

DERLEME / REVIEW

Çocuk ve Adolesanlarda Obezite İlişkili Hipertansiyon Mekanizmaları

Obesity-Related Hypertension Mechanisms in Children and Adolescents

Gökçe YEGÜL GÜLNAR, Uzm. Dr.¹, Belde KASAP DEMİR, Prof. Dr.²¹Çorlu Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Kabul tarihi/Accepted: 30.01.2017

İletişim/Correspondence:

Belde KASAP DEMİR, İzmir Tepecik EAH, Çocuk Nefroloji Kliniği 35180, Yenışehir, İzmir

E-posta: beldekasap@gmail.com

Özet

Obezite ve hipertansiyon tüm dünyada çocuk ve adölesan yaş grubunda birbirine paralel olarak artmakta olan sağlık problemleridir. Burada, çocukluk ve adölesanlarda obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişki gözden geçirilecek ve obezite ilişkili hipertansiyon mekanizmalarına değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Adölesan, Obezite, Hipertansiyon.**Abstract**

Obesity and hypertension are growing health problems in parallel to each other in children and adolescents all over the world. Here, the relationship between hypertension and obesity in children and adolescents will be reviewed and obesity-related hypertension mechanisms will be discussed.

Keywords: Children, Adolescents, Obesity, Hypertension.**Giriş****Obezite ve Hipertansiyon**

Obezite, vücutta yağ dokusunun aşırı miktarda olması veya yağ miktarının vücut kütlelerine oranının artması olarak tanımlanabilir; genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği kronik bir hastalıktır. Obezite, çocuk ve adölesanlarda giderek artmakta olan bir sağlık sorunudur (Donohoue, 2004). Dünya ülkelerine bakıldığında Kuzey ve Güney Amerika ve Batı Avrupa'da çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığı %30 değerini aşarken; Doğu Avrupa, Rusya ve Çin'de bu oranın %15'in altında olduğu, ancak giderek artmakta olduğu görülmektedir (Janssen vd., 2005). Fazla kilonun metabolik ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine olumsuz etkileri yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da görülmektedir. Obez çocuklardaki kan basıncı (KB) değerlerinin, erişkin dönemde görülebilecek KVS hastalık riskleri açısından önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir ("National Heart, Lung and Blood Institute", 2011).

Çocuklarda hipertansiyon (HT), ortalama sistolik ve/veya diyastolik KB'nin bir hafta ara ile en az üç ölçüm sonrası cinsiyet, yaş ve boya göre 95 persentil veya üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (Candan ve Çalışkan, 2005). Çocukluk çağında yaklaşık %1-5 oranında görüldüğü düşünülen HT'nin sıklığı son yıllarda hızla artış göstermektedir (Flynn vd., 2014). Hipertansiyon prevalansındaki artıştan sorumlu tutulan en önemli nedenlerden biri obezitedir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişiklik (fazla kalorili, yağlı ve tuzlu yiyecek tüketimi), çevresel faktörler ve fiziksel aktivitedeki azalmaya bağlı olarak obezite prevalansı dünya genelinde artmakta; bu artış %16'lara varmak üzeredir (Sumboonnanonda, Chongcharoensuk ve Supavekin 2006.).

Çocuklarda obezite prevalansının artışı ile birlikte pediatrik HT, epidemiyolojik bir sorun haline gelmektedir (Flynn vd., 2014; Sorof ve Daniels, 2002.). Hipertansiyon ve obezite için aile öyküsü ile bağımlı olarak esansiyel (primer) HT yaygınlaşmakta olup; epidemiyolojik olarak sekonder HT'den primer HT'ye kayma gözlenmektedir (Sorof, Lai, Turner, Poffenbarger ve Portman, 2004.; Sumboonnanonda vd., 2006). Esansiyel HT prevalansındaki artış ile vücut kitle indeksi (VKİ) artışı arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır ("National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents", 2004)

Çocuk ve adölesanlarda obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır.

Vücut kitle indeksi 90. persentil ve üzeri olan çocuklarda HT sıklığı 2,5-3,7 kat artmaktadır (Aghamohammadzadeh ve Heagerty, 2012; Kotsis, Stabouli, Papakatsika, Rizos ve Parati, 2010). Obez çocuklarda HT prevalansının %11-30 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (İbrahim ve Damasceno, 2012).

Obezite derecesini gösteren VKİ arttıkça ofis KB ölçümlerinde anlamlı artış saptanmaktadır. Vücut kitle indeksi değeri arttıkça, hastaların özellikle 24 saatlik sistolik ve gece sistolik KB (SKB) değerleri artmaktadır. Gece sistolik ve diyastolik yaşam içi kan basıncı (YİKBİ) ölçümleri metabolik sendromu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmaktadır (Gilardini vd., 2008). Yetişkin çalışmalarında, obez olgularda ölçülen KB değerlerinin normotansif sınırlarda olsa da normal kilolulara göre daha yüksek

olduğu gösterilmiştir (Kotsis vd., 2010). Bu nedenle ofis KB ölçümleri normal olan obez olgulara da YİKBİ uygulanması önerilmektedir (Aguilar, Ostrow, De Luca ve Suarez, 2010; McCrindle, 2010). Ofis ölçümlerine göre normotansif olan obez olgulara YİKBİ uygulandığında; %32,6'sında gece SKB yüksekliği, %9,3'ünde gündüz SKB yüksekliği saptanmıştır. Obez çocuklarda insülin direnci indeksi (Homeostasis model of assesment-insülin resistance/ HOMA-IR) değerleri arttıkça gece sistolik YİKBİ değerleri artmaktadır. Bu nedenle obez olgular içinde insülin direnci olanların, KB yüksekliği ve özellikle gece KB ölçümleri açısından daha yakın izlenmesi önerilmektedir (Lurbe vd., 2008). Metabolik sendromlu hipertansif olgularda hipertansif retinopati, mikroalbuminüri sıklığı anlamlı olarak daha fazla olup, sol ventrikül kitlesinde ve myokardiyal kalınlık indeksindeki artış daha belirgindir (Mule vd., 2005).

Tüm bu nedenlerle obez çocukların HT açısından değerlendirilmesi önemlidir. Obez çocuklarda HT'ye neden olacak mekanizmalar aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır.

Obezitede Hipertansiyon Mekanizmaları

Obezite ilişkili HT'ye neden olan mekanizmalar oldukça karışıktır ve hala tam olarak aydınlatılmamıştır (Kotsis vd., 2010). Obezitenin yol açtığı bazı klinik durumlar ve çoklu mekanizmalar KB'yi arttırmaktadır (Şekil 1).

Obezite ile ilişkili HT'nin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar arasında otonomik fonksiyon bozukluğu, yüksek insülin ve leptinin düzeyleri, vasküler yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler, böbreklerde görülen değişiklikler ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin aktivasyonu, diyetle artmış fruktoz alımı, ürik asit (ÜA) yüksekliği sayılabilir. Tüm bu mekanizmalar arasında en önemlisinin otonomik fonksiyon bozuklukları olduğu düşünülmektedir (Awazu, 2009; Falkner vd., 2006).

Otonomik Fonksiyonlardaki Bozukluklar:

Sempatik sinir sisteminde hiperaktivite; kalp hızı (KH) ve KB değişkenliğinde artış gibi kardiyovasküler bulgularla plazma katekolamin düzeylerinde artış gibi nörohumoral bulgulara neden olmaktadır.

Uzun dönem sempatik sistem aktivasyona bağlı olarak ortaya çıkan periferik vazokonstrüksiyon ve renal tübüler

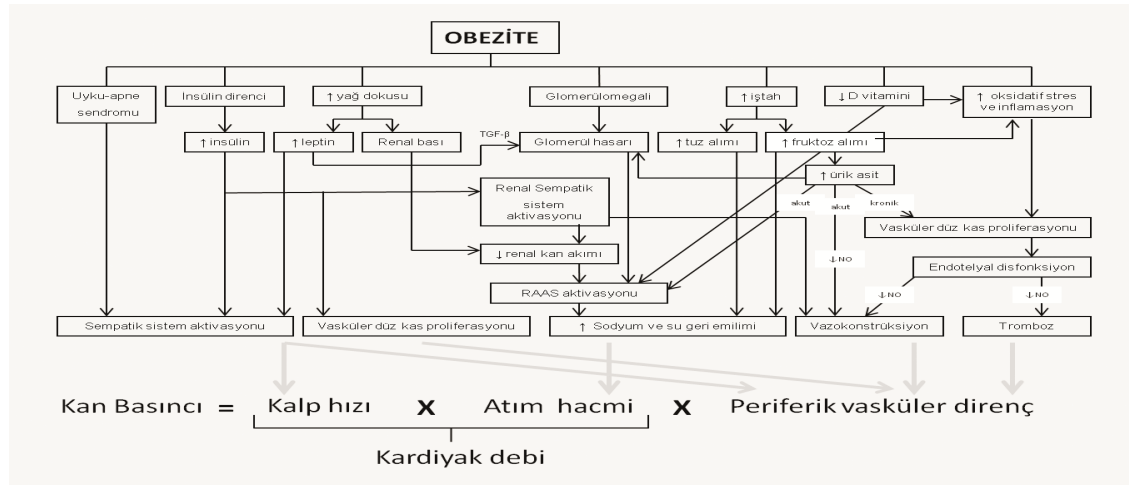
sodyum reabsorbsiyon artışı KB'de yükselmeye neden olur. Obez çocuklarda obez olmayan olgulara göre artmış KB ve KH değişkenliği gösterilmiştir (Becton, Shatat ve Flynn, 2012; Rabia vd., 2003). Bazı çalışmalarda obezitenin şiddeti ile hiperdinamik kardiyak durum arasında pozitif ilişkili bulunmuştur. Obez ve normal kilolu adolesan olgularda yapılan bir çalışmada normal kilolu normotansif grupta dinlenme sırasında KH'nin düşük, obez hipertansif grupta ise yüksek olduğu gözlenmiştir (Sorof, Poffenbarger, Franco, Bernard ve Portman, 2002). Obezitede gösterilen sempatik sistem aktivasyonuna eşlik eden sempatik ve parasempatik sistemlerin dengesindeki farklılıkların da otonom fonksiyon bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir. Parasempatik ve sempatik sistemlerin dengesindeki değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; insülin, leptin gibi çeşitli hormonların etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Rabia vd., 2003). Otonom sistem disfonksiyonun bir nedeninin de, hipotalamustaki iştah merkezi ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. İştah artışı ve buna bağlı olarak fazla yemenin obezitenin temel nedeni olduğu düşünülmekte ve bu durum otonom disfonksiyonun hipotalamus kaynaklı olabileceğini desteklemektedir. (Yakıncı, Mungen ve Karabiber, 2000).

Hiperinsülinemi:

Obezite ile HT ilişkisi incelendiğinde göze çarpan en önemli hormonal patolojilerin başında insülin direnci ve hiperinsülinemi gelmektedir. Obez hipertansif hastalarda, insülinin karaciğer tarafından alınımının azalması sonucu hiperinsülinemi meydana gelir (Becton vd., 2012). Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistem aktivasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonu aracılığı ile total periferik direnci artırırken; renal sempatik sistem aktivasyonu ve aldosteron artışı üzerinden sodyum reabsorbsiyonunu, dolayısıyla plazma hacmini arttırmaktadır (Falkner vd., 2006; Sanad ve Gharib, 2011).

Hiperleptinemi:

Obezite ile ilişkili HT'den sorumlu diğer önemli hormonal patoloji ise hiperleptinemidir. Leptin, yağ dokudan salınan ve enerji harcanmasında düzenleyici olan bir peptiddir. Obezlerde leptin sinyalinde bir bozukluğa ya da leptin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak serum leptin düzeyleri artmıştır (Becton vd., 2012; Kotsis vd., 2010). Artmış leptin seviyeleri ile bağıntılı olarak fazla kilolu ve



Şekil 1: Obezitede Hipertansiyon Mekanizmaları

obez hipertansif olgularda artmış KB ve KH seviyeleri görülmüştür. Leptin seviyesi yüksekliğinin sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açtığı ve bu yolla KB yüksekliğine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Leptinin tüm bunların yanında intraglomerüler etkileri de mevcuttur. Mezangial hücrelerden tip-1 kollagen sentezini, glomerüler endotel hücrelerinden transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve tip 4 kollagen üretimini uyandır. Bu şekilde ekstraselüler matriks depolanması sonucu glomerüloskleroza ve sekonder fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS)'a yol açabildiği bilinmektedir (Falkner vd., 2006).

Vasküler Yapı ve Fonksiyonlarda Değişiklikler:

Obezite bir çeşit vasküler ve sistemik inflamasyon durumudur (Becton vd., 2012). Bu inflamasyonun başlıca belirteçleri: insülin direnci, yüksek plazma leptin ve düşük adiponektin seviyeleri, artmış plazma glukoz ve serbest yağ asitleridir. Obezite bu etkileşimlerle endotele etki ederek proinflamatuvar ve protrombotik bir sürece yol açar ve HT gelişimine katkıda bulunur. Bazı çalışmalarda vasküler endotelial yapı değişikliklerinin HT etiyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. (Kotsis vd., 2010). Endotel hücreleri, nitrik oksit (NO) ve endotelin gibi, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon yapan birçok lokal parakrin etkili madde salgılayarak HT patogenezinde aktif rol alır.

Normal koşullarda vasküler endotel kaynaklı NO vazodilatasyonu artırır ve endoteli inflamasyon ve trombosit agregasyonundan korur. İnsülin bağımlı fosfoinositol 3 kinaz aktivitesi endotelial NO sentetazın fosforilasyonunda ve NO üretiminde artışa yol açar. İnsülin direnci söz konusu olmadığında yemekten hemen sonra olan insülin yükselmesi ile prekapiller arteriyollerde dilatasyon olur ve dokulara besleyici madde akımı kolaylaştırılır. İnsülin direnci durumunda ise bu yol inhibe olur ve hiperinsülinemi, vazokonstriktör olan endotelin-1 seviyesini artırarak vazokonstriktör ve vazodilatör mekanizmalar arasında dengesizlik oluşturur (Kotsis vd., 2010). İnsülin direnci dışında NO biyoyararlanımını azaltan başlıca durumlar HT, obezite, dislipidemi, serbest yağ asitleri, hiperürisemidir. Nitrik oksit sentezi bu koşulların varlığında azalmakta ve bozulmaktadır. Nitrik asit sentezindeki bu değişiklik sonucunda süperoksit yolakları aktive olmakta ve kardiyometabolik bozukluklar da ortaya çıkmaktadır. Azalmış NO biyoyararlanımına bağlı olarak, NO temelli vazodilatasyonun yerini vazokonstriksiyon, inflamasyon ve aterogenez ile sonuçlanan patolojik yolaklar almaktadır. Esansiyel HT tanısı alan, obez olmayan çocuk hastalarda yapılmış bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla hastaların nitrat düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış ve sistemik oksidatif stres varlığı kanıtlanmıştır (Levine, Punihale ve Levine, 2012).

Renal Değişiklikler:

Hipertansiyon gelişiminin en önemli nedenlerinden biri artmış sodyum reabsorpsiyonu ile birlikte volüm artışıdır. Kan basıncı arttığında, diürez artışı ile ekstraselüller sıvı ve venöz dönüşüm azalması sağlanmakta; kardiyak debinin azaltılması ile KB'nin düşmesi sağlanmaktadır. Kan basıncı düştüğü zaman ise su ve tuz tutularak KB normale getirilmeye çalışılmaktadır. Obezitenin erken dönemlerinde, glomerül hasarı ve nefron kaybı olmadan önce renal tübüler reabsorpsiyonun artması ile primer

sodyum retansiyonu görülmektedir. Artan sodyum reabsorpsiyonu natriürez yetersizliği oluşturmakta; sodyum alımı ve atılımı arasındaki denge KB artışı ile sağlanmaktadır (Aghamohammadzadeh ve Heagerty, 2012; Kotsis vd., 2010).

Obezitede artmış yağ dokusu direkt olarak böbreğe basıya yol açarak HT gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bası ile interstisyel basınç artışı, medüller kan akımında azalma ve tübüler kompresyon sodyum emiliminde artışa yol açmaktadır (Falkner vd., 2006).

İnterstisyel hücre sayısı artışı ve lipidden zengin materyalin artışı, böbrek parankiminde hasarlanma ve böbreklerde büyümeye yol açmaktadır (Aghamohammadzadeh ve Heagerty, 2012; Kotsis vd., 2010). Primer histoloji, fibrozis ve glomerüler hyalinozis ile belirgin glomerülomegali ve FSGS şeklinde görülmektedir. Obezite ilişkili böbrek patolojilerinde %100 glomerülomegali görülmektedir. Renal sempatik aktivite artışı, RAAS aktivasyonu, renal sodyum reabsorpsiyon artışı, natriürez azalışı ve fiziksel kompresyon sonucu obez hastalarda HT ve son dönem böbrek bozukluklarına neden olabilen renal korteks ve medulla anormallikleri karşımıza çıkmaktadır (Hall, Hildebrandt ve Kuo, 2001).

Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi'nin Aktivasyonu:

Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi, tübüllerden sodyum geri alımında rol oynamaktadır. Obezite ilişkili HT'de başlıca rolü RAAS ve sempatik sinir sisteminin oynadığına inanılmaktadır (Falkner vd., 2006). Birçok çalışmada obezitede plazma renin aktivitesi, plazma anjiotensinojen aktivitesi, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Angiotensin II'nin böbreği etkileyerek KB'yi yükselttiği bilirse de SSS üzerinden de etkili olabildiği düşünülmektedir (Hall vd., 2001). Obezitedeki volüm ve tuz retansiyonuna rağmen RAAS aktivasyonundan sorumlu birçok faktör vardır. Böbrek etrafında ve renal medulladaki yağ birikimi nedeni ile intrarenal fiziksel güçler değişmekte, azalmış kan akımına yanıt olarak da renin sekresyonu artmaktadır (Becton vd., 2012). Bu değişiklikler obez olgularda sodyum geri alımını arttırmakta ve HT gelişmektedir.

Diyetteki Fruktoz Miktarı:

Fruktozun iştah arttırıcı etkileri konusunda farklı çalışmalar yapılmıştır. Yüksek miktarda fruktoz içeren mısır şuruplarının kullanıma girmesinin obezite epidemisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Bantle, 2009; Bray, Nielsen ve Popkin, 2004). Yüksek fruktoz içeren diyetlerin hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve HT ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Günlük fruktoz tüketiminin 74 gramı geçmesi halinde adolesan ve erişkinlerde KB'de artış görülmektedir (Brown, Dulloo, Yepuri ve Montani, 2008). Yine adolesanlarda artan yüksek fruktoz içerikli mısır şurubu alımı ile SKB artışı ve ilişkili kardiyovasküler problemler arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (Khoury ve Mitsnefes, 2009). Fruktozun ÜA'yı arttırarak, NO biyoyararlanımını azaltarak, oksidatif stresi arttırarak ve antioksidatif savunma mekanizmalarını azaltarak HT'ye neden olduğu düşünülmektedir (Teff vd., 2004). Sonuç olarak fruktozun obezite ilişkili HT'de önemli bir yeri olduğu görülmektedir.

Ürik Asit Yüksekliği:

Ürik asitin HT yapıcı etkisinin, insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar sonucu, iki evrede olduğu gösterilmektedir. Geri dönüşlü olabilen erken evre, genellikle prehipertansif veya yeni HT tanısı alan hastalarda görülür. Ürik asit düzeyindeki artış, renin düzeyinde yükselme ve plazma NO düzeyinde düşme, hafif tübülointerstisyel zedelenme ve inflamasyon oluşumu yoluyla geri dönüşü olabilen sodyuma dirençli HT'ye neden olmaktadır. Bu evrede görülen HT, ÜA düşürücü ilaçlar veya RAAS blokajı ile tedavi edilebilir (Feig, Madero, Jalal, Sanchez-Lozada ve Johnson, 2013; Yanik ve Feig, 2013). Ancak serum ÜA yüksekliğinin devam etmesi durumunda, URAT1 kanalı ile vasküler düz kas hücrelerine giren ÜA, nükleer transkripsiyon faktörü, siklooksijenaz-2 (COX-2), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve bazı inflamatuvar proteinlerin salınımını artırarak (CRP, monosit kemoatraktan protein-1) böbrekte afferent arteriyollerde düz kas proliferasyonu ile sonuçlanan kalıcı değişikliklere neden olur ve geç evrede sodyuma duyarlı HT gelişir (Kanellis vd., 2003; Price vd., 2006). Bu evrede gelişmiş olan kalıcı değişiklikler serum ÜA düzeyi düşürülse bile düzeltilemez (Feig vd., 2013; Yanik ve Feig, 2013).

Serum ÜA düzeyinde artış HT, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları ile ilişkilidir (Feig, Kang ve Johnson, 2008). Çocukluk çağında da yüksek ÜA düzeyleri obezite, metabolik sendrom ve HT ile ilişkili bulunmuştur. Ürik asit yüksekliği ile birlikte HT riskinde yaklaşık 1,6-2 kat artış bildirilmiştir. Hipertansif çocuk hastalarda yapılmış bir çalışmada, serum ÜA düzeylerinin böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak SKB ve diyastolik KB (DKB) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dl artışın, SKB'de 14 mmHg, DKB'de 7 mmHg artış yaptığı belirtilmiştir (Feig vd., 2008). 1999-2006 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Beslenmenin İncelemesi Tarama Çalışması (National Health and Nutrition Examination Survey/ NHANES)'nin yaptığı 12-17 yaş arası 6036 adolesan çalışmasında, ÜA <5,5 mg/dl olan bireyler ile >5,5 mg/dl olanlar karşılaştırıldığında HT oranı 2 kat fazla bulunmuştur (Loeffler, Navas-Acien, Brady, Miller ve Fadrowski, 2012). Allopurinol ve probenidisin gibi ÜA düşürücü ilaçların, hipertansif ve hiperürisemik çocuklarda yeni tedavi seçenekleri olarak kullanımı, yan etkileri nedeniyle kısıtlıdır. Hem anjiyotensin reseptör blokajı hem de hafif ürikozürik etkisi olan losartanın bu hasta grubunun tedavisinde kullanılması önerilmektedir (Feig vd., 2013; Yanik ve Feig, 2013). Ancak çocuklarda HT tedavisinde tek başına ÜA düşürücü ilaçların kullanımı henüz önerilmemektedir. Hiperinsülinemi gibi metabolik durumlar sodyum ve ürat emilimini artırarak ÜA yüksekliğine neden olmaktadır. Çocukluk çağında artan obezite insidansı da bu riskte artışa yol açmaktadır (Feig ve Johnson, 2007).

Bahsi geçen mekanizmalarla obezitenin HT'ye neden olduğu bilinmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Çocuk ve adolesanlarda obezitenin neden olduğu HT'de altta yatan nedenler çoklu ve karmaşıktır. Bu derlemede ilgili mekanizmalar ele alınmış ve şematik olarak gösterilmeye çalışılmıştır. Çocukluk çağında sıklıkla giderek artan obezitenin engellenmesinin, bahsi geçen

mekanizmalar üzerinden HT'yi de engelleyeceği açıktır. Bu nedenle çocuk ve adolesanların aldıkları besinlerin kalori, tuz ve fruktoz açısından kısıtlı tutulması, günlük fizik aktivitelerinin artırılması ile obez olmaları engelleneceği gibi hipertansif ve erişkin çağda kardiyovasküler problemleri bireyler olma riskleri de azalacaktır.

Bu mekanizmaların bilinmesi obezite kaynaklı HT'nin tanı ve tedavisine katkı sağlamaktadır.

Alana Katkı

Obezite ilişkili HT'nin oluşumunda rol alan etkenlerin bilinmesi yoluyla, bu hastalıkların çocuk ve adolesan yaş gruplarında tedavilerine yaklaşım kolaylığı sağlamaktadır. Bu derlemede, konuda biriken güncel veriler gözden geçirilmiş, tamamı şematik ve görsel olarak tek bir şekilde sunulmaya çalışılmıştır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Aghamohammadzadeh, R., & Heagerty, A. M. (2012). Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Annals of Medicine*, 44, 74-84.
- Aguilar, A., Ostrow, V., De Luca, F., & Suarez, E. (2010). Elevated ambulatory blood pressure in a multi-ethnic population of obese children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 156(6), 930-935.
- Awazu, M. (Eds.). (2009). Hypertension. Pediatric Nephrology (6th. ed.), Berlin Heidelberg, Springer Verlag.
- Bantle, J. P. (2009). Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *Journal of Nutrition*, 139(6), 1263-1268.
- Becton, L. J., Shatat, I. F., & Flynn, J.T. (2012). Hypertension and obesity: Epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian Journal of Pediatrics*, 79(8), 1056-1061.
- Bray, G. A., Nielsen, S. J., & Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79,537;80(4),1090.
- Brown, C. M., Dulloo, A. G., Yepuri, G., & Montani, J. P. (2008). Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative & Comparative*, 294(3), 730-737.
- Candan, C., & Çalışkan, S. (2005). Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım: Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 40, 15-22.
- Donohoue, P. A. (2004). Obesity. Nelson Textbook of Pediatrics (17, 173-77) Philadelphia: Saunders.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011 128 Suppl 5, 213-256.
- Falkner, B., Gidding, S. S., Ramirez-Garnica, G., Wiltrout, S. A., West, D., Rappaport, E. B., et al. (2006). The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *Journal of Pediatrics*, 148, 195-200.
- Feig, D. I., & Johnson, R. J. (2007). The role of uric acid in pediatric hypertension. *Journal of Renal Nutrition*, 17(1), 79-83
- Feig, D. I., Kang, D. H., & Johnson, R. J. (2008). Uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 359(17), 1811-1821.
- Feig, D. I., Madero, M., Jalal, D. I., Sanchez-Lozada, L. G., & Johnson, R. J., (2013). Uric acid and the origins of hypertension. *Journal of Pediatrics*, 162(5), 896-902.

- Flynn, J. T., Daniels, S. R., Hayman, L. L., Maahs, D. M., McCrindle, B. W., Johnson, R. J., et al. (2014). Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 63(5),1116-1135.
- França, D. S., Souza, A. L., Almeida, K. R., Dolabella, S. S., Martinelli, C., & Coelho, M. M. (2001). B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *European Journal of Pharmacology*, 421,157-164.
- Gilardini, L., Parati, G., Sartorio, A., Mazzilli, G., Pontiggia, B., Invitti, C., et al. (2008). Sympathoadrenergic and metabolic factors are involved in ambulatory blood pressure rise in childhood obesity. *Journal of Human Hypertension*, 22(2), 75-82.
- Hall, J. E., Hildebrandt, D. A., & Kuo, J. (2001). Obesity hypertension: Role of leptin and sympathetic nervous system. *American Journal of Hypertension*, 14(6 Pt 2), 103-115.
- İbrahim, M. M., & Damasceno, A. (2012). Hypertension in developing countries. *Lancet*, 380(9841), 611-619.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., Boyce, W. F., Vereecken, C., Mulvihill, C., Roberts, C. et al. (2005). Health behaviour in school-aged children obesity working group. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obesity Review Journal*, 6(2),123-132.
- Kanellis, J., Watanabe, S., Li, J. H., Kang, D. H., Li, P., Nakagawa, T., et al. (2003). Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*, 41, 1287-1293.
- Khoury, P. R., & Mitsnefes, M. (2009). Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of American Society of Echocardiography*, 22, 709-714.
- Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., & Parati, G. (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research*, 33(5), 386-393.
- Levine, A. B., Punihao, D., & Levine, T. B. (2012). Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*, 122(1), 55-68.
- Loeffler, L. F., Navas-Acien, A., Brady, T. M., Miller, E. R., & Fadrowski, J. J. (2012). Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*, 59(4), 811-817.
- Lurbe, E., Torro, I., Aguilar, F., Alvarez, J., Alcon, J., Pascual, J. M. et al. (2008) Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*, 51(3), 635-641.
- McCrindle, B. W. (2010). Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nature Reviews Cardiology*, 7(3), 155-163.
- Mule, G., Nardi, E., Cottone, S., Cusimano, P., Volpe, V., & Piazza, G., et al. (2005) Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *Journal of Internal Medicine*, 257(6), 503-513.
- National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 2004 114, 555-576.
- Price, K., Sautin, Y., Long, D., Zhang, L., Miyazaki, H., Mu, W., et al. (2006). Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *Journal of American Society Nephrology*, 17, 1791-1795.
- Rabia, F., Silke, B., Conterno, A., Grosso, T., De Vito, B., Rabbone, I., et al. (2003). Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obesity Research*, 11, 541-548.
- Sanad, M., & Gharib, A. (2011). Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 3, 1931-1939.
- Sorof, J., & Daniels, S. (2002). Obesity hypertension in children. *Hypertension*, 40, 441-447.
- Sorof, J.M., Lai, D., Turner J., Poffenbarger, T., & Portman, R. J. (2004). Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*, 113, 475-482.
- Sorof, J. M., Poffenbarger, T., Franco, K., Bernard, L., & Portman R. J. (2002). Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *Journal of Pediatrics*, 140, 660-666.
- Sumboonnanonda, A., Chongcharoensuk, C., & Supavekin, S. (2006). Persistent hypertension in Thai children: Etiologies and outcome. *Journal of The Medical Association of Thailand*, 89 (2), 28-32.
- Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschop, M., Kieffer, T. J., Rader, D., Heiman, M., et al. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2963-2972.
- Yakinci, C., Mungen, B., & Karabiber, H. (2000). Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain & Development*, 22, 151-153.
- Yanik, M., & Feig, D.I. (2013) Serum urate: A biomarker or treatment target in pediatric hypertension?. *Current Opinion in Cardiology*, 28(4), 433-438.