Özgün Araştırma / Original Investigation

İstanbul Med J 2013; 14: 266-70
DOI: 10.5152/imj.2013.93898

Esansiyel Hipertansiyonu Olan Hastalarda Mikroalbüminüri, İnsülin Direnci ve Renal Kan Akımı Arasındaki İlişkinin İrdelenmesi

The Relationship between Microalbuminuria, Insulin Resistance and Renal Blood Flow in Patients with Primary Hypertension

Nurcan Özbaş[1], Esma Güldal Altunoğlu[1], İbrahim Taşkın Rakıcı[2], Yüksel Barut[2]

Özet / Abstract

Amaç: Hipertansiyon birçok organda hasara neden olan ve prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Organizmada bir çok sistemi etkiler; bunlardan biri de böbreklerdir. Renal hasarın öngörülmesinde son zamanlarda mikroalbuminüri yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci hipertansiyon potogenezinde rol oynayan faktörlerdendir. Renal dopplerle bakılan resistivite indeksi (RI) ile renal akımı arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Biz de çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu olgularda renal kan akımı -RI, insülin direnci ve mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Esansiyel hipertansiyonu olan 80 hasta çalışmaya alındı. Spot idrarda mikroalmüminüri bakıldı, açlık kanında insülin glukoz ölçülerek HOMA-IR ile insülin direnci hesaplandı ve RI değerinin tespiti için renal doppler untrosonografi yapıldı. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan, insülin direnci olan ve olmayan hastaların RI değerleri karşılaştırdı, ayrıca yaş ve cinsiyetin de RI değerine olan etkilerine bakıldı.

Bulgular: Hastaların 42'si kadın 38'i erkekti. Yaş ortalamaları 51,9±9,5 olup hastaların 49'unun yaşı 50'nin üzerinde idi. Hastaların 32'inde mikroalbuminüri tespit edildi. Mikroalbumnürisi olanların 17'sinin yaşı 50'den büyüktü. Yedi hastada RI yüksek bulundu ve bu hastaların yaşları 50'nin üzerinde idi. Mikroalbuminüri ile RI arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

Sonuç: RI değerinin ileri yaşta daha yüksek olduğu ancak cinsiyet, mikroalbuminüri ve insülin direnci ile RI arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, resistivite indeksi, insülin direnci

Objective: Prevalence of hypertension is increasing and it is a common health problem which leads to damage in several organs. High blood pressure affects several organ systems; one of which is the kidney. Currently microalbuminuria is increasingly used as an indicator of renal damage. Insulin resistance is one of the factors that plays a role in the pathogenesis of hypertension. There is an inverse relationship between renal blood flow and resistivity index by renal doppler untrosonography. The aim of this study is to examine the relationship between microalbuminuria, insulin resistance and renal blood flow- RI in patients with primary hypertension.

Methods: Eighty patients with essential hypertension were included in our study. Microalbuminuria was measured on spot urine. Homa-IR for insulin resistance was calculated by glucose and insulin levels at fasting blood glucose. RI was investigateded by renal doppler ultrasonography. RI values were compared in patients with/without microalbuminuria and with/ without insulin resistance. Also the effect of age and gender on RI value was studied.

Results: A total of 42 women and 38 men with hypertension were studied. Mean age of the patients was 51.9±9.5; 49 of them were over 50 years. Thirty two patients had microalbuminuria and 17 of these patients were over 50 years. An elevated RI value was observed in 7 patients and all of them were over 50 years. There was no correlation between RI and microalbuminuria.

Conclusion: We found elevated RI values in older patients. However, there was no relationship between RI and gender, microalbuminuria or insulin resistance.

Key Words: Hypertension, resistivity index, insulin resistance

Giriş

Hipertansiyon önemi giderek artan bir sağlık sorunudur. Prevalansı yaşla birlikte artmakta, 60-69 yaş arasında populasyonun yarısında, Yetmiş yaşın üstündekilerin ise dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (1). Hipertansiyon kardiyovasküler, böbrek ve periferik damar hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (2, 3). Erken tanı ve tedaviyle kardiyovasküler ve renal nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkündür (4). Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon hastalarında mikroalbüminüri (MAÜ) ve insülin direncinin kardiyovasküler ve renal hasarlanmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İnsülin direnci, özellikle iskelet kaslarında olmak üzere periferik dokularda glukoz kullanımının azalmasıyla karakterize bir metabolik bozukluktur (5). Obezite ve diyabet olmaksızın da hipertansiyon ve insülin direnci birlikte görülebilmektedir (6, 7). Esansiyel hipertansiyon etyopatogenezinde rol oynayan faktörlerden birisi de insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin düzeyleridir. Birçok çalışma insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (6-10).

İdrar albümin atılımındaki artışın saptanabilmesi nefropati riski altındaki hasta gruplarını belirleme olanağı sağlamıştır (11). Son zamanlarda esansiyel hipertansiyonda MAÜ bulunması artmış kardiyovasküler risk ve hedef organ hasarının güçlü bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu da ileriki dönemde oluşacak klinik renal hasarın göstergesi olabilir (12-14). Avrupa Hipertansiyon Derneğine (ESH) göre hipertansiyon değerlendirmesinde MAÜ subklinik organ hasarını gös-

[1]İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence:
Esma Güldal Altunoğlu, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 459 61 58
E-posta: esmaaltunoglu@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received Date:
21.12.2012

Kabul Tarihi/Accepted Date:
11.02.2013

© Copyright 2013 by Available online at www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine www.istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

termekte; MAÜ varlığı hipertansiyonun prognozunu ve tedavisini etkilemektedir.

Renal Doppler ile bakılan rezistif indeksin (RI) renal vasküler dirençle direkt ilişkili olduğu yaygın olarak kabul görmüş bir bilgidir (15). RI değeri ile renal kan akımı arasında ters orantılı bir ilişki vardır; dolayısıyla RI değeri ne kadar yüksekse renal kan akımı o kadar azalmış demektir. Çeşitli çalışmalarda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, nabız basıncı, nabız hızı, yaş ve proteinüri ile RI değerinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir (16-18).

Çalışmamızla esansiyal hipertansiyon hastalarında RI değerini bu değerlerin insülin direnci, ve MAÜ ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamıza Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniklerinde görülen, izole esansiyel hipertansiyonu bulunan 80 hasta dahil edildi. İkincil hipertansiyonu (Cushing sendromu, feokromasitoma, Conn sendromu vb.), proteinürisi, böbrek kan akımını engelleyecek hastalığı (Diabetes Mellitus, kalp yetmezliği vb.) bulunan hastalar, 20 yaş altı, 80 yaş üstü olan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan hastaların fizik muayenelerinden sonra en az oturur durumda 15 dakika istirahati takiben her iki koldan arteryel kan basınçları ölçüldü. TA:140/85 mm Hg üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. On iki saat açlığı takiben glukoz ve insülin değerlerine bakıldı. Glukoz enzimatik yöntemle (Abbott Laboratories, ABD) Aeroset 2.0 analizöründe çalışıldı. İnsülin ise immünolojik olarak elektrokemilüminesan yöntemle (Roche Diagnostik, Almanya) Modüler E-170 analizöründe çalışıldı.

Olguların insülin direnci homeostasis model assessment [HOMA-IR: (Açlık kan şekeri mg/dLx Açlık insülin düzeyi µu/mL) / 405] ile hesaplandı. HOMA-IR değeri 2,4 ve üzerinde olan olgular insülin direnci pozitif olarak kabul edildi.

Mikroalbüminüri spot idrarda bakıldı. Mikroalbümin düzeyleri imminotürbidometrik yöntemle (Abbott Laboratories, ABD) ölçüldü. MAÜ düzeyi 30-300 mg/dL arasında olanlar mikroalbumibüri bulunan olgu olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. 300 mg/dL üzerinde albüminürisi olanlar (proteinürisi olanlar) çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların renal Doppler ultrasonografisi GE Logic 9 (GE Medical Systems, Milwaukee, USA) yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ve renkli Doppler cihazı ile 5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Ölçülen değerlerin kişisel etkenlerden arındırılabilmesi için bütün ölçümler bu konuda deneyimli tek bir radyolog tarafından yapıldı.

Böbrek ve çevre vasküler yapılar öncelikle gri skala incelendi. Böbrek yer şekil ve boyut özellikleri ve damarsal yapılarda kalsifikasyon veya tromboz varlığının olup olmaması not edildi. Ardından uygun gri skala, Pulse Repetition Frequency (PRF), gain ve örneklendirme aralığı ayarlarıyla renklendirme ve spektral incelemeler yapıldı. Renklendirme ve spektral incelemeler renal arterde aort proksimal kesimde ve pelvik düzeyde olmak üzere iki bölgede; intrarenal olarak üst, orta ve alt olmak üzere üç kesimde yapıldı. Ölçümler en az iki kez tekrarlandı. Bu ölçümler sırasında pik sistolik hız, RI, dalga formları, akselerasyon zamanları, renklendirme sırasında damar içerisinde turbülan akım varlığının olup olmaması not edildi. Renal düzeyde abdominal aorttan pik sistolik değer ve renal arter düzeyinde elde olunan iki pik sistolik değerle renoaortik oranlar hesaplandı [Pourcelot formülü RI=PSV-EDV/PSV (PSV: pik sistolik velositi, EDV: enddiastolik velositi)].

İnterlober arterden yapılan RI ölçümlerinden 0,70 üzerinde değeri olan hastalar RI değeri yüksek hastalar olarak kabul edildi.

Rezistif indeks değeri normal ve yüksek olan hastalar yaş, cinsiyet, mikroalbüminüri ve insülin direnci açısından karşılaştırıldı. Bu değişkenler içerisinde RI yükselmesini belirleyecek bağımsız değişkenler bulundu.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10,0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, ki-kare ve fisher exact test kullanıldı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 42'si kadın (%52,5), 38'i erkek (%47,5) olmak üzere 80 hasta alındı. Yaş ortalaması 51,9±9,56 idi, 49'unun yaşı 50'nin üzerindeydi (%61,3). Mikroalbüminürisi olan hasta sayısı 32 (%40), insülin direnci olan hasta sayısı 45 (%56,3) idi. Hastaların 7'sinde (%8,8) Rİ değeri 0,70'in üzerinde bulundu (Tablo 1).

Cinsiyetler arasında yaş dağılımı, mikroalbüminüri, insülin direnci, sağ, sol veya yüksek RI patolojik sıklığı olan bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p<0,05$).

Yaş grupları arasında mikroalbüminüri, insülin direnci, sağ, sol veya yüksek olan RI patolojik sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p<0,05$) (Tablo 2).

MAÜ olan ve olmayan olgular arasında insülin direnci, sağ, sol veya yüksek olan RI patolojik sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p<0,05$).

Tablo 1. Hastaların genel verileri

	Erkek		Kadın			
	n	%	n	%	Ki-kare	p
Yaş						
<50 yaş	16	42,1	15	35,7		
≥50 yaş	22	57,9	27	64,3	0,34	0,558
Mikroalbuminüri						
yok	23	60,5	25	59,5		
var	15	39,5	17	40,5	0,01	0,927
İnsülin direnci						
yok	13	34,2	22	52,4		
var	25	65,8	20	47,6	2,67	0,102
Resistivite indeksi						
normal	34	89,5	39	92,6		
artmış	4	10,5	3	7,1		0,703

İnsülin direnci olan ve olmayan olgular arasında sağ, sol veya yüksek olan RI patolojik sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p<0,05).

Yaş ile sağ, sol ve yüksek olan RI değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (r=0,44, p<0,001, r=0,49, p<0,001, r=0,36, p<0,001).

İnsülin değerleri ile sol RI değerleri arasında zayıf derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,24, p<0,05). HOMA IR değerleri ile sol RI değerleri arasında zayıf derecede anlamlı korelasyon gözlendi (r=0,24, p<0,05) (Tablo 3).

Elli yaş üstünde olan olguların sağ, sol ve yüksek olan RI değerleri 50 yaş altına göre anlamlı derecede fazlaydı (p<0,05, p<0,001).

Tartışma

Hipertansiyonlu hastalarda, böbreklerde bazı fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmakta ve bu değişikliklerin yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda renal fonksiyondaki değişikliklerin kardiyovasküler hasar üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir (19). Endotelyal disfonksiyon ve artmış renin anjiotensin sistem aktivitesinin MAÜ gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (13, 20). Bu değişikliklerin renal kan akımında direnç artışına neden olması beklenir. MAÜ, hipertansiyonu olan hastalarda subklinik organ hasarı göstergelerinden biri olup hastalarda prognozu ve tedaviyi değiştiren faktörlerden biridir.

Son zamanlarda insülin direnci ile hipertansiyon arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur (6-10). İnsülin çeşitli mekanizmalarla vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyona neden olmaktadır (21). İnsülin direncinde sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış, insülinin vasküler düz kas hücrelerindeki vazodilatasyon etkisinde azalma olduğu bunun sonucunda da renal kan akımında azalma olacağı ön görülmektedir.

Çalışmamızda hipertansiyon hastalarında önemli olan bu iki parametrenin (MAÜ, insülin direnci) renal kan akımına nasıl etki ettiği araştırıldı ve renal vasküler direnci gösteren RI değerine göre değerlendirme yapıldı.

Renal Doppler ultrasonografi ile bakılan RI değerinin renal vasküler dirençle direkt ilişkili olduğu yaygın olarak kabul görmüştür (15). Hipertansiyonu ve aterosklerozu olan hastalarda uç organ hasarının takibi RI değeri ile yapılabilir. Çeşitli çalışmalarda sol ventriküler hipertrofi ve karotis intima media kalınlığının artışı ile RI değeri yüksekliğinin korele olduğu bulunmuştur (22-24).

Birçok çalışmada RI değeri ile kan basıncı, obstrüktif ve nonobstrüktif renal hastalıklar, yaş ve albümin atılımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Sağlıklı 135 olgu ile yapılan bir çalışmada RI değeri yaşla pozitif korelasyon, diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon göstermiş; sistolik kan basıncı, nabız ve ortalama kan basıncı ile RI değeri arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (25). Biz de çalışmamızda RI değerlerinin yaşla doğru yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiğini gözlemledik.

Mostbeck ve ark.'nın (26) yaptığı bir çalışmada yaşla RI değeri artışı, aterosklerozun artmasına bağlanmıştır. Değişik çalışmalarda RI değerinin, ateroskleroz derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 28). On bin'in üzerinde olguyu içeren bir çalışmada RI ile ateroskleroz şiddeti arasında korelasyon bulunmuştur (29). Aynı zamanda farklı literatürlerde RI değerlerindeki artışın uzun dönemde sistemik arteryel sertleşmeye ve büyük olasılıkla renal disfonksiyona katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (30-32).

Esansiyel hipertansiyonu olan ve tedavi almayan 211 hastada yapılan bir çalışmada RI değeri sistolik kan basıncı ve yaşla pozitif korelasyon göstermiş bu da hedef organ hasarının erken göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Hedef organ hasarı için idrarda albümin/kreatinin oranı ve karotis intima media kalınlığına da bakılmıştır. RI değeri renal volüm ve diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon gösterdiği gözlemlenmiş, RI değeri en yüksek olan hastalarda mikroalbüminüri prevalansı daha fazla olduğu görülmüştür (33). Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, mikroalbüminüri ve insülin direnci ile RI değeri arasındaki ilişki incelendi.

Daha önce yapılan çalışmalarda (25, 26, 33-35) olduğu gibi bizim çalışmamızda da ileri yaşta RI değerindeki artışın anlamlı olduğu görüldü (ortalama RI değeri 50 yaş altında 0,56±0,08; 50 yaş üzerinde 0,62±0,07). RI değeri 0,70'in üzerinde olan 7 hasta tespit edildi bunlar da yaşları 50 yaş üzerinde olan hastalardı.

Yapılan bazı çalışmalarda idrarda albümin atılımı ile RI değerleri arasındaki artışın pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (36, 37), ancak bizim çalışmamızda, biyopsi ile renal patolojilerin saptandığı ve RI değeri ile karşılaştırıldığı 41 hastalık araştırmada olduğu gibi mikroalbüminürisi olan hastalarda RI değerinde anlamlı artış saptanmamıştır (32).

Tablo 2. Mikroalbuminüri, insülin direnci ve resistivite indeksinin yaşla ilişkisi

Yaş	<50 yaş		≥50 yaş			
	n	%	n	%	Ki-kare	p
Mikroalbuminüri						
yok	16	51,6	32	65,3		
var	15	48,4	17	34,7	1,48	0,223
İnsülin direnci						
yok	12	38,7	23	46,9		
var	19	61,3	26	53,1	0,52	0,470
Resistivite indeksi						
normal	31	100	42	85,7		
artmış			7	14,3		0,039

Tablo 3. Resistivite indeksi ile yaş, mikroalbuminüri, insülin direnci arasındaki korelasyon

	Yaş		Mikroalbuminüri		HOMA-IR	
	r	p	r	p	r	p
RI	,445	,000	-,187	0,099	,157	,16
SAĞ RI	,491	,000	-,128	,261	,025	,828
SOL RI	,362	,001	-,178	,117	,257	,021

Ayrıca mikroalbüminüri ile insülin direnci arasındaki ilişki de değerlendirildi ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Yapılan çalışmalara bakıldığında (26-29) RI değerinin aterosklerozla ilişkili olduğu yönünde görüş birliği var gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda da yaş dışında RI değeri üzerine etkili parametre bulunamadı. Ateroskleroz için major risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, sigara içmek, obesite, lipid bozuklukları, hipertansiyon ve insülin direnci bulunmaktadır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, insülin direnci ve uç organ hasarı olarak MAÜ bakıldı. Ateroskleroz için önemli bir gösterge olan karotis intima media kalınlığı bakılmadı. Yine ateroskleroz için risk faktörü olan lipid profili, obesite, sigara gibi faktörler de incelenmedi, bütün bu faktörler beraber değerlendirildiği zaman RI değerinin renal aterosklerotik proçesle ilişkisi daha iyi değerlendirilebilir.

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada mikrolbüminüri ve Rİ değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (33). Ancak bu çalışmadaki hastalar tedavi almayan esansiyel hipertansiyon hastalarıydı. Bizim çalışmamıza alınan vakalar genelde AT II reseptör blokeri ve ACE inhibitörleri olmak üzere antihipertansif tedavi alıyordu. Belki de tedavi ile renal kan akımındaki direnç azalıyor ve RI değeri yüksek saptanmıyor olabilir, aynı zamanda hipertansiyonun süresinin de sonuçları etkileyeceği açıktır, bununla ilgili daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca tedavi ile RI değerinin değişimi ve ilaçların Rİ değeri üzerine etkisinin de araştırılması hem tedavi hem de prognozu değerlendirirken bizlere yardımcı olabilir.

Sonuç

Resistivite indeksi değeri renal kan akımındaki direnci, dolayısıyla renal hasarı göstermek için kullanılabilecek noninvaziv ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğundan, hipertansiyon hastalarında uygulanacak tedavi seçeneği ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. RI değeri erken renal hasarı ve sistemik vasküler hasarı gösterdiğinden RI değeri yüksek olan hastalarda daha agresif hipertansiyon tedavisi yapılması gerektiğini gösterebilir. Ancak artmış RI değerinin daha ciddi renal hasarın gelişimindeki prognostik değeri açısından daha çok sayıda hasta içeren gruplarda ileri araştırmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması
Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları
Fikir - E.A., N.Ö.; Tasarım - E.A., T.R.; Denetleme - E.A.; Kaynaklar - T.R., N.Ö.; Malzemeler - T.R., Y.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - N.Ö., T.R.; Analiz ve/veya yorum - E.A.; Literatür taraması - N.Ö., T.R.; Yazıyı yazan - E.A., T.R.; Eleştirel İnceleme - E.A.

Conflict of Interest
No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions
Concept - E.A., N.Ö.; Design - E.A., T.R.; Supervision - E.A.; Funding - T.R., N.Ö.; Materials - T.R, Y.B.; Data Collection and/or Processing - N.Ö., T.R.; Analysis and/or Interpretation - E.A.; Literature Review - N.Ö., T.R.; Writing - E.A., T.R.; Critical Review - E.A.

Kaynaklar

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52. [CrossRef]
2. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615. [CrossRef]
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-74. [CrossRef]
4. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. J Am Soc Nephrol 2002; 4: 458-62.
5. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension 1997; 30: 1144-9. [CrossRef]
6. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism 1990; 39: 167-74. [CrossRef]
7. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, Pezzarossa A, Bruschi F, Dall'Aglio E, et al. Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese nondiabetic subjects. Diabetologia 1987; 30: 719-23. [CrossRef]
8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94. [CrossRef]
9. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350-7. [CrossRef]
10. Natali A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. Hypertension 1991; 17: 170-8. [CrossRef]
11. Mogensen CE. Mikroalbuminuri; Bir Uc Organ Hasarı Gostergesi. Science Press. Turkcesi Turgut yayıncılık; 2004. s. 3-4.
12. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolillo C, Ruello N, Bezante GP, et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. Kidney Int 1997; 63: 163-5.
13. Pontremoli R, Nicolella C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 430-8. [CrossRef]
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension. J Nephrol 1997; 10: 325-33.
15. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The Resistive Index in RenalDoppler Sonography: Where Do We Stand? AJR 2003; 180: 885-92. [CrossRef]
16. Malatino LS, Polizzi G, Garozzo M, Rapisarda F, Fatuzzo P, Bellanuova I, et al. Diagnosis of renovascular disease by extra- and intrarenal Doppler parameters. Angiology 1998; 49: 707-21. [CrossRef]
17. Yarlagadda P, Willoughby L, Maulik D. Effect of fetal heart rate on umbilical arterial Doppler indices. J Ultrasound Med 1989; 8: 215-8.
18. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D. Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. Radiology 1990; 175: 511-3.

19. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Proteinuria: An under-appreciated risk factor in cardiovascular disease. Hypertension 2002; 4: 458-62.
20. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 1994; 7: 23-9.
21. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: 1597-602. [CrossRef]
22. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Bandinelli S, Bertini A, Di Bello V, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosklerotic men. Hypertension 2000; 35: 48-54. [CrossRef]
23. Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. Hypertens Res 2001; 24: 13-7. [CrossRef]
24. Alterini B, Mori F, Terzani E, Raineri M, Zuppiroli A, De Saint Pierre G, et al. Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link [in Italian]. Ann Ital Med Int 1996; 11: 107-13.
25. Lin ZY, Wang LY, Yu ML, Dai CY, Chen SC, Chuang WL, et al. Influence of age on intrarenal resistive index measurement in normal subjects. Abdominal Imaging 2003; 28: 230-2. [CrossRef]
26. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. J Ultrasound Med 1991; 10: 189-94.
27. Laurent S, Boutouryie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness in an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patient. Hypertension 2001; 37: 1236-41. [CrossRef]
28. Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman R, et al. Association between arterial stiffness and atheroschlerosis. The Rotterdham study. Stroke 2001; 32: 454-60. [CrossRef]
29. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. Hypertens Res 2003; 26: 615-22. [CrossRef]
30. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. Hypertension 2004; 43: 163-8. [CrossRef]
31. Mitchell GF. Increased aortic stiffness: an unfavorable cardiorenal connection, Hypertension 2004; 43: 151-3. [CrossRef]
32. Joel F. Platt, James H. Ellis, Jonathan M. Rubin, Michael A. DiPietro, Ailen B. Sedman. Intrarenal arterial Doppler Sonography in patients with nonobstructive renal disease: Correlation of resistive index with biopsy findings. AJR Am J Roentgenol 1990; 154: 1223-7. [CrossRef]
33. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicolella C, Berruti V, et al. Increased renal resistive index inpatients with essential hypertension: a marker of target organ damage. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 360-5. [CrossRef]
34. Mastorakou I, Lindsell DR, Piepoli M, Adamopoulos S, Ledingham JG. Pulsatility and resistance indices in intrarenal arteries of normal adults. Abdom Imaging 1994; 19: 369-73. [CrossRef]
35. Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. Radiology 1996; 199: 165-9.