

Υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσος*

Φ. Παπουλίδου¹

Μ. Ποικιλίδου²

Α. Λαζαρίδης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεγάλη συχνότητα ανεύρεσης χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) στο γενικό πληθυσμό, η ακόμη μεγαλύτερη συχνότητα ΧΝΝ στους ασθενείς με καρδιαγγειακή πάθηση, καθώς και η συσχέτιση της ΧΝΝ με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα πολλών μελετών, οδήγησε τις Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρείες Υπέρτασης και Καρδιολογίας στη δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ΧΝΝ. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνει με τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου οπότε είναι ιδιαίτερα σημαντική η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση που θα προφυλάξει τον ασθενή και όσον αφορά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά και από την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος. Η θέσπιση μιας κλίμακας νεφρικού κινδύνου με προγνωστικούς δείκτες-παράγοντες εμφάνισης και εξέλιξης νεφρικής νόσου στους υπερτασικούς ασθενείς, θα αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη συνολική αντιμετώπισή τους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ), σε όλα τα στάδιά της, αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Στις ΗΠΑ περίπου 20 εκατομμύρια άτομα έχουν ΧΝΝ, δηλαδή ποσοστό ~11% των ενηλίκων και η συχνότητα της ΧΝΝ είναι μεγαλύτερη στα άτομα μεγάλης ηλικίας, στους διαβητικούς και στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο.^{1,2} Αυξημένη κρεατινίνη ορού $\geq 1,6$ mg/dl στους άνδρες και $\geq 1,4$ mg/dl στις γυναίκες είχαν 9,1 % των υπερτασικών σε σχέση με 1,1% των ατόμων χωρίς υπέρταση. Η συχνότητα δε της αυξημένης κρεατινίνης ορού σχετίζεται με τη βαρύτητα της υπέρτασης.^{3,4} Ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) τελικού σταδίου υπολογίζεται σε 8%, 7,8%, 3% και 2,2% για τις γυναίκες μαύρης φυλής, τους άνδρες μαύρης φυλής, τους άνδρες καυκάσιας φυλής και τις γυναίκες καυκάσιας φυλής αντίστοιχα.⁵ Επίσης η συχνότητα και η επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου που αντιμετωπίζονται με θεραπεία αποκατάστασης της ΧΝΑ, παρουσιάζουν αυξανόμενο ρυθμό. Υπάρχουν 1,8 εκατομμύρια ασθενείς με τελικό στά-

¹ Τμήμα Τεχνητού Νεφρού, Νοσοκομείο Καβάλας

² Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

* Το σχετικό με την ανασκόπηση ερευνητικό πρωτόκολλο ενισχύεται οικονομικά από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία βάση απόφασης του Δ.Σ. στις 6-5-2008.

Πίνακας 1

Στάδιο	Ορισμός	GFR ml/min/1,73 m ²	Συχνότητα %
1	Νεφρική βλάβη με GFR κφ ή ↑	≥90	3,3
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60-89	3
3	Μετρίου βαθμού ↓ GFR	30-59	4,3
4	Σοβαρού βαθμού ↓ GFR	15-29	0,2
5	Νεφρική ανεπάρκεια ΤΣ	<15	0,1

GFR= Σπειραματική διήθηση

ΤΣ= Τελικού σταδίου

διο ΧΝΝ σ' όλο τον κόσμο που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Ο ετήσιος αριθμός των νεοεντασσομένων ασθενών σε προγράμματα αιμοκάθαρσης στις ΗΠΑ είναι 333 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού, δηλαδή τετραπλάσιος απ' ότι το 1980 και ο αριθμός αυτός προβλέπεται να συνεχίσει να αυξάνεται. Από τους 100.000 με ΧΝΑ τελικού σταδίου ετησίως, ποσοστό 42% είχε πρωτοπαθή αιτία τη διαβητική νεφροπάθεια και από τους διαβητικούς ασθενείς το 90% έπασχε από ΣΔ τύπου II. Η οικονομική επίπτωση της αύξησης των ασθενών σε θεραπείες υποκατάστασης ΧΝΑ είναι μεγάλη, καθώς όπως υπολογίζεται στις ΗΠΑ θα αυξηθεί η επιβάρυνση των ασφαλιστικών ταμείων από 17 δις δολάρια ετησίως το 1999, σε 28 δις δολάρια το 2010.⁶

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΣΤΑΔΙΑ ΧΝΝ

Το 2002 η National Kidney Foundation δημοσίευσε οδηγίες για τον ορισμό και τα στάδια της ΧΝΝ (Πίν. 1). Σύμφωνα με τις οδηγίες της NKF ως ΧΝΝ, ορίζεται όχι μόνο η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία αλλά και η ύπαρξη νεφρικής βλάβης από ευρήματα βιοψίας νεφρού ή παθολογικό ίζημα ούρων, λευκωματουρία ή παθολογικά ευρήματα σε απεικονιστικό έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος χωρίς ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η ύπαρξη λευκωματουρίας ή μικρολευκωματινουρίας όχι μόνο καθορίζει την ύπαρξη ΧΝΝ, αλλά έχει σημαντική επίπτωση στη διάγνωση του τύπου της νεφρικής νόσου και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου^{7,8} (Πίν. 2).

Ο υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης από την κρεατινίνη ορού μπορεί να γίνει με τις παρακάτω μαθηματικές εξισώσεις:

$$\text{MDRD1 GFRml/min/1.73 m}^2 = 170 \times (\text{Scr})^{-0.999} \times (\text{Age})^{-0.176} \times (0.762 \text{ ♀}) \times (1.18 \text{ αν μαύρος}) \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{-0.318}$$

$$\text{MDRD 2 GFRml/min/1.73 m}^2 = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ♀}) \times (1.210 \text{ αν μαύρος})$$

$$\text{Cockcroft-Cault Ccr (ml/min)} = \frac{(140-\text{Age}) \times \text{Weight} \times (0.855 \text{ ♀})}{72 \times \text{Scr}}$$

όπου MDRD=Modification of Diet in Renal Disease, Scr=κρεατινίνη ορού σε mg/dl, GFR= σπειραματική διήθηση, Age= ηλικία σε έτη, Weight= βάρος σε kg, Alb=αλβουμίνη ορού σε gr/dl, BUN=blood urea nitrogen, άζωτο ουρίας στο αίμα που είναι το μισό της ουρίας αίματος σε mg/dl. Οι εξισώσεις αυτές λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, το φύλο, τη φυλή του ασθενούς και το βάρος σώματος του ασθενούς⁹⁻¹¹. Πρόσφατες οδηγίες της American Heart Association και της National Kidney Foundation το 2006, συνιστούν έλεγχο όλων των ασθενών με καρδιαγγειακή πάθηση και όσων έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο, όπως υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, για ύπαρξη ΧΝΝ. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται με υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και με προσδιορισμό του ηλίθιου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων σε τυχαίο δείγμα ούρων. Αν από τον έλεγχο ενός υπερτασικού ασθενή προκύψει GFR <60 ml/min/1,73 m² ή / και ηλίθιο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων >30 mg/g, τότε ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ένα τρίμηνο και σε περίπτωση που παραμένουν τα ίδια ευρήματα, τότε ο ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από ΧΝΝ. Σε περίπτωση αρνητικών ευρημάτων επανέλεγχος συνιστάται μετά από ένα χρόνο. Αν ο ασθενής έχει GFR <30 ml/min/1,73 m², ή παρυσιάζει ταχεία επιδείνωση του GFR, ή αν έχει ηλίθιο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων >300 mg/g, τότε πρέπει να παραπέμπεται σε ειδικό νε-

Πίνακας 2

		Φυσιολογική τιμή	Μικρολευκωματουρία	Λευκωματουρία
Ολικά λευκώματα	24ωρη συλλογή	<300 mg/24ωρο		>300 mg/24ωρο
	Dipstick σε δείγμα ούρων	<30 mg/dl		>30 mg/dl
	Λεύκωμα/κρεατινίνη σε δείγμα ούρων	<200 mg/g		>200 mg/g
Λευκωματίνη	24ωρη συλλογή	<30 mg/24ωρο	30-300 mg/24ωρο	>300 mg/24ωρο
	Ειδικό dipstick σε δείγμα ούρων	<3 mg/dl	>3 mg/dl	
	Λευκωματίνη/κρεατινίνη σε δείγμα ούρων	<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
	Λευκωματίνη/κρεατινίνη σε δείγμα ούρων (άνδρες)	<17 mg/g	17-250 mg/g	>250 mg/g
	Λευκωματίνη/κρεατινίνη σε δείγμα ούρων (γυναίκες)	<25 mg/g	25-355mg/g	>355 mg/g

φρολόγο¹². Με τις κατευθύνσεις αυτές είναι σύμφωνες και οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) για αξιολόγηση της ήπιας αύξησης της κρεατινίνης (1,3-1,5 mg/dl στους άνδρες και 1,2-1,4 mg/dl στις γυναίκες) και της μικρολευκωματινουρίας, ως βλάβης οργάνου-στόχου της υπέρτασης, τις υψηλότερες δε τιμές κρεατινίνης και τη μακρολευκωματουρία, ως συνοδές επιβαρυντικές κλινικές καταστάσεις, στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει ο υπερτασικός ασθενής¹³.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος και XNN

Η σχέση της XNN με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι γνωστή από τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι οποίοι σε ηλικίες πάνω από 75 ετών, παρουσιάζουν 5πλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας στο γενικό πληθυσμό.¹⁴ Σε μικρότερης ηλικίας αιμοκαθαιρόμενους, μεταξύ 25 και 35 ετών, η αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι πολύ μεγαλύτερη μέχρι και 375 φορές.¹⁵ Από επανεκτίμηση των δεδομένων πολλών μελετών φαίνεται ότι ακόμη και ήπια νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου όσον αφορά τη καρδιαγγειακή έκβαση. Δευτερογενής εκτίμηση των δεδομένων τεσσάρων μελετών κοινότητας, της ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), της Cardiovascular Health Study, της Framingham Heart Study και της Framingham Offspring Study, σε συνολικό πληθυσμό 22.634 ατόμων από τους οποίους ποσοστό 18,4% ήταν μαύροι, έδειξε ότι 7,4% είχε XNN (GFR 15-60 ml/

min/1,73 m²). Στα άτομα αυτά η ύπαρξη XNN ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο έκβασης θανάτου ή/και καρδιαγγειακού συμβάματος (30,1 έναντι 13,2% των ατόμων χωρίς XNN).¹⁶ Για πρώτη φορά η μελέτη HDFP (Hypertension Detection and Follow up Program) και μετέπειτα οι μελέτες HOT (Hypertension Optimal Treatment), INSIGHT (International Nifedipine Gits Study. Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) και άλλες έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς που είχαν αυξημένη κρεατινίνη ορού και ελαττωμένη GFR <60 ml/min/1,73 m², κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση μ' αυτούς που είχαν καλύτερη νεφρική λειτουργία.¹⁷⁻¹⁹ Στους υπερτασικούς της μελέτης ALLHAT η κατηγοριοποίηση της νεφρικής λειτουργίας ανάλογα με το GFR, έδειξε ότι στους ασθενείς με μέτριο και σοβαρού βαθμού ελάττωση του GFR, η εξαετής συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν μεγαλύτερη από την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (15,4% έναντι 6% αντίστοιχα). Από τα αποτελέσματα της ίδιας μελέτης οι ασθενείς με GFR <60 ml/min/1,73 m² είχαν 38% μεγαλύτερο κίνδυνο για στεφανιαίο επεισόδιο και 35% μεγαλύτερο κίνδυνο για σύνθετο καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν GFR >90 ml/min/1,73 m². Η ήπια ελάττωση του GFR σε επίπεδα 60-89 ml/min/1,73 m² συνοδεύεται από τριπλάσιο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας

τελικού σταδίου ο οποίος γινόταν 20πλάσιος στην ομάδα των $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.²⁰ Οι Vanholder και συν σε μια αναδρομή της βιβλιογραφίας 85 δημοσιεύσεων σε 552,258 ασθενείς αξιολόγησαν με αντικειμενικά κριτήρια τη σχέση καρδιαγγειακού κινδύνου και νεφρικής δυσλειτουργίας σε πρώιμα στάδια. Τα συμπεράσματα τους ενισχύουν τη συσχέτιση της αυξημένης κρεατινίνης ορού ή του ελαττωμένου GFR και μάλιστα από το επίπεδο $GFR < 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα καθώς και επιτάχυνση της αγγειακής αποδόμησης.²¹ Επίσης φαίνεται ότι η διαδικασία της βλάβης του καρδιαγγειακού συστήματος ξεκινά πολύ νωρίτερα κατά τα αρχικά στάδια εξέλιξης της νεφρικής νόσου με συμμετοχή εκτός των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και μη παραδοσιακών, όπως η οξειδωτική διαδικασία, η ιντερλευκίνη-6, προπηκτικοί παράγοντες, η παραθορμόνη, το ισοζύγιο Ca-P, η ομοκυστεΐνη και άλλοι.^{22,23} Σε άλλη μετα-ανάλυση 39 μελετών από τους Tonelli και συν, στις οποίες συμμετείχαν 1.371.990 άτομα υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου υπερτασικοί και γενικός πληθυσμός), η ύπαρξη ΧΝΝ όπως αυτή καθορίζεται από $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ή από κρεατινίνη ορού $> 1,3 \text{ mg/dl}$, είχε σταθερή συσχέτιση με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Πολυπαραγοντική μετα-ανάλυση των ίδιων μελετών έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος θανάτου που σχετίζεται με την συνύπαρξη ΧΝΝ, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου, όπως δηλαδή τα μικρότερης ηλικίας άτομα και στα άτομα με λιγότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.²⁴ Η σημασία της ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας στα διαφορετικά στάδια της στη θνησιμότητα, φαίνεται από τα δεδομένα μελέτης 1.120.295 ενηλίκων, ασφαλισμένων σε ασφαλιστικό φορέα υγείας στη Βόρεια Καλιφόρνια, μέσης ηλικίας 52 ετών και διάρκειας παρακολούθησης 2,8 έτη, από την οποία φάνηκε ότι, μετά από προσαρμογή για την παρουσία προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου Σ/Δ, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, πνευμονικής ή ηπατικής νόσου, άνοιας και καρκίνου, ο κίνδυνος θανάτου αυξανόταν καθώς ο GFR ελαττωνόταν. Για $GFR 45-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν 1,2, για $GFR 30-44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ήταν 1,8, για $GFR 15-29 \text{ ml/}$

$\text{min} 1,73 \text{ m}^2$ 3,2 και για $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ήταν 5,9 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα άτομα που είχαν $GFR 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Αντίστοιχα ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα, αυξανόταν για τα αντίστοιχα προαναφερθέντα επίπεδα του GFR από 1,4 σε $GFR 45-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ σε 2, 2,8 και 3,4. Παρόμοια μεταβολή παρουσίαζε και ο κίνδυνος νοσηλείας (1,1, 1,5, 2,1, 3,1 για τα ίδια επίπεδα του GFR). Από την ίδια μελέτη φάνηκε ότι η λευκοματουρία $\geq 30 \text{ mg/dl}$ σε απλή εξέταση ούρων αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο και νοσηλεία. Επίσης στους ασθενείς που είχαν διατήρηση του GFR σε σταθερό επίπεδο 45-59 ml/min/1,73 m^2 στο διάστημα της μελέτης, φάνηκε ότι η έλλειψη επιδείνωσης αυτής της ήπια ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας, αποτελούσε ευνοϊκό παράγοντα όσον αφορά τον κίνδυνο θνητότητας και νοσηλείας (σχετικός κίνδυνος θνητότητας και νοσηλείας 1 σε σχέση με τους ασθενείς με $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).²⁵ Φαίνεται επομένως ότι όχι μόνο η ύπαρξη ΧΝΝ αλλά και τα στάδια της, έχουν διαφορετική επίπτωση όσον αφορά τον ολικό και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο θνησιμότητας.

Αυτό που δεν είναι αποσαφηνισμένο είναι εάν τα διαφορετικά επίπεδα της ΧΝΝ έχουν την ίδια προγνωστική σημασία σ' όλες τις ηλικίες. Οι παρούσες οδηγίες συνιστούν ότι τα ίδια κριτήρια για τον καθορισμό της ΧΝΝ πρέπει να χρησιμοποιούνται στις μεγάλες ηλικίες και στους νεότερους ασθενείς. Υπάρχουν όμως δεδομένα για ελάττωση του GFR με τη φυσιολογική γήρανση καθώς και για ανεπάρκεια των εξισώσεων MDRD και Cockcroft - Gault για ασφαλή προσδιορισμό του GFR σε ηλικιωμένους, στους οποίους επίσης και η κρεατινίνη ορού θεωρείται φτωχός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας.²⁶ Η συχνότητα εμφάνισης ελαττωμένου $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ παρουσιάζει διακυμάνσεις από 3% σε άτομα ηλικίας 18-44 ετών μέχρι και 49% σε άτομα ηλικίας πάνω από 85 ετών.²⁷ Από τη μελέτη των O'Hare και συν σε 2.583.911 άτομα ηλικίας 18-100 ετών σε 128 ιατρικά κέντρα των Βετεράνων στις ΗΠΑ, φάνηκε ότι η συχνότητα θανάτων αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας και την ελάττωση του GFR. Εν τούτοις η συσχέτιση του GFR με τη θνησιμότητα ήταν ασθενέστερη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Για παράδειγμα επίπεδα $GFR 50-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ στα νεότερα άτομα (18-44 ετών), είχαν αποτέλεσμα κατά 80% μεγαλύτερη ετήσια θνησιμότητα σε σχέση με τα αντίστοιχη

ηλικίας άτομα με $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ενώ για τα άτομα ηλικίας >85 ετών η ίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είχε σαν επίπτωση, αύξηση της ετήσιας θνησιμότητας κατά 6% σε σχέση με τους ασθενείς με $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Στους ασθενείς >65 ετών ήπια ελάττωση του GFR ($50-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) σε επανειλημμένες μετρήσεις δεν συνοδεύονταν από αυξημένο σχετικό και απόλυτο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ίδιες ηλικίας ασθενείς με $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.^{28,29}

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν την αναγκαιότητα στην κλινική πράξη, να κατηγοριοποιηθούν όσον αφορά τον κίνδυνο που παρουσιάζουν τα άτομα με ΧΝΝ, στα διαφορετικά στάδια της νόσου ανάλογα με την ηλικία τους.

Η συσχέτιση της ΧΝΝ με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας. Είναι πιθανόν ότι στα άτομα με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία η συχνότητα κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο ΣΔ, η υπέρταση, να είναι αυξημένη και παράλληλα η διαταραχή της ομοιοστασίας του ασθενούς με ΧΝΝ να ευνοεί τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Έχει βρεθεί συσχέτιση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας με αύξηση παραγόντων φλεγμονής, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, διαταραχές πήκτικότητας, αναιμία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, επασβέσωση αρτηριών καθώς και με ινσουλινοαντοχή.⁸ Δεν είναι γνωστός ο τρόπος και ο χρόνος, στον οποίο όλοι αυτοί οι παράγοντες συνεργούν, έτσι ώστε η ΧΝΝ να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Στη μελέτη ALLHAT, στην οποία δεν συμμετείχαν ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού $>2 \text{ mg/dl}$, όταν οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία μικρό ποσοστό μόνο (0,6%) είχαν ΧΝΝ σταδίου IV. Οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III και IV είχαν συχνότερα επιβαρημένο ιστορικό αθηρωματικής νόσου, πιο αναλυτικά συχνότερο ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκρινόμενο με τους ασθενείς με $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και με $GFR 60-89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (28,7% και 26,9% έναντι 23,4% και 19,2% αντίστοιχα) καθώς και συχνότερη υπερχοληστερόλη αριστεράς κοιλίας σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο (6% και 11,2% έναντι 3,9% και 4,2%). Επίσης οι ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας είχαν χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης.^{30,31}

Εμφάνιση – Εξέλιξη ΧΝΝ

Εκτός από τα καρδιαγγειακά συμβάματα τα οποία όπως προαναφέρθηκε είναι σαφώς συχνότερα στους υπερτασικούς με ΧΝΝ, σοβαρό πρόβλημα αποτελεί η συνεχής αύξηση του αριθμού των ασθενών που καταλήγουν σε προγράμματα θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Μετά το σακχαρώδη διαβήτη που αποτελεί την αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας στο 50% των νεοεντασσομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ, η υπέρταση είναι αίτιο τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας σε ποσοστό 27% των νεοεντασσομένων ασθενών.³² Στην Ευρώπη από υπερτασική νεφροπάθεια πάσχουν 12-16% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Το φαινόμενο της αύξησης των ασθενών με υπερτασική νεφροπάθεια εμφανίζεται παρά τον καλύτερο έλεγχο της υπέρτασης σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία και παρά τη συχνότερη χρήση νεότερων φαρμακευτικών αντιυπερτασικών σκευασμάτων με ιδιότητες νεφροπροστασίας. Ένας παράγοντας ερμηνεύει αυτού του φαινομένου είναι η ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και κατά συνέπεια η μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών που επιτρέπει την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Σύμφωνα με στατιστικούς, ποσοστό περίπου 5% της αύξησης του αριθμού των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών αποδίδεται στην ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση των ασθενών με υπερτασική νεφροπάθεια τελικού σταδίου, θα ήταν η αύξηση του αριθμού των υπερτασικών με ΧΝΝ, καθώς και η ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.^{33,34} Μεγαλύτερη επιδείνωση της ΧΝΝ εμφανίζεται στα άτομα της μαύρης φυλής ηλικίας 40-60 ετών, στα οποία η εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου είναι τρεις φορές μεγαλύτερη, σε σχέση με τα άτομα της λευκής φυλής με ίδιο στάδιο ΧΝΝ. Για την ταχύτερη αυτή εξέλιξη είναι πιθανό να ευθύνονται και τροποποιήσιμοι παράγοντες, όπως η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η χειρότερη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη και της υπέρτασης.³⁵ Όσον αφορά τον έλεγχο της υπέρτασης έχει φανεί ότι η διαφορά μεταξύ μαύρων και λευκών υπερτασικών ελαχιστοποιείται όταν υπάρχει εξίσου εντατικοποιημένη φροντίδα.³⁶ Σύμφωνα με συγκριτικά ευρήματα της μελέτης NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) στο διάστημα 1988-1994 και

στο διάστημα 1999-2000, όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών με ελαττωμένο GFR <60 ml/min/1,73 m² και μικρολευκωματουρία στο σύνολο του πληθυσμού και στον υπερτασικό πληθυσμό, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στα δύο διαστήματα (8,8±0,4 % στο διάστημα 1988-1994 και 9,4±0,7 %, -στο διάστημα 1999-2000). Παρά την έλλειψη μεταβολής του αριθμού των ατόμων με ΧΝΝ, παρατηρήθηκε αύξηση των ατόμων που κατέληξαν σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας κατά 50%. Από τη μελέτη αυτή φάνηκε όμως ότι πολύ χαμηλό ποσοστό των ασθενών που έχουν ΧΝΝ, έχει ενημέρωση για το πρόβλημα της ΧΝΝ. Λιγότεροι από ένας στους πέντε (18,6±6,3%) ενήλικες με GFR 30-59 ml/min/1,73 m² και λευκωματουρία >30 mg/g, ανέφεραν ότι ήταν ενημερωμένοι και μάλιστα οι γυναίκες είχαν ακόμη χειρότερο ποσοστό ενημέρωσης σε σχέση με τους άντρες (2,9±1,6% έναντι 17,9±5,9%).³⁷ Η έλλειψη επαρκούς ενημέρωσης και κατά συνέπεια αναποτελεσματικής αντιμετώπισης και θεραπείας των ατόμων με ΧΝΝ θα μπορούσε να οδηγήσει σε ταχύτερους ρυθμούς επιδείνωσης της ΧΝΝ. Ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε διάρκεια μιας δεκαετίας, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙΙΙ, όπως έδειξε η μελέτη των Erisken και συν, ήταν μεγαλύτερος στα άτομα ηλικίας >69 ετών, όμως η συχνότητα εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν μικρότερη σε σχέση με τα νεότερα άτομα, καθότι ήταν μεγαλύτερη η θνησιμότητα που παρουσίαζαν οι μεγάλης ηλικίας ασθενείς. Επίσης οι άντρες, είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τις γυναίκες και όσον αφορά το ρυθμό επιδείνωσης της ΧΝΝ και την κατάληξη σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.³⁸ Φαίνεται ότι η διαφορετική πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΝ, χρειάζεται διαφορετικά μέτρα αντιμετώπισης και καθορισμό των συνοδών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι θα προσδιορίζουν ποιοι ασθενείς κινδυνεύουν να επιδεινώσουν τη νεφρική νόσο και ποιοι θα παραμείνουν στο ίδιο στάδιο ΧΝΝ.³⁹ Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΝΝ και οι επικρατούσες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Από πρόσφατη συγκριτική μελέτη των Hallan και συν, των πληθυσμών της μελέτης HUNT II (Health Survey of Nord-Trondelag County) σε Νορβηγούς και της NHANES III σε Αμερικάνους, προέκυψε ότι παρότι η επίπτωση της ΧΝΝ δεν διέφερε στις δύο μελέτες, ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, σε ασθενείς με ΧΝΝ

σταδίου ΙΙΙ και ΙV είναι 2,5 φορές μεγαλύτερος στις ΗΠΑ σε σχέση με την Νορβηγία. Η διαφορά αυτή αφορούσε και τους μη διαβητικούς ασθενείς (2 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος στις ΗΠΑ) και τα άτομα ηλικίας <60 ετών (1,7 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος στις ΗΠΑ) και τα άτομα ≥60 ετών (3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος στις ΗΠΑ). Σύμφωνα με τους συγγραφείς οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδοθούν στη συχνότερη ύπαρξη φτώχειας και έλλειψη ασφαλιστικού φορέα, καθώς και στο μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκίας και την καθυστερημένη παραπομπή σε ειδικό νεφρολόγο των λευκών και των Αφροαμερικανών ασθενών με ΧΝΝ σταδίου ΙΙΙ στις ΗΠΑ σε σχέση με τη Νορβηγία.⁴⁰⁻⁴²

Είναι προφανές ότι οι οδηγίες για έλεγχο των υπερτασικών ασθενών όσον αφορά την ύπαρξη ΧΝΝ καθώς και τη σταδιοποίηση της, δεν δίνουν πληροφορίες για το μελλοντικό κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και επιπλέον δεν προσδιορίζουν ποιοι από τους υπερτασικούς ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ. Η θέσπιση μιας κλίμακας νεφρικού κινδύνου θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση του υπερτασικού ασθενούς.^{43,44} Προς το παρόν οι πληροφορίες για προγνωστικούς δείκτες επιδείνωσης της υπερτασικής νεφρικής νόσου, είναι περιορισμένες. Από τη μελέτη AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), η οποία αφορούσε υπερτασικούς Αφροαμερικανούς, δείκτες χειρότερης νεφρικής πρόγνωσης μεταξύ 38 παραμέτρων που ερευνήθηκαν, ήταν τα επίπεδα της αρχικής λευκωματουρίας ακόμη και σε επίπεδα λευκωματουρίας <300 mg/24ωρο (HR 1,59 για διπλάσια αρχική τιμή λευκωματουρίας) τα αρχικά επίπεδα του GFR (HR 1,71 για κάθε ελάττωση της GFR κατά 5 ml/min/1,73 m² για επίπεδα GFR <40 ml/min/1,73 m²), η ηλικία (HR 0,74 για 10 χρόνια μεγαλύτερη ηλικία), η κρεατινίνη ορού (HR 1,54 για αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0,5 mg/dl), το άζωτο ουρίας ορού (HR 1,15 για αύξηση κατά 5 mg/dl), ο φώσφορος ορού (HR 1,09 για αύξηση του φωσφόρου κατά 0,3 mg/dl) και υπήρχε και τάση για σημαντική επίδραση της καπνιστικής συνήθειας στην εμφάνιση νεφρικού συμβάματος ή θανάτου.⁴⁵ Από την ίδια μελέτη φάνηκε επίσης ότι σε κάθε επίπεδο νεφρικής λειτουργίας τα επίπεδα της αρχικής λευκωματουρίας, ήταν αυτά που προσδιόριζαν τη μεταβολή του GFR, όσο δηλαδή αυξανόταν η λευκωματουρία σε κάθε επίπεδο GFR, τόσο μεγαλύτερη ήταν η ελάττωση του GFR στη διάρκεια παρακολούθησης και αυτό ίσχυε και σε επίπεδα μι-

κρολευκωματουρίας. Επίσης η μεταβολή των επιπέδων της αρχικής λευκωματουρίας το πρώτο εξάμηνο θεραπείας των ασθενών της μελέτης AASK ήταν καθοριστική στον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, δηλαδή ελάττωση της αρχικής λευκωματουρίας μετά τη θεραπευτική αγωγή κατά 50%, συνοδευόταν και κατά 50% μικρότερο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της αρχικής λευκωματουρίας.⁴⁶ Παρόμοια ευρήματα όσον αφορά τη σημασία της λευκωματουρίας ως προγνωστικού δείκτη εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας, είχε και η μετανάλυση του Jafar και συν σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφροπάθεια για επίπεδα λευκωματουρίας >1gr/24ωρο.⁴⁷

Μια απλή εξέταση ούρων με dipstick για έλεγχο λευκωματουρίας ήταν σημαντική στη μελλοντική, μετά από 20 χρόνια, εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στη μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial).⁴⁸ Πιο πρώιμος δείκτης πρωτοεμφάνισης ΧΝΝ, όπως φάνηκε από τη μελέτη PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), ήταν η ποσοτική απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου, που όσο μεγαλύτερη ήταν συνοδευόταν από συχνότερη πρωτοεμφάνιση ελάττωσης του GFR <60 ml/min/1,73 m². Τα ευρήματα της μελέτης PRENEND ενισχύουν την προγνωστική σημασία του ρυθμού απέκκρισης αλβουμίνης και ως δείκτη νεφρικής πρόγνωσης, πέρα από το ρόλο της ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου.⁴⁹ Μια ενδιαφέρουσα πρόσφατη μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς με στάδιο I υπέρτασης, χωρίς μικρολευκωματουρία, έδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης >150 ml/min/1,73 m², είχαν μετά από 7,8 χρόνια συχνότερη εμφάνιση εμμένουσας μικρολευκωματουρίας.⁵⁰ Συνήθως τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν αυξημένο ρυθμό νεφρικής αιμάτωσης και σπειραματικής διήθησης σε σχέση με τα ίδιας ηλικίας νορμόβαρα άτομα χωρίς να είναι επακριβώς γνωστές οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις τους σε κλινικό επίπεδο. Στη μελέτη FATH *Factores Adicionales que dificulTan el control en Hipertensos obesos* τα υπερτασικά άτομα με παχυσαρκία κοιλιακού τύπου (περίμετρος μέσης ≥88 cm και ≥102 cm σε γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα), είχαν μεγαλύτερη συχνότητα ελαττωμένου GFR <60 ml/min/1,73 m² σε σχέση με τα άτομα χωρίς κοιλιακού τύπου παχυσαρκία (27% έναντι 17% αντίστοιχα p<0,001). Ο κίνδυνος για GFR <60 ml/

min/1,73 m² λαμβάνοντας υπόψη στη στατιστική ανάλυση όλους τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, ήταν 51% μεγαλύτερος στα άτομα με κοιλιακού τύπου παχυσαρκία.⁵¹ Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται, σύμφωνα με τα στοιχεία της NHANES III σε περισσότερους από 6000 ενήλικες, με μεγαλύτερο κίνδυνο μικρολευκωματουρίας και ελαττωμένου GFR <60ml/min/1,73m² και μάλιστα η αύξηση του κινδύνου ήταν ανάλογη με τον αριθμό των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου που είχαν τα άτομα της μελέτης. Από την ίδια μελέτη φάνηκε ότι η ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων είχαν ανεξάρτητη συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ.⁵² Τα ευρήματα αυτής της μελέτης ενισχύουν και τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης των Muntner και συν, που βρήκαν ότι οι ίδιες διαταραχές των λιπιδίων ήταν προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης.⁵³ Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), αποτελεί μακροπρόθεσμα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, όπως έδειξε η μελέτη των Hsu και συν σε 320.252 άτομα από την Β. Καλιφόρνια, μετά από 35 χρόνια παρακολούθησης καθώς και η μελέτη των Kunitoshi και συν, σε Ασιατικό πληθυσμό (η συσχέτιση αφορούσε τον αντρικό πληθυσμό) μετά από 17 χρόνια παρακολούθησης.^{54,55} Παράγοντες που σχετίζονται με την πρωτοεμφάνιση ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας αναζήτησε και η μελέτη Framingham Offspring, της οποίας η ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε ως εναρκτήριους παράγοντες νεφρικής δυσλειτουργίας, την ηλικία, την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης, τον ΔΜΣ, το κάπνισμα, τα αρχικά επίπεδα GFR<90 ml/min/1,73 m² και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι αφενός τα άτομα με GFR <90 ml/min/1,73 m² διατρέχουν 3πλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν νεφρική δυσλειτουργία και αφ' ετέρου ότι οι γνωστοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελούν και παράγοντες νεφρικού κινδύνου.⁵⁶ Αυτό που χρειάζεται διερεύνηση είναι αν η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας. Άλλον ένα παράγοντα που θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του ο κλινικός γιατρός είναι η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού υπερτασικής νεφροπάθειας. Έχει βρεθεί ότι συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού αιμοκαθαρόμενων ασθενών, σε μεγάλο ποσοστό, που φθάνει το

65% στους Αφροαμερικανούς, έχουν ΧΝΝ. Οι ασθενείς σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας λόγω υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης, έχουν 32% μεγαλύτερη συχνότητα οικογενειακού ιστορικού της ίδιας πάθησης. Από τον έλεγχο 221 συγγενών πρώτου βαθμού αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, από 10 κέντρα αιμοδιάλυσης στη Georgia των ΗΠΑ, 13,9% είχαν κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min/1,73 m² και 9,9% είχε λευκωματουρία >1+ στην ανάλυση ούρων. Μόνο ποσοστό 13% των ατόμων αυτών ήταν ενήμερα για την πάθηση της ΧΝΝ, παρότι το 82,6% είχε εξέταση από παθολόγο το τελευταίο εξάμηνο.⁵⁷

Συμπερασματικά η συνύπαρξη ΧΝΝ στα άτομα με καρδιαγγειακή πάθηση ή Σ/Δ και υπέρταση, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν. Για το λόγο αυτό συνιστάται ο ετήσιος έλεγχος των ατόμων αυτών για ύπαρξη ΧΝΝ. Έχει μεγάλη σημασία να καθορισθούν προγνωστικοί δείκτες οι οποίοι θα μπορούν να προσδιορίσουν ποια άτομα κινδυνεύουν να εμφανίσουν ΧΝΝ έτσι ώστε να γίνονται παρεμβάσεις κατά τα αρχικά στάδια εξέλιξης της νόσου. Στους ασθενείς που έχουν ΧΝΝ έχει σημασία να προσδιορισθούν, οι πέραν των γνωστών, τροποποιησιμοι παράγοντες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας αλλά και την επιδείνωση της ΧΝΝ προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η ενημέρωση των γιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι πρωτίστης σημασίας και για τον εντοπισμό των ασθενών με πρώιμα στάδια ΧΝΝ, ώστε να εφαρμοσθούν οι κλινικές οδηγίες για στόχο ΑΠ 130/80 mmHg, ελάττωση της λευκωματουρίας, παρέμβαση στους συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, χορήγηση φαρμάκων που καταστέλλουν τον άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης αλλά και για έγκαιρη παραπομπή των ασθενών με GFR <30 ml/min/1,73 m² ή/και μακρολευκωματουρία σε ειδικό νεφρολόγο, για περαιτέρω ειδική αντιμετώπιση με σωστή ρύθμιση του ισοζυγίου φωσφόρου, της αναμίας και της θρέψης.

SUMMARY

Papoulidou F, Pikilidou M, Lasaridis A.N. Hypertension and chronic renal disease. *Arterial Hypertension* 2008; 17: 99-108.

The high prevalence of chronic renal disease (CRD) in general population and the even highest in cardiovascular patients, the correlation of CRD with

increased cardiovascular risk, as a major finding of many clinical studies, had as a consequence the publication of guidelines for diagnosis and treatment of CRD, by the international scientific Hypertension and Cardiology societies. Cardiovascular risk increases in parallel with severity of kidney disease, and it is of great importance the early treatment intervention and patient protection, from cardiovascular events and renal deterioration. A renal risk score including prognostic index-factors for kidney disease development and progress in hypertensive patients will be a very useful tool for their management.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Schoolwerth AC, Engelgan MM, Hostetter TH.* Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006; 3: A57.
2. *Thomas D, Dubose Jr.* Chronic kidney as a public health threat-new strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol* 2005; 18: 1038-1045.
3. *Coresh J, Astor BC, Greene T.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney foundation in the adult US population NHANES III. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 1-12.
4. *Coresh J, McQuillan G, Brancati FL.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Findings from the NHANES III (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-1216.
5. *Kiberd BA, Clase CM.* Cumulative risk for developing end stage renal disease in the US population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1635-1644.
6. *US Renal Data System. USRDS 2003 Annual Data Report.* Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2003.
7. *Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
8. *Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC.* American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
9. *Cockcroft DW, Gault MH.* Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-1641.
10. *Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation .MDRD Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
11. *Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, MDRD Study Group.* A simplified equation to predict glomerular

- filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 115A.
12. Frank C, Brosius, II, Thomas H. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: A science advisory from the American Heart Association kidney and cardiovascular disease council; the councils on high blood pressure research, cardiovascular disease in the young, and epidemiology and prevention; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: Developed in collaboration with the national kidney foundation. *Circulation* 2006; 114: 1083-1087.
 13. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J of Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
 14. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23.
 15. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
 16. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, 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.
 17. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13(Suppl 1): 80-93.
 18. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Ann Intern Med* 2004; 141(22): 2459-64.
 19. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225.
 20. Rahman M, Pressel S, Davis BR. Cardiovascular outcomes in high risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172-180.
 21. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. European uremic toxin Work group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6): 1048-56.
 22. Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2964-2966.
 23. Sarnak MG, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4suppl 1): S117-31.
 24. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Andrew A. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-2047.
 25. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1344-1346.
 26. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-275.
 27. Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 71-75.
 28. O'Hare AM, Bertenthal D, Kenneth E. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853.
 29. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121-1129.
 30. Rahman M, Brown CD, Coresh J, et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 969-976.
 31. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-946.
 32. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065.
 33. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004; 141(2): 95-101.
 34. Muntner P, Coresh J, Powe NR. The contribution of increased diabetes prevalence and improved myocardial infarction and stroke survival to the increase in treated end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1568-1577.
 35. Rehman SU, Hutchison FN, Hendrix K, Okonofua EC, Egan BM. Ethnic differences in blood pressure control among men at Veterans Affairs clinics and other health care sites. *Arch Intern Med* 2005; 165(20): 2432-2433.
 36. Martins D, Tareen N, Nicholas SB, Jones L, Norris KC. Education, motivation and medication for African Americans: bringing hypertension guidelines to practice. *Ethn Dis* 2004; 14(4): S2-38-41.
 37. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
 38. Eriksen BO, Ingebreetsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of

- the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69(2): 375-82.
39. *Taal MW, Brenner BM.* Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70(10): 1694-705.
 40. *Hallan SI, Hallan, Coresh J, Astor BC.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-2284.
 41. *Stengel B, Couchoud C.* Chronic kidney disease prevalence and treated end-stage renal disease incidence: a complex relationship. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2094-2096.
 42. *Wasse H, McClellan W.* Risk for progression to ESRD: further evidence from population-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2092-2093.
 43. *Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F.* Cardiovascular and renal risk assessment as a guide for treatment in primary hypertension *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 34-36.
 44. *Keane WF, Zhang Z, Lyle PA.* Risk score for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4): 761-767.
 45. *Lea J, Greene T, Hebert L, et al.* For the african american study of kidney disease and hypertension study group the relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the african american study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947-953.
 46. *Keith C, Norris, Tom Greene, Joel Kopple.* For the AASK study group baseline predictors of renal disease progression in the african american study of hypertension and kidney disease *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2928-2936.
 47. *Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
 48. *Areef Ishani, Greg A. Grandits, Richard H.* For the MRFIT research group association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444 - 1452.
 49. *de Jong PE, Curhan GC.* Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2120- 2126.
 50. *Palatini P, Mormino P, Dorigatti F.* Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: The HARVEST. *Kidney Int* 2006; 70: 578-584.
 51. *Gomez P, Ruilope LM, Barrios V, et al.* Prevalence of renal insufficiency in individuals with hypertension and obesity/overweight: the FATH study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12 Suppl 3): S194-200.
 52. *Chen J, Muntner P, Haum LL.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
 53. *Muntner P, Coresh J, Smith JC.* Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction. The atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301.
 54. *Chi yan Hsu, McCulloch Ch, Iribarren C.* Body mass index and risk for end stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.
 55. *Iseki K, Ikemira Y, Kinjo K.* Body mass index and the risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 2870-1876.
 56. *Fox CS, Larson MG, Leip EP.* Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-850.
 57. *Jurkovitz C, Franch H, Shoham D, Bellenger J, McClellan W.* Family members of patients treated for ESRD have high rates of undetected kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(6): 1173-8.