK baz alınarak GFH lm yapılabilmektedir. Çalışmamızda bioimpedans analizi ile YVK hesaplanarak, yeni tanımlanmış GFH lm yöntemlerinin (11,13) klasik GFH lm yöntemleriyle karşılaştırılması da amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTENİN TANIMI

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kütlesinin, yağsız vücut kütlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilir (1).

2.2. OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Vücut kompozisyonunu ölçmeye yarayan yöntemlerden bazıları Sualtı Tartı, bioelektrik direnç ölçüm (BIA), DEXA (X-ray absorbsiyometri), deri altı yağ kalınlığı ölçümleri, nötron aktivasyon analizi, enfraruj etkileşimli ölçümler, magnetik rezonans görüntüleme ve antropometrik ölçüm (VKİ, Bel çevre ölçümü, Bel-Kalça oranı) yöntemleridir. Obeziteyle ilgili saha çalışmalarında DSÖ tarafından VKİ'nin kullanılması önerilmektedir (14,15).

2.2.1. Vücut Kütle İndeksi

Çocuk ve adolesanlar için obezite tanımlanırken, yaş ve cinsiyete özel düzenlenmiş VKİ kullanılmaktadır (16,17). Günümüzde fazla kiloluluk ve obezite için en yaygın kullanılan göstergelerden biri VKİ'dir (18). VKİ yaş ve cinsiyete göre ≥ 95 percentil olan çocuklar obez olarak tanımlanır. VKİ > 85 percentil fakat < 95 percentil olan çocuklar fazla kilolu olarak tanımlanır ve obezite ilişkili morbiditeler için risk altındadırlar (16,17).

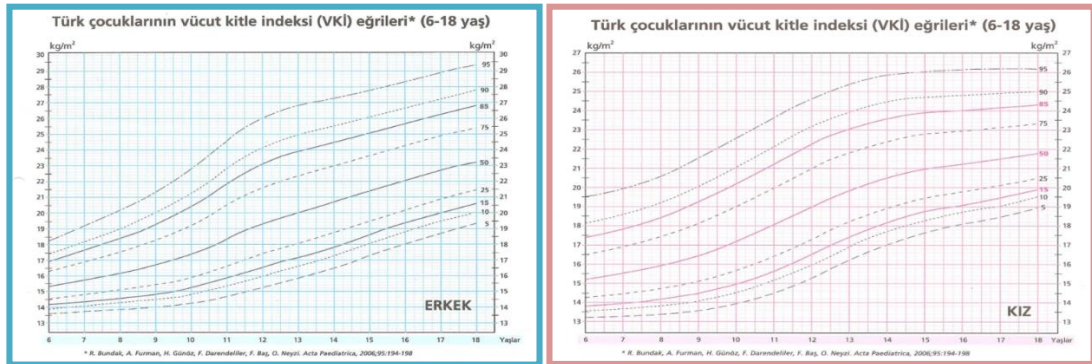
VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metrekaresi cinsinden boya bölünmesiyle hesaplanır.

$$\left\{ \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{Metre}^2)} \right\}$$

Her toplum kendi VKİ persentillerini kullanmalıdır. Çünkü bir etnik grupta belli bir persentile uyan değerler başka bir etnik grupta farklı bir değere tekabül edebilmektedir (19).

2.2.2. Boya göre ağırlık yüzdesi (Rölatif vücut kütle indeksi)

İdeal vücut ağırlığı yüzdesi hesaplamasında yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış büyüme ve vücut ağırlığı persentil çizelgeleri kullanılır. Çocuğun ölçülen boyu hangi yaşın 50. persentiline uyuyorsa, o yaş boy yaşı olarak kabul edilir. Belirlenen boy yaşının 50. persentildeki vücut ağırlığı da o çocuk için ideal ağırlıktır. Hesaplanan ideal ağırlık, ölçülen vücut ağırlığı ile oranlanıp 100 ile çarpıldığında ideal vücut ağırlığı yüzdesi elde edilir. İdeal vücut ağırlığında %80 sınırı (-2 standart deviasyona (SD)eş değer) beslenme yetersizliği olarak kabul edilmiş, %120 sınırı da (+2SD'ye eş değer) aşırı beslenme göstergesi olarak kabul edilmiştir (20).



Şekil 2.1. Türk Çocuklarının Vücut Kitle İndeksi eğrileri Erkek-Kız (21)

2.2.3. Deri Altı Yağ Kalınlığı Ölçümleri

Deri altı yağ kalınlığı ölçümleri, derialtı yağ dokusunun kalınlığının ölçülmesidir. Toplam vücut yağının %50'sinin deri altındaki yağ depolarında toplandığı ve bunun toplam yağ miktarı ile ilişkili olduğu gerekçesine dayanır.

Günümüzde seçilmiş bölgelerde deri kıvrımı ölçümü vücut kompozisyonunu belirlemede geçerliliği ve güvenilirliği olan basit, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Kol kası ve baldırdan alınan deri altı kalınlıklarının, Slaughter tarafından bulunan formülle yerleştirilmesi ile elde edilen vücut yağ oranı 6-17 yaş çocuk ve adolesanlarda kullanılmaktadır (15,22,23).

2.2.4. Bel çevresi ölçümü ve Bel/Kalça oranı

Bel çevresi ölçümü santral obeziteyi gösteren en önemli araçlardan biridir. Özellikle erişkinlerde kanıtlanmış obezitenin neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gibi komorbiditelerin santral obezite ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çocukluk yaş grubunda da bel ölçümünün santral obeziteyi göstermede duyarlı olduğu saptanmıştır (24).

Erişkinlerde kadınlar için santral obeziteyi gösteren bel çevresi ≥ 88 cm iken, erkeklerde ≥ 102 cm olarak belirlenmiştir. Farklı ülkelerden çocukluk yaş grubu için yaşa ve cinsiyete göre değişen bel çevresi persentilleri bulunmaktadır (25). Türk çocukları için 7-17 yaş grubu ve 0-6 yaş grubu bel çevresi persentilleri de oluşturulmuştur (26,27).

Bel/Kalça oranı özellikle erişkinlerde santral obeziteyi göstermesi nedeni ile gündeme gelmiş ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bel çevresi ölçümüne üstün olmadığı gösterilmiştir. Bel ölçümünün kalça ölçümüne oranının erişkin kadınlarda ≥ 0.80 erkeklerde ≥ 0.95 olması santral obeziteyi gösterir fakat çocuk ve adolesanlarda yaygın olarak kabul edilmiş bel/kalça oranı eğrileri olmadığı için, çocukluk çağı obezitesini değerlendirmek için sık kullanılan bir yöntem değildir (28).

2.2.5. Bioelektrik Direnç Ölçüm Yöntemi

Vücut bileşenlerinin ölçüm yöntemlerinden biri olan BIA yöntemi ile yağ oranının analizi; hızlı, girişim gerektirmeyen ve diğer yöntemlere oranla göreceli olarak pahalı olmayan bir ölçümdür. Bioelektrik direnç vücut dokularının az

miktardaki zararsız bir elektrik akımına direncinin ölçülmesidir. Elektrik akımları suyun çok olduğu vücut dokularından (kan, idrar ve kaslar) diğer dokulara göre (kemik, yağ veya hava gibi) daha kolay geçer. Bu yöntemle vücuttan geçen elektrik akımlarının hızı ve gücü ölçülür ve bu sonuçlar boy, kilo, cinsiyet gibi bilgiler ile kişinin vücut yağ oranının belirlenmesinde kullanılır (15,29,30).

Sağlıklı yetişkinlerde vücut yağ oranını değerlendirmek için VKİ iyi bir ölçüt olarak kabul edildiği halde, çocuk ve adolesanlarda uygun bir ölçüt olmadığı, özellikle sedanter gençlerde vücut yağını BIA'nın VKİ'ye göre daha doğru yansıttığı ileri sürülmüştür (29). BIA, çocuk ve adolesan topluluklarda epidemiyolojik araştırmalarda hem vücut yağ yüzdesi hem de vücut yağ yüzdesindeki değişimin iyi bir tahmincisi olarak kullanılabilir (31,32).

2.3. OBEZİTENİN PREVELANSI

İyileşen yaşam standartları, azalan fizik aktivite ve diyetle alınan aşırı enerji obez çocuk ve adolesan insidansını hızla artırmaktadır (5,6). Obeziteyle ilişkili komorbiditelerin de hızla artmasıyla birlikte tüm dünyada ve ülkemizde de obeziteyle ilgili birçok prevelans araştırması yapılmaktadır.

Dünya'da durum:

DSÖ'nün son raporunda 1980'den beri obez sayısının ikiye katlandığı, 2013'te beş yaşın altındaki 42 milyon çocuğun fazla kilolu veya obez olduğu, 2014'te 1.9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu, bunların da 600 milyonunun obez olduğu bildirilmiştir (33). Çocuklardaki obezite sıklığındaki artış ile ilgili en dramatik veriler Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'den bildirilmekte, 1976-1980 yıllarında yapılan ikinci 'Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması' ile 1999-2000 yıllarında yapılan benzer araştırma arasında geçen sürede obezite sıklığının 6-11 yaş grubunda iki kat, 12-17 yaş grubunda üç kat arttığı görülmektedir (34,35). Sıklık oranları ABD kadar olmasa da 1970'lerin başı ile 1990'ların sonu arasında Avusturalya, Brezilya, Kanada, Şili, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan,

Japonya ve İngiltere'deki çocuklarda da obezite sıklığının iki-üç kat arttığı görülmektedir (35,36). Artış hızları dikkate alındığında 2010'dan itibaren Kuzey Amerika ve Doğu Akdeniz bölgesindeki çocukların %40'ının, Avrupa'dakilerin %38'inin, Batı Pasifiktekilerin %27'sinin ve Güneydoğu Asya'daki çocukların %22'sinin fazla kilolu ve/veya obez olacakları tahmin edilmektedir (35,37). China Child Overweight and Obesity Collaborative Research Group 2008'de fazla kilolu ve obez çocukların oranının sırasıyla %19.8 ve %7.2 olduğu ve gelişmiş ülkelerdeki değerlere yakın olduğu raporlanmıştır (18,38).

Ülkemizde durum:

Ülkemizde obezite sıklığını gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Türkiye genelinde çocukların %6.5'inin obez [Erkek (E): %7.5, Kız (K): %5.4, kent: %8.5 (E: %9.7, K: %7.1), kırsal: %4.0 (E: %4.8, K: %3.2)], %14.3'ünün fazla kilolu [E: %15.1, K: %13.5; kent: %16.3 (E: %16.8, K: %15.9), kırsal: %11.9 (E: %13.1, K: %10.6)], obezite görülme sıklığı 6, 7, 8, 9 ve 10 yaşlarında sırasıyla, %5.5, %5.8, %6.1, %7.7 ve %6.9 bulunmuştur (39).

Obezite sorununun en fazla görüldüğü bölgeler İstanbul (%13.0) ve Batı Marmara (%11.7)'dir. Bu bölgelerde obezite sorununun, erkeklerde (sırasıyla; %14.5 ve %15.2), kızlardan (sırasıyla; %11.3 ve % 8.3) daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Obezitenin en düşük olduğu bölgeler Kuzeydoğu Anadolu (%2.3), Doğu Anadolu (%2.4) ve Güneydoğu Anadolu (%0.9) bölgeleridir. İstanbul (%61.0) ve Batı Marmara (%61.0) bölgeleri ise normal VKİ değerine sahip olanların en düşük olduğu bölgelerdir (39). Yapılan çeşitli kesitsel çalışmalarda sosyoekonomik düzeyle ilişkili olarak oldukça farklı değerler bulunmuştur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF)'den Şimşek ve arkadaşlarının düşük sosyoekonomik düzeydeki bir okulda, 2005 yılında, 6-17 yaşlar arasında 1510 çocukta yaptıkları taramada obezite prevalansı %4.8; Berberoğlu ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada, yüksek sosyoekonomik düzeydeki 757 çocukta obezite prevalansının %19, düşük sosyoekonomik düzeydeki 2267 çocukta ise %4 oranında olduğu saptanmıştır (40,41). 2014 yılında Tütüncü Kastamonu ilinde 5-15 yaşlar arasında 2907 çocukta yaptıkları çalışmada obezite prevalansını %6.4 olarak bulmuştur (42).

2.4. OBEZİTENİN ETYOPATOGENEZİ

Obezitenin etyopatogenezinde genetik, hormonlar ve çevresel faktörler gibi multifaktöriyel kompleks ilişkiler yer alır.

2.4.1. Genetik faktörler

Obezitenin patogenezinden 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 (43,44).

2.4.2. Hormonlar

Obezitenin patofizyolosinde ve regülasyonunda gastrointestinal hormonlar, adipokinler ve diğer birçok hormon bulunmaktadır. Ghrelin oreksijenik (yemeyi uyaran), diğer gastrointestinal hormonların hepsi anoreksijeniktir (yemeyi durduran) (43). Obezite etyopatogenezinde rol oynayan hormonlar ve işlevleri tablo 2.1’de özetlenmiştir.

2.4.3. Çevresel faktörler

Obezite epidemisi için potansiyel çevresel faktörler için açıklamalar tablo 2.2’de verilmiştir.

2.4.4. İntrauterin faktörler

İntrauterin büyüme geriliği obezite için risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar düşük doğum ağırlıklı ve gestasyon yaşına göre küçük doğmuş bebeklerin, erişkin çağda obezite prevalansının daha fazla olduğunu göstermiştir (45,46). Erken doğan bebekler için etyoloji net değildir, fakat plasenta anomalileri patofizyolojide

yer alabilecek nedenler arasındadır. Düşük doğum ağırlığında maternal beslenme yetersizliği ve sigara içme gibi çevresel faktörler de nedenler arasında sayılabilir. Buna karşın fazla doğum ağırlıklı bebekler ve gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde de obezite riski artmıştır (45–48).

Tablo 2.1. Obezite etyopatogenezinde rol oynayan hormonlar (44,49–55).

Ghrelin	Oreksijenik	Açlığı uyarır
Peptit YY	Anoreksijenik	Gastrik boşalmayı geciktirir
Kolesistokinin	Anoreksijenik	Safra kesesi kontraksiyonunu, pankreas ekzokrin salınımını, mide boşalmasını ve barsak motilitesini düzenler. Tokluğu artırır, öğün miktarını azaltır.
Oksintomodülin	Anoreksijenik	Öğünü durdurur, tekrar beslenmeyi geciktirir.
Glukagon-like peptit-1	Anoreksijenik	Tokluğu artırır, besin alımını azaltır.
TNF- α		İnsülin direnci'ne neden olarak obezitenin oluşumuna katkıda bulunur
IL-6		İnsülin reseptör sinyal iletimini inhibe eder, yağ dokudan serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçişini artırır ve adiponektin salınımını azaltır.
Leptin	Anoreksijenik	Beyine yağ enerji rezervleri ile ilgili bilgi aktarır Yemeyi durdurur
Adiponektin		İnsülin duyarlandırır, anti-inflamatuvar ve antiaterojeniktir

Tablo 2.2. Obezite epidemisi için potansiyel açıklamalar (39,56)

1. Azalan aktivite
a. Artan maddi güç, araba sayısının artması, azalan işgücü
b. Kablolulu TV, artan kanallar
c. Evde ve işyerinde bilgisayarlar
d. Bilgisayar oyunları, tabletler ve masaüstü bilgisayarlar
e. Çocuğun kaçırılma ve tacize uğraması korkusu
f. Dışarıda oyun oynamayı azaltan, çocuklar için organize sporlar
2. Besin alımında değişiklikler
a. Toplamların maddi gücünün artması, yiyeceklerin ucuzlaması
b. Dışarda besinlere ulaşmanın kolaylaşması
c. Hazır gıda ürünlerin artması ve ulaşılabilirliklerinin kolaylaşması
d. Besinlerin içeriklerinin değişmesi (daha fazla yağ, rafine karbonhidratlar)
e. Porsiyon miktarlarının büyümesi
3. Her iki eşin çalıştığı evlerde yemek hazırlamak için zaman harcanamaması
4. Dünya çapında obeziteye neden olan virüsler

2.4.5. Ailesel ve etnik faktörler

Obezite etyolojisinde, ailenin yörelere göre yemek tercihleri, yeme düzenleri, diyet içeriği değişiklikleri, aktivite düzeyleri rol oynamaktadır. Kişilerin enerji harcamaları üzerine yapılan çalışmalarda, aileler arasında ve hatta aile içinde bile çok ciddi farklılıklar gösterilmiştir. Bu, enerji metabolizmasının genetik faktörlerden etkilendiğini, fakat aynı zamanda öğrenilebilen aktivite davranışıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir. Yeme sıklığı, hızı ve kullanılan baharatlar, yağlar ve besin tercihleri, alınan kalori miktarını etkileyen faktörlerdir (45,57).

2.4.6. Beslenme şekli

Mekanizması tam bilinmese de anne sütünün obezite sıklığını azalttığı bilinmektedir (58). Anne sütü alan bebekler daha az formül mama aldıkları için, kalori alımları yaşlarına göre olması gerektiği kadar oluyor ve bu şekilde obeziteden korunuyor olabilirler.

Yaşam şartlarının değişmesi, hızlı tüketilen yiyeceklere ulaşımın kolaylaşması obezite sıklığını artırmaktadır. Özellikle tüketilen yiyeceklerin yağ oranlarının artmasıyla obezite de artmıştır.

2.4.7. Fiziksel aktivite

Günlük fiziksel aktivite miktarı vücut ağırlığının devamlılığını sağlamada açık bir şekilde katkı sağlamaktadır. Obez bireyler zayıflara göre daha az aktiftirler. Kablolu TV, artan kanallar, evde bilgisayarlar, bilgisayar oyunları, tabletler hareketsiz kalınan zamanı çok artırmışlardır. Ailelerin çevreyi güvenli bulmamasının, buna bağlı olarak evden dışarı çıkılmaması ile çocuğun şişman olma olasılığını dört kat arttırdığı bulunmuştur (39). Sadece daha aktif olmakla bile gün içinde 600 kcal'e kadar kalori yakılabileceği gösterilmiştir (45,59).

2.4.8. İlaçlar

Tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, alınan besin miktarını veya vücut ağırlığını artıran ilaçlar vardır. Glukokortikoidler, özellikle gövdede belirgin yağlanma yapar. İnsülin ve oral hipoglisemik ajanlar, diabetiklerde kilo ve yağ dokusu artışına neden olurlar. Fenotiazinler gibi atipik antipsikotik ajanlar ve trisiklik ve serotonin gerilim inhibitörleri gibi bazı antidepresanlar, siproheptadin ve valproik asit te bazı hastalarda obezite etyolojisinde gösterilmiş ajanlardır. Son olarak, propranolol gibi β -adrenerjik antagonistler sempatik sinir sistem aktivitesini azaltarak kilo almaya veya kilo vermenin zorlaşmasına neden olabilirler (45).

2.4.9. Psikolojik faktörler

Obez olguların %10-20'sinde depresyon kilo alımına neden olabilir (45). Depresyon çocuğu daha da pasif hale getirir ve obezitenin derecesinin artmasına neden olur. Çocuk, obezitesi arttıkça özgüvenini de yitirerek sosyal ortamlardan uzaklaşır ve pasiflik daha da artar. Obezite-depresyon kısır döngüsü kırılması zor bir durumdur.

2.4.10. Yaş

Çocuklarda VKİ, 5-7 yaşlarda artış göstermektedir ve bu duruma adipozite sıçraması (adiposity rebound) denilmektedir. Bu sıçrama zamanı çocukluk çağında obezitenin gelişimi için kritik dönem olarak nitelendirilmekte ve özellikle adölesanlar ile erken yetişkinlik dönemindeki yüksek VKİ ile ilişkisine dikkat çekilmektedir (39).

2.4.11. Cinsiyet

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

gösterilmiştir . Türkiye genelinde, 2011 yılında yapılan bir araştırmada obezite sıklığı erkeklerde %7.5, kızlarda %5.4 olarak saptanmıştır (39).

2.4.12. Endokrin ve Metabolik Bozukluklar

Özellikle adolesanlarda obeziteden en çok sorumlu tutulan endokrin bozukluk tiroid hastalığıdır. Buna karşın, hipotiroidizm nadiren belirgin kilo alımına yol açar ve tiroid hormonu yetersizliğinin tedavisi nadiren çok fazla kilo vermeyi sağlar (60).

Endokrin obezitenin en sık görülen formu eksojen glukokortikoidlerle tedavi sonucu ortaya çıkan Cushing sendromudur. Glukokortikoid tedavisi ile kilo alımı nadir vakalarda 25-50 kiloya kadar çıkabilir. Bu düzeylerde kilo alımı çok nadir görülmekle birlikte, hipofiz tümörünün neden olduğu Cushing hastalığı veya adrenal adenomun neden olduğu Cushing sendromunda olabilir. İnsülinomanın eksojen glukokortikoid tedavisi sonucu oluşan Cushing sendromu da çok nadir bir endokrin obezite nedenidir. Hipoglisemi periyotları sırasında da yağ doku depolama ve fazla yeme görülür (60).

Psödohipoparatiroidizm, hipotalamik hastalık ve hipogonadizm çok nadir obezite nedenleridir (45).

2.5. OBEZİTENİN GETİRDİĞİ SORUNLAR

Obezite sıklığının artması, komplikasyonlarının da artmasına neden olmuştur. Obezite hemen hemen tüm sistemleri etkiler (61). İnsülin direnci oluşturarak metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, Polikistik over sendromu'na yol açar. ‘’American Diabetes Association’’ un raporunda çocuk ve adolesanlarda yeni tanı diyabetlerin %45’inin Tip2 diyabet olduğu bildirilmiştir. Polikistik over sendromlu bireylerde obezite %43 oranında saptanmış ve bu olgularda insülin direnci, dislipidemi ve hiperandrojenizm daha fazla görülmüştür (62). Obez adolesanlarda pubertal sorunlar görülebilmektedir. Puberteye erken girişe neden olabilir.

HDL-K düşüklüğü, LDL-K yüksekliği ve trigliserit yüksekliği obezlerde görülebilir, bu duruma aterosjenik dislipidemi denir. Obezite, kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyona yol açabilmektedir, bu da erken yaşta aterosklerozla sonuçlanabilmektedir. İnsülin direnci'nin de mekanizmaya katkı sağlamasıyla obez çocuk ve adolesanlarda hipertansiyon riski obez olmayanlara göre 2.5 ila 3.7 kat artmıştır (19).

2.5.1. Metabolik Sendrom

2.5.1.1. Metabolik sendrom tanımı

Reaven ve arkadaşları ilk kez 1988 yılında, insülin direnci ve hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve diğer metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi farkederek erişkinlerde metabolik sendromu tanımlamışlardır (63,64).

Erişkinlerde Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 diyabet için en tehlikeli risk faktörleri olan abdominal obezite, yüksek kolesterol düzeyleri, yüksek tansiyon, diyabet (henüz gelişmemişse) ve yükselmiş açlık plazma glukozu MS olarak tanımlanır (65).

2002 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(66).

NCEP tanımına göre;

- Bel çevresinin kadınlarda 88cm, erkeklerde 102 cm'den geniş olması,
- Kan basıncının 130/85 mmHg dan yüksek olması,
- Açlık TG düzeyinin 150mg/dl üzeri olması,
- Açlık HDL-K düzeyinin kadınlarda 50mg/dl, erkeklerde 40mg/dl'nin altı olması ve

- Açlık kan şekeri (AKŞ)100mg/dl nin üzeri olması kriterlerinin 3 tanesinin olması MS tanısı koydurur. NCEP kriterleri uygulama kolaylığı nedeniyle erişkinlerde en yaygın kullanılan kriter durumundadır.

2006 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) MS kriterlerini yayımlamış ve santral obeziteyi olmazsa olmaz kriter olarak belirlemiştir. Santral obezite bel çevresi ile tanımlanmaktadır (67). Obezite dışında, hipertansiyon, açlık hipertrigliseridemi, açlık HDL-K düşüklüğü ve açlık hiperglisemisi kriterlerinden en az 2 tanesinin olması MS tanısı için yeterlidir.

Çocuklarda MS tanısı koymak zordur. Bu zorluklar; metabolik ve antropometrik ölçütler için çocukluk çağına uygun sınırlar ve normlar olmaması, bu nedenle erişkin değerlerinin kullanılması; MS göstergelerindeki bozuklukların erişkinlerdeki kadar çarpıcı değerlerde olmayabilmesi; puberteye özgü geçici insülin direnci, çocukluk çağına hiperinsülinemi tanımı ya da santral obeziteyi göstermek için bel çevresine ilişkin iyi tanımlanmış sınırlar bulunmamasıdır (68). Çocukluk çağına kullanılan metabolik sendrom kriterleri Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Çocukluk çağına kullanılan metabolik sendrom kriterleri (67)

Parametre	Modifiye NCEP	IDF (10-16y)	NHANES III
Bel çevresi		≥90 persentil	≥90 persentil
Gerekli ölçüt sayısı	≥3	≥2	Hepsi
Trigliserid	>95 persentil	≥150 mg/dl	≥110 mg/dl
HDL-K	<5 persentil	<40 mg/dl	≤40 mg/dl
Kan basıncı			
Sistolik	>95 persentil	>130 mmHg	
Diyastolik	>95 persentil	≥85 mmHg	
Kan şekeri	Bozulmuş glukoz toleransı	≥100 mg/dl	Açlık ≥110 mg/dl

IDF grubu tarafından 2007 yılında bir uzlaşı raporu yayımlanmıştır (65). Bu rapor üç yaş grubunu (6-10 yaş arası, 10-16 yaş arası ve 16+ yaşlar (erişkin kriterleri)) içermektedir. Bu rapora göre, obezite; bel çevresinin >90 persentil olması

şeklinde tanımlanır, diğer parametreler ise persentillerle değil kesin değerler ile tanımlanır. Bu değerler:

Trigliserit için ≥ 150 mg/dl (veya trigliserit yüksekliği için tedavi alıyor olması), HDL-K için < 40 mg/dl olması, 10 yaşından büyük kızlarda HDL-K < 50 mg/dl olması, sistolik tansiyonun ≥ 130 mmHg ve diyastolik tansiyonun ≥ 85 mmHg olması (veya daha önceden hipertansiyon tanısı konulup tedavi başlanmış olması) ve açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dl olması veya bilinen tip 2 diyabet olması şeklinde tanımlanmıştır (69).

2.5.1.2. Metabolik sendrom patofizyolojisi

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi MS gelişme sürecinde birincil sorumlu mekanizmalardır. MS bileşenleri ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (70–72).

2.5.1.2.1. İnsülin direnci

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 (73).

Çocukluk çağı obezitesinin en sık görülen ciddi komplikasyonlarından biri insülin direnci'dir. İnsülin direnci, tip 2 diyabet için öncü olarak değerlendirilir.

2.5.1.2.1.1. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

Klinik pratikte insülin direnci ölçümü için homeostasis model assessment-insülin rezistans (HOMA-IR) kullanılır (74). HOMA-IR, insülin duyarlık testlerinden biridir. İnsülin duyarlık testleri açlık glukoz, insülin ve trigliserit ölçümlerine dayanır. Bu grupta ayrıca quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) ve McAuley

index vardır. Diğer grup 120 dakikalık oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ölçülen glukoz ve insülin değerlerinden elde edilir. Bu grupta Matsuda, Belfiore, Cederholm, Avginon ve Stumvoll indeksi bulunur (75). OGTT yetişkin çalışmalarında öglisemik klemp testi ile yüksek korelasyonda bulunmuştur (76). OGTT’de 8-10 saat açlık sonrası venöz kan örneği (0. dk) ve 75 gr (1.75gr/kg) oral glukoz alımından sonra 30-60-90-120. dakikalarda venöz kan örneği alınır glukoz ve insülin değerleri ölçülür. 120. dakikada >75 mIU/mL, pik değer >150 mIU/mL ve değerler toplamı >300 mIU/mL; iki ve daha fazla değer hiperinsülinizm için anlamlı kabul edilir.

HOMA-IR: 12 saatlik açlık sonrası alınan glukoz ve insülin değerleriyle hesaplanır. $AK\dot{S} \times Açlık\ İnsülin / 22,5$ HOMA-IR’ın mmol/L cinsinden, $AK\dot{S} \times Açlık\ İnsülin / 405$ mg/dl cinsinden sonucunu verir. HOMA-IR’in >2.5mg/dl üzerinde olması insülin direnci lehinedir. Pubertal dönemde fizyolojik hiperinsülinizm olması nedeniyle HOMA-IR değeri prepubertal kızlarda >2,22, erkeklerde>2,67; pubertal kızlarda 3,82, erkeklerde >5,22 olan olgularda insülin direnci olduğu kabul edilebilir (77).

Öglisemik hiperinsülinemik klemp insülin duyarlılığının ölçülmesinde altın standarttır. Sık örneklemlili iv glukoz tolerans testi ve kararlı durum glukoz metodları da geçerli ölçümler olmakla birlikte uygulaması zor ve maliyetli olduklarından sadece araştırma amaçlı kullanılacak testlerdir (78).

2.5.1.2.1.2. İnsülin direncinin neden olduğu klinik durumlar

Obezite, insülin direnci ile yakın ilişkilidir. Klinik olarak genellikle kıvrım bölgelerinde bulunan, hiperpigmente kahverengi-mor lezyon olan akantozis nigrikans, obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (74). İnsülin direncinin neden olduğu klinik durumlar Tablo 2.4’te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. İnsülin direnci klinik özellikler (73)

Glukoz homeostazisi
Aşikar diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz düzeyleri, hipoglisemi
Cilt bulguları
Akantozis Nigrikans Deri polipleri Alopesi
Üreme sistemi ile ilgili bulgular
Amenore Hirsutizm Virilizasyon İnfertilite (Kadında)
Lineer büyüme
Normal, bozulmuş ya da artmış
Yağ doku
Değişken; normal, lipoatrofi, lipodistrofi, obezite
Kas-iskelet sistemi
Değişken; normal, kramplar, kas hipertrofileri, psödoakromegali
Lipit metabolizması
Normal veya hipertrigliseridemi
Otoimmün
Tip B sendromu immünofenotip değişikliği ile gidiş

2.5.1.2.2. Obezite ve artmış bel çevresi

DSÖ ve ATP III tanımlamalarına göre MS kriterleri içinde abdominal obezite bulunmaktadır. Fakat IDF kriterlerine göre mutlak kriter kabul edilir. MS bileşenleri kompleks olmakla birlikte patogeneizde abdominal obezite anahtar rol oynamaktadır. Obezitenin öneminin yanında normal kilolu hastalarda da insülin direnci olabilmektedir. Bu hastalar metabolik obez olarak tanımlanmaktadır ve tipik olarak artmış visseral yağ dokusuna sahiptirler. Visseral yağ dokusunun artmasıyla, splanknik dolaşım üzerinden karaciğere daha fazla oranda yağ dokusu kaynaklı serbest yağ asiti (SYA) akışı gerçekleşir (67,79–82).

2.5.1.2.3. Dislipidemi

Karaciğere gelen SYA'nın artmasıyla birlikte VLDL-K üretimi artar. Fizyolojik şartlarda insülin VLDL-K'nin sistemik dolaşıma salınımını engeller. İnsülin direnci olduğunda, karaciğerde SYA artarak hepatik trigliserit sentezini

artırır. Böylece hipertrigliseridemi insülin direnci'nin iyi bir yansıması durumuna gelir ve MS tanısında önemli kriterlerden birini oluşturur (79).

MS'de önemli bir diğer lipoprotein bozukluğu HDL-K düşüklüğüdür. Bu düşüş HDL-K yapısında ve metabolizmasında meydana gelen değişikliklerden dolayı gelişir. Hipertrigliseridemi sonucu kolesterol ester bileşenlerinin azalmasıyla HDL-K düzeyi düşer. HDL-K'nin yanında LDL-K yapısı da aynı mekanizmayla etkilenir. Bunun yanında açlık serum trigliserit düzeyi $>2.0\text{mmol/L}$ olan hemen her hastada LDL-K baskın lipoprotein haline gelir. LDL-K yapısındaki bu değişiklik, LDL-K trigliserit miktarında değişiklik olmadan, fosfolipitler ve esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol yapısında değişikliğe dayandırılabilir. LDL-K düzeylerindeki bu değişiklikler kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörüdür (67,79–82).

2.5.1.2.4. Glukoz intoleransı

Glukoz metabolizmasında insülinin defektif çalışması sonucu, karaciğerde glukoneogenez baskılanır ve kas ve yağ doku gibi insülin duyarlı dokulara glukoz alınımı bozulur. İnsülin defektif çalıştığı için, öglisemiye sağlayabilmek için kompensatuar olarak insülin sekresyonunun artması gerekir. Bu kompensasyon mekanizması çalışmazsa hiperglisemi gelişir (79).

SYA insülin sekresyonunu uyarır. Fakat çok yoğun miktarda SYA konsantrasyonlarına uzamış maruziyet sonrası insülin sekresyonu uyarılamamaya başlar. Bu mekanizma lipotoksisteye dayandırılmıştır (67,79–82).

2.5.1.2.5. Hipertansiyon

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur. 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 vazokonstriksiyona neden olur. Hiperinsülinemi sempatik sinir sistem aktivasyonu ile hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (67,79–82).

2.5.1.2.6. Diğer belirtiler

İnsülin direnci, MS'nin tanı kriterlerinde yer almayan daha başka birçok değişikliklere neden olur. Apo B ve C III, ürik asit, protrombotik faktörler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör 1), serum viskozitesi, homosistein, beyaz küre sayısı, pro-inflamatuar sitokinlerin artışı, mikroalbüminüri gelişimi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi ve polikistik over sendromu insülin direnci ilişkilidir (67,79–82).

2.5.1.3. Metabolik sendrom prevalansı

Dünya üzerinde erişkinlerin dörtte birinde MS olduğu bilinmektedir ve obezite epidemisiyle birlikte çocukluk çağında da sıklığı hızla artmaktadır (64).

Tüm toplumlar ele alındığında ortalama metabolik sendrom prevalansı %3.3 (%0-%19,2), fazla kilolu çocuklarda %11,9 (%2,8-%29,3), ve obez çocuklarda %29,2(%10-%66) bulunmuştur (83).

Çin'de 6 şehirde yapılan bir çalışmada, IDF tanımlamasına göre 10-11 yaşlarındaki tüm çocuklar ele alındığında MS prevalansı %0.8, 7-9 yaşları arasında %0.5 bulunmuştur (84).

Türkiye'de 2013 yılında Binay ve Kirel yaptıkları çalışmada 6-18 yaş arası obez çocuk ve adolesanlarda MS sıklığını %32 saptamışlardır (85). Atabek ve ark. Konya bölgesinde DSÖ kriterlerini çocuklara göre uyarlayarak MS sıklığını %27.2 (86), Ağırbaşı ve ark. Ankara'da NCEP kriterleri ile 1385 çocuk ve adolesanda MS sıklığını %2.2, fazla kilolu ve obez olanlarda %21 (87), Altuncu ve ark. Gaziantep'te NCEP/ATPIII ve DSÖ kriterlerini kullanarak obez çocuk ve adolesanlarda MS

sıklığını %42 olarak bulmuşlardır (88). Şen ve ark. Ankara’da NCEP/ATPIII ve DSO kriterlerini çocukluk çağı eşik değerleri ile değiştirmişler ve obez çocuk ve adolesanlarda MS sıklığını %41.8 olarak bulmuşlardır (89).

2.5.2. Obezitenin Getirdiği Diğer Sorunlar

Obezite pek çok sistemi olumsuz etkilemektedir. Obezlerde akciğer kompliansı ve akciğer kapasitesi azalır. Obezlerde astım daha sık görülür. Ross ve arkadaşlarının çalışmasında astım hastalarının %44’ünde obezitenin olduğu bildirilmiştir (90). Obezlerde, farengeal ve submental yağ dokusunun artışı, abdominal ve göğüs ön duvarında yağ doku artışı nedeniyle obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) sık görülür. Yapılan en geniş kohort çalışmasında obezlerde hafif OUAS sıklığı (%8.1-%10.5), orta OUAS (%5.3-12.9) ve ağır OUAS (%8.1-%16.1) olarak bulunmuştur (91).

Obezite; karaciğer yağlanması sonucu steatohepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kansere neden olabilir. Obezlerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı net bilinmemekle birlikte %25-56 arasında değişik sayılar bildirilmiştir (92,93). Alanin aminotransferazın, Aspartat aminotransferaza oranının 1’den büyük olması inflamasyon göstergesidir ve karaciğer yağlanması için ipucu verir. Obezlerde gastroözefageal reflü hastalığı görülebilir ve ileri yaşlarda erozif özefajite neden olabilir (94). Obezlerde; hem karaciğerden fazla üretilme, hem de safra kesesine fazla salgılanıma bağlı, safranin kolesterolle fazla saturasyonu sonucu sağlıklı bireylere göre safra taşı oluşma riski 5-6 kat artmıştır (95).

Obezite, kas iskelet sistemi üzerinde strese neden olur. Düztabanlık, femur başı epifiz kayması, Blount hastalığı (Tibia vara) ve erişkinlerde osteoartrit obez bireylerde daha sık görülür (96).

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 (37).

Çocuk ve adolesanlarda semptomlar daha silik olmakla birlikte obezite; baş ağrısı, papil ödem ve görme bozukluğuyla giden intrakraniyal hipertansiyon yani Psödotümör serebriye neden olabilir. Psödotümör serebride beyin parankimi ve BOS normaldir (61).

Obezlerde psikolojik problemler daha sık görülmektedir. Depresyon, anksiyete, özgüven eksikliği ve sosyal izolasyon görülebilir (97).

Obezite, tromboembolik olayların gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi artmış, fibrinolitik sistem baskılanmıştır. Obezlerde hiperkoagülabilitenin çocukluk döneminden itibaren önemli ölçüde başladığı gösterilmiştir (98).

Obez erişkinlerde bazı kanser türlerinde artış olduğu gösterilmiş ve çocuklarda da, pre B ALL'de tanı anında obezite varlığının relaps ve hastalıksız yaşam süresi kısalığı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (99).

2.5.3. Obezite ve Böbrek

Obezitenin getirdiği sorunlar arasında böbrek üzerine olan olumsuz etkiler son dönemde daha çok dikkat çekmeye başlamıştır (5). Obezite epidemisiyle birlikte obezite ilişkili glomerulopatiye sekonder fokal segmental glomeruloskleroz vakaları raporlanmaya başlanmıştır. Obezite ilişkili glomerulopati, artan yağ dokuya glomerullerin adapte olamaması sonucu proteinüri ve ilerleyici böbrek disfonksiyonu ile karakterizedir (100).

Düşük doğum ağırlığı hem obezite hem de düşük nefron kütleli ile ilişkisi ile ilerleyen dönemde KBH ile ilişkili bulunmuştur (101,102). Leptin ve adiponektin gibi adipokinler de obezite ilişkili KBH patogenezinde ve KBH'nın kötüye gidişinde etkili olabilir (103,104).

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 (101).

Vivante ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1967-1997 yılları arasında yaklaşık 1.2 milyon adolesanının 1980-2010 yılları arasındaki takiplerinde fazla kiloluluk ve obezite, SDBY için ciddi bir risk faktörü olarak bulunmuştur (105). Ayrıca obezite, böbrek nakli yapılan hastalarda allograft üzerinde olumsuz etki ve yaşam şansında azalma ile de ilişkili bulunmuştur (6).

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 (12). Obezitenin böbrek üzerine etkilerini özetleyen algoritma Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

2.5.3.1. İnsülin direnci böbrek hastalıkları ilişkisi

İnsülin direnci, sempatik sistem aktivasyonu, sodyum retansiyonu, Na-K-ATPaz aktivitesinde azalma, GFH'de artış mekanizmaları ile böbrek hemodinamiklerini kötüleştirerek böbrek hastalığına neden olur (106).

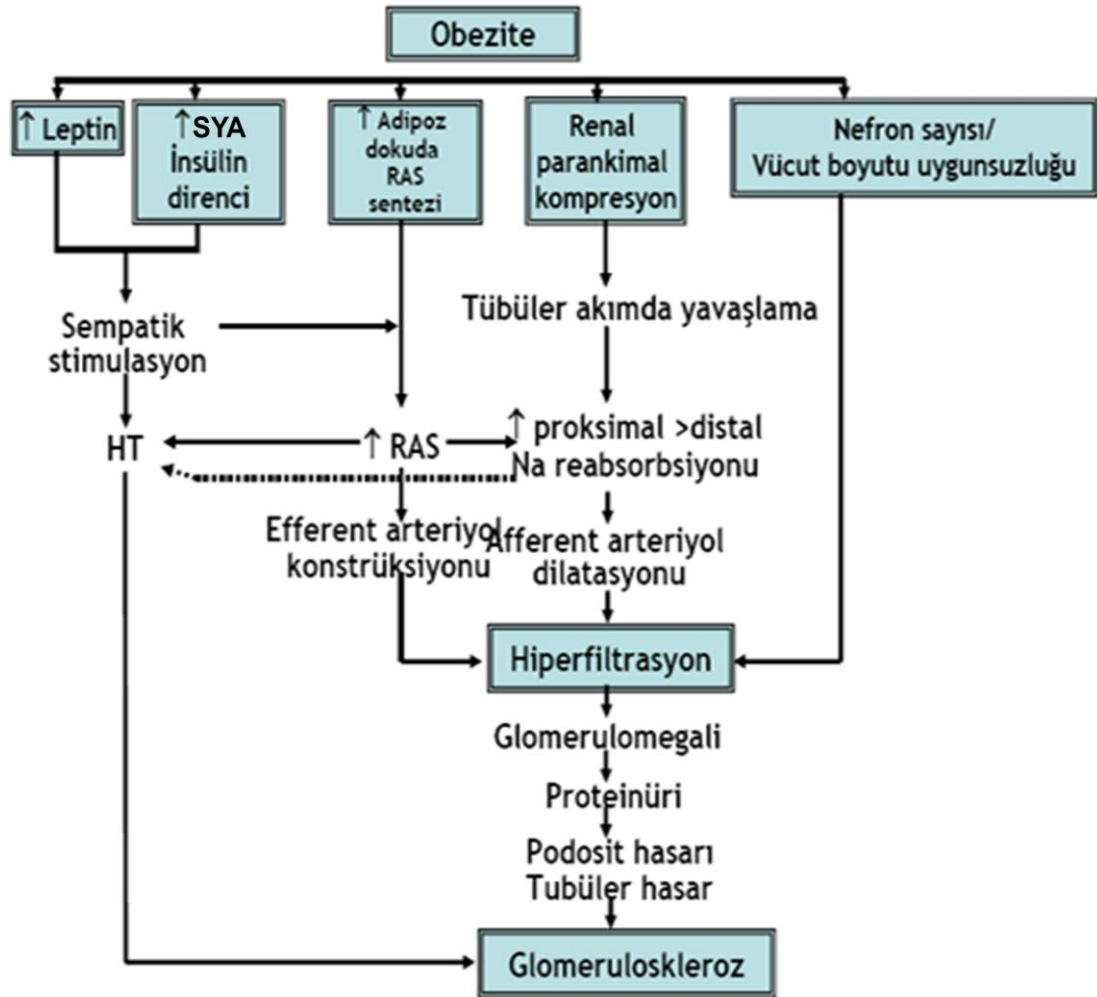
İnsülinin kan şeker seviyelerini düzenlemek için kas, yağ ve karaciğer üzerine olan etkileri dışında vücutta birçok başka organa da etkisi vardır. Son iki dekatta insülinin, böbreğin değişik bölgelerine olan önemli direk etkileri anlaşılmıştır (106).

2.5.3.1.1. Podosit üzerine etkiler

Podosit, glomeruler filtrasyon bariyer düzenlenmesinde anahtar rol oynar ve albüminin idrara geçişini önler. Podositlerin insülin cevabı olan hücreler olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (107).

İnsülin, glukoz taşıyıcıları olan GLUT1 ve GLUT 4, potasyum (108) ve kalsiyum (109) kanallarını etkileyerek hızlı glukoz alımını sağlar. Ayrıca podositlerin insülin duyarlılığının Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A üretiminin kontrolünde de önemli olduğu gösterilmiştir (110). Vasküler Endotelyal Growth

Faktör-A etkisi diğer etkiler gibi hızlı etkiyle değil, salınımı düzenleyerek olur. 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. İnsülinin podosit üzerindeki etkileri hızlı glukoz alımıyla sınırlı değildir. Vücuttaki tüm hücrelerin glukoz gereksinimi vardır. Bu, ya GLUT1 gibi glukoz taşıyıcıları ile hücre yüzeyinden pasif olarak, ya da insüline cevap olarak insülinin hızla uyardığı glukoz taşıyıcıları tarafından sitozolik veziküllerden plazma membranına transport şeklinde elde edilebilir. İnsülinin ayrıca diğer hücrelerde glukoz alımı dışında da etkileri vardır (111). Bu etki, insülin sinyal yolağını kullanan ilaçların istenen ve istenmeyen etkilerini değerlendirmede önemlidir.



Şekil 2.2. Obezite- böbrek etkilenimi patogenezi (112)

* SYA: Serbest yağ asidi

* RAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

Farelerde podositlerin insülin reseptörünün crelox teknoloji ile kapatılarak in vivo podosit insülin direnci oluşturulduğu bir çalışmada beş hafta içinde aşık ar albüminüri gelişmiş ve diyabetik nefropati özellikleri gelişmiştir (113). Bu özellikler matriks üretiminin artışı, glomerüler bazal membranın kalınlaşması, glomeruloskleroz ve podosit apoptozu olarak görülmüştür. Önemli olarak bu değişikliklerin hepsi normoglisemik bir çevrede gelişmiştir. Bu bilgiler podositin insülin duyarlı hücreler olduğunu destekler ve biyolojik olarak önemlidir. Önemli bir ayrıntı da, diyabetik nefropatinin anahtar özelliklerinden olan mezengial hiperselülarite veya hipertrofinin bu farelerde gözlenmemiş olmasıdır. Bu çalışma, insülin direnci'nin podosit üzerine etkisinin, diyabetik böbrek hastalığı yaptığını öne sürebilir fakat kanıtlanması gerekmektedir.

Yeni yapılmış bir çalışmada, glomerüller içindeki podositlerde bolca bulunan AKT2 isimli molekülün, KBH gelişiminden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Canaud ve ark. insan ve hayvan çalışmalarında AKT2'nin genetik olarak veya düşük GFH'li transplant hastalarında mTOR inhibitörleri ile farmakolojik olarak inhibe edilmesi halinde böbrek hasarının çok daha hızlı geliştiğini göstermişlerdir. Bu durum, insüline bağlı sinyalizasyonda diğer insülin bağımlı hücre tiplerindeki AKT2'nin anahtar bir izoform olması ile ilişkili olabilir. Podositlerdeki durum da böyle olabileceği için araştırılması ilgi çekici olabilir (114).

2.5.3.1.2. Mezengial hücreler üzerine etkiler

Mezengial hücrelerde de insülin ve İGF-1 için reseptörler bulunmaktadır (115). Mezengial hücreler glomerüler fonksiyonlardan sorumludur ve glomeruler yapıya katkıda bulunan kontraktıl elemanları bulunur. İnsülin, mezengial hücreleri, fenotipinde ve aktivitelerinde değişiklik yaparak etkiler (116). İnsülininden etkilenen mezengial hücreleri glukozu kendileri cevap verebilir ve GLUT1 gibi glukoz taşıyıcıları mezengial hücrelerin glukoz akışını değiştirerek ve sinyal yollarını artırarak diyabetik nefropatinin patogeneğinde yer alan glomeruloskleroza neden olurlar (117).

2.5.3.1.3. Glomeruler endotel hücreleri üzerine etkiler

Glomeruler endotel hücrelerinin de podositlerden farklı bir yolakla insüline cevap veren hücreler olduğu gösterilmiştir (117).

2.5.3.1.4. Proksimal tubul hücreleri üzerine etkiler

İnsülin reseptörleri proksimal tubulden toplayıcı kanala kadar renal tubul boyunca da yer alırlar. Proksimal tubül 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 (118). Beklenildiği üzere insülinin artmış oranları böbrekten glukoz salınımının azalmasına neden olur. İnsülin direnci olduğunda böbrekten glukoz salınımı artar (118,119) . Tiwari ve ark.'nın farelerle yaptıkları yeni bir çalışmada, insülin reseptörleri selektif olarak kapatılmış ve glukoz-6-fosfataz aktivitesi ve sonuç olarak açlık plazma glukoz düzeylerinin arttığı görülmüştür. Bu, tip 2 diyabet gibi insülin direnci durumlarında hipergliseminin sebebi olarak artmış böbrek glukoneogenezi olabileceğini destekler (120).

2.5.3.1.5. Distal tubul hücreleri üzerine etkiler

Distal tubulde insülinin asıl etkileri sodyum geri Emilimi ve kan basıncı kontrolü üzerinedir. Diyabetik durumlarda natriürez ve çoğunluğu glukozüriye ikincil olmakla birlikte, diürezin de bir kısmı bu durumla açıklanabilir (121). Aynı zamanda insülinin aldosteronla sinerjistik etkisi ile distal tubulden sodyum geçişini değiştirdiğine dair kanıtlar vardır (122). Ayrıca insülin distal tübülde magnezyum transportunu da artırır ve bu da diyabetiklerdeki hipomagnezemiye açıklayabilir(123). Hem sodyum hem de magnezyum kan basıncını etkilediği için insülinin kan basıncı üzerindeki etkisi tahmin edilebilir. İnsülin, henlenin çıkan kalın kolundan vazodilatör bir molekül olan nitrik oksit salınımını artırır ve insülin direnci olduğunda bu etki baskılanacağı için hipertansiyon gelişir (124).

2.5.3.2. Obezite ve KBH için risk faktörleri

Yüksek düzeyde insülin direnci olan obez çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri artan oranlarda çıkmıştır ve bu çocuklarda obezite ilişkili böbrek hasarının da gelişme ihtimali artmış oranlarda görülmüştür (34).

Fazla kilolu ve obez çocuklarda KBH prevalansı hızla artmaktadır (34).Yeni çalışmalara göre çocuklarda obezite, KBH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Son iki dekatta Kanada’da üçüncü basamak bir hastanede pediatrik nefroloji hastalarının belirgin bir şekilde yüksek VKİ’leri olduğu saptanmıştır (125).

Böbrek nakli olan hastalarla yapılan bir çalışmada obez donörlerden ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) elde edilen böbreklerle yapılan transplant sonrası hastalarda, obez olmayanlara göre ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) GFH’nin daha düşük olduğu ve allograft disfonksiyonunun da daha fazla olduğu görülmüştür (6,126,127). Zuzuarregui ve ark. obez çocukların böbreklerinin normal kilolu olanlara göre daha büyük olduğunu göstermişlerdir (128).

2.5.3.3. KBH başlamasında obezitenin rolü

Obezite ve obezite ilişkili MS’nin direkt olarak böbrek hasarını başlatabildiği gösterilmiştir. Bu teori klinik epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gereken bir durumdur (129).

Günümüzde yapılan birçok çalışmada obezite ilişkili KBH’nın bağımsız olarak hipertansiyona da neden olduğunu göstermiştir(125). Bonnet ve ark. aşırı vücut ağırlığını, IgA nefritinin patolojik olarak progresyonunda ve klinik olarak gelişmesinde yeni bir risk faktörü olarak bulmuşlardır (130) .

Obezite aynı zamanda tek taraflı böbrek agenezili veya tek taraflı nefrektomili hastalarda KBH gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (131,132). SDBY’li hastalarla yapılan çalışmalarda insülin direncinin glomeruloskleroz gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır (133).

2.5.3.4. Obezite ilişkili glomerulopati

Obezite; glomeruler hiperfiltrasyon ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Obezite ilişkili glomerulopati klinik olarak orta düzeyde proteinüri, minimal ödem, düşük serum kolesterol düzeyi ve yüksek serum albümin ile karakterizedir (134).

Obezite ilişkili glomerulopati, obez hastalarda gelişen fokal segmental glomerulosklerozun ikincil formu olarak tanımlanır. Obezite ve böbrek hasarı ilişkisi ilk defa 1974'te çalışılmıştır (135). Bir yıl sonra Cohen obez hastalarda belirgin glomeruler büyüme, değişken mezengial bölgelerin genişlemesi ve ılımlı hiperselülariteyi tanımlamış ve bu bulguların 3 yaşından küçüklerde bile olabileceğini göstermiştir (136).

Obez çocuklarda normal kilolu olan yaşıtlarına göre daha büyük böbrekler ve artmış böbrek kan akımı saptanmıştır. Yakın zamanda kilo kaybı ile obezite ilişkili glomerulopati'nin tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Yeni yapılmış klinik bir çalışmada, obezite ilişkili glomerulopatisi olan ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan 17 yaşında bir kızda bariatrik cerrahiden 1 yıl sonra böbrek fonksiyonları normale dönmüş ve proteinüri kaybolmuştur (4).

Proteinürideki düzelme her zaman histolojik düzelme ile korele olmayabilir. Obezite ilişkili glomerulopati'nin patolojisi proteinürili hastalardan alınan örneklerden alındığı için önyargılı bir tanımlama olabilir. Bu durum proteinürisi olmayan ancak böbrek disfonksiyonu olan obez hastaların hepsinde obezite ilişkili glomerulopati olmayabileceğini destekler (125).

2.5.3.5. Metabolik sendrom, inflamasyon ve böbrek hasarı

MS veya insülin direnci sendromu, KBH gelişimi için birçok risk faktörü oluşturur. MS'un birincil sebebi obezite gibi görünmektedir. MS'un önemli komponentlerinden birisi insülin direnci'dir. İnsülin direnci obez çocuklarda proinflamatuvar bir durum oluşturur. MS'ı 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.

Güncel çalışmalar inflamasyonun obez KBH'lı hastalarla ilişkisini ortaya koymuştur. Beddhu ve ark. NHANES III kohortunda MS ile inflamasyon ilişkisi ve değişken oranlarda kreatinin klerensi (KrKl) ile ilişkisini göstermişlerdir. Wu ve ark. lipit metabolizması ilişkili genler ve inflamatuvar sitokinlerin obezite ilişkili glomerulopatisi olan bireylerin glomerullerinde, kontrol grubuna göre daha fazla oranda olduklarını göstermişlerdir (137).

Ramkumar ve ark. ayrıca KBH hastalarında yüksek VKİ ve CRP yüksekliği ile ($>3\text{mg/dL}$) karakterize inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (138). Bu bulgular inflamatuvar risk faktörleri ve lipit ürünlerinin obez hastalarda böbrek hasarının ilerlemesinde anahtar rol oynadığı fikrini desteklemektedir.

Santral vücut yağı dağılımı böbrek disfonksiyonunda önemli rol oynar. Obezite ve fazla kiloluluk, hiperinsülinemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması ve hiperlipidemi, renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesi, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinler gibi birçok diğer risk faktörleri ile ilişkilidir. Bunların içinde insülin duyarlılığının azalması, obezite ve KBH'ya gidişe de neden olan diğer metabolik komplikasyonlar içinde en önemli olandır (139,140).

2.6. ÇOCUKLARDA VAR OLAN BÖBREK FONKSİYON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

2.6.1. Eksojen yöntemler

GFH'nin en doğru ölçüm tekniği direkt yöntemlerdir. Bu yöntemde, enjekte edilen madde glomerüllerden serbestçe süzülebilmeli, böbrekten geri emilmemeli, sekrete edilmemeli ve metabolize edilmemelidir. İnülin klerensi, intravenöz olarak bir başlangıç dozu verilmesinin ardından devamlı infüzyon ve dikkatli bir idrar

örneklemesini içerir(11,141). Dahası inülin konsantrasyonunun analizi de zordur ve bu nedenle kullanımı araştırmalarla sınırlıdır (11,141).

En sık kullanılan maddeler ^{51}Cr -EDTA, ^{99}Tc -DTPA, ^{125}I -iothalamate ve Iohexol dur (7,11). Total plazma klerensi, enjeksiyon sonrası birçok kan örneği alınarak hesaplanır. Teknik, çocuğun konforu için bir veya birkaç kan örneği alınarak basitleştirilebilir. Fakat basitleştirilmiş teknikle ölçülen GFH, 30ml/dk/1.73m² nin altında tam doğru olmayabilir ve 10-20 ml/dk/1.73m² nin altında yanlış sonuç verir (11,142). Asitli ve ödemli hastalarda dikkatli olmak gerekir, çünkü fazla ekstrasellüler sıvının içinde klerensi ölçülecek olan madde kaybolabilir ve GFH yanlış olarak fazla ölçülebilir (11,143). İdrar ve plazma bazlı klerens değerlendirme daha doğru sonuçlar verir (11,144). Eksojen yöntemler doğru sonuçlar verirler fakat, kullanışsız, pahalı, invaziv yöntemlerdir ve özellikle nükleer tıp veya biyokimya departmanlarında yapılması gerekmektedir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için çok daha kolay yöntemler gerekir (11). GFH çocukluk yaş grubu referans aralıkları Tablo 2.5'te verilmiştir (145).

2.6.2. Serum kreatinin

Klinik pratikte böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem, serum kreatinin seviyesi ölçümüdür. Kreatinin, küçük boyutludur ve kreatinini bağlayan bir protein de olmadığı için glomerüllerden serbestçe geçer. Buna karşın, proksimal tubullerden de aktif olarak sekrete edilir. Bu nedenle, sadece kreatinin ile hesaplanan GFH, böbrek fonksiyonları ve /veya böbrek hastalığının tipini tahmin etmede yetersiz kalabilir (11). GFH'nin azalmasıyla, tubuler kreatinin sekresyonu artar, bu da inülinle karşılaştırıldığında GFH'nin %10-40 kadar fazla hesaplanmasına yol açabilir. Glomerulopati hastalarda bu fazla hesaplanma daha da fazla olabilir (11,146).

Tablo 2.5. GFH çocukluk yaş grubu referans aralıkları (147)

Yaş	GFH Ortalama $\pm$ SS (ml/dk/1.73m ²)
29-34 haftalık doğum- Postnatal 1. hafta	15.3 $\pm$ 5.6
29-34 haftalık doğum- Postnatal 2-8. hafta	28.7 $\pm$ 13.8
29-34 haftalık doğum- Postnatal >8. hafta	51.4
1 haftalık term kız ve erkekler	41 $\pm$ 15
2-8 haftalık term kız ve erkekler	66 $\pm$ 25
>8 haftalık term kız ve erkekler	96 $\pm$ 22
2-12 yaş kız ve erkekler	133 $\pm$ 27
13-21 yaş erkekler	140 $\pm$ 30
13-21 yaş kızlar	126 $\pm$ 22

GFH'nin azalmasıyla, kreatininin yükselir. Fakat kreatinin düzeyi toplumlara, etnik gruplara göre varyasyonlar gösterebilir ve GFH düşük olmasına rağmen normal aralıkta saptanabilir. Bu da bazı toplumlarda GFH tarama testi olarak kullanımını kısıtlar (11,146).

Çocuklarda kreatinin değerlerini yorumlamak kolay değildir. Bunun bir sebebi kreatininin kas miktarından etilenmesidir. Ayrıca glomerul fonksiyonlarından bağımsız olarak kreatinin miktarı; diyetle et tüketimi, kas atrofisi, malnütrisyon ve tubullerden artmış kreatinin sekresyonundan da etkilenir (11,148).

Kreatinin analizi için kullanılan iki yöntem: kolorimetrik (Jaffe) yöntemi ve enzimatik yöntemdir. Enzimatik yöntem, kolorimetrik yöntemle göre daha özgün bir ölçüm yöntemidir (149).

2.6.2.1. Kreatinin baz alan formüller

Çocuklarda artan kas kütleini kompanse edebilmek için boy ve vücut kompozisyonunu içeren kreatinin bazlı formüller geliştirilmiştir. Çocuklarda en sık kullanılan formül bilimsel verilere dayanarak geliştirilen Schwartz (veya Counahan-Barratt) formülüdür (143,144).

$$\frac{k \times \text{Boy}}{\text{Kreatinin}}$$

Kreatinin

Formülde kullanılan k sabiti; kreatinin, vücut kompozisyonu, yaş ve cinsiyete göre belirlenir (148). Belirgin düşük kas kütlesi olan anoreksik veya malnütre çocuklarda k değeri ve bunun sonucunda da GFH değeri etkilenebilir.

Kolorimetrik yöntemle ölçülen kreatinini baz alan orijinal Schwartz formülü 1976'da yayımlanmıştır. Fakat 2009 yılında Schwartz ve arkadaşları, formülü enzimatik yöntemle ölçülmüş kreatinin sonuçlarına göre revize etmişlerdir (152).

Yapılan bir meta analizde GFH'si <90ml/dk/1.73 m² olan çocuklarda, >90ml/dk/1.73 m² olan çocuklara göre daha doğru sonuçlar elde edilmiştir (153). Schwartz formülü, idrar toplamadan GFH'yi hızlı bir şekilde tahmin edebilmeyi sağlar fakat GFH'si normal veya orta düzeyde düşük olan çocuklarda (>50ml/dk/1.73 m²) doğru sonuçlar verirken ciddi düşüklüklerde yanlış olarak fazla değerlendirmelere neden olabilir (153).

2.6.2.2. Direkt kreatinin klerensi

Direk kreatinin klerensi yönteminde, 24 saat boyunca idrar toplanır. Çocuklarda zor, zaman alıcı bir yöntemdir, bu nedenle rutin kullanım için uygun değildir. Pratik olmamakla birlikte direkt kreatinin klerensi, Schwartz formülüne göre GFH'yi daha doğru gösterir (11).

2.6.3. Sistatin-C

GFH hesaplamak için doğru, kolay kullanılabilecek ve düşük moleküler ağırlıklı proteinler içinde en ümit vaat eden, Sistatin-C'dir. Bu protein, ilk defa beyin omurilik sıvısında ve 1961'de tubuler proteinürili hastaların idrarlarında saptanmıştır (154).

Sistatin-C bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Vücutta tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir. Küçük molekül yapısı ve bazik izoelektrik pH'sından dolayı diğer proteinlere göre daha serbestçe glomerüllerden süzülür. Proksimal tübüllerden tamamına yakın geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir.

Sistatin-C böbrek fonksiyon belirteci olarak ilk defa 1985 yılında Simonsen ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Simonsen Sistatin-C'nin kreatinin klerensiyle korelasyonunu bulan kişidir (10). Sistatin-C pratikte glomerüllerden serbestçe süzülür.

Vücutta yaygın olarak bulunan Sistatin-C, düşük moleküler ağırlıklı bir protein olması, sabit endojen yapım hızı, glomerüllerden serbestçe süzülebilmesi, tübüler sekresyona uğramaması, böbrek dışı bir atılımının olmaması ve vücut kas kütlelerinden etkilenmemesi nedeniyle, GFH'deki değişiklikleri izlemede duyarlı ve yeni bir parametre olarak kabul edilebilir. Sistatin-C düzeyleri cinsiyete göre değişmez (155). Sistatin-C'nin çocukluk yaş grubunda referans aralıkları Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6. Serum Sistatin-C Referans aralıkları

Yaş	Referans aralıklar (mg/L)
Preterm infant	1.34-2.57
Term infant	1.36-2.23
>8 gün-1 yaş	0.75-1.87
>1-3 yaş	0.68-1.90
>3-16 yaş	0.51-1.31

“Reference intervals for Sistatin-C in pre- and full-term infants and children” den adapte edilmiştir (156).

2.6.3.1. Sistatin-C kreatinin karşılaştırması

Sistatin-C, özellikle böbrek hasarının erken dönemlerinde, GFH'nin ılımlı düşüşlerinde, kreatinin düzeylerinin henüz etkilenmeyebilmesi nedeniyle, böbrek

fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha duyarlı bir belirteç olarak önerilmektedir (11).

Sistatin-C ve kreatinini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. ROC analiziyle yapılan 12 çalışmanın beşinde Sistatin-C anlamlı olarak kreatininden yüksek saptanmış (157-159), beşinde Sistatin-C ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (160) ve iki çalışmada da istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (9,161). Bir çalışmada Sistatin-C çok belirgin olarak üstün görülmüştür. Hiçbir çalışmada kreatinin Sistatin-C den daha iyi bulunmamıştır (11).

2.6.3.2. Sistatin-C ve Schwartz formülü karşılaştırması

Basit bir serum Sistatin-C ölçümü, açık bir şekilde, boy ve yaşa göre değişen katsayılarla ölçülen Schwartz formülüne göre avantajlı bir yöntemdir(11). Sistatin-C ve Schwartz formülünün ROC analizine göre karşılaştırılmasında, iki çalışmada Sistatin-C daha anlamlı bulunmuştur (159), iki çalışmada Sistatin-C ve Schwartz yöntemi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (158,161), bir çalışmada Schwartz formülü Sistatin-C'ye göre üstün saptanmıştır (157). Bir çalışmada ise istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (9).

2.6.4. Proteinüri

Proteinüri –idrardan fazla miktarda protein atılması- genellikle tubuler veya glomeruler disfonksiyonun bir göstergesidir. Böbrekte bir hasar olmadan gelişebilen proteinüri nedenleri; hipertermi, ateş, fizik egzersiz, duygusal stres durumları, konjestif kalp yetmezliği, nöbetler, hipertiroidizmdir. Pratikte çubuk yöntemiyle de saptanabilen proteinürinin ideal ölçümü 24 saat idrar toplayarak yapılır (162).

Proteinüri ve mikroalbüminüri böbrek yetmezliği için birer belirteç ve risk faktörü olarak kabul edilmektedir (163). Obezite ile ilişkili böbrek hastalığı, üriner

albümin atılımından, proteinüri ve/veya GFH düşüşüne kadar geniş bir spektumda ele alınmaktadır (164).

Proteinüri nefritik ve nefrotik düzeyde değerlendirilir. 24 saatlik idrarda 100mg-1gr/m²/gün düzeyde protein atılımı nefritik; 1gr/m²/gün düzeyin üzerinde protein atılımı nefrotik düzeyde protein atılımı olarak değerlendirilir (162).

2.6.5. Vücut hücre kütlesi (VHK)- (Body Cell Mass)

Vücut hücre kütlesi, yeni GFH tahmin modellerinde merkezi bir rol oynar. Total vücut kütlesi, yağsız kütle ve yağ kütlesi olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Yağsız kütle; hücresel kütle, kemik mineral içeriği ve hücre dışı sıvıyı içerir. Vücut hücre kütlesi; kemik mineral içeriği ve hücre dışı sıvı dışında kalan yağsız kütle olarak tanımlanır. Anatomik olarak VHK; iskelet, kalp ve düz kasları, visseral parankim, intestinal sistem, kan, salgı bezleri, üreme organları, beyin hücresel komponentleri ve tüm bağ dokuları, yağ ve kemik hücrelerini içerir, ama total kütlenin içinde çok küçük bir parçayı oluşturur (165).

Moore tarafından, çalışan dokuların oksijen değişimi, potasyum içeriği, glikoz oksidasyonu tanımlanmıştır(165). Hücre içi sıvının %95'inden fazlasının potasyum olmasından dolayı, VHK ölçümünün referans metodu, tüm vücut radyoaktif izotop potasyum 40 (40K) ölçümüdür. Fakat klinik pratikte kullanımı daha uygun, kolay erişilebilir bir yöntem olan bioelektrik impedans spektroskopisi kullanılabilir(11). Bioelektrik impedans spektroskopisi tekniği, vücutta elektrik rezistansı (impedans) ölçülerek VHK'yi tahmin etmeyi sağlar. VHK, sağlıklı erişkinlerde hücre içi sıvının %70 i olarak tahmin edilebilir.

Daha da fazlası çocuklarda total vücut sıvısı, hücre dışı ve hücre içi sıvı, yağsız kütle değerlendirilebilir. VHK kullanılarak yeni bir GFH hesaplama yöntemi geliştirilmiştir (11). Bu formüle göre GFH'nin obez bireylerde yanlış olarak düşük saptanmasını önlemek amaçlanmıştır.

VHK; hücre içi sıvının 0,7'ye oranıyla hesaplanır ve yeni GFH formülü de:

$10.2 \times (\text{VHK} / \text{Sistatin-C})^{0.40} \times (\text{Boy} \times \text{VYA} / \text{Serum kreatinin})^{0.65}$ şeklinde bulunmuştur (11).

(Sistatin-C: mg/L, Serum kreatinin: mg/dL, VHK: Kg, Boy: Cm, VYA: m²)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel ve tanımlayıcı özellikte olan araştırmamız Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında AÜTF Çocuk Endokrinoloji polikliniğine (Obez grup) ve AÜTF çocuk genel polikliniklerine (Kontrol grubu) başvuran 6-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanların katılımıyla yapıldı.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

1. >6 ve <18 yaş arası olgular
2. Obezitenin saptanması (VKİ>95. Persentil)
3. Kronik sistemik hastalığın (Diyabetes Mellitus, Kronik böbrek hastalığı, Konjenital kalp hastalığı, Tiroid hastalıkları vb.) bulunmaması
4. Herhangi bir ilaç kullanımının olmaması
5. Çalışmaya alınmayı kabul edenler

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. <6 yaş ve >18 yaş olgular
2. Ek bir sistemik hastalığı olan
3. Herhangi bir ilaç kullanımı olanlar
4. Çalışmaya alınmayı kabul etmeyenler

‘Obez çocuk ve adolesanlarda böbrek fonksiyonlarının denetimi ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkisi ‘ başlıklı araştırmamız için 23 Eylül 2013 tarihinde 14-540-15 no’lu Etik Komite kararı alındı. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinden proje desteği alındı.

Çalışmayı kabul eden olgulardan onam formu alındıktan sonra, öyküde ailede obezite, metabolik sendrom ve böbrek hastalığı varlığı sorgulandı. Olguların fizik muayeneleri yapılarak vücut ağırlığı, boy ve diğer antropometrik ölçümleri belirlendi. Vücut ağırlığı SECA® boy ölçerli baskül kullanılarak üzerlerinde hafif bir giysi kalacak şekilde; boy ölçümleri ayakkabısız olarak topukları, kalçası ve başı duvara

yaslanmış şekilde 1 mm aralıklı sabit metre ile ölçülerek, ölçümler yaş ve cinsiyete uygun belirlenmiş Türk çocuğu normallerine göre değerlendirildi (21). Boya göre ağırlık yüzdesi yanında vücut kütle indeksi; vücut ağırlığı (kg) / boy (m2) formülü ile hesaplanarak, 5-85. Persentiller arası normal kilolu, 85-95. Persentiller arası çocuklar kilolu, 95. persentil üzerindeki çocuklar ise obez olarak kabul edildi (167).

$$\text{Boya göre ağırlık yüzdesi: } \frac{\text{Hastanın ölçülen VKİ (kg/m}^2\text{)}}{\text{Olması gereken VKİ (kg/m}^2\text{)}} \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

Bel çevresi çocuklar dik pozisyonda ayakta dururken karınları serbest bırakılmış halde iken, 10. kaburga ve iliak krest arasından belin en ince olduğu yerden ölçüldü. Ölçümler Türk çocuklarına göre belirlenmiş bel çevresi normallerine göre değerlendirildi (26).

Kan basıncı ölçümleri, sabah, istirahat halinde oturur pozisyonda iken sağ üst koldan kolun üst 2/3 lük kısmını saracak boyutta uygun manşona sahip kan basıncı ölçüm aleti ile yapılarak, Schaefer parametreleri ile değerlendirildi (167). Hipertansiyonu olan olgular belirlendi. Fizik muayenede sistem bulgularının yanı sıra akantozis nigrikans varlığı, Tanner-Marshall sınıflamasına göre puberte değerlendirmeleri yapıldı (168).

Laboratuvar değerlendirmeleri için incelenecek kan örnekleri gece 12 saat açlıktan sonra, sabah 08.00-10.00 arası alındı. Aynı gün çalışılacak açlık kan şekeri, açlık insülin, lipit profili, kreatinin dışındaki Sistatin-C düzeyi için kan örneği alındıktan sonra en geç bir saat içerisinde serum ayrılarak derin dondurucuda -20°C de saklandı. GFH hesaplanması ve proteinürinin saptanması için 24 saatlik idrar örneği alındı. Biyokimyasal değerlendirmeler AÜTF Merkez Biyokimya ve Endokrinoloji laboratuvarlarında yapıldı. Glukoz, "glukoz hekzokinaz" yöntemiyle; total kolesterol, "oksidaz" yöntemiyle enzimatik olarak; HDL-K direk non-immunolojik yöntemle; TG <400mg/dl ise Friedewald formülü ile, >400mg/dl ise homojenik enzimatik yöntemle Roche® Modüler (Germany) otomatik biyokimya

analizörlerinde; kreatinin" Jaffe rate blanked yöntemi ile; açlık insülin düzeyi ise radyoimmunoassay (RIA) yöntemiyle çalışıldı. Olguların 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyleri "timed rate" ve protein "pyrogallol red" yöntemiyle çalışıldı. Sistatin-C düzeyi nefelometrik yöntemle İbni Sina Merkez laboratuvarında çalışıldı.

Sonuçlar elde edildikten sonra, insülin direncini değerlendirmek için açlık insülin ve HOMA-IR değerleri kullanıldı.

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülin (mIU/mL)} \times \text{açlık kan şekeri * (mmol/L)} / 22,5$$

$$\text{* kan şekeri mg/dL} / 18 = \text{mmol/L}$$

formülüyle hesaplandı.

HOMA-IR değeri prepubertal kızlarda >2.22, erkeklerde>2.67; pubertal kızlarda 3.82, erkeklerde >5.22 olan olgularda insülin direnci olduğu kabul edildi(77).

GFH ve Sistatin-C düzeylerinin YVK ile karşılaştırılması amacıyla vücut yağ dokusu analizi, bioimpedans aleti (Tanita®) ile bakıldı. Bioimpedans analizi ayaklar çıplak, hasta dik bir şekilde dururken yapıldı. Hastaların vücut yağ yüzdeleri, toplam yağ kütleleri, YVK ve total vücut suyu (TVS) not edildi.

Çalışma grubunda metabolik sendrom varlığı 10-18 yaş arası çocuklarda IDF kriterlerine göre araştırıldı (67).

IDF kriterlerine göre:

- Obezite (bel çevresi persentili ≥ 90) ile beraber aşağıdakilerden en az ikisi:
- Dislipidemi: Trigliserid $\geq 150\text{mg/dL}$ veya HDL-K $\leq 40\text{ mg /dL}$
- Kan basıncı: Sistolik $\geq 130\text{mmHg}$ / Diyastolik $\geq 85\text{mmHg}$
- Açlık kan şekeri $> 100\text{mg/dL}$ veya bilinen tip 2 diyabet öyküsü

kriterlerini karşılayan olgularda metabolik sendrom olduğu kabul edildi.

GFH ölçümü için 4 grup formül; ‘Kreatinin bazlı formüller, Sistatin-C bazlı formüller, kreatinin ve Sistatin-C kombine formüller ve vücut hücre kütesinin kullanıldığı formüller ’ kullanıldı. Yağsız vücut kütesi ile GFH hesaplamaları sadece kreatinin bazlı formüllerde kullanıldı. Formüllerin tümü aşağıda verilmiştir.

GFH ölçümü için kullanılan formüller:

Kreatinin bazlı formüller:

1. Kreatinin Klerensi:

$$(\text{İdrar Kreatinin (mg/dL)} \times \text{İdrar volümü (mL)} \times 1,73) / (\text{Serum kreatinin (mg/dL)} \times 1440 \times \text{m}^2 (\text{VYA})) (\text{ml/dk/1,73m}^2)$$

$$\text{-Vücut yüzey alanı (VYA): } 0.007184 \times \text{Boy (cm)}^{0.725} \times \text{Kilo (kg)}^{0.425} (169)$$

2. Yağsız kütle kreatinin klerensi:

$$(\text{İdrar Kreatinin (mg/dL)} \times \text{İdrar volümü (mL)} \times 1,73) / (\text{Serum kreatinin (mg/dL)} \times 1440 \times \text{m}^2 (\text{YVK-VYA})) (\text{ml/dk/1,73m}^2)$$

$$\text{- Vücut yüzey alanı (VYA): } 0.007184 \times \text{Boy (cm)}^{0.725} \times \text{YVK (kg)}^{0.425}$$

$$\text{3. Bedside Schwartz: } 0,413 \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum kreatinin (mg/dL)} (170)$$

Sistatin-C bazlı formüller

$$\text{4. Filler formülü: } 91.62 \times (1/\text{Sistatin-C})^{1.123} (171)$$

$$\text{Sistatin-C= mg/L}$$

$$\text{5. Zapitelli formülü: } 75.94 / (\text{Sistatin-C})^{1.17} (\text{renal transplant hastası} \rightarrow \times 1.2) (172)$$

$$\text{Sistatin-C= mg/L}$$

Kreatinin ve Sistatin-C kombine formüller

$$\text{6. Bouvet formülü: } 38.4 \times (\text{Serum Kreatinin})^{-0.35} \times (\text{Sistatin-C})^{-0.56} \times (\text{VA(kg)})^{0.30} \times (\text{Yaş})^{0.40} (\text{ml/dk}) (173)$$

$$\text{Serum kreatinin: mg/dL, Sistatin-C= mg/L}$$

$$7. \text{ Donadio ve ark. (1998) } = 0,426 \times (\text{VA(kg)/ Sistatin-C})^{0,39} \times (\text{Boy (cm)} \times \text{VYA / Serum kreatinin})^{0,64} (174)$$

Serum kreatinin: mg/dL, Sistatin-C= mg/L

Vücut hücre kütlesi kullanılan formüller

$$8. \text{ Andersen ve ark. } 10.2 \times (\text{VHK/ Sistatin-C})^{0,40} \times (\text{Boy} \times \text{VYA / Serum kreatinin})^{0,65}$$

GFH:ml/dk, Serum kreatinin mmol/L= Serum kreatinin mg/dL x88,4

$$\text{VHK (kg)} = \text{ICF}/0.7 (11)$$

$$9. \text{ Donadio ve ark. (2004) } = (\text{VHK} \times 2,231 / \text{Serum kreatinin}) - 2,73 (175)$$

$$\text{VHK (kg)} = \text{ICF}/0.7 (11)$$

Böbrek yetmezliği evrelemesi için The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) sınıflaması kullanıldı (Tablo 3.1) (145).

Tablo 3.1. Kronik böbrek yetmezliği evrelemesi--NFK-K/DOQI sınıflaması

Evre	Tanımlama	GFH ml/dk/1.73m ²
1	Normal veya artmış GFH ile böbrek hasarı	90-120
2	Hafif GFH düşüşü ile böbrek hasarı	60-89
3	GFH'nin orta düzeyde düşüşü	30-59
4	GFH'de ağır düşüş	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak; nominal değişkenler ise olgu sayısı ve % biçiminde gösterildi. Gruplar arası yüzde karşılaştırılırken Chi-square testi yapıldı. Tek değişkenlide anlamlı çıkanlar için, çok değişkenlide lojistik regresyon analizi uygulandı. Bağımsız risk faktörü çıkanlar için

Odds oranı (OR) %95 güven aralığı (CI) ile birlikte verildi. İki grup arası ortalama karşılaştırılırken dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann-Whitney testi kullanıldı. Sonuçlar için anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmamız AÜTF Çocuk Endokrinoloji ve Adölesan Polikliniğine Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında başvuran, yaşları 6-18 yıl arasında olan 108 obez olgu (VKİ>95p) ve AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğine başvuran 46 obez olmayan olguyu (VKİ<85p) içermektedir. Araştırmamız kesitsel ve tanımlayıcı özellikte bir çalışmadır.

4.1. OLGULARIMIZIN KLİNİK BULGULARI

Çalışmaya alınan olgulardan obez grubun yaş ortalaması $13,2 \pm 2,7$ yıl (6,1-18), kontrol grubunun yaş ortalaması $12,9 \pm 3,6$ (7,5-17,6) yıldır.

Obez grubun %43,5'ini erkekler, %56,5'ini kızlar, kontrol grubunun %45,6'sını erkekler, %54,4'ünü kızlar oluşturmaktadır.

Obez ve kontrol grubu olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur. Hasta ve kontrol grubu arasında VA, boy, VKİ, Yüzde VKİ, VKİ SDS, boy SDS ve bel çevresi değerleri ortalamaları bakımından fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

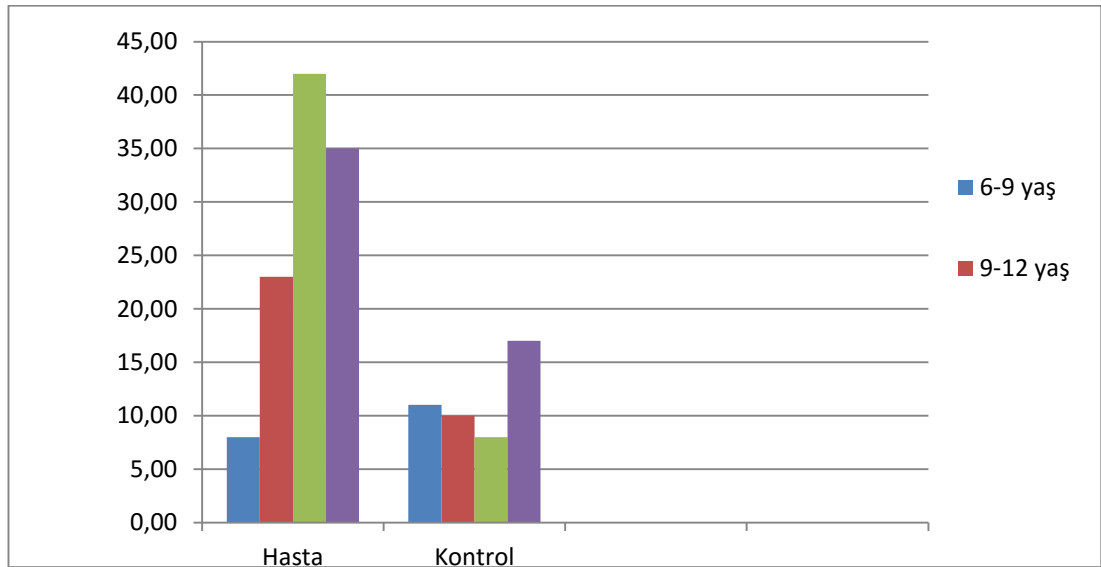
VA, boy, VKİ, yüzde VKİ, VKİ SDS, boy SDS ve bel çevresi değerleri obez grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Yaş ortalamaları, cinsiyet, VA, Boy, boy SDS, VKİ, yüzde VKİ, VKİ SDS, VKİ persentil, RVKİ, bel çevresi ortalamaları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Obez ve kontrol grubunun yaş dağılımları şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Obez (n:108) Ort.±SS	Kontrol (n:46) Ort.±SS.	P değeri
Cinsiyet			
Erkek :	47 (%43,5)	21 (%45,7)	0,860
Kız :	61 (%56,5)	25 (%54,3)	
Yaş	13,2 ±2,7 (6,1-18)	12,9 ±3,6 (7,5-17,6)	0,209
Boy (cm)	156,6±12,6 (116,7-187,3)	144,3±17,1 (117,5-176)	0,000
Boy SDS	0,48±0,98 (-1,76-3,18)	-0,38±0,92 (-2,25-1,53)	0,000
VA (kg)	71,1±19,3 (26,5-124,6)	38,7±14,4 (19-63)	0,000
VKİ (kg/m²)	28,3±4,5 (19,4-42,3)	17,8±3,3 (12,4-24,8)	0,000
RVKİ	142,9±18,3 (115,5-217,8)	92,8±11,4 (68,6-119)	0,000
VKİ SDS	2,2±0,63 (1,1-3,8)	-0,57±1,11 (-3,48-1,18)	0,000
% VKİ	97,4±3,0 (85,8-100,0)	35,4±27,9 (0,1-88,1)	0,000
Bel çevresi	87,7±10,7 (65-120)	58,9±8 (48-82)	0,000

*Bulgular Ortalama ± Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir.

**Şekil 4.1.** Olguların yaş gruplarına göre dağılımları

4.1.1. Olguların puberte durumlarına göre değerlendirilmesi

Olgularımız puberte durumlarına göre prepubertal ve pubertal olmak üzere değerlendirildiğinde, obez olguların %18,5'ini prepubertal, %81,5'ini pubertal olgular; kontrol grubunun %45,7'sini prepubertal, %54,3'ünü pubertal olgular oluşturmaktadır. **Obez grupta puberteye giren olguların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0.001).**

4.1.2. Olguların vücut yağ durumları

Obez ve kontrol grupları vücut yağ durumları; % yağ, yağ kütlesi, YVK, TVS ve VHK parametreleri bakımından karşılaştırıldığında, **obez grupta beklendiği gibi %yağ, yağ kütlesi, YVK, TVS ve VHK değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (p < 0,05)** (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların vücut yağ durumları

	Obez (n:108) Ort.±SS.	Kontrol (n:46) Ort.±SS.	P değeri
% Yağ	33,5±5,6 (17,3-53,2)	19,4±5,5 (8,0-33,9)	0,000
Yağ kütlesi	24,0±9,4 (3,4-57,1)	7,8±4,2 (2,4-19,4)	0,000
YVK (yağsız vücut kütlesi)	46,0±11,7 (16,5-83,9)	31,5±11,5 (16,1-49,5)	0,000
TVS (Total vücut suyu)	33,6±8,7 (12,1-61,4)	23,1±8,4 (11,8-36,2)	0,000
VHK (vücut hücre kütlesi)	47,9±12,4 (17,2-87,3)	32,9±12,0 (16,8-51,5)	0,000

* Bulgular Ortalama ± Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir.

4.1.3. Olguların laboratuvar değerleri

Olguların laboratuvar değerleri (AKŞ, açlık insülin, TK, LDL-K, VLDL-K, HDL-K, TG) Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Obez olgularda **AKŞ, açlık insülin, TK,**

LDL-K değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken HDL-K değerleri daha düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.3. Obez ve kontrol grubu laboratuvar değerleri karşılaştırması

	Obez (n:108) Ort $\pm$ SS	Kontrol (n:46) Ort $\pm$ SS	P değeri
AKş ^a (mg/dL)	84,8 $\pm$ 8,0 (57,0-102,0)	78,3 $\pm$ 8,1 (50,0-94,0)	0,000
Açlık insülin (mIU/mL)	17,4 $\pm$ 7,1 (3,0-41,9)	7,7 $\pm$ 3,6 (1,5-17,1)	0,000
Total kolesterol (mg/dL)	167,3 $\pm$ 36,7 (85,0-277)	154,2 $\pm$ 25,6 (117-211)	0,032
LDL-K ^v (mg/dL)	102,1 $\pm$ 30,9 (45,0-208,0)	87,8 $\pm$ 24,5 (45,0-145,0)	0,007
HDL-K ^β (mg/dL)	44,7 $\pm$ 10,3 (26,0-76,0)	49,2 $\pm$ 10,1 (30,0-75,0)	0,007
TG ^δ (mg/dL)	104 $\pm$ 56,6 (26,0-262,0)	85,3 $\pm$ 36,2 (17,0-177,0)	0,156
VLDL-K [*] (mg/dL)	21 $\pm$ 11,4 (5,0-52,0)	17,1 $\pm$ 7,2 (3,0-35,0)	0,140

*Bulgular Ortalama $\pm$ Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir.

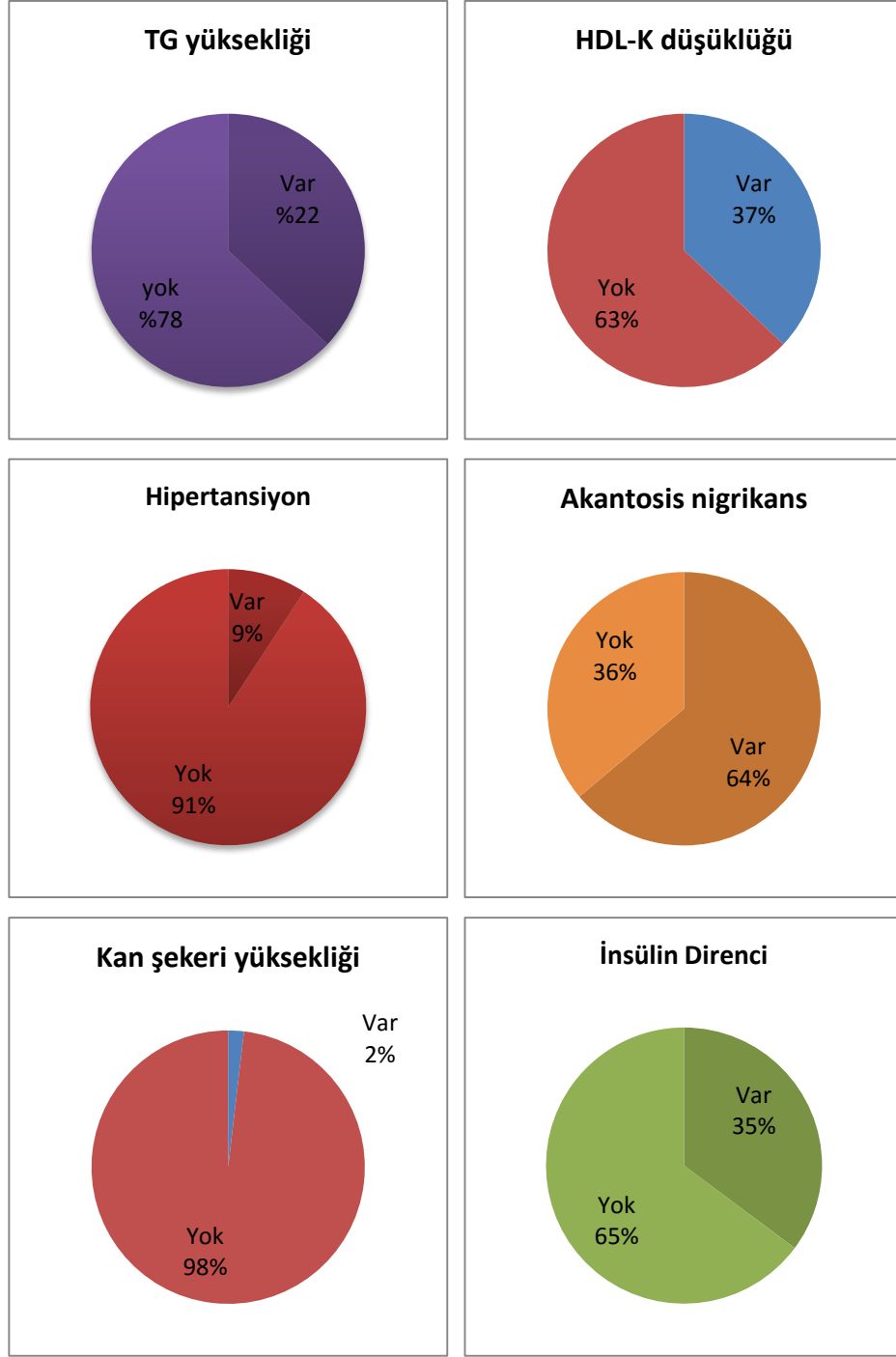
^a: Açlık kan şekeri, ^v : Low density lipoprotein-kolesterol, ^β: High density lipoprotein-kolesterol, ^δ: Trigliserit, ^{*}: Very low density lipoprotein-kolesterol

4.2. OLGULARIN HİPERİNSÜLİNİZM ve METABOLİK SENDROMUN DİğER BİLEşENLERİNE GÖRE DEğERLENDİRİLMESİ

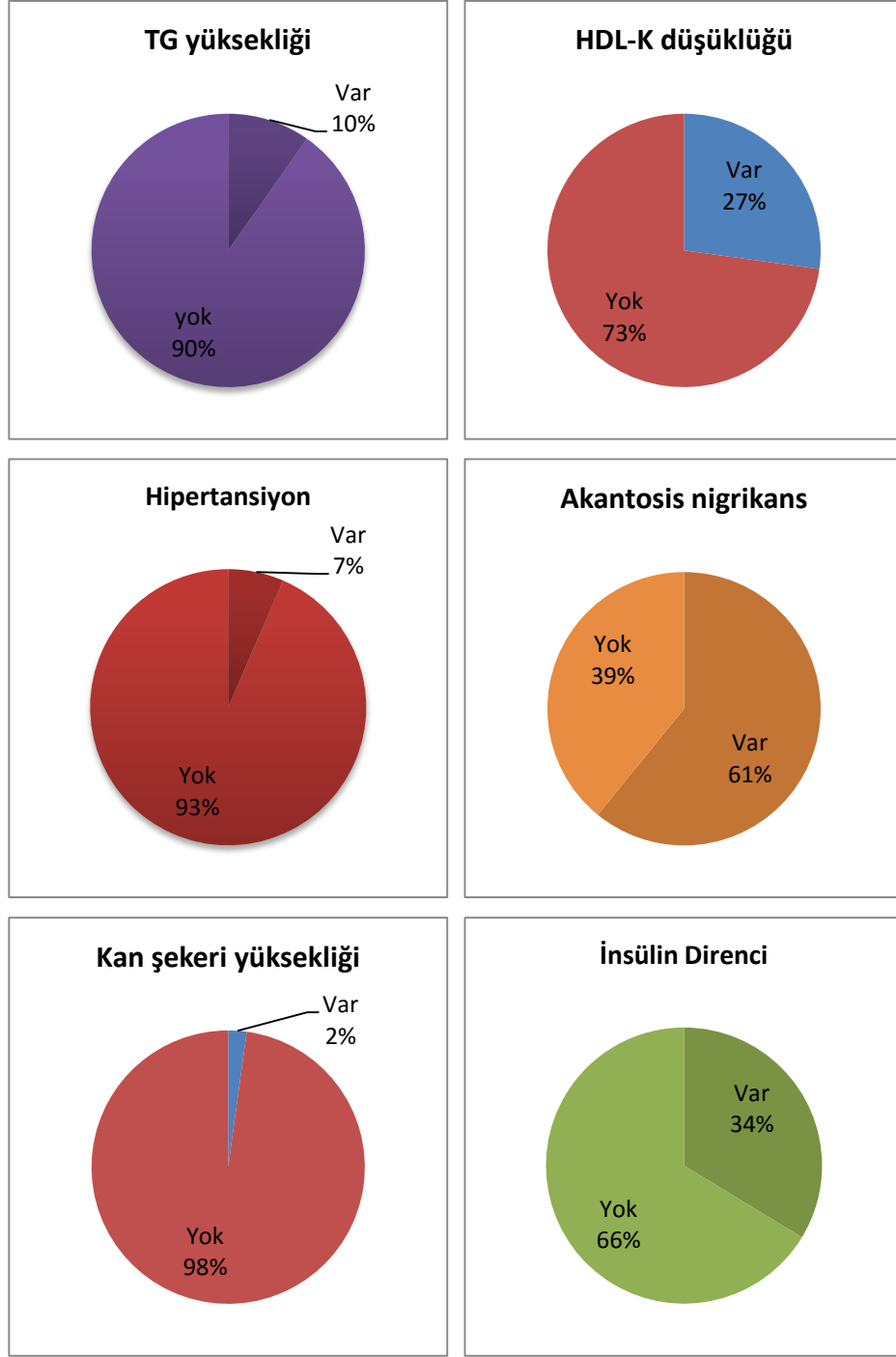
Olgularda hiperinsülinizm ve metabolik sendromun diğer bileşenlerinin dağılımını Tablo 4.4, şekil 4.2, 4.3 ve 4.4 ve 4.5'e verilmiştir. **Obez grupta IDF lştleri kullanıldığında %14,8 oranında metabolik sendrom saptanmıştır. Kontrol grubunda metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan olgu olmamıştır. Metabolik sendromu olan obez olgularda TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, insülin direnci, akantosis nigrikans ve hiperinsülinizm anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Obez grupta bel çevresi persentilleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).**

Tablo 4.4. Olgularda metabolik sendrom bileşenlerinin karşılaştırılması

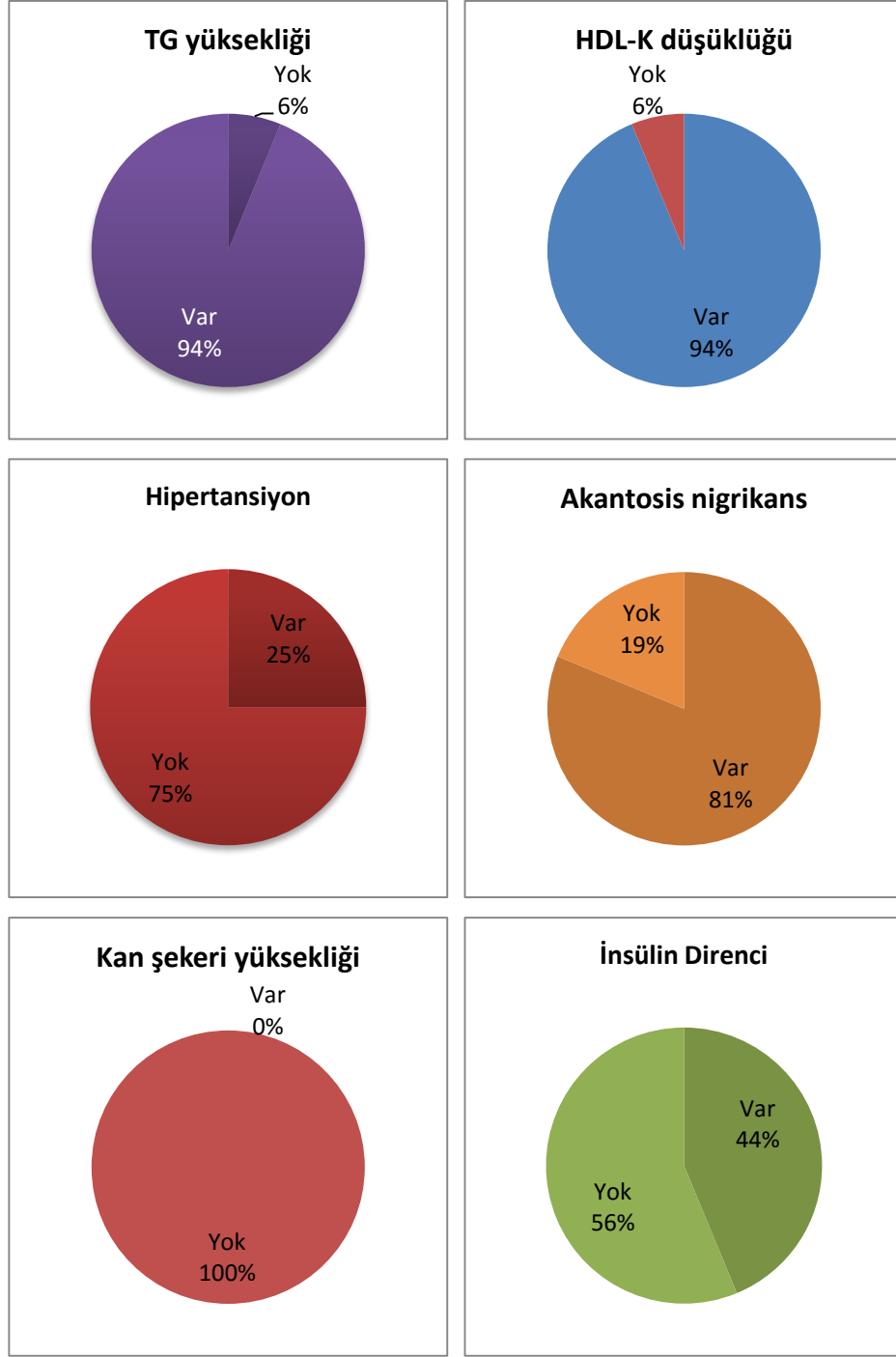
	VAR sayı (%)				P değeri
	Tüm Obez olgular (n=108)	MS'u olan obez olgular (n=16)	MS'u olmayan obezler (n=92)	Kontrol (n=46)	
Bel çevresi persentili (>90p)	108 (%100)	16 (%100)	92 (%100)	2 (%4,3)	0,000
Akantosis Nigrikans	69 (%64)	13 (%81,3)	56 (%60,9)	4 (%8,7)	0,000
Açlık kan şekeri yüksekliği (>100 mg/dL)	2 (%1,8)	0 (%0)	2 (%2,2)	0 (%0)	0,505
TG yüksekliği (>150 mg/dL)	24 (%22,2)	15 (%93,8)	9 (%9,8)	3 (%6,5)	0,000
HDL-K düşüklüğü (<40 mg/dL)	40 (%37)	15 (%93,8)	25 (21,7)	9 (%15,2)	0,000
Hipertansiyon (Sistolik >130 mmHg Diyastolik>85 mmHg)	10 (%9,2)	4 (%31,3)	6 (%7,6)	2 (%4,3)	0,004
Hiperinsülinizm	38 (%35)	7 (%43,8)	31 (%33,7)	2 (%4,3)	0,000



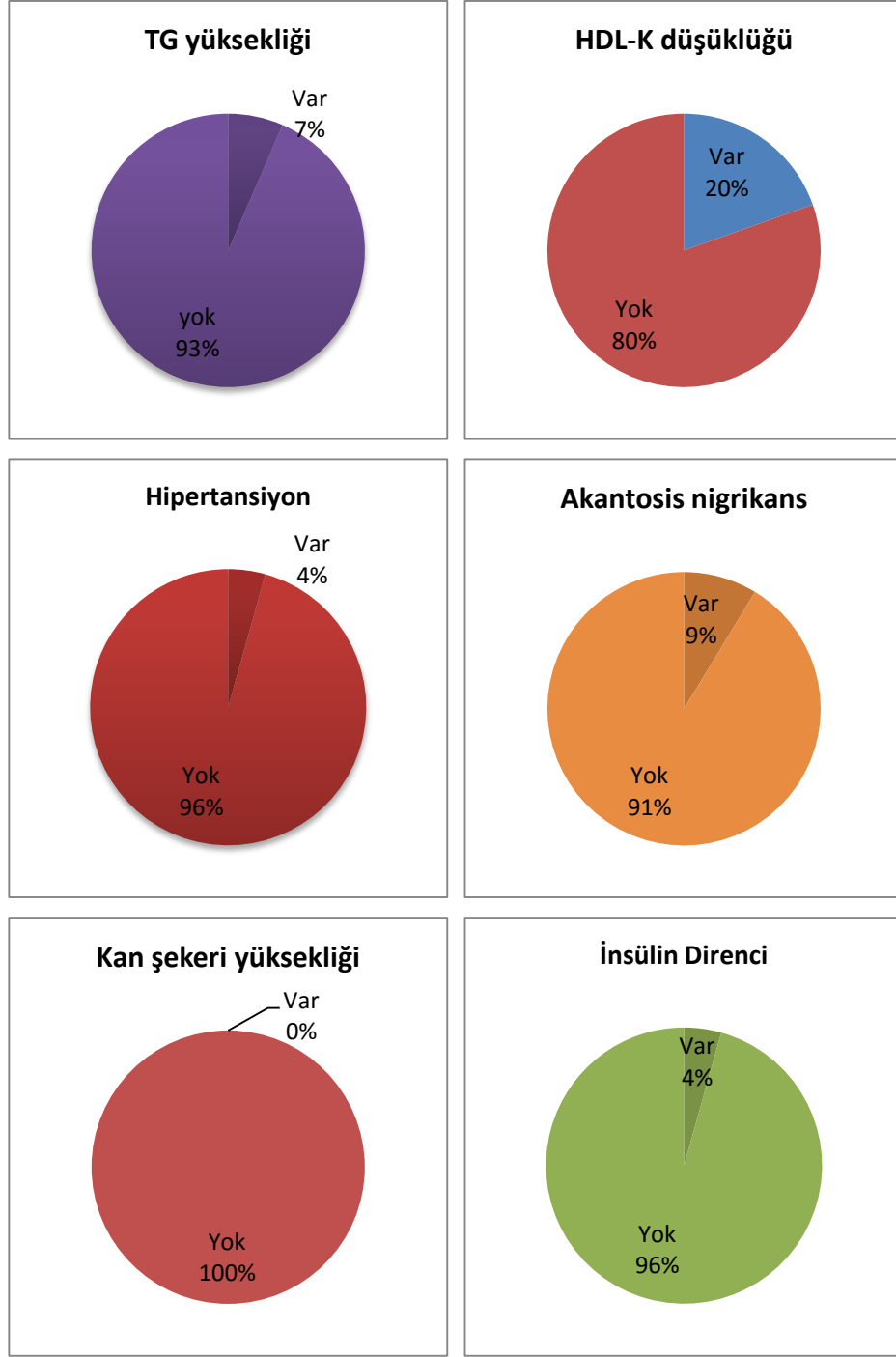
Şekil 4.2. Obez olgularda metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı



Şekil 4.3. Metabolik sendromu olmayan obezlerde metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı



Şekil 4.4. Metabolik sendromu olan obezlerde metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı



Şekil 4.5. Kontrol grubunun metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı

4.2.1. Olguların metabolik sendrom varlığı-Cinsiyet ilişkisi

MS'ü olan obez, MS'ü olmayan obez olgular ve kontrol grubu cinsiyete göre incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Metabolik sendrom varlığı-cinsiyet ilişkisi

	Tüm obez olgular	MS'ü olan obezler	MS'ü olmayan obezler	Kontrol	Toplam
Erkek	47 (%43,5)	37 (%40,2)	10 (%62,5)	21 (%45,7)	68 (%44)
Kız	61 (%56,5)	55 (%59,8)	6 (%37,5)	25 (%54,3)	86 (%56)
Toplam	108 (%100)	92 (%100)	16 (%100)	46 (%100)	154 (%100)
p=0,246					

4.2.2. Olguların metabolik sendrom varlığı-puberte ilişkisi

MS'ü olan obez, MS'ü olmayan obez olgu grubu ve kontrol grubu pubertal evrelerine göre incelendiğinde MS'ü olmayan obez grubun %19,6'sını prepubertal, %80,4'ünü pubertal, MS'ü olan obez grubun %12,5'ini prepubertal, %87,5'ini pubertal, kontrol grubunun ise %45,7'sini prepubertal, %54,3'ünü pubertal olgular oluşturmaktadır. **Obez olgularda pubertal olma %'si daha fazla bulunmuş olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002)** (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Metabolik sendrom varlığı-puberte ilişkisi

	Obezler	MS'ü olmayan obez	MS'ü olan obez	Kontrol	Toplam
Prepubertal	20 (%18,5)	18 (%19,6)	2 (%12,5)	21 (%45,7)	41 (%27)
Pubertal	88 (%81,5)	74 (%80,4)	14 (%87,5)	25 (%54,3)	113 (%73)
Toplam	108 (%100)	92 (%100)	16 (%100)	46 (%100)	154 (%100)
p=0,002					

4.2.3. Olguların metabolik sendrom varlığı-vücut yağ durumları

MS' u olan obez ile MS' u olmayan obez olgu grubu %yağ, yağ kütlesi, YVK, TVS ve VHK parametreleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.2.4. Olguların metabolik sendrom varlığı-Laboratuvar değerleri

MS' u olmayan obez olgularda, kontrol grubu olgularına göre AKŞ değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

MS' u olan obez olgularda HDL-K değerleri MS' u olmayan obez olgulara göre daha düşük iken, TG değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 4.7).

MS' u olmayan obez ve MS' u olan obez olgularda açlık insülin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. MS' u olan obez grupta TK, TG, VLDL-K değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). MS' u olmayan obez grupta LDL-K değerleri MS' u olan obez olgular ve kontrol grubu olgularına göre daha yüksektir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. MS' u olmayan obez, MS' u olan obez ve Kontrol grubu olgularının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	MS' u olmayan obez (n:92) Ort $\pm$ SS	MS' u olan obez (n:16) Ort $\pm$ SS	Kontrol (n:46) Ort $\pm$ SS	P değeri
AKŞ^a (mg/dL)	85,3 $\pm$ 8,0* (57,0-102,0)	82,3 $\pm$ 7,8 (67,0-94,0)	78,3 $\pm$ 8,1* (50,0-94,0)	0,000
Açlık insülin (mIU/mL)	16,9 $\pm$ 7,1* (3,0-41,9)	19,9 $\pm$ 6,3* (7,5 $\pm$ 33,7)	7,7 $\pm$ 3,6 ^a (1,5-17,1)	0,000
Total kolesterol (mg/dL)	167,0 $\pm$ 38,4 (85-277)	169,0 $\pm$ 25,0 (136-220)	154,2 $\pm$ 25,6 (117-211)	0,082
LDL-K^y (mg/dL)	103,0 $\pm$ 32,0* (45,0-208)	95,8 $\pm$ 24,1* (60,0-138,0)	87,8 $\pm$ 24,5* (45,0-145,0)	0,021
HDL-K^h (mg/dL)	46,4 $\pm$ 10* (26-76)	35,0 $\pm$ 5,15 ^a (28-48)	49,2 $\pm$ 10,1* (30,0-75,0)	0,000
TG^h (mg/dL)	87,6 $\pm$ 41,3* (26,0-205,0)	198,4 $\pm$ 36,5 ^a (139-262)	85,3 $\pm$ 36,2* (17,0-177,0)	0,000
VLDL-K^a (mg/dL)	17,6 $\pm$ 8,1* (5,0-41,0)	40,3 $\pm$ 7,8 ^a (28,0-52,0)	17,1 $\pm$ 7,2* (3,0-35,0)	0,000

Bulgular Ortalama $\pm$ Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel olarak birbiriyle anlamlı veriler '' ve '^a' ile gösterilmiştir. '^a', diğer parametrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

^a: Açlık kan şekeri, ^v : Low density lipoprotein-kolesterol, ^β : High density lipoprotein-kolesterol, ^δ: Trigliserit, ^{*}: Very low density lipoprotein-kolesterol

4.3. OLGULARIN BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için bakılan serum kreatinin değerleri açısından, obez olgular ve kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,658). Yine böbrek fonksiyon değerlendirilmesi için bakılan Sistatin-C değerleri de obez olgular ve kontrol grubu olgularda istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=0,126). Olguların böbrek fonksiyonları değerlendirilmesi için bakılan laboratuvar değerleri verilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olguların Serum Kreatinin ve Sistatin-C Değerleri

	Tüm obez olgular (n=108) Ort± SS	MS'u olmayan obez (n:92) Ort.±SS	MS'u olan obez (n:16) Ort.±SS.	Kontrol (n:46) Ort.±SS.	P değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,5±0,11 (0,28-0,88)	0,5±0,11 (0,28-0,88)	0,54±0,15 (0,35-0,79)	0,52±0,15 (0,23-0,91)	0,649
Sistatin-C (mg/L)	0,69±0,12 (0,35-1,08)	0,67±0,11 (0,35-0,93)	0,8±0,12 (0,66-1,08)	0,66±0,1 (0,5-0,93)	0,000

*Bulgular Ortalama ± Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir

4.3.1. Sistatin-C ve Kreatinin değerlendirmesi

Metabolik sendrom olup olmasına göre bakıldığında ise; MS'u olan obez olgular ve MS'u olmayan obez olgularda serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,649). **MS'u olan obez olgularda, MS'u olmayan obez olgulara göre Sistatin-C düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,000).**

4.3.2. Sistatin-C ve kreatinin ile MS parametrelerinin ilişkisi

Olguların serum Sistatin-C değerleri ile TK, LDL-K, TG ve açlık insülin değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Sistatin-C ile HDL-K arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.9).

Serum kreatinin değerleri ile TK, LDL-K, HDL-K, TG, AKŞ ve açlık insülin değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Sistatin-C ve Kreatinin ile lipit profili ve insülin düzeylerinin karşılaştırılması

		Sistatin-C	Kreatinin	TK	LDL-K	HDL-K	TG	AKŞ	İnsülin
Sistatin-C	r	1,000	,191(*)	,275(**)	,277(**)	-,219(**)	,318(**)	-,013	,255(**)
	p	.	,018	,001	,000	,006	,000	,876	,001
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
Kreatinin	r	,191(*)	1,000	-,085	-,098	,091	,011	,016	,133
	p	,018	.	,296	,225	,260	,889	,840	,101
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
TK	r	,275(**)	-,085	1,000	,939(**)	,192(*)	,377(**)	-,014	,097
	p	,001	,296	.	,000	,017	,000	,858	,232
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
LDL-K	r	,277(**)	-,098	,939(**)	1,000	,048	,249(**)	-,006	,111
	p	,000	,225	,000	.	,556	,002	,940	,172
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
HDL-K	r	-,219(**)	,091	,192(*)	,048	1,000	-,421(**)	-,015	-,237(**)
	p	,006	,260	,017	,556	.	,000	,855	,003
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
TG	r	,318(**)	,011	,377(**)	,249(**)	-,421(**)	1,000	-,148	,243(**)
	p	,000	,889	,000	,002	,000	.	,066	,002
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
AKŞ	r	-,013	,016	-,014	-,006	-,015	-,148	1,000	,359(**)
	p	,876	,840	,858	,940	,855	,066	.	,000
	N	154	154	154	154	154	154	154	154
İnsülin	r	,255(**)	,133	,097	,111	-,237(**)	,243(**)	,359(**)	1,000
	p	,001	,101	,232	,172	,003	,002	,000	.
	N	154	154	154	154	154	154	154	154

(*) %1 düzeyinde anlamlılığı;

(**) %5 düzeyinde anlamlılığı göstermektedir

4.3.3. Olguların GFH hesaplama yöntemlerine göre KBH evrelemeleri

Olguların çeşitli GFH formüllerine göre KBH evrelemeleri Tablo 4.10’de verilmiştir. KrKL formülü ile metabolik sendromu olan bir olguda, Donadio ve arkadaşlarının (1998) önerdiği formül ile sağlıklı kontrollerden altı olguda GFH 60ml/dk/1.73m² altında saptanmıştır.

Tablo 4.10. Olguların çeşitli GFH ölçüm yöntemlerine göre KBH evrelemeleri

GFH ölçüm yöntemi	Grup	>120 ml/dk/1,73m ² Sayı (%)	120-90 (Evre 1) ml/dk/1,73m ² Sayı (%)	90-60 (Evre 2) ml/dk/1,73m ² Sayı (%)	60-30 (Evre 3) ml/dk/1,73m ² Sayı (%)
KrKL (177)	MS– obez	67 (%72,8)	22 (%24)	3 (%3,2)	0 (%0)
	MS’u olan obez	10 (%62,5)	2 (%12,5)	3 (%18,7)	1 (%6,2)
	Kontrol	30 (%65,2)	8 (%17,4)	8 (%17,4)	0 (%0)
YVK KrKL (8)	MS– obez	85 (%92,3)	5 (%5,4)	2 (%2,1)	0 (%0)
	MS’u olan obez	12 (%75)	3 (%18,7)	1 (%6,2)	0 (%0)
	Kontrol	29 (%63)	15 (%32,6)	2 (%4,3)	0 (%0)
Bedside schwartz (152)	MS– obez	63 (%68,7)	26 (%28,2)	3 (%3,2)	0 (%0)
	MS’u olan obez	9 (%56,2)	6 (%37,5)	1 (%6,2)	0 (%0)
	Kontrol	23 (%50)	16 (%34,7)	7 (%15,2)	0 (%0)
Filler (178)	MS– obez	74 (%80,5)	18 (%19,5)	0 (%0)	0 (%0)
	MS’u olan obez	8 (%50)	7 (%43,7)	1 (%6,2)	0 (%0)
	Kontrol	42 (%91,4)	4 (%8,6)	0 (%0)	0 (%0)
Zapitelli ve ark (173)	MS– obez	47 (%51)	39 (%42)	6 (%6,4)	0 (%0)
	MS’u olan obez	1 (%6,2)	11 (%68,7)	4 (%24,8)	0 (%0)
	Kontrol	26 (%56,5)	18 (%39,2)	2 (%4,3)	0 (%0)
Bouvet (174)	MS– obez	51 (%55,4)	41 (%44,5)	0 (%0)	0 (%0)
	MS’u olan obez	3 (%18,7)	10 (%62,5)	3 (%18,7)	0 (%0)
	Kontrol	27 (%58,7)	18 (%39)	1 (%2,1)	0 (%0)
Donadio ve ark. (1998)(175)	MS– obez	75 (%81,5)	15 (%16,3)	2 (%2,1)	0 (%0)
	MS’u olan obez	13 (%81,2)	2 (%12,4)	1 (%6,2)	0 (%0)
	Kontrol	8 (%17,2)	13 (%28,2)	19 (%41,3)	6 (%12,9)
Andersen ve ark. (177)	MS– obez	88 (%95,6)	2 (%2,1)	2 (%2,1)	0 (%0)
	MS’u olan obez	15 (%93,8)	1 (%6,2)	0 (%0)	0 (%0)
	Kontrol	22 (%47,8)	13 (%28,2)	11 (%24)	0 (%0)
Donadio ve ark. (2004) (13)	MS– obez	89 (%96,7)	2 (%2,1)	1 (%1)	0 (%0)
	MS’u olan obez	16 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Kontrol	33 (%71,7)	9 (%19,5)	4 (%8,6)	0 (%0)

4.3.4. Olguların GFH ölçüm yöntemlerine göre karşılaştırılması

Obez olgularda KrKl, YVK KrKl, Bedside Schwartz, Andersen ve ark., Donadio ve ark. (2004), Donadio ve ark. (1998) formüllerine göre hesaplanan GFH değerleri kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4.11) ($p<0.05$).

Tablo 4.11. Obez ve kontrol grubu GFH ölçüm yöntemleri karşılaştırılması

	GFH ölçüm yöntemi	Tüm obez olgular (n:108)	Kontrol (n:46)	P değeri
Kreatinin bazı formüller	Kreatinin klerensi (ml/dk/1.73m ²)	171,4±82,5 (51-473)	125,3±38,1 (74-212)	0,000
	Yağsız kütle kreatinin klerensi (ml/dk/1.73m ²)	215,5±102,3 (65-578)	147±45,8 (88-250)	0,000
	Bedside Schwartz	131,5±25,9 (76-225)	118,2±26,9 (77-194)	0,004
Sistatin-C bazlı formüller	Filler ve ark. (ml/dk)	139±26,1 (87,9-264,8)	143,7±20,4 (101,5-186)	0,116
	Zapitelli ve ark. (ml/dk)	123,2±27,5 (69,4-259,3)	121,2±21,5 (82,6-166,9)	0,862
Kreatinin- Sistatin-C kombine formüller	Bouvet ve ark. (ml/dk)	121,7±21,6 (79-224,8)	124±17 (88,1-159)	0,223
	Donadio ve ark. (1998) (ml/dk)	147±34,8 (70,3-256,8)	89±29,1 (46,5-161)	0,000
Vücut hücre kütlesi bazı formüller	Andersen ve ark (ml/dk)	183,3±43,1 (78,2-323,8)	119±35,7 (61-191)	0,000
	Donadio ve ark. (2004) (ml/dk)	242,1±77,8 (88,5-557,1)	156±51,6 (79,1-278)	0,000

*Bulgular Ortalama ± Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir.

4.3.5. Olguların metabolik sendrom varlığına göre GFH ölçüm yöntemleri ile karşılaştırılması (Tablo 4.12)

MS’u olmayan obez olgularda, KrKl ve Bedside Schwartz formülleri ile hesaplanan GFH değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Bunun yanında Sistatin-C’yi temel alan Filler ve Sistatin-C ile serum kreatinini kombine eden Bouvet formüllerine göre hesaplanan GFH değerleri MS’u olan obez olgularda, MS’u olmayan obez olgulara ve kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$).

MS’u olmayan obez ve MS’u olan obez olgularda, YVK KrKL, Andersen ve ark., Donadio ve ark. (2004), Donadio ve ark. (1998) formülleri ile hesaplanan GFH değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.12. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan obez olgular ve kontrol grubunda GFH ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması

	GFH ölçüm yöntemi	MS’u olmayan obezler (n:92) Ort.±SS.	MS’u olan obezler (n:16) Ort.±SS.	Kontrol grubu (n:46) Ort.±SS.	P değeri
Kreatinin bazlı formüller	Kreatinin klerensi (ml/dk/1.73m ²)	173,2±83,4* (65-473)	161,3±78,9* (51-330)	125,3±38,1 ^a (74-212)	0,001
	Yağsız kütle kreatinin klerensi (ml/dk/1.73m ²)	218,2±104* (81-578)	200±93,4* (65-410)	147±45,8 ^a (88-250)	0,000
	Bedside Schwartz	132±25,1* (76-225)	129,1±31,2* (87-180,5)	118,2±26,9 ^a (77-194)	0,012
Sistatin-C bazlı formüller	Filler	141,5±29,2* (101,5-264,8)	118,5±15,9 ^a (87,9-141,9)	143,7±20,4* (101,5-186)	0,000
	Zapitelli	123,9±29 (69,4-259,3)	119,2±16,8 (94,4-1149,6)	121,2±21,5 (82,6-166,9)	0,894
Kreatinin ve Sistatin-C kombine formüller	Bouvet	124,4±21,3* (90,7-224,8)	106±16 ^a (79-141,3)	124±17* (88,1-159)	0,002
	Donadio ve ark (1998)	148,3±36,4* (70,3-256,8)	145,6±24,4* (82,1-172,7)	89±29,1 ^a (46,5-161)	0,000
Vücut kütle yüzey alanı bazlı formüller	Andersen ve ark	183,6±44,9* (78,2-323,8)	181,5±31,2* (103,4-212)	119±35,7 ^a (61-191)	0,000
	Donadio ve ark (2004)	237,7±77,5* (88,5-557,1)	267,2±77,6* (120,4-391)	156±51,6 ^a (79,1-278)	0,000

Bulgular Ortalama ± Standart sapma (min-max) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel olarak birbiriyle anlamlı veriler ‘’ ve ‘^a’ ile gösterilmiştir. ‘^a’, diğer parametrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

4.3.6. Obezite süresi ile GFH ölçüm yöntemi karşılaştırılması

Obezite süresi arttıkça Donadio ve ark. (2004)'nın önerdiği formüle göre hesaplanan GFH değerleri artmakta, yine obezite süresi arttıkça Filler (p=0,008), Bouvet (p=0,020), Bedside Schwartz (p=0,038) formülleri ile hesaplanan GFH değerleri azalmaktadır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. GFH ölçüm yöntemleri-obezite süresi ilişkisi

		OBSüre	KrKlm2	YVK KrKl	Filler	Bedside schwartz	Bouvet	Andersen	Donadio 2004	Donadio 1998	Zapitelli
OB Süre	R	1	-,156	-,146	-,254**	-,200*	-,224*	,151	,200*	,156	063
	P		,107	,132	,008	,038	,020	,119	,038	,106	,515
	N	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108

*r: korelasyonu, p:istatistiksel anlam düzeyini, n: olgu sayısını göstermektedir

4.3.7. Olguların proteinüri ölçümlerine göre karşılaştırması

Obez olgular ve kontrol grubu proteinüri (p=0,994) ve yağsız kütle proteinüri (p=0,476) değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. MS'ü olan obez olgular, MS'ü olmayan obez olgular ve kontrol grubu olguları arasında proteinüri ve yağsız kütle proteinüri değerleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p > 0,05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Olguların proteinüri değerleri açısından değerlendirilmesi

		Tüm olgular (n=108) Ort± SS.	obez MS'ü olmayan obez olgular (n:92) Ort.±SS.	MS'ü olan obez olgular (n:16) Ort.±SS.	Kontrol grubu (n:46) Ort.±SS.	P değeri
Proteinüri (mg/m²/sa)		2±0,88 (0,81-5,5)	2,1±0,91 (0,81-5,5)	1,76±0,59 (0,96-2,85)	2,2±1,5 (0,4-6,93)	0,641
Yağsız Proteinüri (mg/m²/sa)	kütle	2,5±1,1 (1-7)	2,6±1,1 (1-7)	2,2±0,69 (1,19-3,34)	2,6±1,7 (0,5-7,8)	0,502

Obez olguların 12'sinde (%11,1), kontrol grubu olgularının altısında (%12) nefritik düzeyde proteinüri saptanmıştır. Obez olgular ve kontrol grubu olguları arasında proteinüri varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark

saptanmamıştır. Metabolik sendromu olan obez olgularda proteinüri saptanmamıştır. Hiçbir obez olguda ve kontrol grubunda nefrotik düzeyde proteinüri saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Olguların nefritik ve nefrotik düzey proteinüri varlığı açısından değerlendirilmesi

	Tüm obez olgular Sayı (%)	MS'u olan obez olgular Sayı (%)	MS'u olmayan obez olgular Sayı (%)	Kontrol grubu olguları Sayı (%)
Nefritik düzeyde proteinüri (4-40mg/m ² /sa)	12 (%11)	0 (%0)	12 (%13)	6 (%12)
Nefrotik düzeyde proteinüri (>40mg/m ² /sa)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
p değeri : 0,886				

5. TARTIŞMA

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması ile oluşan, DSÖ tarafından en riskli on hastalıktan biri olarak kabul edilen, özellikle son üç dekatta prevelansı hızla artan ciddi bir sağlık sorunudur (2). DSÖ'nün son raporunda 1980'den beri obez sayısının ikiye katlandığı, 2013'te beş yaşın altındaki 42 milyon çocuğun fazla kilolu veya obez olduğu, 2014'te 1.9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu, bunların da 600 milyonunun obez olduğu bildirilmiştir (33). Ülkemizde obezite sıklığını gösteren çalışmalar, bölgesel ve sınırlı sayıdadır. Türkiye genelinde çocukların %6.5'inin obez, %14.3'ünün fazla kilolu olduğu saptanmıştır (39). Çeşitli sosyoekonomik düzeylerde okullardan yapılan kesitsel çalışmalarda obezite prevelansı %4-%19 arasında değişik oranlarda belirlenmiştir (40,41).

Araştırmamıza 108 obez (VKİ >95p) ve 46 sağlıklı kontrol olgu (VKİ<85p) alınmıştır. Obez grupta 47 erkek (%43,5) ve 61 kız (%56,5) olgu bulunmaktadır. Obez grubun yaş ortalaması 13,2±2,7 yıl, boy SDS değerleri ortalaması 0,48±0,98, VKİ değerleri ortalaması 28,3±4,5, RVKİ değerleri ortalaması 142,9±18,3, VKİ SDS değerleri ortalaması 2,2±0,63, %VKİ değerleri ortalaması %97,4±3,0, , bel çevresi değerleri ortalaması 87,7±10,7 cm olarak saptanmıştır. Beklenildiği üzere **obez olgularda kontrol grubuna göre, VA, VKİ, RVKİ, VKİ SDS, % VKİ ve bel çevresi değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet açısından benzer gruplar seçilmesine rağmen obez olgularda ayrıca boy ve boy SDS değerleri de kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.** Bu sonuç obezitenin büyüme hızını arttırdığını ve olguların puberteye erken girmiş olabileceğini düşündürmektedir. **Olguların pubertal durumlarını incelediğimizde, obez olguların %81,4'ünün, kontrol grubunun ise %54,3'ünün pubertal evrede olduğu görülmüştür. Bu oranlar istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur.** Zhou ve arkadaşlarının puberte prekozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, obez olguların kemik yaşlarının obez olmayanlara göre anlamlı derecede ileri olduğu saptanmıştır (176). Zhai ve arkadaşlarının aynı yaş grubunda farklı kilo gruplarında yaptıkları puberte çalışmasında obez olguların,

obez olmayan olgulara göre puberteye daha erken girdiği gösterilmiştir (177). Bizim araştırmamız da, **obez olguların puberteye daha erken girdiği ve boy sıçramasını sağlıklı yaşıtlarına göre daha erken yaşadıklarını, literatürle uyumlu olarak desteklemektedir.**

Obez olgularımızda laboratuvar değerlerinden AKŞ değerleri ortalamaları $84,8 \pm 8$ mg/dL iken kontrol grubunda $78,3 \pm 8,1$ mg/dL, açlık insülin değerleri ortalamaları $17,4 \pm 7,1$ mIU/mL iken kontrol grubunda $7,7 \pm 3,6$ mIU/mL, TK değerleri ortalamaları $167,3 \pm 36,7$ mg/dL iken kontrol grubunda $154,2 \pm 25,6$ mg/dL, LDL-K değerleri ortalamaları $102,1 \pm 30,9$ mg/dL iken kontrol grubunda $87,8 \pm 24,5$ mg/dL, HDL-K değerleri ortalamaları $44,7 \pm 10,3$ mg/dL iken kontrol grubunda $49,2 \pm 10,1$ mg/dL, TG değerleri ortalamaları $104 \pm 56,6$ mg/dL iken kontrol grubunda $85,3 \pm 36,2$ mg/dL, VLDL-K değerleri ortalamaları $21 \pm 11,4$ mg/dL olarak saptanmıştır (Tablo 4.3). Obez olgularda **AKŞ, açlık insülin, TK, LDL-K değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken HDL-K değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Obez grupta 2 olguda (%1,8) kan şekeri yüksekliği, 24 olguda (%22,2) TG yüksekliği, 40 olguda (%37) HDL-K düşüklüğü saptanmıştır.**

İnsülin direnci obezitenin merkezinde yer almaktadır. Kan şekerinin normal iken açlık insülinin yüksek olması insülin direncinin göstergesidir. Literatürde çocuk ve adolesanlarda insülin direnci tanımlanırken, insülin değeri 15mIU/mL sınır değer olarak kabul edilir (178). Puberte insülin salınımının arttığı, fizyolojik bir hiperinsülinizm dönemidir. Özellikle puberte 2-3 evresinde 30mIU/mL üzerindeki insülin değerleri yüksek kabul edilmektedir(179). İnsülin direnci belirlenirken bazal insülin düzeyi, açlık kan şekeri/açlık insülin oranı, öglisemik klemp testi, HOMA-IR, QUICK index gibi parametreler kullanılmaktadır. Açlık kan şekeri/açlık insülin oranı ve HOMA-IR pratik uygulamada sıklıkla kullanılan yöntemlerdir (78). Altın standart kabul edilen öglisemik klemp testi uygulanabilirliği kolay olmayan bir yöntem olduğu için biz de olgularımızı değerlendirirken açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR'yı esas aldık. HOMA-IR, açlık kan şekeri ve insülinin birlikte değerlendirildiği bir formüldür. Keskin ve arkadaşlarının Pediatrics'de yayımlanan makalelerinde, insülin direnci için HOMA-IR sınırı 3.16 olarak belirlenmiş ancak sadece pubertal olguların alındığı bir çalışma olduğu için prepubertal olguların

değerlendirilmesinde güvenilir değildir (180). Kurtoğlu ve arkadaşlarının prepubertal ve pubertal dönemde çocuk ve adolesanlarda insülin direnci için yayımladıkları yakın zamanlı çalışmada HOMA-IR değeri prepubertal dönemde kızlarda >2.22 erkeklerde >2.67, pubertal dönemde kızlarda >3.82 erkeklerde >5.22 değerleri insülin direnci olarak tanımlanmıştır (77). Biz de çalışmamızda hem prepubertal hem de pubertal olgular olduğu için sözü geçen değerleri kullandık. **Bizim araştırmamızda obez olgularda %35.1, kontrol grubunda %4.3 oranında insülin direnci (hiperinsülinizm) olduğu saptanmıştır.** Yapılan çalışmalarda obez çocuk ve adolesanlarda insülin direnci prevalansı %24 ile %55 arasında değişen oranlarda gösterilmiştir (78,181-183).

İnsülin direnci ve buna bağlı gelişen metabolik sendrom, obez çocuk ve adolesanlarda ciddi morbidite nedenidir (3). Dünya üzerinde erişkinlerin dörtte birinde MS olduğu bilinmektedir ve obezite epidemisiyle birlikte çocukluk çağına da sıklığı hızla artmaktadır (64). Metabolik sendrom değişik kriterlerle tanımlanmıştır. Yaygın olarak kullanılan tanımlamalar erişkinler için hazırlanmış olup, bazıları çocuk ve adolesanlar için yeniden düzenlenmiştir. En sık kullanılanlar Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ABD NationalCholesterolEducation Program –AdultTreatment Panel (NCEP ATP III) kriterleridir (70,184). **Biz olgularımızda IDF kriterlerini kullandık ve obezlerde %14,8 oranında metabolik sendrom olduğunu belirledik. Bu oran kızlarda %9,8, erkeklerde %21,7 olarak saptanmıştır. Obez olmayan olgularımızın hiç birinde metabolik sendrom saptamadık.** Dünyada yapılan prevelans çalışmalarında ortalama metabolik sendrom prevelansı %3.3 (%0-%19,2), fazla kilolu çocuklarda %11,9 (%2,8-%29,3), ve obez çocuklarda %29,2(%10-%66) bulunmuştur (83). Türkiye’den yapılan çalışmalarda obez çocuk ve adolesanlarda MS sıklığı konusunda %1.8 ile %41.8 arasında sayılar verilmektedir (86,87,185,186). Bizim araştırmamızda bulduğumuz oranlar da literatürle uyumlu ortalama bir değerdir.

Araştırmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda VA, boy, VKİ, RVKİ, VKİ SDS, % VKİ, boy SDS ve bel çevresi değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Vücut kompozisyon ölçütlerinden klinik uygulamalarda en yaygın olarak kullanılanı vücut kütle indeksidir. VKİ’nin kolay

uygulanabilir ve non invaziv bir yöntem olması ile birlikte klinik uygulamada vücut yağ kütlesi ile YVK'nin ayırımındaki duyarlılığının düşük olması yöntemin eleştirilmesine ve YVK gibi yeni parametrelerin çalışılmasına neden olmuştur (193). Literatürde vücut kompozisyon parametrelerinin metabolik sendrom bileşenleri için bir belirteç olup olmadığı sorusuna cevap aranmıştır. Mooney ve arkadaşlarının çalışmasında YVK ve diğer parametrelerle kıyaslandığında VKİ'nin metabolik sendrom bileşenleri için daha iyi bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (194). Diğer taraftan YVK'nın VKİ'den daha başarılı bağımsız bir belirteç olduğunu tespit eden güncel çalışmalar da bulunmaktadır (195). Ancak bahsi geçen çalışmalar daha çok erişkin yaş hasta grubunu ele aldığı için vücut kompozisyonu farklı olan çocukluk yaş grubu ile ilgili yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçlarında ise **obez grubu ve kontrol grubu VKİ ve VHK açısından karşılaştırıldığında, obez grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Metabolik sendromu olan ve olmayan olgularda VKİ ve VHK değerleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır.** Metabolik sendromu olan olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında erişkin çalışmalarını destekler biçimde VKİ ve VHK açısından anlamlı fark varken, metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda fark görülmemiştir. Bu sonuç, çocuklarda metabolik sendrom bileşeni olarak kullanılabilecek yeni bir vücut kompozisyon parametresi ihtiyacı olduğu öngörülebilir şeklinde yorumlanabilir.

Metabolik sendromu olan obez olgular metabolik sendrom bileşenleri açısından değerlendirildiklerinde; AKŞ yüksekliği hiçbir olguda saptanmamıştır. TG yüksekliği 15 olguda (%94), HDL-K düşüklüğü 15 olguda (%94), hipertansiyon 4 olguda (%25) ve bel çevresi persentilinin >90 olması 16 olgunun tamamında (%100) bulunmuştur. Love-Osborne ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada obez çocuk ve adolesanlarda bel çevresi kalınlığından sonra (%100), metabolik sendrom bileşenlerinden en sık TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü (%54), daha sonra %40 ile hipertansiyon, en az sıklıkla açlık kan şekeri yüksekliği (%20) saptanmıştır (187). Armas ve arkadaşlarının obez çocuk ve adolesanlarda yaptıkları bir araştırmada bel çevresi kalınlığından sonra en sık saptanan metabolik sendrom bileşeni insülin direnci olarak bulunmuştur (188). Fakat obezitede santral yağlanmayla öncelikle serbest yağ asitlerinin açığa çıkması ve

trigliserit yüksekliğine neden olması, bizim çalışmamızda da olduğu gibi TG yüksekliğinin daha sık saptanan bileşen olmasını daha anlaşılır kılmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde gittikçe artan sıklıkla rastlanan bir sağlık sorunu haline gelen metabolik sendrom (189); artmış böbrek hasarı, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet gelişimi, karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu ile birlikte artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (190–192). Ancak metabolik sendrom tanımlanan olgularda görülen böbrek disfonksiyonunun metabolik sendromun kendisi ile mi yoksa eşlik eden bileşenlere bağlı olarak mı meydana geldiği sorusu güncel bir tartışma konusudur (106,112).

Araştırmamızda olguların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için bakılan serum kreatinin değerleri ortalamaları obez olgularda $0,5\pm0,11$ mg/dL iken kontrol grubunda $0,52\pm0,15$ mg/dL, Sistatin-C değerleri ortalamaları obez olgularda $0,69\pm0,12$ mg/L iken kontrol grubunda $0,66\pm0,1$ mg/L olarak saptanmıştır. Obez olgularla kontrol grubu arasında serum kreatinin ve Sistatin-C değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. **Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, Sistatin-C düzeyleri metabolik sendromu olan olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.** Sistatin-C, özellikle böbrek hasarının erken dönemlerinde, GFH'nin ılımlı düşüşlerinde, kreatinin düzeylerinin henüz etkilenmeyebilmesi nedeniyle, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha duyarlı bir belirteç olarak önerilmektedir (11). Sistatin-C, kreatinine göre kas kütlesi ve diyetten daha az etkilendiği için, yaygın olarak daha doğru GFH ölçümü için kreatininin yerine kullanılması öngörülmektedir (197–199). Marwyne ve ark., $^{99}\text{mTc-DTPA}$ ile karşılaştırdıkları çalışmalarında anormal GFH ölçümünde Sistatin-C'nin kreatinine göre daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir ($r=0.526$, $p=0.001$) (200).

Sistatin-C ve kreatininini karşılaştıran bazı pediatrik yaş grubu çalışmaları yapılmıştır. ROC analiziyle yapılan 12 çalışmanın beşinde Sistatin-C'nin anlamlı olarak kreatininden yüksek duyarlılıkta olduğu saptanmış (157–159), beşinde Sistatin-C ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(160).

İki çalışmada da istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (9,161). Bir çalışmada Sistatin-C çok belirgin olarak üstün görülmüştür. Hiçbir çalışmada kreatinin, Sistatin-C'den daha iyi bulunmamıştır (11).

KBH gelişimi riskini artıran metabolik parametrelerden biri dislipidemi. Ruotolo ve Howard'a göre metabolik sendrom hastalarındaki majör dislipidemi komponentleri TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve LDL-K yüksekliğidir(201). Tubuler epitelyal hücrelerden yağ asitleri ve kolesterolün reabsorbsiyonu sonucu, tubulointerstisyel inflamasyon, köpük hücre formasyonu ve doku hasarı uyarılabilir (202). Dislipidemi aynı zamanda podosit gibi glomerular kapiller endoteli ve mezengial hücreleri hasarlayabilir(203). Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi podosit hasarı ile ilişkilidir(203). Lipoproteinlerin glomerular mezengiumda birikimi matriks üretimini ve glomeruloskleroza uyarabilir (202). Bu bilgiler KBH'yi araştıran parametrelerle dislipidemi ilişkisini araştırma gerekliliğini düşündürülebilir. Servais ve arkadaşlarının 925 dislipidemik hasta ile yaptıkları bir çalışmada, Sistatin-C metabolik sendromu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmış ve dislipidemi ile korele olduğu görülmüştür (205). **Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Sistatin-C metabolik sendromu olan obezlerde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve Sistatin-C ile TK, TG, LDL-K arasında pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon bulunmuştur.**

Böbrek fonksiyon göstergelerinden GFH'nin doğru hesaplanması; böbrek hastalıklarının doğru tanımlanması, ilaç dozu ayarlanması, KBH yönetimi ve prognozunun belirlenmesinde önemlidir (206). **Çalışmamız, obez çocuk ve adolesanlarda böbrek etkilenmesinin geniş olarak araştırılmasına dayanmaktadır.** GFH ölçümü için birçok model bulunmakla birlikte bunların hiçbiri tek başına ideal yöntem olarak kabul edilmemektedir (11). **Çalışmamızda kreatinin temelli, Sistatin-C temelli, kreatinin ve sistatin-C kombine ve VHK temelli GFH formülleri ile obez olgularda böbrek fonksiyonlarının durumu değerlendirildi.** Obez olgularda kreatininini baz alan formüllerden kreatinin klerensi değerleri ortalamaları $171,4 \pm 82,5$ ml/dk/1.73m²; yağsız kütle kreatinin klerensi değerleri ortalamaları $215,5 \pm 102,3$ ml/dk/1.73m²; Bedside-Schwartz formülü değerleri ortalamaları $131,5 \pm 25,9$ ml/dk/1.73m²; Sistatin-C'yi baz alan formüllerden Filler ve

arkadaşlarının önerdiği formül değerleri ortalamaları $139 \pm 26,1$ ml/dk; Zappitelli ve arkadaşlarının önerdiği formül değerleri ortalamaları $123,2 \pm 27,5$ ml/dk; kreatinin ve Sistatin-C'yi kombine kullanan formüllerden Bouvet ve arkadaşlarının önerdiği formül değerleri ortalamaları $121,7 \pm 21,6$ ml/dk; Donadio ve arkadaşlarının (1998 yılı) önerdiği formül değerleri ortalamaları $147 \pm 34,8$ ml/dk; VHK bazlı formüllerden Andersen ve arkadaşlarının önerdiği formül değerleri ortalamaları $183,3 \pm 43,1$ ml/dk; Donadio ve arkadaşlarının önerdiği formül değerleri (2004) ortalamaları $242,1 \pm 77,8$ ml/dk olarak saptanmıştır. **Obez grupta kreatinin bazlı formüllerin ve VHK'yi kullanan formüllerin hepsi ile ve Sistatin-C ve kreatinini birlikte kullanan bir formülle (Donadio ve ark 1998) hesaplamada, GFH değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur.** Kreatinin bazlı formüllerle saptanan GFH artışı, obez olgularda fonksiyonel olarak böbrek etkilenmesinin görüldüğünü ve hiperfiltrasyon olduğunu desteklemiştir. Ancak Sistatin-C bazlı formüllerden Filler ve arkadaşlarının ve Zappitelli ve arkadaşlarının önerdiği formüllerle farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni de Sistatin-C düzeyinin obez ve kontrol gruplarında paralel düzeyde saptanmış olmasından kaynaklanabilir. Metabolik sendromu olan olgularda ise, Sistatin-C böbrek hasarının bir göstergesi olarak metabolik sendromu olmayan obez olgulara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca araştırmamızda obezite süresi ile GFH'nin Sistatin-C bazlı formüllerde giderek düşme göstermesi de fonksiyonel hasarın artık yapısal hasara dönüştüğünün bir göstergesi olarak ele alınabilir. Bu sonuçlarla kreatinin bazlı formüllerin; özellikle böbrek hasarının başladığı dönemde GFH'yi hala yüksek saptayıp gerçeği tam yansıtmayabileceği sonucu çıkarılabilir. Bunun yanında yine kreatinin bazlı formüllerin (normal bireylerde dahi) GFH'yi olduğundan daha düşük saptama riski bulunmaktadır. GFH ölçümü hesaplamalarında %80 gibi yüksek bir oranda klinik laboratuvarları tarafından kreatinin klerensi kullanılmaktadır (206). Ancak kreatinin klerensinin akut ve kronik hastalık gibi durumlardan etkilenmesi nedeni ile bu yöntemin çok hassas bir ölçüm olmadığı belirtilmektedir (207). Ayrıca Sistatin-C seviyesi kas kütlesi ve diyetten kreatinine kıyasla daha az etkilendiği için Sistatin-C'nin GFH hesaplanmasında daha doğru sonuçlar verdiği kabul edilmektedir (197–201).

Çalışmamızın sonuçlarında kontrol grubundan 6 katılımcıda (Donadio ve ark (1998) formülü ile) ve obez olgulardan 1 hastada (Kreatinin klerensi ile)

GFH değeri 60 ml/dk/1.73m² altında ölçülmüştür. Inker ve arkadaşları çalışmalarında kreatinin klirensi hesaplayan yöntemlerle özellikle GFH 60 ml/dakika (VKİ 1,73 m²) altında ölçülen kişilerin yanlışlıkla kronik böbrek hastası olarak değerlendirilip gereksiz tanı ve tedavi aldıklarını tespit etmiştir (206). Çalışmamızdaki kreatinin ve Sistatin-C içeren formülle kontrol grubundan 6 katılımcının, GFH < 60 ml/dakika hesaplanmasını İnker ve arkadaşlarının çalışma sonucu ile uyumlu olarak yalnız Sistatin-C içeren formüllerin sağlıklı bireylerin GFH hesaplanmasında daha başarılı olduğu şeklinde yorumluyoruz. Inker ve arkadaşlarının çalışmalarında yalnız Sistatin-C içeren formüllerin GFH hesaplanmasında yaş, cinsiyet ve ırk değişikliklerinden daha az etkilendiği belirtilmiştir (206).

Sistatin-C ve Schwartz formülünün ROC analizine göre karşılaştırılmasında, iki çalışmada Sistatin-C daha anlamlı bulunmuştur (159). İki çalışmada Sistatin-C ve Schwartz yöntemi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (158,161). Bir çalışmada Schwartz formülü Sistatin-C'ye göre üstün saptanmıştır (157). Bir çalışmada istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (9).

Stickle ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptığı bir çalışmada GFH ölçümünde inulin kullanılmış ve 1/Sistatin-C değerleri ile lineer korelasyon saptanmıştır (4-12 yaş arası $r=0.765$, 12-19 yaş arası $r= 0.869$)(208).

Sistatin-C nin özellikle düşük GFH'de kreatinine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (209-211). Sistatin-C sağlıklı kontroller (175), böbrek nakil hastaları (212) ve glomerulonefrit veya başka çeşitli böbrek hastalıkları olan hastalarda araştırılmıştır (213-215). Dönmez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kreatinin bazlı Schwartz formülü, Sistatin-C'ye göre Evre I-III kronik böbrek yetmezliği gruplarında düşük performans göstermiştir (216). Bacchetta ve arkadaşları bazı yayımlanmış plazma kreatinin veya serum Sistatin-C kaynaklı formülleri 252 Fransız pediatrik hastada kesitsel bir çalışmada değerlendirmişlerdir (217). Bacchetta ve ark. rastgele seçilen pediatrik hastalarda GFH ölçümünde, Sistatin-C kaynaklı formüllerin genellikle başarılı bulunduğunu ve de gerçek GFH ölçümü için uygun yöntem olmadığı veya Schwartz formülünün yerel adaptasyonunun yapılmadığı

durumlarda, Sistatin-C kaynaklı formüllerin güvenle kullanılabileceğini göstermiştir (217).

Sistatin-C özellikle düşük GFH'yi hesaplamada faydalı bulunmuştur (216). **Bizim araştırmamızda Sistatin-C bazlı formüllerle 60ml/dk/1.73m² ve altında GFH hesaplanmamıştır.**

Roos ve arkadaşları toplam 2007 olgunun alındığı 24 tane Sistatin-C ve kreatinin çalışmasını karşılaştırmışlardır. Bu çalışma Sistatin-C ve kreatinin özgüllük ve duyarlılıklarına göre kıyaslayan ilk çalışmadır (222). Roos ve arkadaşları, %95 güven aralığında, Moses-Littenberg lineer regresyon modeline göre, Sistatin-C'nin kreatininine göre böbrek disfonksiyonunu göstermede daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır (Sistatin-C:3.99 (3.41-4.57) ve kreatinin 2.79 (2.12-3.46)) (218).

Vücut yüzey alanının kullanıldığı GFH ölçüm yöntemleri, özellikle obezler gibi artmış vücut yüzey alanına sahip bireylerde yanlış sonuçlara yol açabilir öngörüsüyle araştırmamızda olgularımız için vücut hücre kütlesi hesaplandı. Fakat yağ dokusunu dışlayarak **VHK kullanan formüllerle GFH hesaplamaları yaptığımız olgularımızda kreatinin bazlı formüllerle yapılan formüllerle hesaplanan GFH değerleriyle benzer sonuçlar elde edilmiştir.**

GFH ölçümünün altın standardı inulin klerensi ve radyoizotopik yöntemlerdir. Klinik kullanımda ise GFH ölçüm metodu olarak en sık kreatinin klerensine başvurulur. Ancak kreatinin klerensinin ölçümündeki zorluklar ve yetersiz olduğu ile ilgili şüpheler araştırmacıları yeni yöntem arayışına itmiştir. Öncelikle GFH ölçümünde kreatinin yerine Sistatin-C kullanımı önerilmiş, yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda GFH ölçümünde kreatinine kıyasla daha duyarlı ancak daha az özgül bir belirteç olduğu bulunmuştur (219). Diğer taraftan Sistatin-C içeren formüllerin özellikle kilo fazlalığı, Tip 2 diyabet ve kronik böbrek yetmezliği olan grupta GFH ölçümünde kreatinin içeren yöntemlerden daha üstün olduğu tespit edilmiştir (220). Bu durum GFH ölçümünde kreatinin ve Sistatin-C'nin birlikte kullanımı fikrini güçlendirmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalardan biri de Donadio ve arkadaşlarının VHK kullanarak yaptıkları GFH hesaplamasıdır (174).

Kombine yöntemler ele alındığında; VHK, kreatinin ve Sistatin-C oldukça stabil değişkenler oldukları için GFH hesaplanmasında beraber kullanımlarının günden güne varyasyonu azalttığı değerlendirilmektedir (174). Bizim araştırmamızda VHK kullanan formüllerle hesapladığımız GFH değerleri, kreatinin bazlı formüllerle hesaplamalarla benzer bulunmuştur.

Proteinüri açısından olgularımızı değerlendirdiğimizde ise obez grupta $2\pm0,88$ mg/m²/sa; kontrol grubunda $2,2\pm1,5$ mg/m²/sa , YVK ile değerlendirildiğinde $2,5\pm1,1$ mg/m²/sa; kontrol grubunda ise $2,6\pm1,7$ mg/m²/sa saptanmıştır. **Obez olgular ve kontrol grubu arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular ile kontrol grubu arasında da fark saptanmamıştır (Tablo 4.14).**

Proteinüri ve mikroalbuminüri kronik renal yetmezlik için birer belirteç ve risk faktörü olarak kabul edilmektedir (163). VKİ, proteinüriden sonra SDBY gelişimi riskini en sık arttıran etkidir. Obezite ile ilişkili böbrek hastalığı, üriner albumin atılımından, proteinüri ve/veya GFH düşüşüne kadar geniş bir spektumda ele alınmaktadır. Böbrekte yağ birikimi ile böbrek hemodinamikleri ve intrarenal düzenlenmenin etkilenmesi ve obezite ilişkili glomerulopati iki önemli muhtemel mekanizmadır. Hemodinamik değişiklikler, inflamasyon, oksidatif stres, apoptozis ve sonuçta renal skarlar sonuclanır (164). Olgularımızda proteinüri açısından farklılık olmaması, çocuk ve adolesanlarda henüz belirgin bir yapısal böbrek hasarlanmasının başlamadığını düşündürmektedir.

Metabolik sendrom gelişimi ile böbrekten protein kaybını ilişkilendiren çalışmalar ele alındığında; albuminüri ve proteinüri artışında (163) veya mikroalbuminüri mevcudiyetinde (221) metabolik sendrom gelişimi riskinin arttığını bildiren az miktarda çalışma bulunmaktadır. Bununla beraber güncel literatürdeki genel yaklaşım böbrekten protein kaybının kronik böbrek yetmezliğindeki durumdan farklı olarak metabolik sendrom gelişim riskini arttırmadığı yönündedir (222). **Çalışmamızın sonuçlarını ele aldığımızda obez ve kontrol grupları ile MS olan ve olmayan obezler arasında proteinüri miktarı yönünden; literatüre uyumlu şekilde anlamlı fark bulunmamıştır. Obez olguların 12'sinde (%11) ve kontrol**

grubu olgularının altısında (%12) nefritik düzeyde proteinüri saptanmıştır. Obez olgular ve kontrol grubu olguları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.15). Nefritik düzeyde proteinüri 4-40mg/m²/sa olarak tanımlanır. Obez ve kontrol grubu olgularda saptadığımız proteinüri miktarları 4-8mg/m²/sa aralığındadır ve ılımlı düzeyde bir proteinüri olarak yorumlanabilir. Bu düzey klinik pratikte çok anlamlı kabul edilmemektedir. Mueller ve arkadaşlarının 4088 sağlıklı çocuk ve adolesanla yaptıkları bir çalışmada %12 oranında proteinüri saptanmıştır (223). Özellikle adolesanlarda, klinik bulgusu yoksa; ılımlı düzey proteinüri, selim bir tablo olan ve ileri araştırma gerektirmeyen ortostatik proteinüriye bağlanabilir (223). **Ayrıca hiçbir hastamız ve kontrol grubumuzda nefrotik düzeyde proteinüri saptanmamıştır.**

Sonuç olarak;

Kreatinin bazlı GFH hesaplamaları, obez olgularda hiperfiltrasyonu yansıtır şekilde yüksek bulunmaktadır. Ancak böbrek hasar göstergesi olan Sistatin-C bazlı formüllerle hesaplamalarda, metabolik sendromu olan olgularda GFH’de azalma görülmesi, glomeruler hasar için uyarıcı olmaktadır. Sistatin-C bazlı formüllerde hiperfiltrasyon görülmemesi, böbrek hasarı açısından ilk uyarıcı olabilir mi? sorusunu da gündeme getirmiştir.

Sistatin-C’nin serum düzeylerindeki artış obez çocuk ve adolesanlarda, özellikle de metabolik sendromu olan olgularda gözlenen bir bulgudur ve önemli bir gösterge olabilir.

Proteinüri olmaması henüz belirgin böbrek hasarının obez çocuk ve adolesanlarda başlamadığını göstermektedir.

Bu çalışma, obez çocuk ve adolesanlarda henüz belirgin yapısal hasar olmasa da; fonksiyonel düzeyde böbrek etkilenmesinin olduğunu göstermiştir. Özellikle de MS’u olan obez olguların böbrek hasarı için risk altında olabileceğinin ipuçlarını vermiştir. Tüm sonuçlar obezitenin erken yaşlarda önlenmesinin önemini, yaşam tarzı değişikliği gibi yaklaşımlara ve çocuk ve adolesanlarda obezitenin yönetiminin ön planda olmasının gerekliliğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Araştırmamız Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında AÜTF Çocuk Endokrinoloji polikliniğine (Hasta grubu) ve AÜTF çocuk sağlığı ve hastalıkları genel polikliniklerine (Kontrol grubu) başvuran 6-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanların katılımıyla yapılmıştır.

Obez çocuk ve adölesanlarda böbrek fonksiyonları ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1. Obez olguların yaş ortalaması $13,2 \pm 2,7$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $12,9 \pm 3,6$ yıl olarak saptanmıştır. Obez olguların VKİ değerleri ortalamaları $28,3 \pm 4,5$ kg/m² iken kontrol grubunda $17,8 \pm 3,3$ kg/m²; obez olgularda boy sds değerleri ortalaması $0,48 \pm 0,98$ olarak elde edilirken kontrol grubunda $0,38 \pm 0,92$; obez olgularda bel çevresi değerleri ortalamaları $87,7 \pm 10,7$ cm iken kontrol grubunda $58,9 \pm 8$ cm saptanmıştır. VKİ, boy SDS, bel çevresi değerleri kontrol grubu olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
2. Obez olguların %35'inde, kontrol grubu olgularının %4,3'ünde hiperinsülinizm saptanmıştır.
3. Obez olgularda IDF kriterleri kullanılarak %14,8 oranında metabolik sendrom varlığı gösterilmiştir.
4. Metabolik sendrom bileşenleri ayrı ayrı incelendiğinde, obez olguların %22'sinde, kontrol grubunun %6,5'inde trigliserit yüksekliği; obez olguların %37'sinde, kontrol grubunun %15'inde HDL-K düşüklüğü ve obez olguların %9,2'sinde, kontrol grubunun %4,3'ünde hipertansiyon varlığı; obez olguların %1,8'inde açlık kan şekeri yüksekliği

gösterilmiştir. Kontrol grubunda açlık kan şekeri yüksekliği saptanan olgu olmamıştır.

5. Olguların cinsiyetleri metabolik sendromu olan ve olmayan obezler ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
6. Olgular pubertal evrelerine göre değerlendirildiklerinde, obez olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından benzer gruplar olmalarına rağmen, obez olgular daha ileri puberte evresinde saptanmışlardır.
7. Olgular vücut yağ durumlarına göre değerlendirildiklerinde obez olgularda %yağ, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, total vücut suyu ve vücut hücre kütlesi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
8. Sistatin-C değerleri ortalamaları obez grupta $0,69 \pm 0,12$ mg/L, kontrol grubu olgularında $0,66 \pm 0,1$ mg/L olarak bulunmuştur. Obezler ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Ancak metabolik sendromu olan obez olgularda metabolik sendromu olmayanlara göre Sistatin-C anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
9. Serum kreatinin değerleri ortalamaları obez grupta $0,5 \pm 0,11$ mg/dL, kontrol grubu olgularında $0,52 \pm 0,15$ mg/dL olarak bulunmuştur. Obezler ve kontrol grubu arasında ve metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır.
10. Kreatinin klerensi ortalamaları obez grupta $171,4 \pm 82,5$ ml/dk/1,73m²; kontrol grubu olgularında $125,3 \pm 38,1$ ml/dk/1,73m² saptanmıştır. Obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.
11. Yağsız kütle kreatinin klerensi ortalamaları obez grupta $215,5 \pm 102,3$ ml/dk/1,73m²; kontrol grubu olgularında $147 \pm 45,8$ ml/dk/1,73m²

saptanmıştır. Obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.

12. Kreatinin bazlı Bedside-Schwartz formülü ortalamaları obez grupta $131,5 \pm 25,9$ ml/dk/ $1,73m^2$; kontrol grubunda $118,2 \pm 26,9$ ml/dk/ $1,73m^2$ saptanmıştır. Obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.
13. Sistatin-C bazlı Filler ve ark. önerdiği formül ortalamaları obez grupta $139 \pm 26,1$ ml/dk; kontrol grubunda $143,7 \pm 20,4$ ml/dk saptanmıştır. Obez olgularla kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
14. Sistatin-C bazlı Zappitelli ve ark. önerdiği formülü ortalamaları obez grupta $123,2 \pm 27,5$ ml/dk; kontrol grubunda $121,2 \pm 21,5$ ml/dk saptanmıştır. Obez olgularla kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
15. Serum kreatinin ve Sistatin-C kombine formüllerden Bouvet ve ark. önerdiği formülü ortalamaları obez grupta $121,7 \pm 21,6$ ml/dk; kontrol grubunda 124 ± 17 ml/dk saptanmıştır. Obez olgularla kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
16. Serum kreatinin ve Sistatin-C kombine formüllerden Donadio ve ark. (1998) önerdiği formülü ortalamaları obez grupta $147 \pm 34,8$ ml/dk; kontrol grubunda $89 \pm 29,1$ ml/dk saptanmıştır. Obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.
17. Vücut hücre kütleini baz alan formüllerden Andersen ve ark. önerdiği formülü ortalamaları obez grupta $183,3 \pm 43,1$ ml/dk; kontrol grubunda $119 \pm 35,7$ ml/dk saptanmıştır. Obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.
18. Vücut hücre kütleini baz alan formüllerden Donadio ve ark. (2004) önerdiği formülü ortalamaları obez grupta $242,1 \pm 77,8$ ml/dk; kontrol

grubunda $156 \pm 51,6$ ml/dk saptanmıştır. Obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.

19. Obez grupta kreatinin bazlı formüllerin ve vücut hücre kütlesini kullanan formüllerin hepsi ile ve Sistatin-C ve kreatinini birlikte kullanan bir formülle (Donadio ve ark 1998) hesaplamada, GFH değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur.
20. Sistatin-C'yi temel alan Filler ve Sistatin-C ile serum kreatinini kombine eden Bouvet formüllerine göre hesaplanan GFH değerleri metabolik sendromu olan obez olgularda, metabolik sendromu olmayan obez olgulara ve kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.
21. Kreatinin klerensi ölçümü ile metabolik sendromu olan 1 hastada, Donadio ve arkadaşlarının (1998) önerdiği Sistatin-C ve kreatinin bazlı formül ile kontrol grubundan ise 6 olguda, GFH $60 \text{ ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ altında (Evre III KBH) saptanmıştır.
22. Obez olgularımız ve kontrol gruplarımızda hiçbir GFH ölçüm yöntemiyle evre 4 ve üzeri KBH saptanmamıştır.
23. VHK'yi temel alan GFH hesaplama formülleri ile elde edilen değerler, kreatinin bazlı formüllerle elde edilen verilerle benzer bulunmuştur.
24. Serum kreatinin değerleri ile TK, LDL-K, HDL-K, TG, AKŞ ve açlık insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
25. Serum Sistatin-C değerleri ile TK, LDL-K, TG ve açlık insülin değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki, Sistatin-C ile HDL-K arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
26. Obezite süresi artıkça Filler ve ark. önerdiği formülü, Bouvet ve ark. önerdiği formülü ve Bedside-Schwartz formülü ile hesaplanan GFH değerlerinin azaldığı belirlenmiştir.

27. Obez olgularda proteinüri değerleri ortalamaları $2\pm0,88$ mg/m²/sa iken kontrol grubu olgularında $2,2\pm1,5$ mg/m²/sa saptanmıştır. Obez grup ve kontrol grubu olguları arasında proteinüri düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Metabolik sendromu olan ve olmayan obezler arasında ve kontrol grubuyla da karşılaştırmada fark bulunmamıştır.
28. Obez olgularımızın 12'sinde (%11) ve kontrol grubu olgularının 6'sında (%12) nefritik düzeyde proteinüri saptanmıştır.
29. Obez olgularımız ve kontrol grubumuzun hiçbirinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmamıştır.

7. ÖZET

Obez çocuk ve adolesanlarda böbrek fonksiyonlarının denetimi ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkisi

Amaç: Çocukluk çağında önemli bir sorun olan obezitenin artışına paralel olarak, insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığı da artış göstermektedir. Obezitenin getirdiği sorunlar arasında böbrek hasarı giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının denetiminde farklı yöntemler kullanılabilse de obez çocuklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önerilen ideal bir yöntem de yoktur. Vücut yüzey alanının kullanıldığı GFH ölçüm yöntemleri, özellikle obez bireylerde vücut yüzey alanı artmış olduğundan yanlış sonuçlar verebilir. Sistatin-C ise kas kütlesi ve alınan diyetten daha az etkilenen alternatif bir glomeruler filtrasyon belirtecidir. Yüksek olması böbrek hasarı açısından uyarıcıdır. Bu çalışmada obez çocuk ve adolesanlarda Kreatinin klerensi, yağsız doku ile hesaplanan kreatinin klerensi, vücut hücre kütlesi ile GFH ölçülmesi, Sistatin-C ve proteinüri düzeyleri incelenerek böbrek fonksiyonlarının durumu ve metabolik sendromla ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında genel muayene kontrolünde kilolu ve obez olduğu saptanan ve AÜTF Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine yönlendirilen 108 obez olgu ve AÜTF çocuk genel polikliniğe rutin muayene için başvuran 46 sağlıklı 6-18 yaş arası çocuk ve adolesanlar çalışmaya alındı. Olguların antropometrik ölçümleri yapıldı ve normogramlara göre değerlendirildi. Bioimpedans ölçüm cihazı (TANİTA®) ile olguların vücut yağ durumları belirlendi. Rutin obezite tetkikleri (açlık kan şekeri, açlık insülin, lipit profili, karaciğer enzimleri) yanında kreatinin, Sistatin-C, 24 saatlik idrarda kreatinin ve protein değerlerine bakıldı. Metabolik sendrom tanımlaması yapılarak metabolik sendrom bileşenlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Çeşitli GFH ölçüm yöntemlerine göre glomeruler filtrasyon hızları hesaplandı. Sistatin-C ve metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki irdelendi.

Bulgular: Obez olgularımızın %35'inde, kontrol grubumuzun %4,3'ünde hiperinsülinizm, obez olguların %14,8'inde metabolik sendrom varlığı gösterildi. Obez olguların %22'sinde, kontrol grubunun %6,5'inde trigliserit yüksekliği; obez olguların %37'sinde, kontrol grubunun %15'inde HDL-K düşüklüğü ve obez olguların %9,2'sinde, kontrol grubunun %4,3'ünde insülin direnci varlığı; obez olguların %1,8'inde açlık kan şekeri yüksekliği gösterildi. Kontrol grubunda açlık kan şekeri yüksekliği saptanan olgu olmadı. Metabolik sendromu olan ve olmayan obezler ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı. Olguların cinsiyetleri metabolik sendromu olan ve olmayan obezler ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Obez ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer gruplar olmalarına rağmen, obez olgular daha ileri puberte evresinde saptandılar. Sistatin-C obez grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı. Ancak metabolik sendromu olan obez olgularda metabolik sendromu olmayanlara göre Sistatin-C anlamlı olarak yüksek saptandı. Kreatinin düzeylerinde obez olgular ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Sistatin-C'yi temel alan Filler ve Sistatin-C ile serum kreatinini kombine eden Bouvet formüllerine göre hesaplanan GFH değerleri metabolik sendromu olan obez olgularda, metabolik sendromu olmayan obez olgulara ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Obez grupta kreatinin bazlı formüllerin ve VHK'yi kullanan formüllerin hepsi ile ve Sistatin-C ve kreatinini birlikte kullanan bir formülle (Donadio ve ark 1998) hesaplamada, GFH değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu.

Metabolik sendromu olan 1 hastada kreatinin klerensi ölçümü ile, kontrol grubundan ise 6 olguda Donadio ve arkadaşlarının (1998) önerdiği Sistatin-C ve kreatinin bazlı formül ile, GFH 60ml/dk/1.73m² altında (Eyre III KBH) saptandı. VHK'yi temel alan GFH hesaplama formülleri ile elde edilen değerler, kreatinin bazlı formüllerle elde edilen verilerle benzer bulundu. Serum kreatinin değerleri ile TK, LDL-K, HDL-K, TG, AKŞ ve açlık insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Serum Sistatin-C değerleri ile TK, LDL-K, TG ve açlık insülin değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki, Sistatin-C ile HDL-K arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Obez olgular ve kontrol grubu olguları arasında proteinüri düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Metabolik sendromu olan ve olmayan obezler arasında ve kontrol grubuyla da karşılaştırmada fark bulunmadı. Obez olguların 12'sinde (%11) ve kontrol grubu olgularının altısında(%12 nefritik düzeyde proteinüri saptandı. Obez olgularımız ve kontrol grubumuzun hiçbirinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmadı. Obez olgularımız ve kontrol gruplarımızda hiçbir GFH ölçüm yöntemiyle evre 4 ve üzeri KBH saptanmadı.

Sonuç: Obez çocuk ve adolesanlarda saptanan proteinüri olmaksızın artmış GFH, böbrek hasarının henüz fonksiyonel düzeyde olduğunun bir göstergesidir. Ancak obezite süresi arttıkça GFH azalmaya başlamakta ve olası renal hasarlanmanın başladığını düşündürmektedir. Sistatin-C düzeyleri özellikle metabolik sendromu olan obez çocuklarda böbrek hasarını tahmin etmeye yardımcı olabilir. Artmış GFH ise, metabolik sendrom olsun veya olmasın, obezitenin böbrek üzerine olumsuz etkisini ortaya koyan yararlı bir göstergedir.

Anahtar kelimeler: Obezite, Metabolik sendrom, Sistatin-C, Vücut hücre kütlesi, Glomeruler filtrasyon hızı

8. SUMMARY

Evaluation of the renal functions of obese children and adolescents and the relationship with the metabolic syndrome components

Objective: In parallel with the increasing rate of obesity insulin resistance and the frequency of the metabolic syndrome is also increasing at childhood. Kidney damage has begun to attract more attention increasingly among the problems caused by obesity. Different methods can be used in the control of renal functions but there is not also an ideal method for evaluation of renal functions in obese children. GFR measurement methods using body surface area may give false results particularly in obese individuals because of the increased body surface area. Cystatin-C is a glomerular filtration marker which is less effected from the muscle mass and the diet. Its' higher rates are stimulatory of renal failure. In this study; renal function status and its relation with metabolic syndrome at obese children and adolescents were tried to be detected by analyzing the creatinine clearance, creatinine clearance calculated with fat free mass, GFR calculated with body cell mass, cystatin-C and proteinuria levels.

Material and Method: 108 participants, who were diagnosed with overweight or obesity at general examination control and referred to AUTF Pediatric Endocrinology policlinic between 1 January 2014 and 1 January 2015 were enrolled to study. Control group is composed of 46 healthy child and adolescent at the ages between 6 and 18 that was admitted to general policlinic with the aim of routine control. Anthropometric measurements of participants were performed and they were evaluated according to normograms. Body fat composition of patients was determined by bioimpedans measurement device (TANITA®). Along with routine obesity studies (fasting plasma glucose, fasting insulin, lipid profile, liver enzymes); creatinine, Cystatin-C, 24 hours urine creatinine and protein studies were performed. Metabolic syndrome components were investigated at participants. GFRs' were

calculated according to varied GFR measurement methods. Relations between Cystatin-C results and metabolic syndrome components were researched.

Results: Hyperinsulinism was shown at 35% of obese participants and 4.3% of control group, 14.8% of obese participants' were diagnosed with metabolic syndrome. Elevated triglyceride levels were shown at 22% of obese participants and 6.5% of control group, low HDL-K levels were shown at 37% of obese participants and 15% of control group, hypertension diagnosed at 9.2% of obese participants and 4.3% of control group, elevated levels of fasting plasma glucose were shown at 1.8% of obese participants. There was no statistical difference in terms of gender between obese participants with or without metabolic syndrome and control groups. Although obese and control groups were similar in terms of age and gender, we determined that obese participants were in later stages of puberty. At comparison of Cystatin-C levels, there wasn't any statistically significance between obese group and control group. However, Cystatin-C was significantly higher than those without metabolic syndrome in obese patients with metabolic syndrome. Creatinine levels were not significantly different between obese and control groups. Low GFR values were detected at obese participants with metabolic syndrome comparing to obese patients without metabolic syndrome and control group when we calculate GFR with Cystatin-C derived Filler formula and Cystatin-C and blood creatinine derived Bouvet formula. GFR values of obese group were higher than control group when they were calculated with all creatinine derived, BCM derived and only one Cystatin-C and creatinine derived formula (Donadio et al. 1998). GFRs' were determined under 60ml/min/1.73m^2 (Stage III CKD) at one patient of metabolic syndrome group with creatinine clearance analysis and six participants of control groups with Cystatin-C and creatinine derived formula offered by Donadio et al (1998). Results of BCM derived GFR calculation formulas were similar with results of creatinine derived formulas. We didn't detect statistically significant correlation between serum creatinine and total cholesterol, LDL-K, HDL-K, triglyceride, fasting plasma glucose and fasting insulin results. We detected positive directional significant correlation between Cystatin-C results and total cholesterol, LDL-K, triglyceride and fasting insulin; negative directional significant correlation between Cystatin-C and HDL-K. We didn't detect statistically significant difference between obese group

with metabolic syndrome, obese group without metabolic syndrome and control group participants in terms of proteinuria levels. In 12 of obese case (%11) and six of control group (%12) proteinuria which is atnephritic level has been detected. We didn't detect nephrotic levels of proteinuria and grade IV or upper grades of CKD at any of the participants.

Conclusion: GFR elevation without proteinuria at obese children and adolescents is an indicator of renal damage grade is in the limits of functional grades. But as the obesity period increases GFR begins to decline and this suggests the possible start of renal damage process. Cystatin-C levels may help predicting kidney damage, especially in obese children with metabolic syndrome. The increased GFR, with or without metabolic syndrome, is a useful indicator revealing the negative effects of obesity on the kidney.

Key words: Obesity, Metabolic syndrome, Cystatin-C, Body cell mass, Glomerular filtration rate.

9. KAYNAKLAR

1. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):152–9.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i – xii, 1–253.
3. Rosende A, Pellegrini C, Iglesias R. [Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents]. *Medicina (B Aires)* 2013;73(5):470–81.
4. Fowler SM, Kon V, Ma L, Richards WO, Fogo AB H, TE. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery. *Pediatr Nephrol.* 2009;(24):851–5.
5. Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, Cataldo I, Chiarelli F. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:749–58.
6. Espinoza R, Gracida C, Cancino J, Ibarra A. Effect of Obese Living Donors on the Outcome and Metabolic Features in Recipients of Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(3):888–9.
7. Brown SC, O'reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol.* 1991;146(3):675–9.
8. Andersen TB, Jødal L, Boegsted M, Erlandsen EJ, Morsing A, Frøkiær J. GFR prediction from cystatin C and creatinine in children: Effect of including body cell mass. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):50–7.

9. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(3):344–9.
10. Simonsen O, Grubb A TH. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Investig.* 1985;45(2):97–101.
11. Andersen TB. Estimating renal function in children: a new GFR-model based on serum cystatin C and body cell mass. *Dan med J.* 2012;59(7):1-32.
12. Wickman C, Kramer H. Obesity and Kidney Disease: Potential Mechanisms. *Semin Nephrol.* 2013;33(1):14–22.
13. Donadio C, Consani C, Ardini M, Caprio F, Grassi G, Lucchesi A. Prediction of glomerular filtration rate from body cell mass and plasma creatinine. *Curr Drug Discov Technol.* 2004;1(3):221-8
14. Kayıhan G, Ersöz G. 15-18 Yaş Grubu Adolesanlarda Obezite Tanısında ve Vücut Yağ Yüzdesinin Belirlenmesinde Kullanılan Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması. *Tur Kli J Sport.* 2009;1(2):107–16.
15. Heyward VH. Practical body composition assessment for children, adults, and older adults. *TC Proceedings information. Int J Sport Nutr.* 1998;8(3):285–307.
16. Raj M, Kumar RK. Obesity in children & adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;132:598–607.
17. Gahagan S. Overweight and Obesity. In: Kliegman RM, Richard EB, editors. *Nelson textbook of pediatrics* 20th ed.2016.chapter 6: 306-317.

18. Li XM, Ma YT, Xie X, Yang YN, Li XM, Zheng YY. Relationship between serum creatinine and obesity in children in Xinjiang, China. *Genet Mol Res.*2014;13(2):2409–16.
19. Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: A comparative review. *Am J Clin Nutr* 2000;71:(6):1387-1389
20. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J.* 2007;6:32:1-8.
21. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1635–41.
22. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol an Int Rec Res.* 1988;60(5):709–23.
23. Wong WW, Stuff JE, Butte NF, E O'Brian Smith A, Ellis KJ. Estimating body fat in African American and white adolescent girls: a comparison of skinfold-thickness equations with a 4-compartment criterion model. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):348–54.
24. Rachael W Taylor, Ianthe E Jones, Sheila M Williams and AG. evaluation of waist circumference, waist to hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy x-ray absorptiometry in children aged 3-19y. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):490–5.
25. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439–44.

26. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):383–9.
27. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *Eur J Pediatr*. 2013;172(1):59–69.
28. Gönç N. anthropometric measurements in the assessment of childhood obesity. *Turkish J Pediatr*. 2012;1(2):37–47.
29. Lintsi M, Kaarma H KI. comparison of hand-to-hand bioimpedance and anthropometry equations versus dual-energy x-ray absorptiometry for the assesment of body fat percentage in17-18 year old conscripts author. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24(2):85–90.
30. De Lorenzo A, Bertini I, Candeloro N, Iacopino L, Andreoli A, Van Loan MD. Comparison of different techniques to measure body composition in moderately active adolescents. *Br J Sports Med*. 1998;32(3):215–9.
31. Deurenberg P, Kusters CS, Smit HE. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent. *Eur J Clin Nutr*. 1990;44(4):261–8.
32. Pecoraro P, Guida B, Caroli M, Trio R, Falconi C, Principato S. Body mass index and skinfold thickness versus bioimpedance analysis: Fat mass prediction in children. *Acta Diabetologica*. 2003;40(1):278-281.
33. World Health Organisation Fact sheet. 2015; N°311
34. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1728–32.

35. Hatun Ş. Çocukluk çağı obezitesinin Dünya ve Türkiye’de sıklığı/durumu. Turkish J Pediatr Dis. 2011;1(2):7–14.
36. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes. 2006;1(1):11–25.
37. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. Lancet. 2010;375(9727):1737–48.
38. Ding Z. [National epidemiological survey on childhood obesity, 2006]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2008;46:179–84.
39. Pekcan G, Karaağaoğlu N, Samur G. Büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu. 2011:5-15.
40. Simşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Başkan S, Adıyaman P, Ocal G Obesity prevalence in a primary school and a high school in Ankara. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2005;58:163–6.
41. Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Adıyaman P, Ocal G, Ulukol B, Simşek F. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19(5):741–8.
42. Tütüncü İ. Kastamonu İl Merkezinde 13 İlköğretim Okulunda 5-15 Yaş Grubu Öğrencilerde Fazla Kiloluluk ve Obezite Prevalansı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2014;5(2):141-151.
43. Kaila B, Raman M. Obesity: A review of pathogenesis and management strategies. Can J Gastroenterol. 2008;22(1):61–8.

44. 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.
45. Atkinson RL. Etiologies of Obesity. Editor David J Goldstein *The Management of Eating Disorders and Obesity*, Second Edition. p: 105–18.
46. 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.
47. 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.
48. 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):1674S – 1683S.
49. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–9.
50. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5992–5.
51. Degen L, Oesch S, Casanova M, Graf S, Ketterer S, Drewe J. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1430–6.
52. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M. Oxyntomodulin Suppresses Appetite and Reduces Food Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4696–701.

53. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515–20.
54. Tooru M. Mizuno, Kevin A. Kelley, Giulio M. Pasinetti, James L. Roberts CVM. Transgenic Neuronal Expression of Proopiomelanocortin Attenuates Hyperphagic Response to Fasting and Reverses Metabolic Impairments in Leptin-Deficient Obese Mice. *Am diabetes Assoc.* 2003;52(11):2675–83.
55. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.* 2004;24(1): 29–33.
56. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;35(1):93–9.
57. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med.* 1986;315(2):96–100.
58. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet.* 2002;359(9322):2003–4.
59. Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(6):1451–4.
60. 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.
61. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009;33 Suppl 1:S60–5.

62. Siklar Z, Berberorglu M, Camtosun E, Kocaay P. Diagnostic Characteristics and Metabolic Risk Factors of Cases with Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:78–83.
63. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
64. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W V, Taksali SE, Yeckel CW. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362–74.
65. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):299–306.
66. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. 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.
67. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. p. 1–7.
68. Ford ES, Li C. Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Will the Real Definition Please Stand Up? *J Pediatr*. 2008;152(2).
69. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9(48):1-13.
70. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight

pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):853–60.

71. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W V, Banyas B, Allen K. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346(11):802–10.
72. Özön Z. Metabolik sendrom. *Tur Klin J*. 2015;11(3):42–8.
73. Hatipoğlu N, Kurtoglu S. Obez Çocuklarda İnsülin Direnci. *Tur Kli J Sport*. 2015;11(3):49–59.
74. António Pires, Paula Martins, Ana Margarida Pereira, Patricia Vaz Silva, Joana Marinho MM, Eduardo Castela, Cristina Sena RS. Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiovascular Changes in a Group of Obese Children. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):266–73.
75. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160–4.
76. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295–301.
77. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazcoglu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100–6.
78. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189–98.

79. 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
80. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.
81. Cholesterol N, Program E. 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) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–421.
82. Alberti K, George MM, Zimmet PZ, Shaw J. The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet.* 2005;366:1059–62.
83. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(2):71–80.
84. Xu H, Li Y, Liu A, Zhang Q, Hu X, Fang H. Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China. *BMC Public Health.* 2012;12(13):1-8
85. Binay C, Kirel B. Endokrin Polikliniğimize Başvuran Obez Çocuklarda Metabolik Sendrom Sıklığı. *Turkish J Pediatr Dis.* 2013;7(2):79–84.
86. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(3):315–21.
87. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism.* 2006;55(8):1002–6.

88. Altuncu ME, Kör Y, İrdem A, Başpınar O. Insulin Resistant and Metabolic Syndrome Frequency in Childhood Obesity. *Gaziantep Med J*. 2011;17(1):15–9.
89. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: The role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1183–9.
90. Ross KR, Hart MA, Storfer-Isser A, Kibler AM V, Johnson NL, Rosen CL. Obesity and obesity related co-morbidities in a referral population of children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(9):877–84.
91. Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, Gonzalez-Martinez MM, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel JJ. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Sleep* . 2014;37(5):943–9.
92. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388–93.
93. Welsh J, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr*. 2013;162(3):496–500.e1.
94. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal Reflux Disease and Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2010;39(1):39–46.
95. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(12):1347–52.
96. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(1):23–7.

97. Griffiths LJ, Dezateux C, Hill A. Is obesity associated with emotional and behavioural problems in children? Findings from the Millennium Cohort Study. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(2-2):e423–32.
98. Siklar Z, Ocal G, Berberoglu M, Hacıhamdioglu B, Erdeve SS, Egin Y. Evaluation of Hypercoagulability in Obese Children With Thrombin Generation Test and Microparticle Release: Effect of Metabolic Parameters. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2011;17(6):585–9.
99. Etan O, Jonathan T, Waseem A, Jemily M, Richard S, Cecilia H. Fu DRF, Hisham AA and SDM. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;124(26) 3932-3938.
100. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59(4):1498–509.
101. Gunta SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children?. *Pediatric Nephrology.* 2012;28(10):1949-1956.
102. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, Gubhaju L, Zimanyi MA, Black MJ. Low birth weight due to intrauterine growth restriction and/or preterm birth: Effects on nephron number and long-term renal health. *Int J Nephrol.* 2012(2012) 1-13.
103. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1):1–11.
104. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *J endocrinol.* 2014;12(221):49-61.

105. Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1644–50.
106. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):141–50.
107. 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.
108. Kim EY, Dryer SE. Effects of insulin and high glucose on mobilization of slo1 BKCa channels in podocytes. *J Cell Physiol.* 2011;226(9):2307–15.
109. Kim EY, Anderson M, Dryer SE. Insulin increases surface expression of TRPC6 channels in podocytes: role of NADPH oxidases and reactive oxygen species. *AJP: Renal Physiology.* 2012;302(3):298–307.
110. Hale LJ, Hurcombe J, Lay A, Santamaría B, Valverde AM, Saleem MA, Mathieson PW, Welsh GI CR. Insulin directly stimulates VEGF-A production in the glomerular podocyte. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2013;(305):182–8.
111. Plum L, Schubert M, Brüning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(2):59–65.
112. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):550–62.
113. Coward MM& RJ. Paediatrics, insulin resistance and the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1217–24.

114. Canaud G, Bienaimé F, Viau A, Treins C, Baron W, Nguyen C. AKT2 is essential to maintain podocyte viability and function during chronic kidney disease. *Nat Med.* 2013;19(10):1288–96.
115. 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.
116. 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.
117. Heilig CW, Deb DK, Abdul A, Riaz H, James LR, Salameh J. Glut1 regulation of the pro-sclerotic mediators of diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2013;38(1):39–49.
118. Gerich JE, Woerle HJ, Meyer C, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001;24(2):382–91.
119. Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(6):E1049–56.
120. Tiwari S, Singh RS, Li L, Tsukerman S, Godbole M, Pandey G. Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1209–14.
121. Tiwari S, Riazi S, Ecelbarger CA. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(4):F974–84.

122. Zhang Y-H, Alvarez de la Rosa D, Canessa CM, Hayslett JP. Insulin-induced phosphorylation of ENaC correlates with increased sodium channel function in A6 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(1):C141–7.
123. Dai LJ, Bapty B, Ritchie G, Quamme GA. PGE2 stimulates Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 2):F833–9.
124. Tiwari S, Sharma N, Gill PS, Igarashi P, Kahn CR, Wade JB. Impaired sodium excretion and increased blood pressure in mice with targeted deletion of renal epithelial insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(1091-6490 (Electronic)):6469–74.
125. 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.
126. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):21–8.
127. Filler G, Reimão SM, Kathiravelu A, Grimmer J, Feber J, Drukker A. Pediatric nephrology patients are overweight: 20 years' experience in a single Canadian tertiary pediatric nephrology clinic. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1235–40.
128. Pantoja Zuzuárregui JR, Mallios R, Murphy J. The effect of obesity on kidney length in a healthy pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):2023–7.
129. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):167–74+I39.
130. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F. 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.

131. González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int.* 2005;68(1):263–70.
132. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int.* 2002;62(1):172–80.
133. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled “hypertensive nephrosclerosis”. *J Hypertens.* 2004;22(6):1051–5.
134. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):463–70.
135. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL SR. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med.* 1974;(81):440–7.
136. Cohen AH. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol.* 1975;81(1):117–30.
137. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, Zeng C, Chen Z, Ma X. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology.* 2006;147(1):44–50.
138. 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.
139. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes care.* 2008;31 (no. Supplement 2):S310-S316.

140. Gunta SS MR. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol* 2013; 28. 2013;(28):1949–56.
141. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens*. 1999;17(3):309–17.
142. Ham HR, Piepsz A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med*. 1991;32(6):1294–7.
143. Jens H. Henriksen, Jens Brøchner-Mortensen, Axel Malchow-møller and PS. Over-estimation of glomerular filtration rate by single injection [51Cr]EDTA plasma clearance determination in patients with ascites. *Scand J Clin Lab Investig*. 1980;40(3):279–84.
144. Chantler C, Barratt TM. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Arch Dis Child*. 1972;47(254):613–7.
145. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V., Portman R, Schwartz GJ, Coresh J. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6):1416–21.
146. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28(5):830–8.
147. Joel D. Kopel National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1–26.
148. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–90.

149. Gary L. Myers, W. Greg Miller, Josef Coresh, James Fleming NG, Tom Greene, Thomas Hostetter, Andrew S. Levey MP, Michael Welch and JHE for the, Group NKDEPLW. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52(1):5–18.
150. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976;51(11):875–8.
151. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–63.
152. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):927–34.
153. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(6):709–11.
154. Butler EA, Flynn F V. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol*. 1961;14:172–8.
155. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):29–34.
156. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1-2):105–8.

157. Martini S, Prévot A, Mosig D, Werner D, van Melle G, Guignard JP. Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C! *Acta Paediatr.* 2003;92(9):1052–7.
158. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H. γ -trace protein, cystatin C, β 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem.* 2002;48(5):729–36.
159. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol.* 2003;169(6):2312–5.
160. Willems HL, Hilbrands LB, Van de Calseyde JF, Monnens LAH, Swinkels DW. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 1):60–4.
161. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(6):501–5.
162. Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(37):617–25
163. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2364–73.
164. Redon J, Lurbe E. The kidney in obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(6):555.
165. Robert L Brown The body cell mass and its supporting environment *Body Composition in Health and Disease.* West J Med. 1964;100(1):84.

166. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):194–8.
167. Charlotte H. Investigation of hypertension in childhood. In: Schaefer franz G denis F, editor. *Comprehensive pediatric nephrologj.* 2008.chapter:3: 645–65.
168. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13–23.
169. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17(6_2):863–71.
170. Schwartz J. A simple estimate of Glomerular Filtration Rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 2015;58(2):259–63.
171. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003;18(10):981–5.
172. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221–30.
173. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1299–306.
174. Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G, Bianchi C. Creatinine clearance can be predicted from plasma creatinine and body composition analysis by means of electrical bioimpedance. *Ren Fail.* 1998;20(2):85-93.

175. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JHH JK. are cystatin c and beta2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? Clin Chem. 1998;43(6):1077–8.
176. Zhou Xue-Lian¹, FU Jun-Fen, JIN Ju-Hua, Dong Guan-Ping¹, Jiang You-Jun, Huang Ke, Chen Xue-Feng¹ WW. Effects of obesity on peak level of luteinizing hormone in gonadotropin-releasing hormone agonist test and obesity-related hormones in girls with central precocious puberty. Chin J Contemp Pediatr. 2015;17(8):763–8.
177. Zhai L, Liu J, Zhao J, Liu J, Bai Y, Jia L YX. Association of Obesity with Onset of Puberty and Sex Hormones in Chinese Girls: A 4-Year Longitudinal Study. PLoS One. 2015;1–12.
178. Alemzadeh R LF. Childhood obesity. Pediatric endocrinology, 5th edition. 2007;211–50.
179. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. Diabetes. 2001;50(11):2444–50.
180. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics. 2005;115(4):e500–3.
181. Reaven G. M. Insulin resistance syndrome. Panminerva Med. 2005;47(4):201–10.
182. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. Horm Res. 2009;71(2):65–74.

183. Sarı E, Yıldız FM, İnalhan M, Sarı İ, RGS. Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom Prevalansı. Zeynep kamil tıp bülteni. 2012;43(3):114–9.
184. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005: 1415–28.
185. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. Diabetes Res Clin Pr. 2006;72(3):315–21.
186. Hakime N, Noğay GK. Çocuklarda metabolik sendrom ve diğer metabolik özellikler. Electron J Vocat Coll. 2013;5(1):171–7.
187. Love-Osborne KA, Nadeau KJ, Sheeder J, Fenton LZ, Zeitler P. Presence of the metabolic syndrome in obese adolescents predicts impaired glucose tolerance and nonalcoholic fatty liver disease. J Adolesc Heal. 2008;42(6):543–8.
188. Guijarro de Armas M a G, Monereo Megías S, Merino Viveros M, Iglesias Bolaños P, Vega Piñero B. [Prevalence of metabolic syndrome in a population of obese children and adolescents]. Endocrinol Nutr. 2012;59(3):155–9.
189. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):S81–5.
190. Chang IH, Han JH, Myung SC, Kwak KW, Kim T-H, Park SW, . Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in the Korean population. Nephrology. 2009;14(3):321–6.
191. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care. 2002;25(10):1790–4.

192. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, J. O'Reilly D, M. Haffner S, Isles C, W. Macfarlane P, J. Packard C, M. Cobbe S, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west. *Circulation*. 2003;(108):414–9.
193. Chung S. Body mass index and body composition scalling to height in children and adolescent. *AnnPeditr Endocrinol Metab*. 2015;20(3):125-9
194. Mooney SJ, Baecker A, Rundle AG. Comparison of anthropometric and body composition measures as predictors of components of the metabolic syndrome in a clinical setting. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(1):55-66
195. Liu P, Ma F, Lou H LY. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health*. 2013;3(13):629
196. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka T a, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–16.
197. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2011;79(4):471–7.
198. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75(6):652–60.
199. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(8):587–92.

200. M N Norli Marwyne, MMED, Loo C Y, Halim A G, MMED, K Norella, T Sulaiman MsN, Medicine, M I Zaleha P. Estimation of Glomerular Filtration Rate using Serum Cystatin C in Overweight and Obese Subjects. *Med J Malaysia*. 2011;66(4):313–7.
201. Ruotolo G, Howard B V. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4(6):494–500.
202. Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2665–74.
203. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl*. 2005;68(99):S87–93.
204. Joles J, Kunter U, Janssen U, Kriz W, Rabelink TJ, Koomans H. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):669–83.
205. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med*. 2008;121(5):426–32.
206. Inker L a, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20–9.
207. Levey AS, Stevens L, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
208. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska K., Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem*. 1998;44(6):1334–8.

209. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66(3):1115–22.
210. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron.* 2002;91(1):13–20.
211. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics.* 1998;101(5):875–81.
212. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3763–70.
213. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(5):688–93.
214. Alvarez O, Zilleruelo G, Wright D, Montane B, Lopez-Mitnik G. Serum cystatin C levels in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol Berlin Ger.* 2006;21(4):533–7.
215. Bökenkamp A, Herget-Rosenthal S, Bökenkamp R. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1223–30.
216. Donmez O, Korkmaz HA, Yildiz N and Ediz B. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease. *Ren Fail.* 2015;37(5):784-90.

217. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):552–60.
218. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis. Clin Biochem. 2007;40(5-6):383–91.
219. Narvaez-Sanchez R, Gonzalez L, Salamanca A, Silva M, Rios D, Arevalo S. Cystatin C could be a replacement to serum creatinine for diagnosing and monitoring kidney function in children. Clin Biochem. 2008;41(7-8):498–503.
220. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Završnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. Exp Diabetes Res. 2012;(2012):1-8.
221. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertens. 2003;16(11 Pt 1):952–8.
222. Prasad GVR. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. World J Nephrol. 2014;3(4):210–9.
223. Mueller PW, Caudill SP. Urinary albumin excretion in children: factors related to elevated excretion in the United States population. Ren Fail. 1999;21(3-4):293–302.