T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA TAKİP SIRASINDA VÜCUT KOMPOZİSYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLER İLE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdulkadir Eliş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA TAKİP SIRASINDA VÜCUT KOMPOZİSYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLER İLE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdulkadir Eliş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlığımda ve tez sürecimde her zaman destekleyici olan, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, güler yüzünü ve sabrını eksik etmeyen, bir asistandan uzmana dönüşmemde asla unutamayacağım etkileri olan çok değerli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU'na

İç hastalıkları eğitimine adım attığım ilk günden son güne kadar bilgisi, güler yüzü, cana yakınlığıyla asistanlık yıllarımı değerli kılan sevgili hocam Doç. Dr. Süleyman AHBAB'A

Kıdemlim olarak tanıştığım ve daha sonra uzmanımız olan enerjisi, çalışkanlığı ve özverisi ile bizlere hep örnek olan Uzm. Dr. Emre HOCA'ya

Nefroloji, Hematoloji, Romatoloji, Gastroenteroloji, Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, rotasyonlarında birlikte çalıştığım ve eğitimimde katkısı olan bütün hocalarıma

Tez çalışmam sürecinde yönlendirme ve destekleri için Uzm. Dr. Emel ŞİMŞEK ve güler yüzlü yardımsever değerli obezite poliklinik hemşiresi Aysel GÜMÜŞ'e

Tüm Haseki Dahiliye ailesine

Beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan aileme

Hayatıma girdiği günden itibaren yaşamımı güzelleştiren, kolaylaştıran, ışığıyla rehberlik yapan acı tatlı her günümde olan yol arkadaşım canım eşim Dilan ÇELİK ELİŞ'e

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I

İÇİNDEKİLER II

KISALTMALAR IV

TABLOLAR VE GRAFİKLER V

ÖZET VI

ABSTRACT VIII

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 4

2.1. Obezite Nedir 4

2.2. Obezitenin Önemi 5

2.3. Obeziteye Yol Açan Faktörler 5

2.4. Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları 6

2.5. Obezitenin Patogenezi 8

2.6. Obezite ve Böbrek 9

2.6.1. Giriş 9

2.6.2. Epidemiyoloji 9

2.6.3. OİG Patogenezi 10

2.6.3.1. Glomerüllerde Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi 11

2.6.3.2. Renin-Anjiotensin Sistemi 12

2.6.3.3. Dislipidemi 12

2.6.3.4. Hiperleptinemi 13

2.7. Proteinüri 13

2.7.1. Mikroalbüminüri 14

2.8. İnsülin Direnci 15

3.MATERYAL VE METOT 16

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 16

3.2. Dışlama Kriterleri 16

4.BULGULAR **19**

5.TARTIŞMA **25**

6.SONUÇLAR **30**

7.KAYNAKÇA **31**

KISALTMALAR

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BMİ: Body mass index

CRP: C-reaktif protein

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz

GBD: Global Burden of Disease

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GGT: Gama glutamil transferaz

HDL: High- density lipoprotein

KBH: Kronik böbrek hastalığı

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

OİG: Obezite ilişkili glomerülomegali

RAS: Renin anjiotensin sistemi

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

SREBP: Sterol Regulatory Element Binding Proteins

TABLOLAR VE GRAFİKLER

Tablo 1: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda bki'ye göre andropometrik değerlendirme 10

Tablo 2: Hastaların 0. ve 6. ay bel çevresi, tansiyon takibi ve tanita cihazı ölçüm dağılımı 11

Tablo 3: Tüm hastaların laboratuar bulguları 11

Tablo 4: Vücut kompozisyonundaki, CRP, mikroalbuminürideki değişiklik ve NAFLD fibrozis skor arasındaki farklılık 36

Grafik 1: Katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımı 34

Grafik 2: Kilo değişimine göre hasta sayısı 34

Grafik 3: Bel çevresi değişimine göre vaka sayısı 35

Grafik 4: BMİ değişimine göre hasta dağılımı 36

ÖZET

Amaç: Hastanemiz obezite polikliniğinden takipli vakaların 6 aylık vücut kompozisyonundaki değişikleri ile 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Materyal ve Metod: Kasım 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniği tarafından takip edilen bmi>30 kg/m² olan, diyabeti, hipertansiyonu, kalp yetmezliği, ileri derece karaciğer hastalığı, nefrotik sendromu, kronik böbrek hastalığı, psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü, kanser tanısı olmayan vakalar çalışmaya dahil edildi. Vakaların 0. ve 6. aydaki boy, kilo, bel çevresi, protein miktarı, mineral miktarı ve yağ miktarı obezite polikliniğinde buluna tanita tartı cihazı ile ölçülüp kaydedildi. Hastaların 0. ve 6. ayda 24 saatlik idrar toplama yöntemi anlatılarak 24 saatlik idrarda protein ölçümü ile beraber tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testi ölçümü ve geniş biyokimyasal tetkikleri ölçüldü. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 programı kullanıldı. Çalışmada tanımsal istatistik olarak 0. ve 6. ay sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, maksimum ve minimum değerler kategorik veriler için frekans (sıklık) kullanıldı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 44,32 ± 1,67 ve minimum yaş 20, max yaş 58 di. En fazla katılımcı 40-49 yaş aralığında (15) en az katılımcı 20-29(2) yaş aralığındaydı. Katılımcıların 0. ve 6. ay sonunda karşılaştırılan tanita tartı ölçümlerinde; katılımcıların 26'sının(%83,8) kilo verdiği, 3'ünün(%9,6) kilo aldığı ve 2'sinin(%6,6) kilosunda değişiklik olmadığı kaydedildi. Bel çevresi ölçüm takibinde 25 katılımcının (%84) bel çevresinde azalma, 3 katılımcının (%9,6) bel çevresinde artma ve 2 katılımcının (%6,4) bel çevresinde değişiklik olmadığı kaydedildi. BMİ ölçümünde 27(%83,2) katılımcıda azalma, 2(%6,4) katılımcıda artma ve 2(%6,4) katılımcıda sabitlik kaydedildi. Kilo kaybı ile 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri, AST, GGT, HDL, HbA1c parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptandı. Başlagıç NAFLD fibrozis skoru ile mikroalbüminüri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışma herhangi bir böbrek hastalığı olmayan, daha önce proteinüri yapabilecek bir hastalık tanısı konulmayan obezite polikliniğinden takipli bmi > 30 kg/m² olan, başlangıçta anlamlı mikroalbüminürisi olmayan vakalarla yapılmıştır. Hasta sayımız G power analizine uygun olmakla birlikte proteinürisi olan vakalarla daha fazla sayıda çalışma yapılmalıdır. 6 aylık cerrahi olmayan kilo kaybı azalmış mikroalbüminüri ile ilişkilidir. Ancak bu düşüşün kalıcılığını ve KBH'na ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendiren hiçbir veri yoktur. Prognoz üzerine yorum yapmak mümkün değildir. Çalışma obezitesi olan diyabetiklerde yapılırsa daha kesin sonuçlar alınabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, proteinüri, albüminüri, vücut kitle indeksi, kreatinin

ABSTRACT

AİM: Evaluation of the relationship between 6-month changes in body composition and microalbuminuria in 24-hour urine in cases followed up in our hospital's obesity outpatient clinic.

Materials and Methods: Between November 2021 and June 2022, in the Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital obesity polyclinic ,with a bmi of >30 kg/m², cases without diabetes, hypertension, heart failure, advanced liver disease, nephrotic syndrome, chronic kidney disease, psychiatric drug use, and cancer diagnosis were included in the study. Height, weight, waist circumference, protein amount, mineral amount and fat amount in the 0th and 6th months of the cases were measured and recorded with the tanita weighing device available in the obesity outpatient clinic. The 24-hour urine collection method was explained to the patients at 0 and 6 months, and 24-hour urine protein measurement, complete blood count, thyroid function test measurement and comprehensive biochemical tests were performed. IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 program was used for statistical analysis. In the study, mean, standard deviation, median, maximum and minimum values for 0th and 6th month continuous data were used as descriptive statistics, and frequency was used for categorical data. A P value below 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age was 44.32 ± 1.67 years, minimum 20, maximum 58 years old. The highest number of participants was between the ages of 40-49 (15) and the least participants were between the ages of 20-29 (2). In the tanita weight measurements compared at the end of the 0th and 6th months of the participants; It was noted that 26 (83.8%) of the participants lost weight, 3 (9.6%) gained weight, and 2 (6.6%) did not change their weigh. In the follow-up of waist circumference measurement, it was noted that waist circumference decreased in 25 participants (84%), increased waist circumference in 3 participants (9.6%) and there was no change in waist circumference of 2 participants (6.4%). BMI measurement decreased in 27 (83.2%) participants, increased in 2 (6.4%) participants, and

remained unchanged in 2 (6.4%) participants. Significant changes were found in microalbumin, AST, GGT, HDL, and HbA1c parameters in 24-hour urine with weight loss. A positive correlation was found between the initial NAFLD fibrosis score and microalbuminuria.

Conclusion: This study was carried out with patients who did not have any kidney disease, who had not been diagnosed with a disease that could cause proteinuria, and who did not have significant microalbuminuria at baseline. The number of our patients was suitable for G power analysis, but more studies should be done with cases with proteinuria. 6-month non-surgical weight loss is associated with reduced microalbuminuria. However, there are no data to assess the persistence of this decline and its impact on progression to CKD. It is not possible to comment on the prognosis. More precise results can be obtained if the study is performed on diabetics with obesity.

Key words: Obesity, proteinuria, albuminuria, body mass index, creatinine

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal ya da aşırı yağ birikmesi" olarak ifade edilmektedir([1]). Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'si, kadınlarda ise %25-30'u yağ dokusudan oluşmaktadır ([2]). Erkeklerde bu oran %25, kadınlarda %30'un üzerinde olduğunda obeziteden bahsedilir ([3]). Vücut yağ yüzdesini tespit etmek zor olduğundan obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak da ifade edilmektedir. Obezite tanım ve derecelendirmesi beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak "BKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m^2)" formülü ile değerlendirilir([4]).

Aşırı kilo ve obezite prevalansı dünya çapında artmakta ve bu kötüleşen sorunla ilişkili sağlık riskleri konusundaki endişeleri artırmaktadır([5]). Son istatistikler, aşırı kilolu/obezitenin amansız küresel yükselişini sürdürdüğünü ve aşırı vücut ağırlığına sahip insan sayısının >2 milyar, yani dünya nüfusunun yaklaşık %30'una ulaştığını gösteriyor. Küresel Hastalık Yükü Grubu(Global Burden of Disease: GBD) 2017 yılında "80'den beri obezite prevalansının 70'den fazla ülkede iki katına çıktığını ve diğer birçok ülkede sürekli arttığını" bildirmiştir([6]). Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır ([4]).

Obezite; vücut sistemleri (endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi) ve psikososyal durum üzerinde yarattığı olumsuz etkilerden dolayı pek çok sağlık sorununa neden olmaktadır. Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmekte olup morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisi de ortaya konulmuştur. Fazla kilolu olma Avrupa Bölgesinde her yıl 1 milyondan fazla ölümün ve hasta olarak geçirilen 12 milyon yaşam yılının sorumlusudur ([8]).

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen obezite gelişimine zemin hazırlar. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam

(genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal/ sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler sorumludur.

Aşırı kilo alımı, esansiyel hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) için önemli bir risk faktörüdür ([13]). Obezite, altta yatan böbrek hastalığının ilerlemesine de neden olabilir. Yaklaşık 19 yıllık takip süresi olan 2.585 bireyde yapılan Framingham Offspring Çalışması, BMI'nin böbrek hastalığı geliştirme olasılığını standart sapma birimi başına %23 oranında artırdığını bildirmiştir (14).

Böbreklerimiz ömrümüz boyunca 4 milyon litreyi aşkın protein içermeyen idrar üretmektedir. Bu görevi başarmak için, 250.000 kg'dan daha fazla plazma proteini ile karşılaşmakta ve bunların idrar ile atılmalarını engellemektedir. Engelleme işlemi, yaklaşık 0.0005 mm kalınlığında, tahmini 0.1-0.5 m2 yüzeye sahip ve tüm glomerüllerde toplamı 1 g'dan daha az ağırlık yapan "glomerüler filtre" ile gerçekleştirilmektedir ([40]). İdrarla günlük protein atılımı fizyolojik koşullarda 150 mg'ın altındadır ve idrar volümüne bağlı olarak 2-10 mg/dl arasında değişir. Tekrarlanan ölçümlerde 150 mg/gün üzerinde protein atılımının saptanması proteinüri olarak adlandırılır.

Obezitenin renal etkileri iki kategoriye ayrılabilir: yapısal ve fonksiyonel ([18]). Yapısal değişiklikler, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), glomerülomegali, mezangial hiperplazi ve obezite ile ilişkili glomerülopatiyi (OİG) içerir ve FSGS ve glomerülomegali en sık karşılaşılanıdır([17]). Mikroalbüminüri başlangıcı ve böbrek fonksiyonunun azalması ile bağlantılı olan nörohumoral, metabolik, yapısal ve hemodinamik anormallikler gibi tekli mekanizmalardan herhangi biri, obezitesi olan kişilerde aşikar glomerülosklerozu başlatmak için sınırlı bir potansiyel gösterir. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofinin obezitesi olan popülasyonda segmental glomerülosklerozu yol açtığı varsayılmıştır ([17]-[23]).Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, şiddetli obezite ile FSGS arasındaki ilişkide hemodinamik faktörlerin patogenetik olarak önemli olduğu görülmektedir. Hipertansiyon, ikincil FSGS'nin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir; ikincil FSGS, obezitede gözlenen patolojik lezyonların özelliğidir([24]). Hipertansiyon prevalansı doğrudan obeziteye atfedilebilir ve bu tür obezite ile ilişkili hipertansiyonun obezite ile ilişkili sekonder FSGS'de patolojik bir rol oynadığına

inanılmaktadır([25]-[26]). Hipertansiyon, obezite ile ilişkili glomerülopatinin patogenezinde önemli bir aday mekanizma olmasına rağmen, hafif ila orta şiddette hipertansiyon sıklıkla obezitede bulunur ve diğer katkıda bulunan faktörlerin yokluğunda önemli proteinüri veya FSGS'ye yol açmaz([27]).

Hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanlarda obezite ve artan GFR arasındaki sık ilişkiler gösterilmiştir. Bu nedenle, obezitesi olan bireylerde artan metabolik ihtiyaçların , böbrek ve glomerulusun kompansatuar hipertrofisi ile birlikte glomerüler hiperfiltrasyona yol açtığını kabul edilmektedir([18]-[28]). İnsan çalışmaları ayrıca artan GFR ve böbrek kan akışı gibi obezite ile ilişkili anormal böbrek hemodinamiklerini de göstermiştir. Biz de çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniğinden takipli, proteinüri yapacak diyabet, kbh, nefrotik sendrom, ileri karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği gibi komorbiditeleri olmayan, obezitesi olan vakalarda kronik böbrek hastalığının erken belirteci olan mikroalbüminürinin vücut kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkisinin değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE NEDİR

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal ya da aşırı yağ birikmesi" olarak ifade edilmektedir ([1]). Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'si, kadınlarda ise %25-30'u yağ dokusudan oluşmaktadır ([2]). Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda ise %30'un üzerinde olduğunda obeziteden bahsedilir ([3]). Vücut yağ yüzdesini tespit etmek zor olduğundan obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak ifade edilmektedir. Obezite tanım ve derecelendirmesi beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak "BKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m^2)" formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kilololuk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir ([4]).

Tablo :1 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme

Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla Kilolu	25,00-29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00-34,99
Orta derecede obez	35,00-39,99
Morbid obez	40,00-49,99
Süper obez	≥50,00

2.2 OBEZİTENİN ÖNEMİ

Aşırı kilo ve obezite prevalansı dünya çapında artmakta ve bu kötüleşen sorunla ilişkili sağlık riskleri konusundaki endişeleri artırmaktadır ([5]). Son istatistikler, aşırı kilolu/obezitenin amansız küresel yükselişini sürdürdüğünü ve aşırı vücut ağırlığına sahip insan sayısının >2 milyar, yani dünya nüfusunun yaklaşık %30'una ulaştığını gösteriyor. Küresel Hastalık Yükü Grubu(Global Burden of Disease: GBD) 2017 yılında "80'den beri obezite prevalansının 70'den fazla ülkede iki katına çıktığını ve diğer birçok ülkede sürekli arttığını" bildirmiştir([6]). Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease) Obezite İşbirliği Grubu'nun 2015 yılı raporuna göre, dünyada obezitesi olan nüfus 711,4 milyona (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır. DSÖ tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir. Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır ([4]).

2.3 OBEZİTEYE YOL AÇAN FAKTÖRLER

Obeziteye neden olan etmenler tam olarak açıklanamamakla birlikte aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği obezitenin en önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin yanı sıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olmaktadır. Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün ön planda olduğu kabul edilmektedir.

Obezitenin oluşmasında başlıca risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları

Yetersiz fiziksel aktivite

Yaş

Cinsiyet

Eğitim düzeyi

Sosyo–kültürel etmenler

Gelir durumu

Hormonal ve metabolik etmenler

Genetik etmenler

Psikolojik problemler

Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama

Sigara- alkol kullanma durumu

Kullanılan bazı ilaçlar (anti depresanlar vb.)

Doğum sayısı ve doğumlar arası süre

Obezitenin gelişmesinde dikkat edilmesi gereken faktörlerden biri de yaşamın ilk yıllarındaki beslenme şeklidir. Yapılan çalışmalarda, obezite görülme sıklığının anne sütü ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranlarda olduğu, anne sütü verme süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanlarının obezite oluşumunu etkilediği bildirilmektedir. DSÖ ve UNICEF (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu) tarafından yayımlanan çeşitli dökümanlarda 6 ay tek başına anne sütü verilmesinin, 6.aydan sonra emzirmenin sürdürülmesi ile birlikte güvenilir ve uygun kalite ve miktarda tamamlayıcı besinlere başlanılmasının ve en az 2 yıl emzirmenin devam ettirilmesinin kısa ve uzun dönemde obezite ve kronik hastalık riskini azaltabileceği belirtilmiştir ([7]).

2.4 OBEZİTENİN YOL AÇTIĞI SAĞLIK SORUNLARI

Obezite; vücut sistemleri (endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi) ve psikososyal durum üzerinde yarattığı olumsuz etkilerden dolayı pek çok sağlık sorununa neden olmaktadır. Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmekte olup

morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisi de ortaya konulmuştur. Fazla kilolu olma Avrupa Bölgesinde her yıl 1 milyondan fazla ölümün ve hasta olarak geçirilen 12 milyon yaşam yılının sorumlusudur ([8]).

Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları/risk faktörleri ([9]-[10]-[11]-[12])

• İnsülin direnci – Hiperinsülinemi

• Tip 2 Diyabet

• Hipertansiyon

• Koroner arter hastalığı

• Hiperlipidemi - Hipertrigliseridemi

• Metabolik sendrom

• Safra kesesi hastalıkları

• Bazı kanser türleri (kadınlarda safra kesesi, endometriyum, yumurtalık ve meme kanserleri, erkeklerde ise kolon ve prostat kanserleri)

• Osteoartrit

• Felç

• Uyku apnesi

• Hepatosteatoz

• Astım

• Gebelik komplikasyonları

• Adet düzensizliği

• Hirsutizm

• Preoperatif ve postoperatif komplikasyon riskinin artması

• Ruhsal sorunlar: Anoreksiya nevroza (yemek yememe), Blumia nevroza (kusarak yediği besinlerden yararlanmama), Binge eating (tıkınırcasına yeme), gece

yeme sendromu veya bir şeyi daha fazla yiyerek psikolojik doyum sağlamaya çalışma

• Toplumsal uyumsuzluklar

• Özellikle sık aralıklarla ağırlık kaybetme ve kazanma sonucunda deri altı yağ dokusunun fazla olması nedeniyle deri enfeksiyonları, kasıklarda ve ayaklarda mantar enfeksiyonları

• Kas-iskelet sistemi problemleri

2.5 OBEZİTE PATOGENEZİ

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen obezite gelişimine zemin hazırlar. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal/ sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler sorumludur. Kültürel, davranışsal ve çevresel etmenler (enerji-yoğun beslenme, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı) ve buna ek olarak yeme bozuklukları obezite gelişimini hızlandırır. Ayrıca adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar.

Obezite gelişmesine neden olan genlerden bazıları: MC4R (melanokortin 4 reseptörü), ADRB3 (β3-adrenerjik reseptör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), TLR4 (toll like reseptör 4), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) vb. olduğu gösterilmiştir (Genom Wide Association Studies: GWAS).

Çevresel toksinler, gıda noksanlığı ve obezojenik (yüksek yağlı) diyete maruziyet obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişikliklere neden olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırır ([4]).

2.6 BÖBREK VE OBEZİTE

2.6.1 Giriş

Aşırı kilo alımı, esansiyel hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) için önemli bir risk faktörüdür ([13]). Obezite, altta yatan böbrek hastalığının ilerlemesine de neden olabilir. Yaklaşık 19 yıllık takip süresi olan 2.585 bireyde yapılan Framingham Offspring Çalışması, BMI'nin böbrek hastalığı geliştirme olasılığını standart sapma birimi başına %23 oranında artırdığını bildirmiştir ([14]). Onlarca yıldır araştırmacılar obezite ve böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırıyorlar. 1923'te Preble 1000 obez hastadan oluşan bir seriyi inceledi ve bu hastalardan 410'unun nefrit olmaksızın albüminüri sergilediğini keşfetti ([15]). 1974 yılında Weisinger *ve ark* . dört hastada masif obezite ve nefrotik sendrom arasındaki ilk ilişkiyi tanımladı([16]). Glomerülomegali ve fokal segmental glomerülosklerozun (FSGS) gelişimi genellikle masif obezite ile ilişkilendirilmiştir ve obezite ile ilişkili glomerülopati (ORG) olarak kabul edilmiştir ([17]).

2.6.2 Epidemiyoloji

Obezitenin renal etkileri iki kategoriye ayrılabilir: yapısal ve fonksiyonel ([18]). Yapısal değişiklikler, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), glomerülomegali, mezangial hiperplazi ve obezite ile ilişkili glomerülopatiyi (OİG) içerir ve FSGS ve glomerülomegali en sık karşılaşılanıdır ([17]). Fonksiyonel değişiklikler başlangıçta GFR'de ilerleyici bir artış ve artan renal kan akışını içerir. Bu muhtemelen, yüksek anjiyotensin II'nin bir sonucu olarak efferent renal arteriolar vazokonstriksiyon ile birleştiğinde, proksimal tuz reabsorpsiyonunun bir sonucu olarak afferent arterioler dilatasyon nedeniyle oluşur. Bu etkiler, glomerüler hiperfiltrasyon adı verilen bir sürece katkıda bulunabilir ([19]). Obezite ile ilişkili proteinüri, özellikle FSGS ve glomerülomegali ile ilişkili histolojik kanıtlar iyi bilinmesine rağmen, bu konudaki yayınların çoğu vaka raporlarını veya küçük bir birey örneği üzerindeki otopsi analizlerini içermektedir. Bu nedenle, OİG ile ilgili kesin epidemiyolojik veriler yetersizdir. 14 yıllık bir aralıkta 6818 böbrek biyopsisinin tek merkezli bir

incelemesinde Kambham *ve ark.* OİG üzerine önemli bir retrospektif çalışma bildirmiş. Obezitesi olan (BMI ≥30 kg/m²) proteinürik hastaların, insan immün yetmezlik virüsü, eroin kötüye kullanımı ve azalmış böbrek kütlesi gibi diğer FSGS nedenleri olmaksızın FSGS ile glomerülomegali geçirdiklerinde OİG'ye sahip oldukları bulundu (*n*= 57). Diyabetik nefropati ve hipertansif nefroskleroz dahil olmak üzere diğer tanımlanmış birincil ve ikincil glomerüler hastalıklar elimine edildi. OİG insidansının 1990–1996'da toplam biyopsinin %0.2'sinden 1996–2000'de %2.0'a yükseldiği saptandı ([17]). OİG genellikle FSGS benzeri histolojik özelliklerle ilişkilendirilir. İyi bilinen idiyopatik FSGS (i-FSGS) böbrek fonksiyonundaki en şiddetli prognozlardan biri iken, OİG ile ilişkili FSGS daha az ilerleyici bir hastalıktır ve niteliksel olarak i-FSGS'den farklıdır. Kambham'ın çalışması, i-FSGS'li 50 hastayla karşılaştırıldığında, OİG hastalarının, nefrotik aralıkta proteinüri (%48'e karşı %66; OİG'ye karşı i-FSGS) ve nefrotik sendrom (%5.6'ya karşı %54), daha yüksek insidans sergilediğini gösterdi. Serum albümin düzeyi (3.9'a karşı 2.9 g/dL), daha düşük serum kolesterolü (229'a karşı 335 mg/dL) ve daha düşük ödem oranı (%35'e karşı %68) saptandı. Renal histoloji analiz edildiğinde, OİG hastaları i-FSGS'li hastalarla karşılaştırıldığında daha az segmental sklerotik lezyon (%10'a karşı %39), daha fazla glomerülomegali (%100'e karşı %10) ve daha az podosit silinmesi kanıtı (%40'a karşı %75) saptanmıştır. Uzun vadeli bir takip analizinde (OİG, 27 ay; i-FSGS, 38 ay), OİG hastalarında, i-FSGS hastalarına göre önemli böbrek sonlanım noktaları daha hafifti: serum kreatinin ikiye katlanması (%14,3'e karşı %50) veya son evre böbrek hastalığı progresyonu (%3,6'ya karşılık %42) ([17]). Hem Çinli hem de Japon kohortları, OİG'nin ilerleyici olduğunu, ancak muhtemelen i-FSGS kadar progresyon göstermeyeceğini bildirdi ([20]-[21]). Glomerüler sklerozlu OİG başka bir yerde tanımlanmış olmasına rağmen, masif obezite mutlaka glomerüler skleroz varlığı ile ilişkili değildir; glomerüler skleroz ile ilişkili obezite nadirdir ([22]).

2.6.3 OİG Patogenezi

Mikroalbüminüri başlangıcı ve böbrek fonksiyonunun azalması ile bağlantılı olan nörohumoral, metabolik, yapısal ve hemodinamik anormallikler gibi tekli

mekanizmalardan herhangi biri, obez kişilerde aşikar glomerüloskleroz başlatmak için sınırlı bir potansiyel gösterir. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofinin obez popülasyonda segmental glomerüloskleroza yol açtığı varsayılmıştır ([17],[23]). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, şiddetli obezite ile FSGS arasındaki ilişkide hemodinamik faktörlerin patogenetik olarak önemli olduğu görülmektedir. Hipertansiyon, ikincil FSGS'nin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir; ikincil FSGS, obezitede gözlenen patolojik lezyonların özelliğidir([24]). Hipertansiyon prevalansı doğrudan obeziteye atfedilebilir ve bu tür obezite ile ilişkili hipertansiyonun obezite ile ilişkili sekonder FSGS'de patolojik bir rol oynadığına inanılmaktadır([25]-[26]). Hipertansiyon, obezite ile ilişkili glomerülopatinin patogenezinde önemli bir aday mekanizma olmasına rağmen, hafif ila orta şiddette hipertansiyon sıklıkla obezitede bulunur ve diğer katkıda bulunan faktörlerin yokluğunda önemli proteinüri veya FSGS'ye yol açmaz([27]).

2.6.3.1 Glomerüllerde Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi

Hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanlarda obezite ve artan GFR arasındaki sık ilişkiler gösterilmiştir. Bu nedenle, obez bireylerde artan metabolik ihtiyaçların , böbrek ve glomerulusun kompansatuar hipertrofisi ile birlikte glomerüler hiperfiltrasyona yol açtığını kabul edilmektedir([18]-[28]). İnsan çalışmaları ayrıca artan GFR ve böbrek kan akışı gibi obezite ile ilişkili anormal böbrek hemodinamiklerini de göstermiştir. Chagnac *ve ark.* obez bireylerin kontrol deneklerinden %28 daha yüksek renal plazma akışı ve %29 daha yüksek filtrasyon fraksiyonu ile %61 daha yüksek GFR sergilediğini bildirmiştir([29]). Artan filtrasyon fraksiyonları, post-glomerüler dolaşımın hemokonsantrasyonuna ve peritübüler kapillerlerin plazma onkotik basıncının artmasına neden olur. Peritübüler kapillerlerdeki bu tür yüksek onkotik basınç, tuz tutulmasına ve sistemik hipertansiyona yol açan proksimal tübüler sodyum geri emilimini destekleyebilir([30]). Obezite ile ilişkili glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve sistemik hipertansiyon, bireyin hipertansif böbrek hasarına ve barotravmaya duyarlılığını artırabilir([24]).

2.6.3.2 Renin-Anjiotensin Sistemi

Diğer proteinürik böbrek hastalıklarına benzer şekilde, gelişmiş renin-anjiyotensin sistemi (RAS), OİG'nin patogenezine katkıda bulunur; bu nedenle, RAS blokajı OİG'de kan basıncından bağımsız renoproteksiyon sağlar([24]). Anjiyotensin II, hemodinamik ya da hemodinamik olmayan doğrudan doku hasarına bağlı yolak yoluyla zararlı etkiler gösterebilir([31]). Anjiyotensin II'nin böbrek sistemi üzerindeki zararlı etkilerine ilişkin böyle bir hipotez başka bir yerde tanımlanmış olmasına rağmen, anjiyotensin II'nin OİG üzerindeki spesifik patojenik etkilerini gösteren doğrudan mekanik kanıttan yoksunuz . Bununla birlikte, uygun diüretik kullanımı ile RAS blokajı, OİG'li çoğu bireyde kan basıncını kontrol etmede ve proteinüriyi azaltmada etkili olabilir([24]).

2.6.3.3 Dislipidemi

Dislipidemi, glomerüler lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu nedeniyle i-FSGS'nin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir([32]). Düşük yoğunluklu lipoprotein-aferezin, proteinüriyi azaltarak ve kısa bir aralıkta serum albümin düzeylerini artırarak steroide dirençli i-FSGS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir([33]). Klinik olarak, dislipidemi ve lipotoksisite OİG'nin patogenezinde alakalı olabilir ve sonuçların çoğu klinik öncesi analizlerden elde edilmiş olsa da terapötik bir hedef olabilir. Analizlerde kullanılan obez Zucker yağlı sıçanlarda (ZFR) belirgin dislipidemi mevcuttu, lipid düşürücü ilaçlarla müdahale, glomerüler hipertrofiyi iyileştirmeden proteinüri ve glomerülosklerozun başlangıcını önemli ölçüde iyileştirdi([34]). Lipid metabolizması kusurlarının iyileştirilmesinin glomerülosklerozun ilerlemesini nasıl engelleyebileceği açık değildir. Bu konuyu araştırmak için Jiang *ve ark*. C57Bl6 farelerinde diyete bağlı obezite (DIO) modellerini analiz ettiler ve C57Bl/6J farelerinde sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinlerin (SREBP-1 ve SREBP-2) artan renal ekspresyonunun, vücutta kolesterol ve trigliserit birikimi ile ilişkili olduğunu buldular. Ayrıca SREBP-1c eksikliği olan farelerin böbrekte yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen lipid birikiminden ve fibrojenik molekül indüksiyonundan korunduğu bulunmuştur([35]). Son zamanlarda, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP veya FABP3) OİG'den etkilenen böbrek

glomerüllerinde indüklendiği gösterilmiştir, bu da H-FABP'nin OİG böbrekte lipid düzensizliğine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir([36]).

2.6.3.4 Hiperleptinemi

Pima Kızılderililerinde idrardaki leptin seviyeleri hem albüminüri ile pozitif bir ilişki hem de GFR ile negatif bir ilişki sergilemiştir([37]). Leptinin, glomerüler skleroz ve tübül-interstisyel fibrozise katkıda bulunan fibrojenik sitokin ekspresyonunu uyardığı düşünülmüştür. Leptin, obezitesi olan bireylerde hipertansiyonun başlangıcında muhtemelen patojenik bir rol oynar, ancak fibrojenik rolü hakkındaki bilgiler sınırlıdır([38]). Sıçanlarda farmakolojik bir leptin konsantrasyonu, kan basıncını değiştirmeden artan dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF-β1) üretimi yoluyla hafif proteinüri ve tip II kollajen ekspresyonuna (her ikisi de 2-3 kat) neden olmuştur([39]).

2.7 PROTEİNÜRİ

Böbreklerimiz ömrümüz boyunca 4 milyon litreyi aşkın protein içermeyen idrar üretmektedir. Bu görevi başarmak için, 250.000 kg'dan daha fazla plazma proteini ile karşılaşmakta ve bunların idrar ile atılmalarını engellemektedir. Engelleme işlemi, yaklaşık 0.0005 mm kalınlığında, tahmini 0.1-0.5 m2 yüzeye sahip ve tüm glomerüllerde toplamı 1 g'dan daha az ağırlık yapan "glomerüler filtre" ile gerçekleştirilmektedir ([40]). İdrarla günlük protein atılımı fizyolojik koşullarda 150 mg'ın altındadır ve idrar volümüne bağlı olarak 2-10 mg/dl arasında değişir. Tekrarlanan ölçümlerde 150 mg/gün üzerinde protein atılımının saptanması proteinüri olarak adlandırılır. Plazma proteinlerinin 1/3'ü albumin, diğerleri ise α, ß, γ globulinlerdir. Molekül ağırlığı (MA) 40 kDa'dan küçük olan plazma proteinleri glomerüler bazal membrandan direkt geçerek proksimal tübüler hücreleri tarafından geri emilir. MA 69 kDa olan albumin çok düşük miktarlarda filtre edilir. Retinol bağlayıcı protein (RBP), ß -2 mikroglobulin, immunglobulin hafif zincirleri ve lizozimler küçük miktarlarda idrarda bulunurlar. Distal tubul ve çıkan henle kulpu hücreleri tarafından salınan Tamm-Horsfall glikoproteini (THG=uromukoid), normal

protein kaybının üçte birini oluşturur. Ayrıca, idrar yollarındaki salgılarda bulunan IgA, tübüler epitel hücrelerden kaynaklanan enzim ve proteinler, idrar yollarına dökülen diğer hücreler ve lökositler de idrar proteinine katkıda bulunur ([41]).

2.7.1 Mikroalbuminüri

Albüminin temel işlevleri, negatif yüklü yüzeyi ve kolloidal yapısı ile plazma onkotik basıncını korumak, renal tübüler hücrelere beslenme sağlamak ve bir antioksidan görevi görmektir. Hepatositler, interstisyel kolloidal basınç tarafından düzenlenen günlük yaklaşık 10-15 g albümin üretir. Nefronun glomerüler filtrasyon sistemi içinde albümin için birçok engel vardır. Fizyolojik pH'da, glomerüler kapiller duvar ve endotel hücreleri, hepsi negatif yüklü olduğundan albümini iter. Glomerüler bazal membran (GBM) gözenekli bir sistemdir, ancak normalde bu çıkışlar albüminin geçişine izin vermeyecek kadar küçüktür. GBM filtrasyon bariyerinin disfonksiyonu ile albümin idrara salınabilir. Albumin idrarla atılan total proteinin %30-70'ini oluşturur. Mikroalbüminürinin (MA) mevcut tanımı, normal değerden daha yüksek, ancak aynı zamanda geleneksel bir ölçüm çubuğu tarafından tespit edilenden daha düşük bir idrar albümin miktarıdır. Bu nedenle, mikroalbüminüride idrar albümin atılımı oranı 30-300 mg/24 saattir ([42]-[43]).

2.7 OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

Obezitesi olan kişilerin sadece bir kısmında tip 2 DM gelişse de, obezite tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür ve tip 2 DM prevalansı oranları obezite ile paraleldir([44]). Tip 2 DM'yi tanımlayan açlık hiperglisemisi, büyük ölçüde ana glikoz düşürücü hormon olan insülinin yetersiz etkisine ikincildir. İnsülin, besin mevcudiyetine entegre bir anabolik yanıtı düzenlemek için hedef hücrelerdeki plazma zarına bağlı reseptörleri bağlayan bir endokrin peptit hormonudur. Tüm hayvanlarda insülin veya insülin benzeri peptitler (IBP'ler) tanımlanmıştır([45]). Başlangıçta aşırı yağ birikiminin glikoz metabolizması üzerindeki yıkıcı etkilerini tanımlamak için kullanılan lipotoksisite, hem yağ dokusunda hem de karaciğer, kalp, pankreas ve kas gibi periferik organlarda çeşitli metabolik yollarda işlevsel bozulmalara neden olur. Lipotoksisite, insülin direnci ve pankreas beta hücre işlev bozukluğunda rol oynar. Dolaşımdaki artan lipid seviyeleri ve yağ asidi kullanımındaki ve hücre içi sinyalleşmedeki metabolik değişiklikler, kas ve karaciğerdeki insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin direncinin patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon rol oynar. Endoplazmik retikulum stresi, başlıca artan oksidatif stres yoluyla, özellikle alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında görülen insülin direnci etiyolojisinde de önemli rol oynar([46]).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesi klinik araştırmalar etik kurulunun onayı ile yapıldı (Tarih 27.10.2021 Karar No:100-2021) Araştırmaya, Kasım 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniği tarafından takip edilen veya takibe yeni başlanan 31 obezitesi olan kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız prospektif gözlemseldir.

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

• 18 yaş üstü

• VKİ >30 kg/m^2 olan

3.2. Hariç tutma kriterleri;

• Kbh (kronik böbrek hastalığı),

• Nefrotik sendrom,

• Kronik karaciğer hastalığı,

• Ciddi kalp yetersizliği,

• Diyabet tanısı ile izlenen hastalar,

• Psikiyatrik ilaç kullanan hastalar,

• Malignite tanısı ile izlenen hastalar,

• 18 yaşın altında olanlar ve

• Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

G power analiz programı kullanılarak; %95 güç ve 0,05 hata payı ile katılımcı sayısı 29 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya toplamda 31 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar detaylı şekilde bilgilendirilerek, gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Ek-1'de form örneği mevcuttur.

Katılımcıların bel çevresi ölçülmüş (bel çevresi ölçülecek kişi ayakta anatomik pozisyonda durur, sağ taraftaki en alt kaburga bulunur ve işaret konur, solda kalça kemiği çıkıntısı (krista iliaka) bulunur ve işaret konur. İki işaretin orta noktası bulunur ve bulunan noktadan bel çevresi ölçümü yapılır.), obezite polikliniğinde bulunan tanita tartı cihazı ile vakanın kilosu (kilogram) ve boyu (cm) verileri kullanılarak bmi (kg/m^2), yağsız kütle, mineral miktarı ve protein miktarı hesaplanmıştır. Cihazın çalışma prensibi Bio Impadance Analisys'dir. 50 kHz elektrik akımı vücuda ayak elektrotları vasıtası ile gönderilir ve bu şekilde vücut analizi yapılır. Vakalar tanita tartı cihaz ölçümü ve kan tetkikleri için aç karna çağrıldı. BMİ şu formülle hesaplandı;

Vücut Kitle İndeksi = Vücut Ağırlığı (kg) / Boy uzunluğunun karesi (m2)

Vakaların başlangıçta NAFLD fibrozis skoru hesaplandı;

NAFLD Score = -1.675 + (0.037*age [years]) + (0.094*BMI [kg/m^2]) + (1.13*IFG/diabetes [yes = 1, no = 0]) + (0.99*AST/ALT ratio) – (0.013*platelet count [$\times 10^9$/L]) – (0.66*albumin [g/dl])([47]).

Obezitesi olan vakalarımızın takip sırasındaki değişiklikleri delta değeri ile değerlendirildi.

Delta = 6.ay değeri – başlangıç değeri

Tüm vakalara 24 saatlik idrar toplama yöntemi anlatılarak (Yirmi dört saatlik idrar toplamaya başlayacağınız zaman sabah uyandıktan sonra ilk idrarınızı tuvalete yapın ve saati not edin. Daha sonra gün içinde ve ertesi gün ki ilk idrarınızın tamamını temiz bir kapta biriktirin ve idrar toplama işlemini sonlandırarak beklemeden hastaneye gelin) idrar örneği ile hastaneye gelmeleri söylendi. 24 saatlik idrarda protein, mikroalbümin ölçümü yapıldı. Kan tetkiklerinden; açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c), üre, kreatinin, egfr, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, ast, alt, ggt, alp, açlık lipit profili(total kolesterol, ldl, hdl, trigliserid), TSH, serbest t4, tam kan sayımı, CRP değerleri kaydedildi. Aynı parametreler takip sırasında ilk başvuru (0.) anında ve 6. ayda kaydedildi.

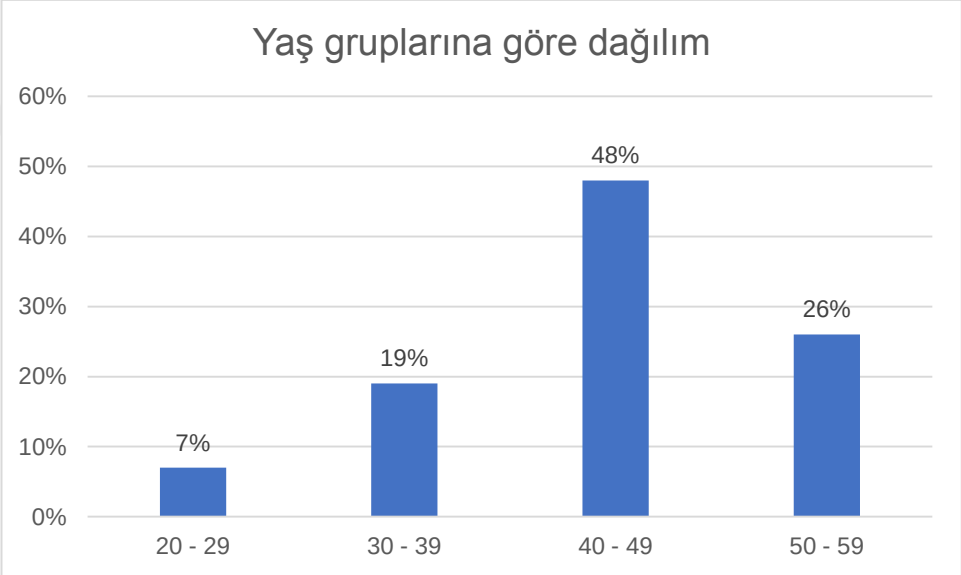
İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışmada tanımsal istatistik olarak 0. ve 6.

ay sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, maksimum ve minimum değerler kategorik veriler için frekans (sıklık) kullanılmıştır. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. 0 ve 6. Ay arasında sürekli değişkenlere yönelik analiz için Wilcoxon test kullanılarak değerlendirme yapıldı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

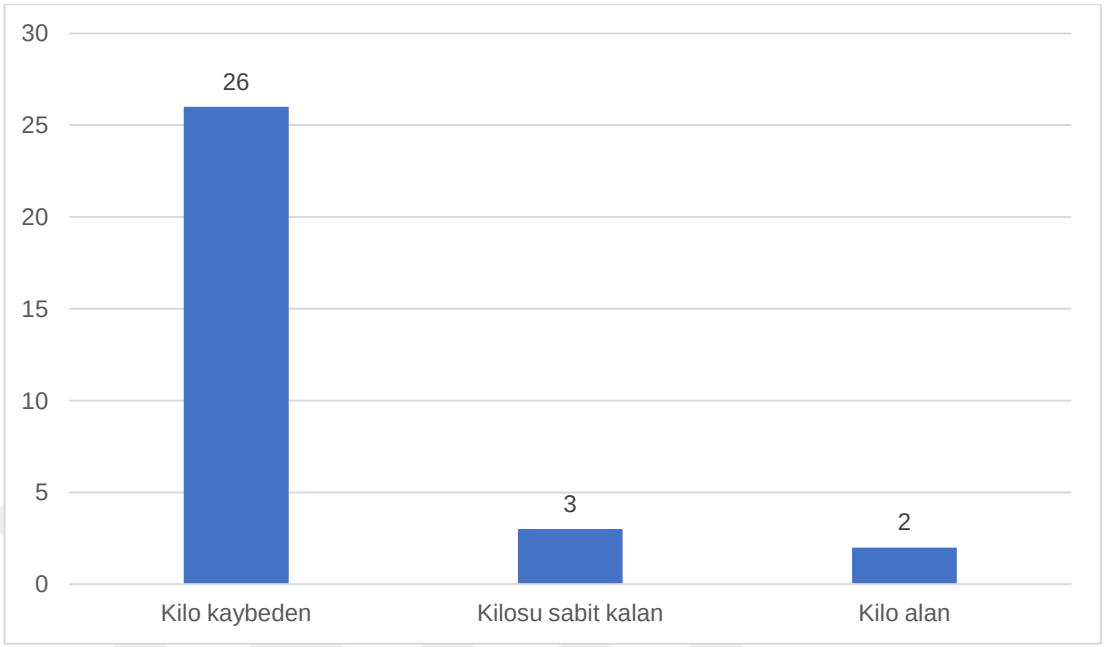
Çalışmaya tamamı kadın 31 obezitesi olan katılımcı dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 44,32 ± 1,67 ve minimum yaş 20, max yaş 58. En fazla katılımcı 40-49 yaş aralığında (15) en az katılımcı 20-29(2) yaş aralığındaydı. Grafik-1'de çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş dağılımı verilmiştir.

Grafik:1 Katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımı



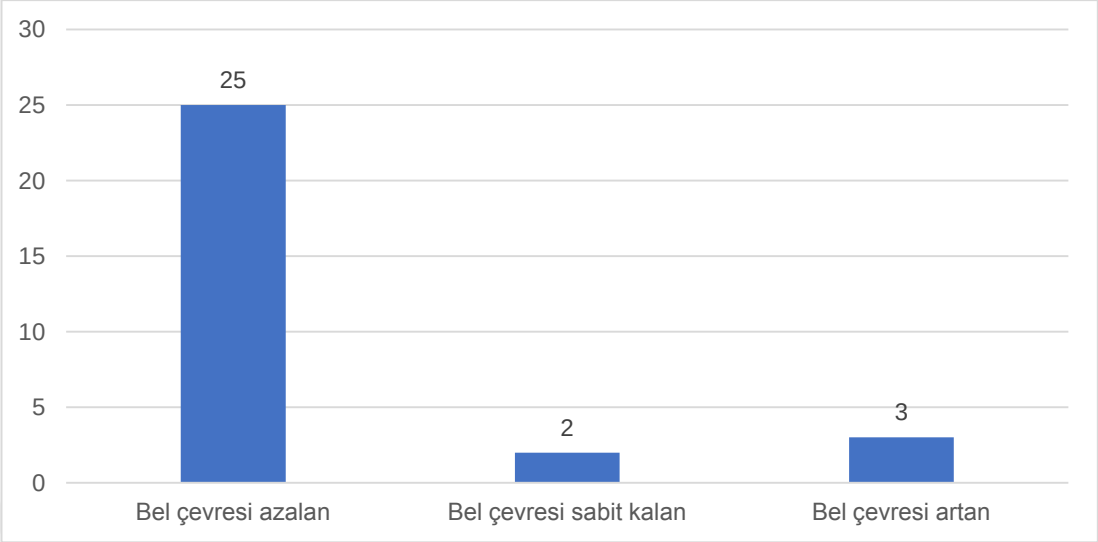
Obezite polikliniği tarafından katılımcılara uygulanan diyet ve egzersiz programlarına dahil olunmamıştır. Katılımcıların 0. ve 6. ay sonunda karşılaştırılan tanita tartı ölçümlerinde; katılımcıların 26'sının(%83,8) kilo verdiği, 3'ünün(%9,6) kilo aldığı ve 2'sinin(%6,6) kilosunda değişiklik olmadığı kaydedildi. Kilo veren katılımcılardan en fazla kilo veren 48 kg, ortalama kilo kaybının 8,5±14 kg olduğu kaydedildi. Grafil-2'de hastaların kilo değişimine göre dağılımı gösterilmiştir.

Grafik 2: Kilo değişimine göre hasta sayısı



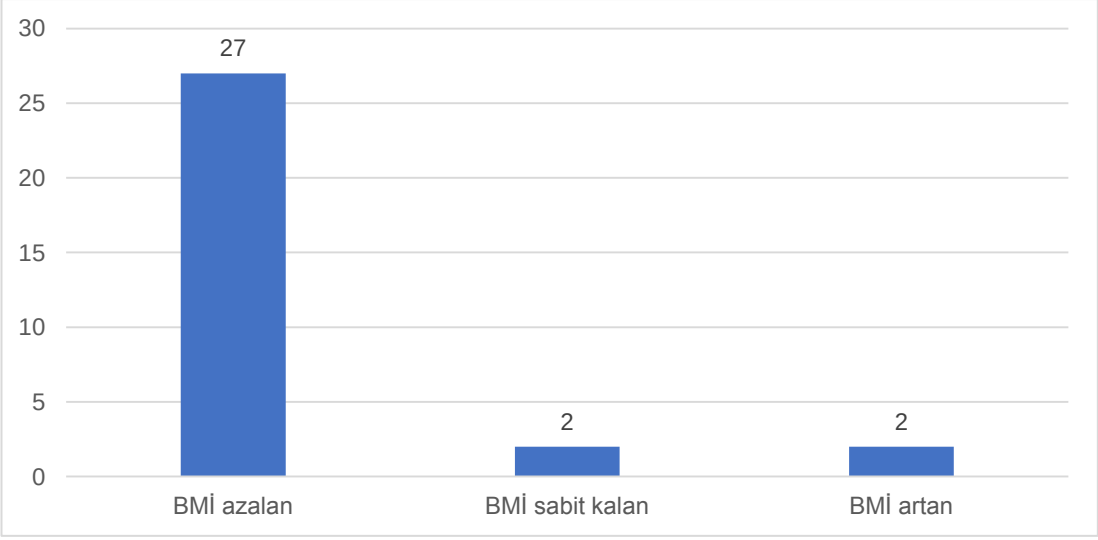
Bel çevresi ölçüm takibinde 25 katılımcının (%84) bel çevresinde azalma, 3 katılımcının (%9,6) bel çevresinde artma ve 2 katılımcının (%6,4) bel çevresinde değişiklik olmadığı kaydedildi. Bel çevresinde en fazla azalma 20 cm ortalama azalma 6±11 cm olarak ölçüldü. Grafik-3'te hastaların bel çevresi değişimine göre dağılımı verilmiştir.

Grafik 3: Bel çevresi değişimine göre vaka sayısı



BMİ ölçümünde 27(%83,2) katılımcıda azalma, 2(%6,4) katılımcıda artma ve 2(%6,4) katılımcıda sabitlik kaydedildi. BMİ'ndeki en büyük azalma 15,2 (kg/m^2), ortalama azalma 3,5(kg/m^2) olarak kaydedildi. Grafik 4'te hastaların BMİ değişimine göre dağılımı verilmiştir.

Grafik 4: BMİ değişimine göre hasta dağılımı



Vakaların başlangıca göre tansiyon, bel çevresi ve tanita tartı ölçüm sonuçlarının 6. ay sonuçlarına göre karşılaştırılması tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların 0. ve 6. ay bel çevresi, tansiyon takibi ve tanita cihazı ölçüm dağılımı

	0. ay	6. ay	P
Kilo (kg)	103,5±14,1	95±14,2	**<0,0001**
BMİ (kg/m²)	41,5±5,9	38±5,7	**<0,0001**
Bel çevresi(cm)	114±11	108±11,2	**<0,0001**
Yağsız kütle(kg)	56±4,6	55±5,2	0,13
Mineral miktarı(kg)	4±0,4	4±0,4	0,064
Protein miktarı(kg)	11,01 ± 0,98	10,80 ± 1,01	**0,043**

Çalışmaya dahil ettiğimiz 31 vakanın başlangıç ve 6. aydaki kilo, BMİ ve bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı fark vardı $p<0,05$.

Vakaların başlangıca göre laboratuvar sonuçlarının 6. ay sonuçlarına göre karşılaştırılması tablo-3'te verilmiştir.

Tablo 3: Tüm hastaların laboratuvar bulguları

	0. ay ± SS	6. ay ± SS	P
Glikoz (mg/dL)	100,2 ± 12,8	95,1 ± 10,6	**0,008**
HbA1c (%)	5,8±0,3	5,6±0,3	**0,001**
Üre (mg/dL)	25,8±9,7	24,7±8,3	0,391
Kreatinin (mg/dL)	0,64±0,1	0,66±0,1	0,532
Egfr (mL/min/1.73m2)	107±14	105±14	0,299
Sodyum (mmol/L)	140±2,2	140±3,8	0,87
Potasyum (mmol/L)	4,7±0,3	4,7±0,3	0,991
Kalsiyum (mg/dL)	9,4±0,4	9,6±0,4	0,115
AST (U/L)	21±13,2	17±3,4	0,211
ALT (U/L)	23±18,1	16±5,4	**0,003**
ALP (U/L)	66±26,9	68±16,2	0,468
GGT (U/L)	29±23,5	17,5±18,3	**0,001**
TSH (mIU/L)	2±0,9	2±1,1	0,299
st4 (ng/L)	12±1,8	11±1,8	0,308
24 saatlik idrarda proteinüri (mg/gün)	183±108,2	196±126,8	0,433
24 saatlik idrarda mikroalbumin (mg/gün)	15±16,6	8±8,7	**0,004**
T. Kolesterol (mg/dl)	190±39,6	185,5±42,1	0,332
Hdl (mg/dl)	50±11,3	54±11,9	**0,007**
Ldl (mg/dl)	114±30	108,5±35,3	0,223
Trigliserid (mg/dl)	126±75	114±45,4	0,383
Hb (g/dL)	12±1	12,5±1	0,345
Hct (%)	37,5±2,8	37±5,9	0,322
Wbc (10e3/uL)	8,1±1,92	7,8±1,41	0,96
Plt (10e3/uL)	265±52,8	268±43,2	0,504
Lenfosit (10e3/uL)	2,4±0,58	2,4±0,6	0,665
Nötrofil (10e3/uL)	4,9±1,4	4,7±1,1	0,061
CRP	5±3	5±5	0,225

Çalışmaya dahil ettiğimiz 31 vakanın başlangıç ve 6. aydaki HbA1c, ALT, GGT 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve HDL kolesterol arasında istatistiksel anlamlı fark vardı $p<0,05$.

Tablo 4: Vücut kompozisyonundaki, CRP, mikroalbuminürideki değişiklik ve NAFLD fibrozis skor arasındaki korelasyon

		Delta BMI	Delta mikroalbuminüri	Delta CRP
Delta kilo	R	**,987****	,107	**,408***
	P	**,000**	,566	**,023**
Delta BMI	R		,091	,410*
	P		,626	**,022**
NAFLD fibrozis skor	R	,121	**,442***	,159
	P	,518	**,013**	,392

Delta mikroalbuminüri ile NAFLD fibrozis skor, delta kilo – delta BMİ ve delta CRP arasında pozitif korelasyon tespit ettik.

5.TARTIŞMA

Son 30 yılda, dünya çapında obezite prevalansı yetişkinlerde %27,5 ve çocuklarda %47,1 artmıştır. Obezite, genetik, sosyoekonomik ve kültürel etkiler arasındaki karmaşık ilişkilerin bir sonucudur. Tüketim kalıpları, kentsel gelişim ve yaşam tarzı alışkanlıkları obezite prevalansını etkiler. Gelişmiş ülkelerde obezite ve fazla kilolu birey prevalansı erkeklerde daha fazla iken gelişmekte olan ülkelerde ise kadınlarda prevalans daha yüksektir([48]). Çalışmamız non diyabetik, kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendromu olmayan, inflamatuar bir süreçte bulunmayan vakalarla yapıldı. Çalışmamıza tamamı kadın ve bmi'si >30(kg/m²) olan vakalar dahil edildi, kilo kaybıyla 24 saatlik idrarda albümin miktarının azaldığını saptadık (p = 0.004).

0. ay verileri incelendiğinde sadece 4 vaka da mikroalbuminüri (30-299 mg/gün) vardı, 27 vakada albümin oranı 30 mg/gün altındaydı, makroalbuminürisi olan vakamız yoktu. Obezitede mevcut olan hormonal düzensizlik, özellikle renin-anjiyotensin sisteminin artan aktivasyonu nedeniyle, bu hastalarda renal hemodinami sıklıkla değişir. Ortaya çıkan afferent renal arterioler dilatasyon ve efferent renal arteriolar vazokonstrüksiyon, vücut kütlesi arttıkça her bir nefronu artan renal plazma akışına maruz bırakarak, artan glomerüler basınç ve glomerüler hiperfiltrasyona neden olur. Bu uyumsuz değişiklikler muhtemelen bu hastalarda böbrek biyopsilerinde sıklıkla gözlenen glomerülomegali, podositopati ve fokal glomerüloskleroz ile sonuçlanmaktadır. Artmış intrakapiller basınç ile birleşen podositopati sıklıkla proteinüri ile sonuçlanır([49]-[51]). Diyetle yapılan kilo kaybı, önceden var olan albüminüri ve proteinüri düşüşü üzerinde faydalar gösterir. 2 randomize çalışmayı içeren 13 çalışmanın meta-analizin gözden geçirilmesi sonucu elde edilen verilerde, cerrahi olmayan kilo kaybı müdahalelerinin proteinüri ve kan basıncını azalttığını ve böbrek fonksiyonunda daha fazla düşüşü önlediği bildirilmiştir([52]-[53]). Tong tarafından yapılan bir çalışmada diyabeti olmayan deneklerde, diyabetli bireylere kıyasla cerrahi olmayan kilo kaybı sonrası idrar albümininde daha az derin bir düşüşle birlikte, başlangıçta önemli ölçüde daha düşük idrar albümin atılımı saptanmıştır([54]). Kilo kaybının böbrek fonksiyonu üzerindeki yararlı etkisi, hiperfiltrasyon, lipotoksisite, inflamasyon ve oksidatif stresin azalması

yoluyla olabilir([53]). Bir başka çalışma önceden KBH'ı olmayan, obezite ile ilişkili renal hemodinamik anormalliklerin (artmış GFR, artmış renal plazma akışı ve albüminüri) kilo kaybından sonra önemli ölçüde düzeldiğini göstermiştir([55]).

Obezite poliklinik takibine düzenli devam eden vakalarda anlamlı kilo kaybı olmaktadır. Tanita cihazıyla yapılan takipte yağsız kütlede ve mineral miktarında anlamlı değişiklik olmamakla birlikte protein miktarında azalma olmuştur.

Çalışmamızdaki vakalar nondiyabetik bireylerden oluşmaktaydı. Çalışmamızın sonucunda kilo kaybı ile açlık kan glikozu ve HbA1c değeri düşmüştür (p sırasıyla 0.008, 0.001). Obezitede insülin direnci artmıştır ve hiperinsülinemi vardır([56]). Bunlara bağlı olarak obezitesi olan kişilerde, normal kilolu bireylere göre HbA1c düzeyi daha yüksek tespit edilir. Glikoz ve HbA1c seviyesi diyabeti olmayan bireylerde prediyabetin dolayısı ile metabolik sendromun bir parçasıdır([57]). Nondiyabetik 58 morbid obez (bmi>40kg/m²) vakasıyla yapılan bir çalışmada vakalara diyet ve farmakolojik tedavi 3 ay boyunca uygulanmış. 3 ay sonundaki verilerde HbA1c düzeyinde anlamlı düşüş saptanmış([58]).

Çalışmamız sonucunda ALT ve GGT seviyesinde anlamlı düşüş saptadık (p sırasıyla 0.003 ve 0.001). Fazla kilolu veya obezitesi olan kişilerde anormal karaciğer fonksiyonuna neden olan steatoz gelişme riski daha yüksektir([59]). ALT, AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri karaciğer hasarının geçerli göstergeleridir([59]-[61]). Fazla kilolu/obezitesi olan bireylerde yağ birikimi insülin direncinin başlıca nedeni olabileceği gibi insülin direnci de lipolizi - de novo lipogenezi uyararak steatoz ve hatta steaohepatite katkıda bulunur. Obezitesi bulunan bireylerle Çin'de yapılan bir çalışmada insülin direncinin diyabetik olmayan yetişkinlerde daha yüksek ALT, AST ve GGT seviyesi riski ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci ile kilo durumu arasındaki etkileşimlerin de karaciğer enzim düzeyinin yükselmesinde rol oynadığı saptanmıştır([62]). Ghmar ve arkadaşları diyabeti olmayan NAFLD hastalarında ALT artışının tek bağımsız ilişkisinin insülin direnci olduğunu bulmuşlardır([63]). GGT açısından Gray ve arkadaşları, 40 fazla kilolu ve obezitesi olan, diyabetik olmayan yetişkini inceledikleri çalışmalarında insülin direnci ve GGT arasında anlamlı korelasyonlar bulmuşlardır([64]). Son zamanlarda, obezitenin gelişiminde oksidatif stresin nedensel bir rolü olduğu ve GGT aracılı bir oksidatif

stresin lipid oksidasyonunu indükleyebildiği bildirilmiştir([65]-[66]). Öte yandan GGT, sistein metabolizmasında kritik bir rol oynar ve hem hayvanlarda hem de insan çalışmalarında obezitojenik olduğu gösterilen insülin direnciyle de bağlantılıdır([67]-[69]). Ayrıca serum GGT seviyeleri karaciğer yağlanması ile yakından ilişkili görünmektedir ve yağlı karaciğer indeksi tanı kriterleri arasında yer almaktadır([70]). Meksika'da normal kilolu, aşırı kilolu ve obezitesi olan bireylerle yapılan bir çalışmada obezitesi olanların %28,9'unda ve aşırı kilolu katılımcıların %14,2'sinde ALT yüksekliği gözlendi. Abdominal obezite ve insülin direnci de daha yüksek ALT riski ile ilişkilendirildi([71]). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda kilo kaybı ile insülinin direncinde azalma meydana gelmekte ve hepatosteatoz gerilemektedir. Çalışmamızdaki ALT ve GGT seviyelerindeki gerilemenin bu iki değişime bağlı olması olasıdır.

Çalışmamızda kilo kaybı ile HDL kolesterol seviyesinde artış oldu ($p = 0.007$). Obezitede HDL kolesterol düzeylerinin düşmesinde çeşitli faktörler ve mekanizmalar rol oynar ve HDL miktarı ve kalitesi, adiponektin düzeyleri ve biyoaktif lipid sfingosin-1-fosfat ile yakından ilişkilidir. Son çalışmalar, obezitenin HDL metabolizmasını derinden değiştirdiğini ve bunun sonucunda HDL alt sınıf dağılımının, bileşiminin ve fonksiyonunun değişmesine neden olduğunu göstermiştir([72]). Obeziteye genellikle düşük HDL kolestereol seviyeleri ve sıklıkla aterojenik dislipidemi olarak adlandırılan trigliseritten zengin lipoproteinlerde bir artış eşlik eder([73]). Bu dislipideminin özelliği, göreceli olarak insüline duyarlı lipoprotein lipaz eksikliğinden kaynaklanan trigliseritten zengin lipoproteinlerin klirensinin azalmasıdır ([74]-[76]). Lipoprotein lipaz, şilomikronların ve VLDL'nin trigliseritlerini hidrolize ederek partiküllerin büzülmesine ve yüzey fosfolipidlerinin ve apolipoproteinlerin HDL'ye transferine yol açarak HDL boyutunu arttırır. Obezite sırasında, lipoprotein lipaz aktivitesinin glukoz stimülasyonuna yanıtının azaldığı gösterilmiştir ve obezitede HDL kolesterolün azalmasına katkıda bulunan potansiyel bir faktörü temsil eder([77]). Trigliseritten zengin lipoproteinlerin artışı, obezitede düşük HDL kolestereol seviyeleri için nedensel bir faktördür. Obezitenin neden olduğu adipositlerden serbest yağ asitlerinin salınımındaki artış, bunların karaciğer tarafından alımını arttırır, bu da karaciğer birikimine ve VLDL üretiminin artmasına ve kan dolaşımına salınmasına neden olur([78]). Alıcı lipoproteinlerdeki bu artış,

CETP(kolesteril ester transfer proteini)'nin aracılık ettiği kolesteril-esterler karşılığında trigliseritlerin HDL'ye transferini daha da uyarır([79]). Bu işlem sırasında, HDL trigliseridlerden zenginleşir ve hepatik lipaz için daha iyi bir substratı temsil eder ve daha hızlı hidrolize edilir([80]). Obezitesi olan insüline dirençli deneklerde HDL, trigliseritlerden zengindir ve hepatik lipazın aktivitesi artar ([81]-[83]). Trigliseritten zengin HDL'nin hidrolizi ayrıca daha hızlı katabolizmaya duyarlı olan daha küçük HDL3 partiküllerinin oluşumuna yol açar([84]). Açlık plazma trigliserit seviyeleri normal seviyede olsa bile, obezitesi olan hastalar sıklıkla düşük HDL kolesterol seviyelerine sahiptirler, bu da obezitede HDL'nin düşmesine yol açan başka mekanizmalar olduğunu düşündürür([72]). Adipoz dokudan salgılanan ve HDL metabolizması üzerinde doğrudan etkisi olabilecek bir diğer molekül adipokin adiponektindir. Çalışmalar, obezite durumunda azalan adiponektin seviyelerinin plazma HDL seviyeleri ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir ([85]-[88]). Ayrıca bir çalışma kilo kaybından sonra adiponektin ve HDL düzeylerinin arttığını ve bu iyileşmenin insülin duyarlılığı ve yağ kütlesindeki değişikliklerden bağımsız olduğunu göstermiştir([89]). Obezite veya insülin direncinde HDL düzeylerini etkileyebilecek bir diğer lipaz da endotelyal lipazdır. Obezitede, endotelyal lipaz seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir, bu da HDL kolesterol katabolizmasının artmasına ve düşük HDL seviyelerine katkıda bulunmaktadır([90]).

Çalışmamızda başlangıç NAFLD fibrozis skoru ile delta mikroalbüminüri arasında pozitif korelasyon saptadık. NAFLD, diğer bileşenlerle birlikte merkezi abdominal obeziteyi içeren metabolik sendromun hepatik bir göstergesidir. NAFLD olan hastaların %80 kadarında obezite vardır ve vücut kitle indeksi (BMI)>30 kg/m^2 olarak tanımlanır. Morbid obez (BMI>40 kg/m²) bireylerde büyük miktarda visseral yağ dokusu, yüksek NAFLD prevalansına katkıda bulunur([91]). Türkiye'den biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'lı 87 yetişkinden oluşan hastane bazlı bir örneklemde mikroalbüminüri ve karaciğer histolojisi arasındaki ilişkileri değerlendirildi. Mikroalbüminürisi olmayanlarla karşılaştırıldığında, mikroalbüminürisi olan NAFLD vakalarında insülin direnci değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. Mikroalbüminürisi olan vakalarda, olmayanlara göre ortalama NAFLD fibrozis skorları anlamlı derecede daha yüksekti. Bu sonuçlar, NAFLD olan hastalarda

insülin direncinin şiddeti ile mikroalbüminüri arasında anlamlı bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Ek olarak; mikroalbüminüri daha yüksek fibrozis skorları olan NAFLD hastalarını belirleyebilir([92]).

Limitasyon; Çalışmamızda, düşük örneklem büyüklüğü, kısa takip süresi ve kontrol gruplarının olmaması gibi metodolojik sınırlamalar vardır. Çalışma grubumuzun anlamlı düzeyde proteinürisi olmayan vakalar olması**.** Kilo vermeyen grupta değişikliği değerlendirecek vaka sayımızın yeterli olmaması.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma herhangi bir böbrek hastalığı olmayan, daha önce proteinüri yapabilecek bir hastalık tanısı konulmayan obezite polikliniğinden takipli bmi>30 kg/m² olan, başlangıçta anlamlı mikroalbüminürisi olmayan vakalarla yapılmıştır. 6 aylık cerrahi olmayan kilo kaybı azalmış mikroalbüminüri ile ilişkilidir. Ancak bu düşüşün kalıcılığını ve KBH'na ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendiren hiçbir veri yoktur. Prognoz üzerine yorum yapmak mümkün değildir. Proteinürisi olan obezitesi olan vakalar seçilip çalışma yapılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. World Health Organization 14/Jun/2022 https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity : classification and epidemiology. 1997;53(2).
3. SaB, Kurumlari LIK. *Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi*.
4. TEMD. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu *2019*.; 2019.
5. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, et al. Patchy progress on obesity prevention: Emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400-2409. doi:10.1016/S0140-6736(14)61744-X
6. Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoa1614362
7. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezitenin-nedenleri.html 14/Jun/2022
8. James WPT et al. Overweight and obesity (high body mass index) İn:Ezzati M et al.,eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attribution to selected major risk factors. Vol.1:497-596. WHO,Geneva, 2004.
9. Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003, Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Yayını, 2.baskı, s.277-280, Ankara, 2003.
10. Tüzün M, Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma, Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. (Ed.Yılmaz C) Obezite, s. 1-20 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 1995
11. Arslan M, Başkal N, Çorakçı A ve ark. Ulusal Obezite Rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, 1999.
12. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, Ed. Francesco Branca, Haik Nikogosian ve Tim Lobstein, WHO, Denmark, 2007.
13. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther*. 2004;11(1):41-54. doi:10.1053/J.ARRT.2003.10.007
14. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291(7):844-850. doi:10.1001/JAMA.291.7.844
15. PREBLE WE. Obesity: Observations on One Thousand Cases. *Bost Med Surg J*. 1923;188(17):617-621. doi:10.1056/NEJM192304261881701
16. WEISINGER JR. The Nephrotic Syndrome: A Complication of Massive Obesity. *Ann Intern Med*. 1974;81(4):440. doi:10.7326/0003-4819-81-4-440
17. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001;59(4):1498-1509. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x
18. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1211-1217. doi:10.1681/ASN.V1261211
19. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):550-562.

doi:10.2215/CJN.04071206

20. Chen HM, Li SJ, Chen HP, Wang QW, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):58-65. doi:10.1053/J.AJKD.2008.02.303

21. Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol 2012 173*. 2012;17(3):379-385. doi:10.1007/S10157-012-0719-Y

22. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol*. 1985;5(1):45-50. doi:10.1159/000166902

23. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):772-779. doi:10.1053/J.AJKD.2006.07.025

24. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4). doi:10.1152/AJPRENAL.00324.2007

25. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity. *Circulation*. 1998;98(14):1472-1476. doi:10.1161/01.CIR.98.14.1472

26. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther*. 2004;11(1):41-54. doi:10.1053/J.ARRT.2003.10.007

27. Bidani AK, Griffin KA. Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(1):73-80. doi:10.1097/00041552-200201000-00011

28. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2594-2597. doi:10.1093/NDT/GFI201

29. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278(5). doi:10.1152/AJPRENAL.2000.278.5.F817

30. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3946-3952. doi:10.1093/NDT/GFN379

31. Kanasaki M, Nagai T, Kitada M, Koya D, Kanasaki K. Elevation of the antifibrotic peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: a blood pressure-independent beneficial effect of angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4(1). doi:10.1186/1755-1536-4-25

32. Gröne EF, Walli AK, Gröne HJ, Miller B, Seidel D. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994;107(1):1-13. doi:10.1016/0021-9150(94)90136-8

33. Stenvinkel P, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M. LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(10):866-870. doi:10.1046/J.1365-2362.2000.00716.X

34. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*. 1988;33(3):667-672. doi:10.1038/KI.1988.51

35. Jiang T, Wang Z, Proctor G, et al. Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(37):32317-32325. doi:10.1074/JBC.M500801200

36. Chen HM, Zheng CX, Gao Q, Ge YC, Liu ZH. Heart-type fatty acid binding protein is

associated with proteinuria in obesity. *PLoS One*. 2012;7(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0045691

37. Wilson C, Nelson R, Nicolson M, Pratley R. Plasma leptin concentrations: no difference between diabetic Pima Indians with and without nephropathy. *Diabetologia*. 1998;41(7):861-862. doi:10.1007/S001250051001

38. Tesauro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/943605

39. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [seecomments]. *Kidney Int*. 1999;56(3):860-872. doi:10.1046/J.1523-1755.1999.00626.X

40. Blouch K, Deen WM, Fauvel JP, Bialek J, Derby G, Myers BD. Molecular configuration and glomerular size selectivity in healthy and nephrotic humans. *https://doi.org/101152/ajprenal19972733F430*. 1997;273(3 42-3). doi:10.1152/AJPRENAL.1997.273.3.F430

41. Kocabafl RN, Baflol G, Üniversitesi E, et al. Proteinüri ve Laboratuvar De¤erlendirmesi Proteinuria and Its Laboratory Assesment. *Derleme Türk Klin Biyokim Derg*. 2006;4(3):133-145.

42. Harrison S, Harrison TR. *Internal Medicine EDITORS OF PREVIOUS EDITIONS*.

43. Prasad RM, Tikaria R. Microalbuminuria. *StatPearls*. Published online 2022. Accessed June 18, 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085402/

44. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846. doi:10.1038/nature05482

45. Chan: A Tribute to Erika M Plisetskaya: New Insights... - Google Akademik. Accessed July 3, 2022. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+Zool&title=Insulin+Through+the+Ages:+Phylogeny+of+a+Growth+Promoting+and+Metabolic+Regulatory+Hormone&author=SJ+Chan&author=DF+Steiner&volume=40&publication_year=2000&pages=213-222&

46. Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_12/COVER/

47. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/HEP.21496

48. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356115

49. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):160-169. doi:10.1007/S11906-012-0245-Z

50. Amann K, Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):23-33. doi:10.1016/J.SEMNEPHROL.2012.12.003

51. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides*. 2011;32(7):1551-1565. doi:10.1016/J.PEPTIDES.2011.05.012

52. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight Loss Interventions in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1565-1574. doi:10.2215/CJN.02250409

53. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1173-1183. doi:10.1093/NDT/GFP640

54. Tong PCY, Lee ZSK, Sea MM, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2002;162(21):2428-2435. doi:10.1001/ARCHINTE.162.21.2428

55. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity. Published online 2003. doi:10.1097/01.ASN.0000068462.38661.89

56. Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(7):1252-1260. doi:10.1007/S00125-017-4275-6/TABLES/3

57. Annani-Akollor ME, Laing EF, Osei H, et al. Prevalence of metabolic syndrome and the comparison of fasting plasma glucose and HbA1c as the glycemic criterion for MetS definition in non-diabetic population in Ghana. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):1-8. doi:10.1186/S13098-019-0423-0/TABLES/4

58. Güven M. Morbid Obez Hastalarda Obezite Medikal Tedavi Başarısı ile Başlangıç HbA1c Düzeyi İlişkisi. *Dicle Med J*. 2021;48(2):316-327. doi:10.5798/dicletip.944394

59. Liew PL, Lee WJ, Lee YC, Wang HH, Wang W, Lin YC. Hepatic histopathology of morbid obesity: Concurrence of other forms of chronic liver disease. *Obes Surg*. 2006;16(12):1584-1593. doi:10.1381/096089206779319392

60. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38(4):263-355. doi:10.1080/20014091084227

61. Purcell M, Flores YN, Zhang ZF, Denova-Gutiérrez E, Salmeron J. Prevalence and predictors of alanine aminotransferase elevation among normal weight, overweight and obese youth in Mexico. *J Dig Dis*. 2013;14(9):491-499. doi:10.1111/1751-2980.12072

62. Liu C, Shao M, Lu L, Zhao C, Qiu L, Liu Z. Obesity, insulin resistance and their interaction on liver enzymes. *PLoS One*. 2021;16(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0249299

63. Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(9):702-706. doi:10.1016/S2221-1691(12)60213-5

64. Gray B, Muhlhausler BS, Davies PSW, Vitetta L. Liver enzymes but not free fatty acid levels predict markers of insulin sensitivity in overweight and obese, nondiabetic adults. *Nutr Res*. 2013;33(10):781-788. doi:10.1016/J.NUTRES.2013.07.019

65. Youn J, Siu KL, Lob HE, Itani H, Harrison DG, Cai H. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014;63(7):2344-2355. doi:10.2337/DB13-0719

66. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res*. 2004;38(6):535-539. doi:10.1080/10715760410001694026

67. Elshorbagy AK, KoziC.H. V, David Smith A, Refsum H. Cysteine and obesity: consistency of the evidence across epidemiologic, animal and cellular studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(1):49-57. doi:10.1097/MCO.0B013E32834D199F

68. Bonnet F, Ducluzeau PH, Gastaldelli A, et al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. *Diabetes*. 2011;60(6):1660-1667. doi:10.2337/DB10-1806

69. Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Refsum H, Butte N. The association of cysteine with obesity, inflammatory cytokines and insulin resistance in Hispanic children and adolescents. *PLoS One*. 2012;7(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0044166

70. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6. doi:10.1186/1471-230X-6-33

71. Purcell M, Flores YN, Zhang ZF, Denova-Gutiérrez E, Salmeron J. Prevalence and predictors of alanine aminotransferase elevation among normal weight, overweight and obese youth in Mexico. *J Dig Dis*. 2013;14(9):491-499. doi:10.1111/1751-2980.12072

72. Stadler JT, Marsche G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-28. doi:10.3390/IJMS21238985

73. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1252-1260. doi:10.1056/NEJMCP044370

74. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ, Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*. 2011;6(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0024783

75. Walton RG, Zhu B, Unal R, et al. Increasing adipocyte lipoprotein lipase improves glucose metabolism in high fat diet-induced obesity. *J Biol Chem*. 2015;290(18):11547-11556. doi:10.1074/JBC.M114.628487

76. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-1240. doi:10.3390/NU5041218

77. Taskinen MR, Nikkilä EA. Lipoprotein lipase of adipose tissue and skeletal muscle in human obesity: response to glucose and to semistarvation. *Metabolism*. 1981;30(8):810-817. doi:10.1016/0026-0495(81)90028-7

78. Feng R, Luo C, Li C, et al. Free fatty acids profile among lean, overweight and obese non-alcoholic fatty liver disease patients: a case - control study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1). doi:10.1186/S12944-017-0551-1

79. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453-458. doi:10.1172/JCI10762

80. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications*. 2002;16(1):24-28. doi:10.1016/S1056-8727(01)00191-X

81. Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2831-2837. doi:10.1210/JCEM.86.6.7586

82. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1429-1433. doi:10.1016/J.AJPATH.2010.12.050

83. Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol*. 1993;13(8):1227-1235. doi:10.1161/01.ATV.13.8.1227

84. Rashid S, Barrett PHR, Uffelman KD, Watanabe T, Adeli K, Lewis GF. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(3):483-487. doi:10.1161/HQ0302.105374

85. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(2):137-142. doi:10.1042/CS1030137

86. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68(11):975-981. doi:10.1253/CIRCJ.68.975

87. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-469. doi:10.1007/S00125-003-1074-Z

88. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4255-4259. doi:10.1210/JC.2005-0019

89. Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2665-2671. doi:10.1210/JC.2003-031777

90. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med*. 2006;3(2):0245-0252. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0030022

91. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330. doi:10.3748/WJG.V20.I28.9330

92. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, et al. S1862 Microalbuminuria in Nondiabetic Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Association With Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2010;138(5):S-805. doi:10.1016/S0016-5085(10)63709-2