

# Çocukluk Çağı Obezitesinde Hipertansiyon Mekanizmaları

## Mechanisms of Hypertension in Childhood Obesity

Meltem AKÇABOY, Necla BUYAN

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Hipertansiyon, çağımızın önemli mortalite ve morbidite yaratan sorunlarının başında gelmektedir. Obezite, genetik faktörler zemininde çevresel etki ile artmaktadır. Çocukluk çağında esansiyel hipertansiyon, obezitedeki global artış nedeniyle belirgin artış göstermektedir. Obezite ve hipertansiyonun birlikteliği ise çalışmalarda kanıtlanmıştır. Obez hastalardaki hipertansiyon nedenleri ise birden fazla faktöre bağlı olarak bulunmuştur. Obez hastalarda eşlik eden hiperinsülinemi ve insülin direncinin; hiperleptineminin; böbrekte eşlik eden yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin; inflamasyon ve oksidatif stresin; endotel disfonksiyonunun; santral sinir sistemi aktivasyonunun; eşlik edebilen obstrüktif uyku apnesinin; fruktoz içeren gıda tüketimindeki artışının; ürik asit yüksekliğinin ve nitrik oksit mekanizmasındaki değişikliklerin, hipertansiyon patofizyolojisinde önemli rol aldığı bilinmektedir. Patofizyolojide yer alan mekanizmalar hastaların tedavi ve izleminde önemli ipuçlarını oluşturmaktadır. Obez çocuklar, önlem alınmaz ise erişkin hayatlarında hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve serebrovasküler sistem hastalıkları ve bu durumların birlikte getirdiği morbidite ve mortalite riski ile karşı karşıya olacaklardır.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Hipertansiyon, Obezite

### ABSTRACT

Hypertension is one of the major and predisposing causes of morbidity and mortality of our age. Obesity is increasing due to the effect of environmental factors on a genetic basis. Essential hypertension is increasing day by day in childhood, a result of the prominent increase in childhood obesity. It is well known that obesity and hypertension are strongly related. The mechanism of hypertension in obesity has been found to be multifactorial. The major mechanisms involved in hypertension are hyperinsulinemia and insulin resistance; hyperleptinemia; functional and structural changes of the kidneys; inflammation and oxidative stress; endothelial dysfunction; overactivation of the central nervous system; obstructive sleep apnea; an increase in fructose-related food; the elevation of uric acid levels; and alterations in nitric oxide metabolism. The mechanisms that are involved in the pathophysiology provide important clues for the treatment and follow-up of obese and hypertensive children. If the necessary preventive measures are not taken, childhood obesity might lead to a high-risk of cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality for adult individuals in the future.

**Key Words:** Children, Hypertension, Obesity

### GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerden alınan sosyoekonomik ve demografik veriler, halen devam eden beslenme yetersizliği ve malnütrisyon sorunlarına rağmen obezite sıklığında bir artışın olduğunu düşündürmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde son on yılda obezite prevalansı %2.3'ten, %19.6'a kadar artmıştır. Orta Doğu, Çin ve Pasifik Adaları'nda üç kat artış bildirilmiştir. Obezite sadece yüksek sosyoekonomik sınıfın değil, düşük sosyoekonomik sınıfın da önemli sorunu haline gelmiştir (2).

Dünya genelinde 1990 ile 2010 yılları arasında fazla kiloluluk ve obezite prevalansının %2.5 oranında arttığı raporlanmıştır (3).

Hipertansiyon (HT) ise bütün dünyada prevalans ve insidansı giderek artmakta olan diğer önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon ile birlikte eşlik eden komorbiditeler artmakta ve bütün dünyada erken ölümlere ve kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem hastalıklarına yol açmaktadır (4).

Çocukluk yaş grubunda HT prevalansının bütün dünyada global olarak arttığı bildirilmekle birlikte bu oranı dünya genelinde

bildiren bir veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bölgesel çalışmaların sonuçlarına göre HT sıklığı çocukluk yaş grubunda yıllar içinde artış göstermiştir (4).

HT prevalansındaki global artıştan genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerdeki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörler belirleyici olmaktan daha çok HT yatkınlığını ifade etmekte ve çevresel faktörlerle birleştiğinde belirgin anlamlılık kazanmaktadır. Diyetle alınan tuz, şeker, yağ ve fruktoz miktarının artışı, sanayileşme ve kırsal kesimden şehirlere doğru göç akımı, hızlı tüketilen yiyecek sektöründeki baş döndüren büyüme ve fiziksel aktivitede azalma gibi çevresel faktörler obezite ve onunla ilişkili HT prevalansının çocukluk çağında artmasına yol açan en önemli etmenlerdir (5,6). Obezite ve HT her zaman birlikte bulunmamasına rağmen ikisi arasında açık bir ilişki vardır (3). Çocuklarda HT prevalansı obez çocuklarda normal kilolulara göre 3.5 kat daha fazladır (7,8). Obez çocuklarda HT prevalansı %11-30 arasında değişmektedir (9).

Obezite ilişkili HT günümüzde önemli bir pediatrik halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve gelecekte artması beklenen erişkin kardiyovasküler hastalıkların en temel nedenidir (3). Adölesanlardaki HT'un erişkin hayattaki HT'ü belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (10). Adölesan HT'undaki bu artışa bağlı olarak erişkinlerde koroner arter hastalığı prevalansının önümüzdeki 25 yıl içinde %5-15 artacağı öngörülmektedir. Bahsedilen yüzdelik artış çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili yeni 100.000 olgu anlamına gelmektedir (11). Obez hastalarda çocukluk çağındaki kan basıncı (KB) değerlerinin, hayatın ileri dönemlerindeki potansiyel kardiyovasküler riskler açısından en önemli ölçülebilir belirteç olduğu bildirilmektedir. Yaşam içi kan basıncı (ABPM) ölçümlerinin klinik KB ölçümlerinden daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (12).

Antropometrik ölçümlerin ve insülin duyarlılığının obezite ve HT ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Artmış bel çevresi ve santral obezite ile sistolik ve diyastolik KB arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (13). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile KB arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttur (7).

Esansiyel hipertansiyonda olduğu gibi aşırı vazokonstriksiyon ve anormal renal sodyum retansiyonu, temel bir rol oynamaktadır. Vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonu (sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin-aldosteron sistemi) ile vazodilatasyon ve natriürez (atriyal natriüretik peptid, NO) arasındaki bozulmuş denge sonucunda HT ortaya çıkmaktadır (Şekil 1) (13,14).

Günlük yaşamda alınan kalori, yağ ve tuz miktarı tek başına obezite ile ilişkili HT gelişimini artırmaktadır. Normotansif obez hastalara yüksek miktarda serbest yağ asidi infüzyonu yapılmasının ardından sistolik KB'nin anlamlı olarak arttığı, oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği, kalp hızı değişkenliği ile belirlenen sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı ve endotelial disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir (8). Yüksek tuz miktarı ile beslenen obez ratlarda düşük tuz ile beslenenlere göre sistolik kan basınçlarının anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (8).

Obezite ilişkili HT patofizyolojisinde rol oynayan yağ dokusu, böbrekler, endotel ve santral sinir sistemi arasındaki kompleks etkileşimler Şekil 2'de gösterilmiştir (14,15). Bu kompleks mekanizmada yer alan başlıklara ayrı ayrı bakıldığında aşağıdaki konuların irdelenmesi gereklidir:

### Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

Obez hastaların çoğunda saptanan metabolik sorun olan hiperinsülinemi ve beraberindeki insülin direnci, renal sempatik sinir sistemi üzerinde bağımsız olarak uyarıcı bir etkiye sahiptir. Bu etki ile ortaya çıkan renal vazokonstriksiyon sonrası, azalmış renal kan akımı neticesinde renin salınımında artış oluşmaktadır. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olması sonucu ortaya çıkan sodyum ve tuz retansiyonu ise HT'a yol açmaktadır (16).

Hiperinsülinemi ayrıca selektif permeability artırarak mikroalbuminüriye neden olur, böylece inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres belirteçleri artar (6). İnsülin normalde vazodilatör bir etkiye sahipken kronik insülin yüksekliği ve insülin direnci vazokonstriktör etki gösterir. İnsülin ayrıca sempatik sistemi uyarıcı bir etkiye sahiptir (6).

### Hiperleptinemi

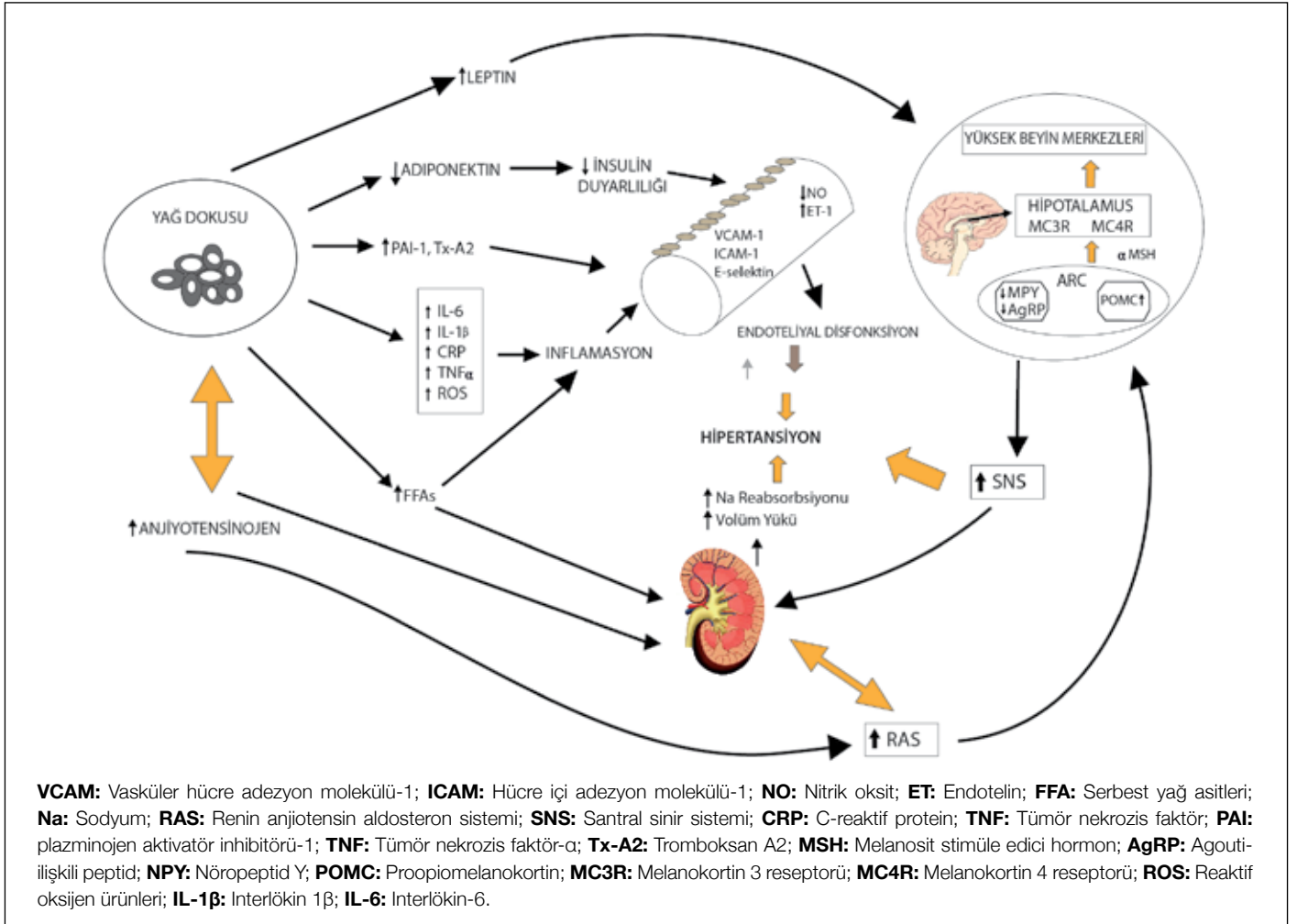
Leptin adipöz dokudan salgılanmakta olan bir hormondur. Leptin dolaşımında reseptörlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçmekte ve hipotalamus arkuat çekirdekte iştahı kontrol eden ve periferik dokuları etkileyen nöropeptidlere etki etmektedir. Leptinin en önemli görevi yiyecek tüketimini azaltmak, termogenezi düzenlemek ve enerji harcamasını artırmaktır. Bu etkileri,  $\alpha$ -melanosit stimüle eden hormon ve nöropeptid Y üzerinden sempatik uyarıyı artırarak yapar. Obez bireylerde leptin yüksek olmasına rağmen leptinin fizyolojik etkileri görülmez ve sempatik etki ön plana çıkarak sempatik tonusta kronik bir uyarı oluşur ve vazokonstriksiyon gelişir. Buna ek olarak leptin, direkt endotelial NO ile etkileşerek endotel toksisitesi yapar (6,14,16).

Obez bireylerde adipöz dokudan salgılanan ve ateroskleroz önleyici ve kardiyoprotektif olduğu bilinen adiponektinin daha az salgılandığı bilinmektedir. Sonuç olarak leptin direnci ve adiponektin düşüklüğünün HT patofizyolojisinde önemli olduğu söylenebilir (16).

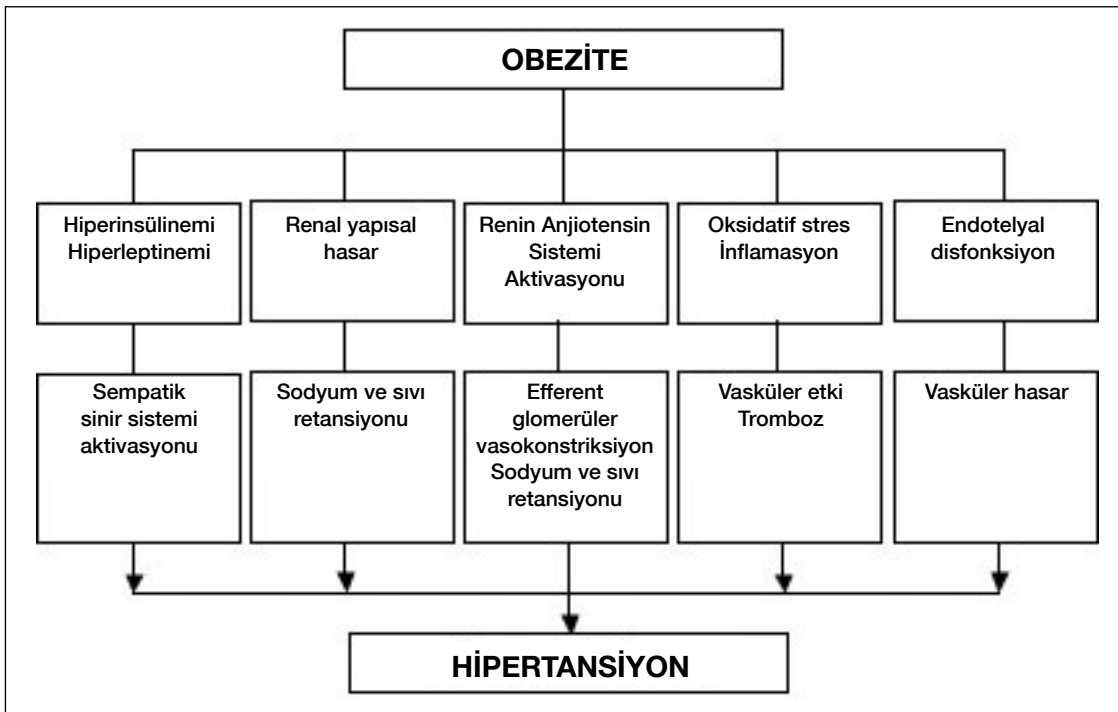
### Böbrekte Yapısal ve Fonksiyonel Hasar

Böbrekte obeziteye ikincil oluşan belirgin yapı değişikliği sonucunda, natriürezin bozulması ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminde görülen değişiklikler HT'nin ortaya çıkışında temel sorunu oluşturur. Bu başlıklara ayrı ayrı bakıldığında;

**Bozulmuş natriürez;** Kan basıncının önemli kontrol mekanizmalarından birisi basınçlı natriürez ve diürezdir. Kan basıncı artınca diürez artışı ile hücre dışı sıvı ve venöz dönüş azalır ve kardiyak debi azaltılması ile kan basıncı azalır. Kan basıncı azaldığı zaman ise su ve tuz tutularak kan basıncı normale getirilir. Obezitenin erken döneminde glomerül hasarı ve nefron kaybı olmadan önce renal tübüler reabsorbsiyonun artması ile primer sodyum



**Şekil 1:** Obezite ile ilişkili HT mekanizmasında rol alan mekanizmalar (6).



**Şekil 2:** Obezite ilişkili HT patofizyolojisi (15).

retansiyonu olur. Bu durum renal vazodilatasyon, glomerül filtrasyonun artması ve su-elektrolit filtrasyonunun artması ile dengelenir. İnkomplet kompensasyon ise hücre dışı sıvı hacmi artışı ve bozulmuş natriürez ile sonuçlanır (6,8).

**Renin anjiotensin sistem (RAS) fonksiyonu;** Birçok çalışma, obezitede plazma renin ve plazma anjiotensinojen aktivitesinin, anjiotensin II ve aldosteron düzeylerinin arttığını göstermiştir. Volüm ve tuz retansiyonuna rağmen, obezlerde görülen RAS aktivasyonundan sorumlu birçok faktör vardır. Böbrek etrafında ve renal medüladaki yağ birikimi nedeni ile intrarenal fiziksel güçler değişmekte buna uygun olarak azalmış kan akımına yanıt olarak renin sekresyonu artmaktadır (16). Ayrıca adipöz dokudan dolaşıma anjiotensinojen salgılanmaktadır. Ayrıca kronik sempatik tonus artışı renal vazokonstrüksiyon yaparak renin bağımlı kronik HT'a katkı sağlamaktadır (16).

**Böbrek yapı değişikliği;** Azalmış insülin duyarlılığı, disglisemi, dislipidemi ve HT varlığında kademeli olarak nefron kaybı kaçınılmazdır. Fonksiyonel ve yapısal olan nefron kaybı HT'a katkıda bulunur (17). Böbrek etrafındaki adipöz dokunun yani visseral obezitenin nefron kaybına katkısı büyüktür. İnterstisyel hücre sayısı artışı ve lipidden zengin materyalin artışı renal parankimde hasarlanma ve böbreklerde büyümeye yol açar. Vasküler ve tübüler etkilenme ile RAS aktive olur ve tuz tutulumu olur (6,8). Obezitede renal hasar direkt vücut kilosu ile orantılıdır. Diyetteki yağ kısıtlaması renal histolojiyi düzeltir. Primer histoloji glomerüller hyalinozis ve fibrosis ile belirgin glomerülomegali ve fokal segmental glomerüloskleroz şeklindedir. Obezite ilişkili renal patolojilerin %100'ünde glomerülomegali vardır.

DM ve HT varlığında obezitede renal hasar artmaktadır. Obezite ilişkili renal hasar son dönem böbrek yetmezliğine yavaş ilerleyen fokal segmental glomerülosklerozun özel bir formu olarak tanımlanmaktadır (6,8).

### **İnflamasyon ve Oksidatif Stres**

Obezite yaygın vasküler ve sistemik inflamasyon durumudur. Obezite ile oluşan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres vasküler endotelial disfonksiyona yol açmakta ve lokal vazodilatör yanıtın bozulmasına yol açarak, periferik vasküler direnci artırmaktadır (16). İnsülin direnci, düşük adiponektin, yüksek plazma leptin seviyesi, artmış plazma glukoz ve serbest yağ asitleri inflamasyonun önemli belirteçleridir (6).

Adipöz dokudan proinflamatuvar ve inflamatuvar (IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP), anjiyogenetik faktörler (vasküler endotelial büyüme faktörü), homeostaz kontrol eden maddeler (Plazminojen aktivatör inhibitör-1, tromboksan A2), akut faz reaktanları (serum amiloid A, C-reaktif protein) salınır. Bütün bunlarda endotele etki ederek proinflamatuvar ve protrombotik bir sürece yol açarak HT gelişimine katkı sağlarlar (6).

### **Endotel Disfonksiyonu**

Vasküler endotelial yapı değişikliklerinin HT etiolojisinde anlamlı rol oynadığı kanıtlanmıştır. Sistemik ve vasküler inflamasyon bu süreçte etkilidir (6). Normal koşullarda vasküler endotel kaynaklı

nitrik oksit (NO) vazodilatasyonu artırır ve endotelial inflamasyon ve platelet agregasyonundan korur. İnsülin bağımlı fosfoinosit 3 kinaz aktivitesi, endotelial NO sentetazın fosforilasyonunu ve NO üretiminde artışa yol açar. Fizyolojik süreçte yemekten hemen sonra olan insülin yükselmesi ile prekapiller arteriollerde dilatasyon olur ve dokulara besleyici madde akımı kolaylaştırılır. İnsülin direnci durumunda bu yol inhibe olur ve hiperinsülinemi vazokonstriktör olan endotelial-1 seviyesini artırır. Böylece vazokonstriktör ve vazodilatör mekanizmalar arasında dengesizlik oluşur (6). Obezitede, endotelial nitrik oksit biyoyararlanımı serbest radikallerin etkisi ile azalır (8).

### **Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu**

Obez bireylerde sempatik sinir sisteminin daha aktif olduğu direkt veya indirekt yollarla gösterilmiştir (18). Yüksek kalorili beslenme periferik dokularda norepinefrin dönüşümünü artırmaktadır. Diyetteki yüksek yağ ve kalori içeriği periferik  $\alpha$ -1 ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri akut olarak uyarır ve sempatik aktivite artışına yola açar (6). Hipersinsülinemi, anjiotensin II, baroreseptör refleksinde bozulma, uyku apnesi ile aktive olan kemoreseptör aktivitesi, adipositlerden salınan leptin ve TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin santral sinir sistemi aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (6).

Kan basıncı yükseldiği zaman baroreseptörler vasıtasıyla parasempatik aktivasyon ve sempatik inhibisyon görülür. Fakat obez ve hipertansif hastalarda santral sempatik deşarjın devam etmesi ve aterosklerotik lezyonlar nedeniyle baroreseptör duyarlılığı azalır ve bozulmuş bir yanıt ortaya çıkar (19).

Ayrıca arkuat nükleustaki proopiomelanokortin (POMC) nöronları yiyecek alımını azaltır bu sayede enerji dengesinde önemli bir rol üstlenir. Fazla yiyecek alımı ve hızlı kilo alımı POMC nöronal aktivitesini ve melanokortin 3 ve 4 reseptörlerini stimüle eder. Leptin, POMC nöronlarını etkileyerek HT'a katkı yapar.  $\alpha$ -melanosit stimulan hormon melanokortin 3 ve melanokortin 4 reseptörleri üzerinden etkili olur ve kan basıncı yüksekliğine katkı sağlar (19).

### **Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS)**

OSAS, uyku sırasında tekrarlayıcı uzamış üst hava yolu direncinde artış, yüksek sesli horlama, tekrarlayıcı uyanıklık ve kesintili uyku hali ile karakterize bir sendromdur. Bu süreçte fizyolojik gaz alışverişinde önemli değişiklikler olur ve oksijen saturasyonu düşüklüğünü, hiperkapni periyodu izler. İntratorasik basınçta değişiklikler olur ve santral sinir sisteminde devamlı bir aktivasyon oluşur. Bu sürecin sonunda bilişsel ve davranışsal değişiklikler oluşur. Akademik başarı düşer. Ayrıca hastalarda endotelial disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık ve sistemik HT riski artar. Pulmoner HT ve sol ventrikül hipertrofisi görülür. Obezite artan oranlarda OSAS'a yola açmaktadır. Polisomnografik olarak OSAS tespit edilen obez hastalarda serum insülin/glukoz ve LDL/HDL oranlarının ve apo B düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastalarda sistemik inflamasyonun önemli göstergesi olan C-reaktif protein anlamlı olarak yüksektir. OSAS

olanlarda metabolik sendrom riski altı kat fazla bulunmuştur. Yukarıda belirtilen tüm etmenler ateroskleroz ve HT gelişimine katkı sağlamaktadır (20).

### Fruktoz İçeren Gıdaların Artışı

Fruktoz meyve ve sebzelerde bulunan bir monosakkariddir. Kimyasal formülü glukoz ile aynı olsa da kimyasal yapısı farklıdır. Fruktoz emilimi glukozdan farklı olarak insülinin bağımsız bir yoldan olmaktadır. Sindirimin ardından ince bağırsakta fruktoz spesifik glukoz taşıyıcısı (GLUT5)'na bağlanarak taşınır. Fruktoz metabolizması sonunda trigliserid ve VLDL üretiminin gerçekleştiği ortak bir yola bağlanır. Eğer fruktoz aşırı miktarda tüketilirse trigliserid üretimi için kontrollü olmayan bir yol oluşur (21). Fruktoz ticari şekilde tatlandırıcı olarak (fruktoz mısır şurubu) tatlı ve karbonhidrat içeren ürünlerde kullanılmaktadır (21). Yüksek fruktoz içerikli diyetlerin insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve HT ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (22). Fruktoz ürik asiti artırır ve nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır (23). Fruktoz ile beslenmek oksidatif stresi artırmakta ve antioksidatif savunma mekanizmalarını azaltmaktadır. Bu durum insülin direnci ve hiperinsülinemiye katkı sağlar. Ayrıca fruktoz diğer basit şekerlerin aksine, ürik asit yükseltici etkiye sahip bir şekerdir. Hiperürisemide metabolik sendrom gelişimine katkı sağlayan başka bir etmendir (23).

### Ürik Asit Yüksekliği

Ürik asit yüksekliğinin HT ile ilişkisi yeni bir bilgi değildir. Ondokuzuncu yüzyıl sonlarında HT'un kanda dolaşan bir toksinin etkisiyle oluşma olasılığının yüksek olduğu, bunun kalp ve böbrek damar yapısına zarar verdiği ve bu toksik maddenin ürik asit olma olasılığının kuvvetli olduğu ileri sürülmüş ve diyet ile ürik asit düşürüldükten sonra kan basıncının düştüğü gösterilmiştir. Buna uygun olarak gut hastalığının HT'nin bir nedeni olduğu çeşitli bilim adamları tarafından gösterilmiştir. Yirminci yüzyıl başlarında bazı tedavi yöntemleri üzerinde durulmuştur (24,25). Bu yüzyılın sonlarında ise ürik asit obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak ürik asit düşürücü ilaçların yan etkileri gut ile birlikte olmayan hiperüriseminin tedavisinde aksaklıklara yol açmıştır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında birçok çalışmacı çocukluk çağında daha az olmakla birlikte ürik asit ve HT ilişkisini çeşitli ırklarda yapılan araştırmalarla ispatlamışlardır (26).

Ürik asit yüksekliği ile birlikte HT riskinde yaklaşık 1,6-2 kat artış bildirilmiştir. Pediatrik yaş grubunda yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle adölesanlarda ürik asit yüksekliği ile esansiyel HT arasında ilişki bulunmuştur. Moskova Hipertansiyon Grubunun yaptığı bir çalışmada ürik asit düzeyinin 8 mg/dl ve üzerinde olduğu kişilerin %73'ünde ciddi hipertansiyon ve %49'unda sınırdan HT tespit edilirken, %9.5'ünde kan basıncının normal olduğu saptanmıştır (27). Ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dl artış, sistolik kan basıncında 14, diastolik kan basıncında 7 mmHg artış yapar. HT nedeni araştırılırken hastalar arasında ürik asit düzeyinin 5,5 mg/dl üzerinde olması %89 pozitif prediktif değere ve 5 mg/dl altında olması %96 negatif prediktif değere sahiptir

(28). Obezitede ürik asit düzeyleri normal popülasyona göre üç kat artma riskine sahiptir (26).

Yirmibirinci yüzyılın başlarından itibaren ürik asit yüksekliğinin ve renin anjiotensin sistemi stimülasyonunun tuza duyarlı HT'da çok etkin olduğu ve genç hastalarda bu etkinin çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Yeni tanı alan hiperürisemik HT'da metabolik kontrolün sağlanması ile vasküler değişikliklerin gerilediği ve ilerde gelişecek kalıcı HT'nin önlenemediği gösterilmiştir (26).

Artmış fruktoz alımının plazma ürik asit düzeyini yükselttiği gösterilmiş olmasına karşılık, fruktoz alımındaki azalma ile serum ürik asit düzeyinde beklenen azalma ortaya konulamamıştır. HT'un farmakolojik olmayan tedavisinde fruktoz içeren tatlandırıcıların azaltılmasının kan basıncında azalma yaptığı bilinmekle birlikte tek başına etkili olduğu kanıtlanmamıştır.

Ürik asitin NO'yu inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu da doğrudan NADPH oksidaz ve C-reaktif protein vasıtasıyla oksidan ve arginaz stimülasyonu üzerinden olmaktadır (29,30). Ürik asit endotel disfonksiyonuna yol açar. Özellikle NO'nun biyoyararlanımını azaltarak bu etkisini gerçekleştirir (31). Afferent arteriyol duvar kalınlık artışı ve vasküler lümen daralması ile sonuçlanan preglomerüler vasküler olaylar, renal iskemiye ve bozulmuş tuz dengesine yol açar. Bu durum vasküler düz kas hücre proliferasyonuna katkı sağlar ve lökosit ve vasküler düz kas hücrelerinde monosit kemotaktik faktör, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı artırır. Bu nedenle ürik asit ilişkili renal hasarda vasküler kalınlaşma tek sorumlu değildir, inflamatuvar sürecin de katkısı olduğu bilinmelidir (31,32). Hiperinsülinemi gibi metabolik durumlar sodyum ve urat emilimini artırarak ürik asit yüksekliğine yol açar. Çocukluk çağında artan obezite insidansı bu riski artırmaktadır. Çocuklarda henüz ürik asit düşürücü ilaçlar tek başına HT tedavisi için önerilmemektedir (33).

### Nitrik Oksit

Nitrik oksit vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli göreve sahiptir. Endotelial disfonksiyon sonucu NO biyoyararlanımı azalabilir ve bu durum kan basıncı yüksekliğine katkı sağlayabilir. NO biyoyararlanımını azaltan başlıca durumlar hipertansiyon, dislipidemi, serbest yağ asitleri, hiperürisemi, anjiotensin II, proinflamatuvar sitokinler ve glukoz intoleransdır. NO sentezi bu koşulların varlığında azalır ve bozulur. Bu durum aynı zamanda süperoksit yollarının aktive ederek kardiyometabolik bozuklukların ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır. Azalmış NO biyoyararlanımı sonucu NO temelli vazodilatasyon yerini vazokonstriksiyon, inflamasyon ve aterogenez ile sonuçlanan patolojik yollara bırakır (34).

Sağlıklı bireylerde, yağ dokusu ve perivasküler yağ dokusunda NO sentezlenmektedir. İnsülin ve leptin, adipositleri uyararak NO salınımı artırdığı bilinmektedir. Fakat obezitede, serbest radikallerin artışı sonucu NO biyoyararlanımı olumsuz yönde etkilenmekte ve NO seviyesi azalmaktadır (8).

NO endotelden NO sentaz (NOS) ile üretilen bir gazdır. Tip 1 nöronal, Tip 2 indüklenebilir ve Tip 3 endotelial (eNOS) olmak üzere üç tip NOS vardır. eNOS ile üretilen NO vasküler tonusu

ayarlar, vasküler düz kas oluşumunu azaltma gibi önemli görevlere sahiptir. eNOS gen eksikliği, HT ile sonuçlanır (35,36).

Endotelde NO ile oluşan vazodilatasyon klinikte flow-mediated dilation (FMD) olarak bilinen ultrasonografik yöntem ile saptanabilir. NO biyoyararlanımını azaltan durumlar endotel disfonksiyon ile ortaya çıkar. Normalde insülin endoteldeki insülin reseptörüne bağlanarak P13 kinase aktivitesi ile NO üretimine neden olur. Fakat dokularda insülin direnci ile giden metabolik tablo oluştuğunda bu yolak bozulur ve insülin ilişkili vazodilatasyon azalır. Ayrıca insülin ilişkili endotelin-1 ekspresyonu artar ve vazokonstriksiyon oluşur (35). Metabolik sendromda, visseral yağ birikimi artar. Buradan salınan serbest yağ asitleri de endotel disfonksiyonu ve insülin direncini artırır (35).

Obez adölesan grupta yapılan bir incelemede kontrol grubuna göre obez grupta NO ve sitrülün düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu, ve bu durumun vücut ağırlığı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca NOx ile serum LDL düzeyleri arasında da negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu durumun ateroskleroz gelişimini artırdığı düşünülmektedir (37).

Obez adölesan grupta yapılmış bir başka çalışmada, hipertansif olan obez hastalarda plazma NOx düzeyleri hipertansif olmayan obez grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (38). Bu veriler obez hastalarda gelişen HT patofizyolojisiinde plazma NOx'in önemli rol aldığını desteklemektedir.

## SONUÇ

Çocukluk çağı obezitesi sürekli ve devam eden bir sorun olmakta ve bu çocukların %80'i obez erişkinler olarak hayatlarına devam etmektedir (2). Adölesanlar arasında artan obezite sıklığının sonucu olarak 2035 yılı itibarı ile koroner kalp hastalığı prevalansının %5'den %16'a çıkacağı ve hasta sayısının yüz binleri aşacağı tahmin edilmektedir. Bu adölesanların Tıp 2 diyabet sıklığındaki artışa bağlı olarak ekstremitte amputasyonları, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği ve prematür ölümler için aday olabilecekleri söylenebilir. Bazı hastalarda yağlı karaciğer sonucu hepatit ve siroz görülürken, pediatrik obezitenin tahmini yaşam süresini iki ile beş yıl arasında kısaltacağı öngörülmektedir (39). Obezitedeki kardiyovasküler ve serebrovasküler risklerle ilgili patofizyolojiyi bilmemiz, hastalarımızın sorunları ile olan mücadele gücümüzü artıracaktır. Obezite ile ilişkili HT'dan korunmanın ve tedavide başarı sağlamanın temel yolu obeziteden kaçınmak olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: A collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004;113:328-33.

2. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010;23:1170-8.
3. Flynn JT. Ambulatory blood pressure monitoring in children: Imperfect yet essential. *Pediatr Nephrol* 2011;26:2089-94.
4. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: Epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1219-24.
5. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet* 2012;380:611-9.
6. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:386-93.
7. Gilardini L, Parati G, Sartorio A, Mazzilli G, Pontiggia B, Invitti C. Sympathoadrenergic and metabolic factors are involved in ambulatory bloodpressure rise in childhood obesity. *J Hum Hypertens* 2008;22:75-82.
8. Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Ann Med* 2012;S74-84.
9. Flynn JT, Urbina EM. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: Indications and interpretations. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:372-82.
10. Aglony M, Acevedo M, Ambrosio G. Hypertension in adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1595-603.
11. 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:S213-56.
12. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension* 2008;51:635-41.
13. Koulouridis E, Georgalidis K, Kostimpa I, Kalantzi M, Ntouto P, Koulouridis I, et al. Factors influencing blood pressure control in children and adolescents. *Int Urol Nephrol* 2008;40:741-8.
14. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006;24:789-801.
15. Yamaguchi I, Flynn JT. Pathophysiology of hypertension. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*. New York: Springer-Verlag, 2010:1485-518.
16. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and obesity: Epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr* 2012;79:1056-61.
17. Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 2010;73:303-11.
18. Aguilar A, Ostrow V, De Luca F, Suarez E. Elevated ambulatory blood pressure in a multi-ethnic population of obese children and adolescents. *J Pediatr* 2010;156:930-5.
19. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: Role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010;285:17271-6.
20. Bhattacharjee R, Kim J, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: A tale of inflammatory cascades. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:313-23.
21. Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition* 2010;26:1044-9.

22. Libuda L, Kersting M. Soft drinks and body weight development in childhood: Is there a relationship? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:596-600.
23. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625-31.
24. Mohammed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879;1:399-401.
25. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11-8.
26. Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:346-52.
27. Rovda Iul, Kazakova LM, Plaksina EA. Parameters of uric acid metabolism in healthy children and in patients with arterial hypertension. *Pediatriia* 1990;8:19-22.
28. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
29. Johnson RJ, Rivard C, Nakagawa T, Sautin YY, Sanchez-Lozada LG. Uric acid: More to learn, more experiments to do. *Am J Hypertens* 2009;22:952-3.
30. Feig DI. Uric acid: A novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18: 526-30.
31. Schachter M. Uric acid and hypertension. *Curr Pharm Des* 2005;11:4139-43.
32. Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:967-78.
33. Feig DI, Johnson RJ. The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutr* 2007;17:79-83.
34. Levine AB, Punhaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology* 2012;122:55-68.
35. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:295-302.
36. Jin RC, Loscalzo J. Vascular nitric oxide: Formation and function. *J Blood Med* 2010;2010:147-62.
37. Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschnig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:826-31.
38. Akçaboy M, Kula S, Göktaş T, Nazlıel B, Terlemez S, Celik N, et al. Effect of plasma NO(x) values on cardiac function in obese hypertensive and normotensive pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2016;31: 473-83.
39. Ludwig DS. Childhood obesity-the shape of things to come. *N Eng J Med* 2007; 357: 2325-27.