

Bölüm 1

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI'NIN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK METABOLİK SENDROM

Cansu KOŞAR ŞAHİN¹
Dilek BÜYÜKKAYA BESEN²

1. METABOLİK SENDROM VE GÖRÜLME SIKLIĞI

Metabolik Sendrom Derneği'nin tanımına göre Metabolik sendrom (MetS) "Ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, aterosklerotik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir tablodur." (Metabolik Sendrom Yıllığı, 2010). MetS'nin farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları mevcuttur. Bu tanımlamaların temel yapıtaşlarına bakıldığında ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi olduğunu görmekteyiz (TEMED, 2009; IDF, 2006; NCEP ATP III, 2001). Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, mikroalbuminüri gibi klasik bulguların yanı sıra CRP ve plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1) yüksekliği de metabolik sendromun laboratuvar bulguları arasında yer almaktadır (Grundey, 2008). Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması III'de (NHANES) Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak belirtilmiştir (Ford, Giles ve Dietz, 2002). Avrupa ülkelerine baktığımızda "European Group for the Study of Insulin Resistance" tarafından sekiz araştırmanın analizine dayanarak metabolik sendrom sıklığının Avrupa'da 40-55 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda %5 ile %22 arasında değiştiği bildirilmiştir (Balkau ve ark. 2002). Asya kıtasına bakıldığında; Hindistan'da metabolik sendrom prevalansı için; NCEP kriterlerine göre; %31,6 ve %41,1 gibi oranlar bildirilirken, Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) tanımına göre; %25,8, WHO tanımına göre; %23 olarak belirtilmiştir (Gupta ve ark. 2004; Ramachandran ve ark. 2003; Deepa ve ark. 2007). TEKHARF (Türk

¹ Araştırma Görevlisi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, cansukosar@hotmail.com

² Doktor Öğretim Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, buyukkayabesen@gmail.com

Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre, ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı %32,8 olarak saptanırken (Onat ve Sansoy, 2002) METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) NCEP kistaslarına göre 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %34 olarak ifade edilmiştir (İkinci ve Atak, 2010). Ülkemizdeki yüksek metabolik sendrom sıklığı, dünyadaki diğer örneklerine benzer şekilde, obezite epidemisiyle paralel seyretmektedir (Kozan ve ark. 2007).

Tablo 1. Farklı Otoritelere Göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

		WHO	IDF	NCEP-ATP III
Hiperglisemi		• İnsülin direnci • Bozulmuş glukoz toleransı • Açık diabetes mellitustan en az birine sahip olunması	Açlık kan glukozu $\geq$ 100 mg/dl veya Tip 2 DM olması	Açlık kan glukozunun $\geq$ 110 mg/dl olması
Kan Basıncı		$> 140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olması	Kan basıncı $\geq$ 130/85 mmHg olması	Kan basıncının $\geq$ 130/85 mmHg olması
Dislipidemi	TG	Trigliserid düzeyinin > 150 mg/dl veya	Trigliserid ≥ 150 mg/dL olması ve	Hipertrigliseridemi Trigliserid ≥ 150 mg/dl
	HDL	HDL düzeyinin: • erkekte < 35 mg/dl, • kadında < 39 mg/dl olması	HDL düzeyinin: • erkekte < 40 mg/dl, • kadında < 50 mg/dl olması	HDL düzeyinin: • erkekte • < 40 mg/dl, • kadında < 50 mg/dl olması
Abdominal obezite		BKİ > 30 kg/m ² veya bel/kalça oranının: • erkekte > 0.90 , • kadında > 0.85 olması	Bel çevresi: erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm olması	Bel çevresi: erkekte > 102 cm, kadında > 88 cm olması
Mikroalbuminüri		İdrar albumin atılımı > 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g olması	-	-

TEM, 2009; IDF, 2006; NCEP ATP III, 2001

2. METABOLİK SENDROM VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI İLİŞKİSİNİ ELE ALAN LİTERATÜRÜN İNCELENMESİ

Hem metabolik sendrom (MetS) hem de kronik böbrek hastalığı (KBH) başlıca küresel sağlık sorunlarıdır. KBH ile etiyolojik faktör olarak diyabet (DM) arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Ancak kanıtlar artan şekilde MetS'nin de KBH'nin bir nedeni olduğunu göstermektedir. Araştırmalar MetS'in her bir bileşenin hem KBH insidansı hem de progresyonu ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Büyük toplum tabanlı kesitsel çalışmalar (The National Health and Nutrition Evaluation Survey III) MetS varlığının KBH ile ($GFR \leq 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) ve proteinüri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. MetS ve KBH karmaşık, çift yönlü bir ilişkiyi paylaşmaktadır (Prasad, 2014; Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Sheen ve Sheu, 2013; Tesauro ve ark. 2011; Sowers, 2007).

Literatüre göz atacak olursak; Maleki ve arkadaşlarının İran'da (n=800) yürüttüğü çalışmada MetS'si olan %14,8 kişide ve MetS'si olmayan %8,3 kişide KBH geliştiğinin görüldüğü, MetS'si olan kişilerde, GFR 'nin $<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ 'nin altında olma risk oranının 1,91 olduğu, MetS bileşenlerinin sayısı arttıkça KBH için risk oranının da arttığı (OR= 2,19; 2,65; 2,86; 5,03) bildirilmiştir (Maleki ve ark. 2015). Tozawa ve arkadaşlarının KBH'si ve DM'si olmayan (n=6371) Japon bireylerde KBH oluşumu riskini incelediği çalışmada; beş yıllık izlemde 369 hastada (%5,7) KBH geliştiğini, MetS'li kişilerde KBH görülme oranının 1,86 olduğunu, MetS bileşenlerinin sayısı arttıkça KBH risk oranının da arttığını belirtmişlerdir (Tozawa ve ark. 2007). Chen ve arkadaşlarının, 2000-2001 yılları arasında (n=15160) Çinli bireylerde MetS ve KBH riskini araştırdığı çalışmada, MetS'si olan bireylerde olmayanlara göre KBH risk oranının 1.64 olduğu, MetS'si olmayan bireyler ile bir, iki, üç, dört veya beş MetS kriterini taşıyanların, KBH gelime riski açısından karşılaştırılmasında sırayla risk oranlarının; 1.51, 1.50, 2.13 ve 2.72 olduğunu ifade etmişlerdir (Chen ve ark. 2007). Jang ve arkadaşları Koreli (n=5136) bireyler ile yürüttüğü çalışmada KBH prevalansının MetS'li bireylerde %9 iken MetS'si olmayan bireylerde %5,6 olduğunu, MetS'li bireylerin, MetS'si olmayanlara göre 1.77 kez daha fazla KBH gelişme riskine sahip olduğunu ve risk oranının karşılanan MetS kriteri sayısı ile artış gösterdiğini belirtmişlerdir (Jang ve ark. 2010). Kang ve arkadaşları (n=10,253) Koreli katılımcılarda proteinürinin MetS'li bireylerde artmış olduğunu göstermişlerdir (OR: 1,884). MetS varlığının GFR 'nin $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ olması ile ilişkili olduğunu (OR: 1,364) ve MetS bileşenleri sayısının artmasının da artmış KBH riski ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (Kang ve ark. 2014). Sun, Tao ve Zhan, diyabeti olmayan, 20-74 yaş aralığında Çinli (n=118924) katılımcıyı ortalama 3,7 yıl izlemiş, KBH'nin MetS parametrelerinin görülmesindeki artış ile

birlikte artma eğiliminde olduğunu, ATP-III kriterlerine göre MetS'li bireylerde KBH görülme oranı 1,30 iken IDF kriterlerine göre oranın 1,37 olduğunu, DM ve HT ekarte edildikten sonra da korelasyonun devam ettiğini saptamışlardır (Sun, Tao ve Zhan, 2010). Chang ve arkadaşlarının, (n=60921) sağlıklı yetişkin Koreli bireylerle yürüttüğü çalışmada MetS'si olan bireylerin (%11) olmayanlara göre (%6.3) KBH gelişmesi açısından 1.68' lik bir risk oranına sahip olduğunu, MetS parametrelerinin sayısı arttıkça KBH prevalansının da arttığını ve eGFR'nin azaldığını, her bir MetS parametresinin eGFR ile negatif ilişkisinin olduğunu saptamışlardır (Chang ve ark. 2009). Li ve arkadaşlarının (n=1724) Çinli bireylerle gerçekleştirdiği çalışmada; MetS'nin KBH ile belirgin şekilde ilişkili olduğunu, MetS'si olan bireylerde KBH için risk oranının 3.53 olduğunu, DM ve HT ekarte edildiğinde bile MetS ve KBH arasındaki ilişkinin belirgin (OR=1.63) olarak devam ettiğini ifade etmişlerdir. Yüksek kan basıncı, yüksek serum trigliserid düzeyi, artmış açlık glukozu ve santral obezitenin, KBH ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. KBH için risk oranlarına bakıldığında; yüksek kan basıncı için 1.80, artmış serum trigliserid için 1.56, artmış açlık glukozu için 2.54 ve santral obezite için 1.50 olarak ortaya çıktığını belirtmişlerdir (Li ve ark, 2014). Lee ve arkadaşlarının DM ve HT'si olmayan bir popülasyonda CRP, MetS ve KBH prevalansı arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada; KBH'nin, MetS'si olmayan bireylerin %6.2'sinde görülürken, MetS'si olan bireylerin %13.1'inde görüldüğünü, yüksek kan basıncı (OR=1.55), yüksek açlık plazma glukozu (OR=1,47), abdominal obezite (OR=1,52) ve yüksek CRP düzeyinin (OR=1,53) bağımsız olarak KBH prevalansı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. (Lee ve ark. 2007). Kitiyakara ve arkadaşlarının Güneydoğu Asya kohortunda 12 yıllık sürede gerçekleştirdiği prospektif tipteki çalışmada, MetS'nin artmış KBH riski ile (OR=2.48) ve yeni KBH gelişme durumu ile (OR=1.62) ilişkili olduğunu ve KBH riskinin, karşılanan MetS parametresinin sayısı ile de önemli düzeyde ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir (Kitiyakara ve ark. 2007).

3. METABOLİK SENDROMDAN KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA GİDEN PATOFİZYOLOJİK SÜREÇ

KBH'nin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu ve düşük dereceli, uzun süreli kronik inflamatuvar stresin KBH'nin ilerlemesine katkıda bulunduğu araştırmalarla ortaya koyulmuştur (Ruan ve Guan, 2009). MetS'den renal hasara giden ve obezite, HT, hiperglisemi ve insülin direncine bağlı inflamatuvar faktörlerin aktivasyonu (IL-6, TNF-alfa), artmış adipokin salınımı, artmış oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunu içeren patofizyolojik süreçler yabancı literatürde bir çok çalışmada ortaya koyulmuştur (Prasad, 2014; Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari

2013; Sheen ve Sheu, 2013; Tesauro ve ark. 2011; Sowers, 2007). Meydana gelen bu metabolik değişimler glomerüler hiperfiltrasyona, renin anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonuna ve büyüme faktörlerinin anormal sekresyonuna neden olmaktadır. Böylelikle mikroalbüminüri, renal vasküler proliferasyon, mezanjiyal hücre proliferasyonunu ve mezanjiyal matrix genişlemesi tetiklenerek finalde KBH gelişmesi görülmektedir (Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013; Tesauro ve ark. 2011). Daha net ifade etmek gerekirse MetS'den KBH'ye giden süreçte altta yatan mekanizmalar; artmış glomerüler filtrasyon, renal endotel disfonksiyon, RAS'ın aktivasyonu, oksidatif stres ve büyüme faktörlerinin anormal sekresyonunu içerir. Sonuçlar mikroalbüminüri, renal vasküler proliferasyon, mezanjiyal hücre proliferasyonu ve hücre dışı matriks genişlemesidir (Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013).

3.1. Obezite

Yağ dokusu, adipokinler olarak bilinen hormonal olarak aktif bir madde grubunun kaynağıdır. Adipokinler direk proinflamatuvar bir mekanizma ile ya da insülin direnci ile doku hasarına ve böbrekte inflamatuvar değişikliklere sebep olabilirler (Sheen ve Sheu, 2013). Obez hastalarda morfolojik olarak en sık görülen renal lezyon tipleri, fokal ve segmental glomerüloskleroz ve glomerülomegalidir. DM yokluğunda sadece hafif metabolik anormalliklerin ve hafif hipertansiyonun varlığında meydana gelen erken değişiklikler arasında artmış glomerüler hücre proliferasyonu, artmış mezangiyal matriks, daha kalın bazal membran ve glomerüler transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ekspresyonunun artışı yer alır (Tesauro ve ark. 2011). Obezite; daha fazla sodyum reabsorpsiyonu, natriürezisin bozulması, ekstrasellüler volümün genişlemesi ve kan basıncı, glomerüler hiperfiltrasyon artışı, RAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ilişkili meydana gelen değişiklikleri destekleyen bir faktördür (Ruan ve Guan, 2009). Obezite - özellikle visseral tipte adipozite - işlevi bozulmuş adipoz doku ile karakterizedir. Obez kişilerde adipoz dokuda oluşan endoplazmik retikulum stres, inflamatuvar yolları aktive eder. Enflamatuvar yanıt ya adipositlerin kendilerinde ya da adiposit büyümesinden etkilenen komşu hücrelerde başlamaktadır (Ruan ve Guan, 2009). Kanıtlar, obezitenin serum ve adipoz dokuda artan C-reaktif protein, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ile karakterize edilen inflamasyon ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Ruan ve Guan, 2009; Sheen ve Sheu, 2013). Bu inflamasyon; insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlipideminin birincil nedenini oluşturmaktadır. Adipoz doku insülin direncinde rol oynayan, renin-anjiyotensin sistemi, TNF- α , interlökin-1 (IL-1), IL-6, C-reaktif protein, leptin, visfatin, resistin bileşenlerini içeren inflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin ana kaynağıdır (Sheen ve Sheu, 2013; Sowers, 2007).

Obezitede adipoz dokuda bulunan antienflamatuar bir protein olan adiponektinin de azalması inflammatuar süreci hızlandırır. Adiponektin eksikliği vasküler intima kalınlaşması ve düz kas hücresi proliferasyonu ile ilişkilidir (Tesauro ve ark. 2011; Prasad, 2014; Singh ve Kari 2013). Obezitede artan TNF- α seviyesi, aynı zamanda glomerüler hücrelerde ve proksimal tübüler hücrelerde renal hasara neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu da önemli ölçüde artırır. Obezite ve insülin direnci ayrıca endojen fibrinolitik sistemde bir dengesizliğe neden olur. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) düzeyi ve aktivitesinde artışa yol açarlar. PAI-1, endotel hücrelerinde ve karaciğerde üretilmesinin yanında adipoz dokuda da üretilmektedir. PAI-1 sentezini stimüle eden ajanlar arasında sitokinler, lipoprotein a ve okside olmuş düşük densiteli lipoproteinler de yer alır. Artmış PAI-1'in, bozulmuş glomerüler ekstrasellüler matriks degranülasyonu ile mezangiyal matriks genişlemesi ve fibrozise neden olduğu gösterilmiştir. Hem PAI-1'in, hem de diğer koagülasyon faktörlerinin yüksek plazma seviyeleri, artan idrar proteini atılımı ile ilişkilendirilmiştir (Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Sheen ve Sheu, 2013). Obezite glomerüler hacmin artmasına, podosit hipertrofisine ve mezangial matrix genişlemesine yol açarak KBH'den önceki süreci oluşturmaktadır. Bu nedenlerle obezite özellikle insülin direnci ile birlikte, renal hasar gelişimini teşvik etmektedir (Prasad, 2014; Ruan ve Guan, 2009; Sowers, 2007).

3.2. İnsülin Direnci

Hiperinsülinemiye bağlı insülin direncinin, böbrek hasarına yol açan diğer metabolik komplikasyonlar arasında en önemlisi olduğu düşünülmektedir. MetS ile ilişkili insülin direnci ve hiperinsülinemi, renal inflamasyon ve fibrozisin nedeni olarak kabul edilmiştir ve renal hasara bir çok farklı mekanizma ile yol açmaktadır. İnsülin aslında antienflamatuar bir hormondur. İnsülin direnci ise oksidatif stres ve böbrek yetersizliğine sebep olan inflamasyona neden olmaktadır (Prasad, 2014; Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Sheen ve Sheu, 2013; Tesauro ve ark. 2011).

1. Artmış insülin, mezangiyal ve proksimal tübül hücrelerini uyarak TGF- β üretimini ve vasküler düz kas hücrelerinden insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini stimüle eder. IGF-1'in büyük oranda aminoasit dizilimi insülin molekülü ile aynıdır. Bu nedenle insülin ile alakalı metabolik sapmalar IGF-1 sistemini de önemli düzeyde değiştirir (Ruan ve Guan, 2009). IGF-1, renal tübüler hücreler üzerinde profibrojenik etkilere sahip bir sitokin olan bağ dokusu büyüme faktörünün aktivitesini artırarak bağ dokusu oluşmasına neden olur. Ek olarak, IGF-1, hücre dışı matris yıkımından sorumlu bir enzim olan matriks metalloproteinaz-2'nin aktivitesini azaltır, böylelikle ekstrasellüler matris genişlemesi ve renal fibrozis geliştiği görülür (Singh ve Kari 2013).

2. İnsülin, reseptörü aracılığıyla glomerüler endotel hücreleri, mezangiyal hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinden endotelin-1'in (Damar endotel yumundan salgılanan vazokonstriktör ajan) peptid sekresyonunu uyarır. İnsülin direncine bağlı endotelin -1 üretimi ve eylemindeki değişiklikler; renal damarlarda ciddi vazokonstriksiyon gelişmesi, böylelikle GFR'nin azalması, mezangiyal hücre kontraksiyonu ve sodyum ve su retansiyonu ile ilişkilidir (Singh ve Kari 2013; Ruan ve Guan, 2009).
3. İnsülin; nitrik oksit (NO) salınımını sağlayarak endotel bağımlı vazodilatasyonu sağlar. İnsülin direnci oluşan durumlarda insülin aracılı endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur. Erken diyabetik nefropatide NO üretiminde artış olur ve hiperfiltrasyon görülür (Prasad, 2014; Ruan ve Guan, 2009).
4. Yüksek glukoz ve serbest yağ asitleri renal endotel hücrelerinde mitokondriyal ROS'u artırır. En önemli ROS kaynağı karaciğer ve pankreas beta hücrelerinden salınan enzimlerdir. Bu enzimlerin yüksek glukoz ve serbest yağ asitlerinin fazlalığına bağlı uygunsuz aktivasyonu karaciğer ve pankreas beta hücrelerine zarar verebilir. Bu şekilde beta hücre hasarının metabolik sendromdan tip 2 diyabete ilerlemeye yol açtığı düşünülmektedir (Ruan ve Guan, 2009).
5. ROS'un diğer bir hedefi lipidlerdir. Lipid peroksidasyonuna, ayrıca endotel hasara ve inflamatuvar yanıtı neden olur, vazodilatasyonu bozar ve makrofajları harekete geçirirler. Lipid peroksidasyonu da renal hasarı artıran daha fazla serbest radikaller ve ROS üretimine neden olur. Glomerüler hiperfiltrasyon gelişir (Singh ve Kari 2013; Ruan ve Guan, 2009). Oksidatif stresin baskınlığı, anjiyotensin II üretimini stimüle eder, bu da TGF- β ve PAI-1'i artırır böylelikle glomerüler fibrozis ilerler. MetS aracılı böbrek hasarının patogenezinde mitokondriyal ROS'un önemli yeri bulunmaktadır (Ruan ve Guan, 2009; Sowers, 2007).
6. İnsülin, hepatik hücrelerden anjiyotensinojen üretimi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir. İnsülin, anjiyotensin II'nin renal hücrelerdeki biyolojik etkisini arttırabilmekte ve anjiyotensin II'nin tetiklediği mezangiyal hücre kontraksiyonu üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Anjiyotensin II de tersiyer olarak insülinin stimüle ettiği glukoz alımını azaltıp insülin direncini arttırmaktadır. RAS aktivasyonu, kısmen reaktif oksijen türlerinin üretilmesi yoluyla erken glomerüler ve tubulointerstisyel hasara da katkıda bulunur. Whaley-Connell ve ark. (2006) Anjiyotensin II'nin ROS'u arttırarak podositlere zarar verip yok olmalarına ve diyafram bütünlüğünün bozulmasına neden olduğunu belirtmişlerdir. Anjiyotensin II ve aldosteron inflamatuvar sitokinler kadar renal fibrozis, glomerüler ve tübülointerstisyel hasar gelişmesine katkıda bulunur. Çalışmalar ACE -İ ve anjiyotensin II reseptör blokerleri ile yapılan tedavinin sadece kan basıncı düzeyini düşürmekle kalmayıp aynı zamanda insülin duyarlılığını arttırdığını belirtmektedir. Bu durum, anjiyotensin II'nin hem insülin direnci-

ne hem de KBH'nin prognozuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Ruan ve Guan, 2009; Sowers, 2007).

Hiperinsülineminin; hiperglisemi, dislipidemi ve oksidatif stresin indüklediği endotelial disfonksiyon aracılığıyla aterokleroza neden olduğu da çalışmalarla kanıtlanmıştır. Adipokinler ve proinflatuar sitokinler, endovasküler aterosklerozun üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Ruan ve Guan, 2009).

3.3. Hipertansiyon

HT kan basıncına bağlı ya da bağımsız mekanizmalar aracılığıyla nefroskleroza sebep olmaktadır. Ek olarak, adipokinler, obeziteye sekonder hipertansiyon ve sodyum retansiyonunda rol oynamaktadır. Çünkü böbreklerdeki sempatik aktivite de dahil olmak üzere sempatik sistemi güçlü bir şekilde harekete geçirmektedirler (Prasad, 2014). Özellikle glomerüler hipertansiyonu stimüle eden hiperfiltrasyonun ana etmenin adipoz doku olduğu düşünülmektedir (Sheen ve Sheu, 2013). Glomerüler hemodinamiklerle ve inflammatuar mekanizmalarla etkileşimi nedeniyle RAS, KBH gelişiminde öneme sahiptir ve anjiyotensin-II blokajı, sitokinleri ve oksidatif stresi önemli ölçüde azaltır. RAS'ın aktifleşmesi ile tübüler sodyum reabsorpsiyonu ve renal vazokonstriksiyon artar. Bu renal değişiklikler, vasküler inflamasyonu ve endotelial disfonksiyonu artırıp hipertansiyonu kötüleştirerek, kardiyovasküler-renal hasara neden olur (Sowers, 2007). Azalmış GFR'nin, proteinürinin yanı sıra prehipertansif hastalarda da görülmesi, hafif yükselmiş kan basıncının bile hastaları böbrek hasarı gelişme riski altına soktuğunu düşündürmektedir (Singh ve Kari 2013; Ruan ve Guan, 2009). Son kanıtlar da leptinin aşırı adipositeye ve sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncını arttırmak üzere hipotalamusa etki ettiğini göstermiştir (Ruan ve Guan, 2009).

3.4. Mikroalbuminüri

Mikroalbuminüri üriner albümin atılımının 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün olmasıdır. Mikroalbuminürinin MetS'in bileşenleri ile ilişkisi değişkenlik göstermektedir. Bu bileşenlerin her biri farklı gruplarda mikroalbuminüri gelişmesini tetikleyebilmektedir (Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013; Tesaro ve ark. 2011). Kesitsel, vaka-kontrol veya prospektif kohort yöntemle planlanmış çalışmaların çoğu, insülin direnci veya insülin seviyeleri ile mikroalbuminüri varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir (Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013; Tesaro ve ark. 2011). MetS'de mikroalbuminürinin patofizyolojisi belirsizdir, ancak hiperfiltrasyon, glomerüler bazal membran anormallikleri, artmış renal venöz basınç, glomerüler hipertrofi, hiperlipidemi ve anjiyotensin II, insülin, leptin ve TGF- β 1 dahil olmak üzere vazoaktif ve fibrojenik faktörlerin artmış sentezini

içerebilir (Ruan ve Guan, 2009). Kesitsel çalışmalar da mikroalbuminüri ile ilgili temel klinik faktörlerin kan basıncı değerleri ve insülin direncine bağlı hiperinsülinemi olduğunu göstermiştir (Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013; Tesauro ve ark. 2011).

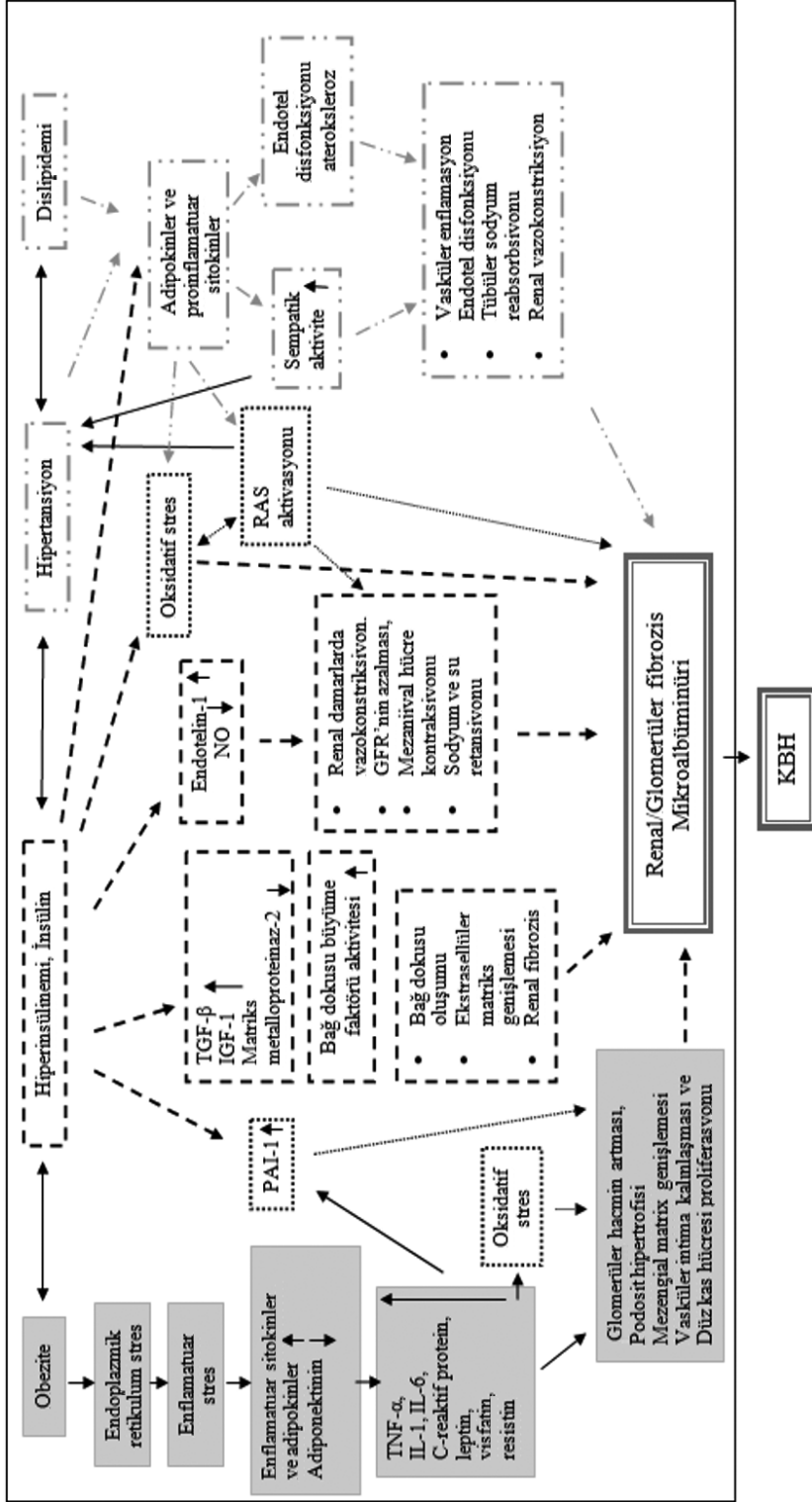
3.5. Dislipidemi

Dislipidemi; inflamasyon ve artmış oksidatif strese bağlı endotel hasarı ve ateroskleroza yol açarak KBH insidansı ve prognozunu etkiler. Bu mekanizma klinik kanıtlarla da uyumludur; Hipertrigliseridemi KBH için bağımsız bir risk faktörüdür ve düşük HDL kolesterol, KBH progresyonunu için bir belirleyicidir (Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013; Tesauro ve ark. 2011).

4. METABOLİK SENDROM KRİTERLERİNE YÖNELİK TEDAVİNİN KBH PROGRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ VE HEMŞİRELİK YÖNETİMİ

Çalışmalar MetS tedavisinin renal çıktıları iyileştirme üzerindeki etkisinin geniş çapta araştırılmadığını belirtmektedir; ancak mevcut kanıtlar MetS bileşenlerinin ayrı ayrı KBH riski ile ilişkili olduğunu gösterdiğinden KBH mortalite ve morbiditesini azaltmak için MetS, girişim uygulanabilecek en net ve basit hedef olarak görülmektedir. İlk yaklaşım; kilo azaltma, diyet değişikliği ve artmış fiziksel aktivitenin birlikte olduğu kombinasyonları içermektedir (Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013; Sowers, 2007).

1. Kilo kontrolü, diyet değişikliği, fizik aktivite: MetS’li, KBH’si olmayan randomize edilmiş bireylerden oluşan küçük bir klinik çalışmada, kilo azaltma, kilo azaltma artı egzersiz ve tedavi uygulanmayan gruplar incelenmiş ve kilo kaybı, albüminürinin azalması ve GFR’de iyileşmede, egzersiz ile artan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine KBH’si olmayan obez bireylerde yapılan randomize bir çalışmada bel çevresindeki ve üriner albümin atılımındaki azalma arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Chang ve ark. 2013). Egzersiz MetS’li bireylerde insülin direncini, TG ve HDL kolesterölü ve kan basıncını iyileştirir. Kanıtlar MetS’li hastalarda yoğun egzersiz sonrası mikroalbuminürinin iyileştiğini bildirmiştir (Fredrickson, Ferro ve Schutrumpf, 2004). Diyet değişikliklerine bakıldığında ise; düşük kalorili bir diyet KBH progresyonunu iyileştirebilirken, yüksek protein alımı proteinüriyi ve böbrek hasarını kötüleştirebilir (Meckling ve Sherfey, 2007). Düzenli fiziksel aktivite için bir egzersiz uzmanı ve malnutrisyondan kaçınarak kalori alımını azaltma yoluyla kilo verme hedefine ulaşmayı sağlayan bir diyetisyenin birlikte çalıştığı multidisipliner bir yaklaşım tercih edilendir. (Ricardo ve ark. 2013). MetS hasta-



Şekil 1. Metabolik Sendromdan Kronik Böbrek Hastalığına Giden Potansiyel Mekanizmalar
Prasad, 2014; Ruan ve Guan, 2009; Singh ve Kari 2013; Sheen ve Sheu, 2013; Tesaro ve ark. 2011; ; Sowers, 2007

larında kilo kaybı için cerrahi prosedürlere bakıldığında bariatrik cerrahinin morbid obezitesi olan hastalarda uzun süreli kilo kaybı sağlayabildiği, MetS parametrelerini iyileştirdiği ve ayrıca genel popülasyonda albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir (Batsis ve ark. 2008; Chagnac ve ark. 2003; Chagnac ve ark. 2003). Bu nedenle, hem cerrahi hem de cerrahi olmayan yaklaşımlar kan basıncını ve proteinüriyi azaltmada etkili gibi görünmektedir. On üç çalışmayı içeren bir meta-analizde, KBH hastalarında cerrahi müdahale olmadan uygulanan kilo kaybı girişimlerinin proteinüri ve kan basıncını azalttığı ve böbrek fonksiyonlarındaki daha fazla azalmayı önlediği; glomerüler hiperfiltrasyonu olan morbid obez hastalarda ise cerrahi girişimlerin GFR'yi normalleştirdiği, kan basıncı ve mikroalbuminüriyi azalttığı bildirilmiştir (Navaneethan ve ark. 2009).

2. Hiperglisemi: Hipergliseminin yoğun tedavisinin albuminüri başlangıcını önemli ölçüde geciktirebileceği ve diyabetik KBH riskini azaltabileceği yaygın olarak bilinmektedir (İsmail-Beigi ve ark. 2010; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Holman ve ark. 2008). Bazı kanıtlar insülin duyarlılaştırıcı ilaçların (örn., Thiazolidinedione ve Metformin), endotel fonksiyonu iyileştirerek, renal hasar için faydalı olabileceğini belirtmektedir (Sarafidis ve Bakris, 2006; Matsumoto ve ark. 2008). Renin-anjiyotensin sistemi antagonistlerinin isediabet gelişmesini önleyebildiği bilindiğinden henüz DM gelişmemiş MetS'li bireyler için kullanımı önerilmektedir (Segura ve Rulope, 2006).
3. Dislipidemi: Fibrat tedavisi TG'yi azaltabilir, HDL kolesterolü arttırabilir, İnsülin duyarlılığının iyileştirebilir ve mesangium kaynaklı glomerüler matriks birikimini azaltabilir (Ruan, Zheng ve Guan, 2008). Statin tedavisi LDL'yi, TG'yi ve inflamasyonu azaltıp endotelial fonksiyonu iyileştirebilir. Statinler, endotelial fonksiyonu iyileştirerek ya da sistemik enflamasyonu azaltarak proteinüriyi azaltabilirler (Scarpioni, Ricardi, Albertazzi ve Melfa, 2012).
4. Hipertansiyon: KB kontrolü, kardiyovasküler riski ve KBH progresyonunu azaltır (Appel ve ark. 2010; Wright ve ark. 2002). Bu nedenle KB hedefleri ve terapötik rejim için ilgili uluslararası kılavuzların takip edilmesi önerilmektedir. KBH progresyonunun araştırıldığı uzun soluklu (8.8 -12.2 yıl) bir çalışmada, yoğun KB kontrolünün KBH gelişiminde etkisinin olmadığı, ancak proteinürisi olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü ile etki elde edilebildiği bildirilmiştir (Appel ve ark. 2010). Farklı antihipertansif ilaçların KBH'den korumada farklı etkileri olabilmektedir (Wright ve ark. 2002). ACE inhibitörlerinin, beta blokerlere ya da kalsiyum kanal blokerlerine göre GFR'yi iyileştirmede daha etkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (Omae, Ogawa ve Nitta, 2010).
5. Kanıtlar ARB'lerin proteinüriyi azalttığını belirtmektedir. Bir çalışmada ARB'nin albümin ile tetiklenen proksimal tübüler hücre hasarını önlediği

gösterilmiştir (Matsui ve ark. 2010). 1990-2006 yılları arasında yapılan çalışmaları ele alan bir meta-analizde, ARB ve ACE-I' nin proteinüriyi azaltmadaki etkisinin benzer olduğu bildirilmiştir (Kunz, Friedrich, Wolbers ve Mann, 2008).

Tıbbi tedaviye bakıldığında; sitatinler, fibratlar ve RAS antagonistlerinin; DM, HT, hiperlipidemi ve mikroalbuminüriyi içeren MetS bileşenlerini, spesifik olarak hedeflediği görülmektedir (Prasad, 2014; Sheen ve Sheu, 2013). Yaşam şekli değişiklikleri ile birlikte uygulanmaları MetS'ye bağlı KBH prognozunu iyileştirmek için zaman sağlamaktadır. Yaşam şekli değişikliğinin sağlanabilmesi için sağlık profesyonelleri içinde hasta ile yakın temasta olan hemşirelere büyük pay düşmektedir. Özellikle birinci basamakta çalışan hemşirelerin, hastalarla grup eğitimleri planlamaları önem taşımaktadır (Brown ve ark. 2007; Brown ve Psarou, 2006; Sargent, Forrest ve Parker, 2012). Grup eğitimlerinin, ortak sorunların konuşulması, çözüm önerilerinin paylaşımı ile akran eğitimini sağlayacak şekilde olması gerekmektedir. Böyle bir grubun üyesi olduklarında kişilerin baş etme güçleri artabilir ve kendi öz bakımlarına daha çok katılabilirler. Sosyal desteğin sağlanması için grup dinamiklerine ve kişilerin isteklerine göre arkadaş ve ailelerin de eğitime dahil edilmesi, kişiyi ve grubu olumlu yönde etkileyebilir (Brown ve ark. 2007). Bireyler pozitif yönde motive edilmeli, eğitimlerde süreklilik sağlanmalıdır. Kişi ihtiyacı olduğu zamanda sağlık ekibinin ilgili üyesi tarafından danışmanlık hizmeti alabilmelidir (Hemşire, doktor, diyetisyen...). Hastalığın yönetim merkezinde hasta bulunmalıdır. Toplumu en iyi tanıyan meslek gruplarından biri olan hemşireler, toplumu sağlık konusunda bilinçlendirecek aktivite ve eğitimler planlamalı ve sonuçlarını takip etmelidir (Brown ve ark. 2007). Kişiler mevcut ortak kullanıma açık spor alanlarından yararlanmaları ve günlük fiziksel aktivite düzeylerini arttırmaları için desteklenmelidir. Okullarda, üniversitelerde mutlaka doğru beslenme ve egzersizin önemi anlatılmalı öğrencileri hareketli yaşama sevkeden ve sporu sevdiren fizik aktiviteler ve spor etkinlikleri planlanmalıdır. Okul kantinlerinde sağlıklı yiyecekler mevcut olmalıdır. MetS beraberinde başka bir çok hastalığı getirdiğinden multidisipliner bir yaklaşımla tedavi ve bakımın uygulanması önemlidir. Planlanan büyük projelerle yaşam şekli değişikliği ile kilo ve laboratuvar bulgularında sağlanan değişimler her fırsatta halka sunularak motivasyon artırılmalıdır. Belediyelerle işbirliği yapılarak toplumun tüm kesimlerine özgü girişimler geliştirilmelidir. Hemşireler, yaşam tarzı değişikliği konusunda, Türk toplumuna özgü farklı bakım uygulamaları ve modelleri geliştirebilmeli ve bakımın kalitesini arttırabilmelidir (Demirtaş ve Akbayrak, 2016).

KAYNAKLAR

- Oğuz A. Metabolik Sendrom Yıllığı. Metabolik Sendrom Derneği. İçinde: Oğuz A, Uzunlulu M. Metabolik Sendrom Tanımlaması. 2010: 1-6. Erişim tarihi: 12.11.2018. http://www.metsend.org/pdf/Metabolik_Sendrom.pdf
- The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006. Erişim tarihi: 12.11.2018. file:///C:/Users/CNS/Downloads/IDF_Meta_def_final.pdf
- 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;285:2486–2497.
- Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2008; 28: 629- 636.
- Oğuz A. Metabolik Sendrom Yıllığı, Metabolik Sendrom Derneği. İçinde: Temizhan A. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi. 2010; 1-6. Erişim tarihi: 12.11.2018.http://www.metsend.org/pdf/Metabolik_Sendrom.pdf.
- Arslan M ve ark. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009. Erişim tarihi: 12.11.2018.http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/metabolik_sendrom.pdf
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356–9.
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes and Metabolism. 2002; 28:364–76.
- Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. International Journal of Cardiology. 2004; 97: 257–261.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults—a population study using modified ATP III criteria. Diabetes Research and Clinicak Practice. 2003;60: 199–204.
- Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). Diabetes Metabolism Research and Reviews. 2007; 23: 127–134.
- Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2002; 30: 8–15.
- Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. European Journal of Clinical Nutrition 2007; 61: 548–553.
- Prasad GV. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. World Journal of Nephrology. 2014; 3(4): 210-219.
- Maleki A, Montazeri M, Rashidi N, Montazeri M, Yousefi-Abdolmaleki E. Metabolic syndrome and its components associated with chronic kidney disease. Journal of Research in Medical Sciences. 2015; 20:465-9.
- Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kentaro K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Metabolic Syndrome and Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Japanese

- Adults. *Hypertens Research*. 2007; 30(10): 938-942.
- Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P, Batuman V, Lee CH, Paul K. Whelton PK, He J. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007; 22: 1100–1106.
- Jang SY, Kim IH, Ju EY, Ahn SJ, Kim DK, Lee SW. Chronic kidney disease and metabolic syndrome in a general Korean population: the Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III) Study. *Journal of Public Health*. 2010; 32(4): 538–54.
- Kang YU, Kim HY, Choi JS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in an Adult Korean Population: Results from the Korean National Health Screening. *PLOS ONE*. 2014; 9(5): 1-6.
- Sun F, Tao Q, Zhan S. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118924 non-diabetic Taiwanese in a retrospective cohort. *Nephrology*. 2010;15: 84–92.
- Chang IH, Han JH, Myung SC, Won Kwak K, Myung SC, Won Kwak K, Tae-Hyoung KIM, Park SW, Choi NY, Chung WH, AHN SH. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in the Korean population. *Nephrology*. 2009; 14, 321–326.
- Li Y, Chen Y, Liu X, Liang Y, Shao X, Zhang Y, Wang H, Wang X, Li B, Deng K, Liu Q, Holthofer H, Liu H, Zou H. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southern Chinese population. *Nephrology*. 19; 2014: 325–331.
- Lee JE, Choi SY, Huh W, Kim YG, Kim DJ, and Oh HY Metabolic Syndrome, C-Reactive Protein, and Chronic Kidney Disease in Nondiabetic, Nonhypertensive Adults. *AJH*. 2007; 20(11): 1-5.
- Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiporn S, Unkurapinun N, Pakpeankitvatana V, Sritara P. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney International*. 2007; 71: 693–700.
- Ruan X, Guan Y. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Journal of Diabetes*. 2009. 1: 236–245.
- Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. 2013; 22(2): 199-202.
- Sheen YJ, Sheu WHH. Metabolic Syndrome and Renal Injury. *Cardiology Research and Practice*. 2013: 2-9.
- Tesauro M, Canale MP, Rodia G, Daniele ND, Lauro D, Scuteri A, Cardillo C. Metabolic Syndrome, Chronic Kidney, and Cardiovascular Diseases: Role of Adipokines. *Cardiology Research and Practice*. 2011: 2-6.
- Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney International*. 2007; 71; 719–720.
- Chang A, Batch BC, McGuire HL, Vollmer WM, Svetkey LP, Tyson CC, Sanguankee A, Anderson C, Houston J, Appel LJ. Association of a reduction in central obesity and phosphorus intake with changes in urinary albumin excretion: the PREMIER study. *American Journal of Kidney Disease*. 2013; 62: 900-907.
- Fredrickson SK, Ferro TJ, Schutrumpf AC. Disappearance of microalbuminuria in a patient with type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the setting of an intense exercise and dietary program with sustained weight reduction. *Diabetes Care*. 2004; 27(7): 1754–1755.
- Meckling KA, Sherfey R. A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndro-

- me in overweight and obese women. *Applied Physiology. Nutrition and Metabolism*. 2007;32(4): 743–752.
- Ricardo AC, Madero M, Yang W, Anderson C, Menezes M, Fischer MJ, Turyk M, Daviglus ML, Lash JP. Adherence to a healthy lifestyle and all-cause mortality in CKD. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2013; 8: 602-609.
- Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008; 83: 897-907.
- Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Journal of American Society Nephrology*. 2003; 14: 1480-1486.
- Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009; 4(10): 1565–1574.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet*. 2010; 376(9739): 419–430.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998; 352(9131): 837–853.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(15): 1577–1589.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney International*. 2006; 70(7): 1223–1233, 2006.
- Matsumoto T, Noguchi E, Ishida K, Kobayashi T, Yamada N, Kamata K. Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanoids in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of type 2 diabetes. *American Journal of Physiology*. 2008; 295(3): 1176, 2008.
- Segura J, Ruilope LM. Antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2006; 15: 493-497.
- Ruan X, Zheng F, Guan Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome. *American Journal of Physiology*. 2008; 294(5): 1032–1047.
- Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins. *World Journal of Nephrology*. 2012; 1: 184-194.
- Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BY, Bakris GL et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(10): 918–929.
- Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 288(19): 2421–2431.
- Omae K, Ogawa T, Nitta K. Therapeutic advantage of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with proteinuric chronic kidney disease. *Heart and Vessels*. 2010; 25(3): 203–208.
- Matsui T, Yamagishi SI, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Irbesartan inhibits albumin-elicited

- proximal tubular cell apoptosis and injury In vitro. *Protein and Peptide Letters*. 2010; 17(1): 74–77.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(1): 30–48, 2008.
- Demirtaş A, Akbayrak N. Metabolik Sendrom Yönetiminde Hemşirenin Sorumlulukları. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2016;13 (3): 196-20.
- Brown I, Stride C, Psarou A, Brewins L, Thompson J. Management of obesity in primary care: nurses' practices, beliefs and attitudes. *Journal of Advanced Nursing*. 2007; 59(4), 329–341.
- Brown I, Psarou A. Literature review of nursing practice in managing obesity in primary care: developments in the UK. *Journal of Clinical Nursing*. 17; 2006: 17–28.
- Sargent GM, Forrest LE, Parker RM. Nurse delivered lifestyle interventions in primary health care to treat chronic disease risk factors associated with obesity: a systematic review. *obesity reviews*. 2012; 13, 1148–1171.