

Normokreatinemik hipertansif hastalarda latent böbrek yetersizliği değerlendirilmesi

Evaluation of occult renal disease in normal creatinine values of hypertensive patients

İlhan Hacıbekiroğlu¹, Turgay Ulaş², Tuba Hacıbekiroğlu³, Mehmet Sinan Dal⁴, İrfan Tursun⁵, Hacı Gökhan Apucu⁶, Fatma Paksoy Türköz⁷

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Şanlıurfa

³Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

⁴Çınar Entegre Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

⁵İğdir Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Iğdır

⁶Av. Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gaziantep

⁷Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Turgay Ulaş, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenişehir yerleşkesi, 63000, Şanlıurfa, E mail: turgayulas@yahoo.com, Tel: (0414) 3183027, Fax: (0414) 3183192

Özet

Amaç: Biz bu çalışmada, normokreatininemik hipertansif hastaların glomerüler filtrasyon değerleri bakılarak latent böbrek fonksiyon kaybının incelenmesi amaçladık.

Materyal ve metod: Hipertansiyon polikliniğinden 2002-2006 yılları arasında takipli, son altı ayında medikal tedavi almayan, normokreatininemik 286 hastada Cockcroft-Gault formülü ile glomerüler filtrasyon değerleri hesaplandı. Hastalarda obezite ve metabolik sendrom gibi risk faktörlerinin glomerüler filtrasyon değerleri ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %45'inde Ulusal Böbrek Vakfı'nın kabul ettiği evreleme sistemine göre Evre II ve Evre III böbrek yetersizliği saptandı. Metabolik sendromlu, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değerleri yüksek hastalarda glomerüler filtrasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Hastaların kan basıncı evresi, obezite evresi ile böbrek yetersizliği evreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Latent böbrek fonksiyon kaybı tespitinde non-invazif, tekrarlanabilir ve duyarlı bir yöntem olması nedeniyle tüm hipertansif hastalarda glomerüler filtrasyon değerlerinin Cockcroft-Gault formülü ile tespiti yapılmalı ve normalin altında glomerüler filtrasyon değerlerine sahip hastaların daha yakın takibinin ve daha agresif kan basıncı kontrolünün, hipertansiyon tedavisinde daha etkili sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızı, hipertansiyon

Abstract

Background: In this study we purposed to investigate the occult loss of renal function by assessing glomerular filtration rate levels in patients with normal creatinine values.

Methods: Glomerular filtration rate was calculated by Cockcroft-Gault formula in 286 hypertension patients with normal creatinine values who no antihypertensive treatment were received and were followed up from hypertension polyclinic from 2002 to 2006 years. The risk factors such as obesity and metabolic syndrome were investigated statistically with glomerular filtration rate in these patients.

Results: Stage II and III renal failure were detected %45 of patients according to the staging system adopted by National Kidney Foundation. Glomerular filtration rate value was statistically significantly higher in high waist circumference, high body mass index values and metabolic syndrome patients ($p<0,05$). There was no statistically significantly correlation between stage of renal failure with the stage of blood pressure and obesity ($p<0,05$).

Conclusion: Noninvasive, reproducible and sensitive method for the determination of glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault formula should be calculated in all hypertensive patients, because of detection of the occult loss of renal function. We suggest that closer monitoring and more aggressive control of blood pressure will give more effective results in hypertension patients with low glomerular filtration rate levels.

Key words: renal insufficiency, glomerular filtration rate, hypertension

Giriş

Yüksek kan basıncı nedene bağlanabilir mortalite açısından sigara, dislipidemi ve obeziteden önde gelmektedir (1). Birleşik devletlerde yaklaşık 50 milyon kişinin hipertansif olduğu ve üçüncü ulusal sağlık ve beslenme muayenesi taramasına göre (NHANES-III) bunların sadece %25'inin yeterli seviyede tedavi edildiği düşünülecek olursa hipertansiyonun sosyoekonomik etkisinin oldukça büyük olduğu söylenebilir (2). Hipertansiyon kardiyovasküler hastalığın değiştirilebilir bir risk faktörüdür ve hipertansiyonun kontrol edilmesi, kardiyovasküler hastalıktan primer ve sekonder korunma için temel bir stratejidir. Kan basıncı ne kadar yüksekse, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği, inme ya da böbrek hastalığının gelişme riski de o derecede artmaktadır (3). Klinik çalışmalar antihipertansif tedavinin, inme, myokard infarktüsü ve kalp yetersizliği insidansında sırasıyla %35-40, %20-25 ve %50'nin üzerinde azalma yaptığını göstermiştir (4).

Etkilenen tüm hedef organlar içinde böbrek, hasarı en erken ortaya çıkan organdır ve gelişen mikroalbuminüri major kardiyovasküler bir risk faktörüdür (5). Esansiyel hipertansiyon sonucu ciddi böbrek yetersizliği riski nispeten düşüktür ancak hipertansiyon prevalansının çok yüksek olması, bu hastalığın son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli ikinci sebebi yapmaktadır (6). Normotansiflerle karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda böbrek yetersizliği riski 22 kat artmıştır ve böbrek yetersizliği geliştiğinde koroner ve serebrovasküler olay riskinin arttığı konusunda ciddi bir fikir birliği vardır (7,8).

Tüm hipertansif hastalarda böbrek hasarını değerlendirilmesine ve önlenmesine daha fazla önem verilmesi gerekmektedir. Biz de bu çalışmada normal sınırlarda serum kreatinin düzeylerine sahip hipertansif hastaların, Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları (GFR) değerleri ile, Birleşik Devletlerdeki Ulusal Böbrek Vakfının (National Kidney Foundation) kabul ettiği evreleme sistemine göre böbrek yetersizliği evrelerindeki dağılımını ve bu dağılımlarının biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod

Çalışma retrospektif olarak, hipertansiyon polikliniğine 2002-2006 yılları arasında başvurmuş ve hipertansiyon tanısı ile takip edilen 850 hastanın dosyası incelenerek, son 6 ay öncesine kadar antihipertansif tedavi almayan ve normal sınırlarda

serum kreatinin düzeyine sahip (erkeklerde 1,3 mg/dl, kadınlarda 1,2 mg/dl'nin altında) toplamda 286 hastada yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri, detaylı öyküleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sonuçları ve hedef organ hasarı göstergeleri incelendi. Son altı ay içinde hipertansif tedavi alanlar, gebeler, serum kreatinin düzeyi yüksek olanlar, renovasküler hastalık öyküsü olanlar, malignite veya sistemik hastalık öyküsü olanlar, sekonder hipertansiyon tanılı hastalar çalışmaya alınmadı.

Kan basıncı indirekt metotla, Erkameter 3000 markalı standart civalı masa üstü sfigmomanometre vasıtasıyla, hasta son 1 saat içinde kafein ve tütün kullanımı olmaksızın, 5 dakika oturur halde konuşturulmadan dinlendirildikten sonra sırtı destekli dik şekilde oturur pozisyonda her iki koldan, 2 dakikalık aralarla alınan 3 ölçümün son ikisinin ortalaması alınarak kaydedildi. Bel çevresi, açlıkta, ayakta ve ekspiryum ortasında, en alt kot sınırıyla spina iliaca anterior superior ortasından, bu bölge çıplak olarak sabit gerilimli mezura ile ölçülerek santimetre biriminde kaydedilen değer alındı. Quetelet indeksi ($VKI = \text{kilo(kg)} / \text{boy}^2(\text{m})$) kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. NCEP-ATP III kılavuzu kriterlerine göre metabolik sendrom varlığı ve hasta dağılımları incelendi (9). GFR düzeyi Cockcroft-Gault formülü (Cockcroft-Gault formülü: $(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı(kg)} / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ [Kadınlar için $\times 0,85$]) ile hesaplandı (10). Hastalar hesaplanan GFR değerlerine göre, Birleşik Devletlerdeki Ulusal Böbrek Vakfının kabul ettiği böbrek yetersizliği evreleme sistemine göre evrelendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 13.0) istatistik programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar değerlendirilirken hasta dağılımları frekanslar şeklinde verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student-t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson, ki-kare testi kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0,05 (%5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları $52,8 \pm 35,2$ bulundu. 259 (%91)'unun özgeçmişinde bilinen herhangi bir hastalık öyküsü bulunmadığı ve %4,5'unda diyabetes mellitus öyküsü mevcut idi. %43,7'si sigara kullanmakta idi. Hastaların hipertansiyon süreleri

3,3±3,9 yıl olup, %82'sinde hipertansiyon süresi 5 yıl ve altında, %18'inde ise 5 yılın üzerinde idi. İlk başvurularında hastaların %20,3'ünde medikal tedavi verilmeden hedef kan basıncı kontrolü sağlanmıştı. Hedef kan basıncı sağlanan ve sağlanmayan hastalar arasında GFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların VKİ değerleri $31,1\pm 5,2$ kg/m² (Tablo 1), bel çevresi ölçümleri $97,6\pm 10,9$ cm, sistolik kan basıncı değerleri $160,2\pm 26,4$ mmHg, diyastolik kan basıncı değerleri $98,3\pm 15,0$ mmHg bulundu. Hastalardan %60'ında açlık kan şekeri 100 ve üzerinde idi ve tüm hastaların %26'sı IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve %14'ü diyabetes mellitus tanısı almakta idi. GFR değeri metabolik sendrom tanısı alanlarda, almayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

NCEP kriterlerine göre cinsiyet ayrımı yapılmaksızın tüm hastaların 169'unda (%59) IDF kriterlerine göre ise %83'ünde bel çevresi ölçümü yüksek saptandı. NCEP hem de IDF kriterlerine göre bel çevresi ölçümü yüksek olan hastaların GFR değerleri, bel çevresi normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Birleşik Devletlerdeki Ulusal Böbrek Vakfının (National Kidney Foundation) kabul ettiği böbrek yetmezliği evreleme sistemine göre hastalarda %56 Evre I, %41 Evre II, %3 Evre III böbrek yetersizliği olduğu tespit edildi. Hem JNC 7 bildirisindeki, hem de ESH-ESC kılavuzlarındaki değerlere göre dağıtılan hastalarda hipertansiyon evresi ile böbrek yetersizliği evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2,3; $p>0,05$). Hastalarda böbrek yetersizliği evreleri ile hastaların bel çevreleri, VKİ'leri arasında ters orantılı bir ilişki saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Evre I böbrek yetersizlikli hastalar, Evre II'deki ve Evre III'deki hastalara göre ve evre II'deki hastalar ise Evre III'deki hastalara göre daha kilolu ve obez olup, bel çevresi değerleri daha yüksek idi (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışma, serum kreatininin düzeyleri normal olan hipertansif hastalarda latent böbrek yetersizliği olduğunu ve bu hastaların da %45'inin II. ve III. evrede olduğunu göstermiştir.

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından 2003 yılında gerçekleştirilen ve ülkemizin tüm bölgelerinin alındığı Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasında, 18 yaş üstü yetişkin nüfusun %31,8'inde hipertansiyon saptanırken, bu

yüksek prevalansın aksine hipertansiflerin sadece %40'ının hipertansiyonun farkında olduğu ve 1/3'ünden az hastalarında antihipertansif ilaç kullandığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmadan çarpıcı bir başka sonuç, kan basıncı kontrol oranlarıyla ilgili olup, antihipertansif ilaç kullananların 1/5'inde, tüm hipertansiflerin ise yalnız %8'inde hipertansiyon kontrol altında bulunmuştur (11). Hipertansiyon kardiovasküler hastalığın değiştirilebilir bir risk faktörüdür ve hipertansiyonun kontrol altına alınması kardiovasküler hastalıktan primer ve sekonder korunma için temel stratejidir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular kan basıncının 5-10 mmHg oranında düşmesinin inme ve koroner kalp hastalığını sırasıyla %35-40 ve %15-20 azalttığını ortaya koymaktadır (12). Bu nedenle hipertansiyon, kişilerin olduğu kadar toplumlarında bir hastalıktır. Kan basıncı kontrolünün hedeflerin gerisinde kaldığı iyi bilinmektedir ve klinik uygulamada %30'un üzerinde kontrol sağlandığı nadiren görülmektedir.

Perry (11.912 hasta), Klag (332.544 hasta) ve ark.nın yaptıkları taramalarda, 10 yıldan uzun süren hipertansiyonun son dönem böbrek yetersizliği gelişim riskini artırdığını göstermişlerdir (13,14). Ulusal Böbrek Vakfının (National Kidney Foundation) 2002'de kabul ettiği evreleme sistemine ve verilerine göre, Birleşik Devletlerde agresif kan basıncı tedavisi gereken Evre II ve Evre III böbrek yetersizliği prevalansı yaklaşık %16 olup, toplam nüfus göz önüne alınırsa 27 milyon kişi olduğu belirtilmiş (15). Herrero ve ark. tarafından İspanya'da 2130 hipertansif ve katılımcıların %30'unun diyabetlilerin oluşturduğu çalışmada, 286 hastada (%13,4) serum kreatininin düzeyleri normal olmasına rağmen Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan GFR değerlerinin 60mL/dk altında olduğunu ve bunların da latent böbrek yetersizlikli olduğu değerlendirilmiş (16). Bizim çalışmamızda ise, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların yaklaşık %45'inde Evre II ve Evre III böbrek yetersizliği saptandı. Çalışmamızda, hem JNC 7 bildirisindeki hem de ESH-ESC kılavuzlarındaki değerlere göre dağıtılan hastalarda hipertansiyon evresi ile böbrek yetersizliği evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca hedef kan basıncı sağlanan ve sağlanmayan hastalar arasında GFR değerleri açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu durum hastaların hipertansiyona bağlı gelişen böbrek hasarı açısından erken dönemde olmalarına ve erken dönemde böbrek otoregülasyon mekanizmaları ile kan basıncının 80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFR'de değişiklik olmamasına bağlandı.

Metabolik sendrom tanı kriterlerinde yer alan visceral obezite tanımlamasında, Amerikan ve Avrupa kılavuzları bel çevresi genişliği, WHO kılavuzu ise VKİ kullanılmaktadır. Bel çevresi genişliği, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişken olup obez kişilerin yaklaşık %25'inde insülin direnci olduğu bildirilmiştir. Metabolik sendromun, kronik böbrek yetersizliği etiolojisindeki yeri ve obezitenin mikroalbuminüri üzerine direkt etki ile böbrek hasarı mekanizmaları halen nefroloji kongrelerinde tartışılmaktadır. Palaniappan ve ark. tarafından 5659 katılımcı ile yapılan çalışmada, mikroalbuminüri olan kadınların %34'ü, erkeklerin ise %42'sinde metabolik sendrom tespit edilmiş ve mikroalbuminüri ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Choi ve ark. 6588 katılımcı ile yaptığı çalışmada, metabolik sendrom kriter sayısı ile mikroalbuminüri arasında dereceli ilişki tespit edilmiş. Yine Birleşik Devletler'deki 6217 kronik böbrek yetersizlikli katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada metabolik sendrom böbrek yetersizliği açısından önemli bir etiyolojik risk faktörü olarak saptanmış (17-21).

Bizim çalışmamızda ise, hastalardan 172'sinde (%60) açlık kan şekeri 100 ve üzerinde ve tüm hastaların 76 sı (%26) IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve 41'i (%14) diyabetes mellitus tanısı almakta idi. GFR değeri metabolik sendrom tanısı alan hastalarda, bu tanıyı almayanlara göre

anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). NCEP kriterlerine göre, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın tüm hastaların 169'unda (%59) IDF kriterlerine göre ise 238'inde (%83) bel çevresi ölçümü yüksek saptandı. Hem NCEP hem de IDF kriterlerine göre bel çevresi ölçümü yüksek olan hastaların GFR değerleri, bel çevresi normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Bu durum metabolik sendromdaki, insülin direnci gibi diyabetes mellitustaki patofizyolojik mekanizmalara benzer sekonder hemodinamik değişikliklere ve glomeruler hiperfiltrasyona bağlandı. Çalışmamızdaki Evre I'deki, metabolik sendrom ve diyabet tanılı hastaların GFR değerlerindeki hiperfiltrasyonda göz önüne alınırsa, GFR değeri normalin altındaki hasta sayısı daha da artacaktır ve hastaların büyük bir yüzdesi agresif kan basıncı tedavisine ihtiyaç duyacaktır.

Sonuç olarak, serum kreatinin düzeyinin normal sınırlarda olmasının, her zaman böbrek fonksiyonların normal olduğunu göstermediğini göz önüne alarak non-invazif, tekrarlanabilir ve duyarlı bir yöntem olması nedeniyle tüm hastalarda GFR'nin Cockcroft-Gault formülü ile tespiti ve normalin altında GFR değerine sahip hastalarda daha yakın takip ve daha agresif kan basıncı kontrolünün hipertansiyon tedavisinde daha efektif sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Toplum sağlığıyla ilgili bu yaklaşımlar, hipertansiyon ve komplikasyonlarıyla ilişkili süregelen yüksek maliyetli kısır döngünün kırılması için bir fırsat oluşturabilir.

Tablo 1. Hastaların VKİ dağılımı

VKİ aralığı(kg/m.)	Zayıf	Normal	Fazla kilolu	Evre 1	Obezite	Evre 3
	<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	Evre 2 35-39,9	≥ 40
n	4	27	99	97	43	16
%	1,4	9,5	34,6	33,9	15	5,6

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Hastaların JNC 7 klavuzundaki evrelere göre dağılımı

Sistolik/Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Kan basıncı sınıflandırılması	İlk başvuru n %
<120/80	Normal	8 2,8
120-139/80-89	Prehipertansiyon	31 10,8
140-159/90-99	Evre 1 HT	66 23,1
≥160/100	Evre 2 HT	181 63,3
Toplam		286 100

Tablo 3. Hastaların ESH-ESC 2003 klavuzundaki evrelere göre dağılımı

Sistolik/Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Kan basıncı sınıflandırılması	İlk başvuru n %
<130/85	Normal	17 5,9
130-139/85-89	Yüksek normal	22 7,7
140-159/90-99	Evre 1 HT	66 23,1
160-179/100-109	Evre 2 HT	78 27,3
≥180/110	Evre 3 HT	103 36
Toplam		286 100

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Ezzatti M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360(9343): 1347-60.
- 2) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Hypertension 1995; 25(3): 1988-91.
- 3) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560-72.
- 4) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 356(9246): 1955-64.
- 5) Montalescot G, Collet JP. Preserving cardiac function in the hypertensive patient: why renal parameters hold the key. Eur Heart J. 2005; 26(24): 2616-22.
- 6) Wenzel RR. Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy. Drugs 2005; 65(2): 29-30.
- 7) Lewis EJ, Lewis JB. Treatment of diabetic nephropathy with angiotensin II receptor

antagonist. Clin Exp Nephrol. 2003; 7(1): 1-8.

- 8) Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, Macleod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(5): 1307-15.
- 9) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19): 2486-97.
- 10) Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. Am J Med. 2002; 112(8): 684.
- 11) Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens. 2005; 23(10): 1817-23.
- 12) Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993; 270(6): 713-24.
- 13) Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JB, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension. 1995; 25(4 Pt 1): 587-94.

- 14) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996; 334(1): 13-8.
- 15) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(2 suppl 1): 1-266.
- 16) Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J, et al. [Renal function and cardiovascular risk in patients with essential hypertension. The "FRESHA" study.] Nefrologia. 2006; 26(3): 330-8.
- 17) Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest. 1997; 100(5): 1166-73.
- 18) Calo LA. [Impact of metabolic syndrome on chronic kidney disease]. Minerva med. 2006; 97(6): 451-8.
- 19) Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertens. 2003; 16(11 Pt 1): 952-8.
- 20) Choi HS, Ryu SH, Lee KB. The relationship of microalbuminuria with metabolic syndrome. Nephron Clin Pract. 2006; 104(2): 85-93
- 21) Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 2004; 140(3): 167-74