

Zofia Dzielińska<sup>1</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>2</sup>,  
Magdalena Makowiecka-Cieśla<sup>2</sup>, Jacek Kądziała<sup>1</sup>, Marcin Demkow<sup>1</sup>,  
Elżbieta Florczak<sup>2</sup>, Ryszard Mielniczuk<sup>2</sup>, Jadwiga Janas<sup>3</sup>,  
Magdalena Januszewicz<sup>4</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>2</sup>, Tomasz Zieliński<sup>5</sup>,  
Dariusz Rynkun<sup>5</sup>, Walerian Piotrowski<sup>6</sup>, Witold Rużyłło<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>4</sup>II Zakład Radiologii Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>5</sup>Klinika Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>6</sup>Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Instytut Kardiologii w Warszawie

# Ocena wybranych czynników ryzyka miażdżycy u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową ze zwężeniem i bez zwężenia tętnicy nerkowej

## Evaluation of Atherosclerotic Risk Factors in Patients with Essential Hypertension and Coronary Arteries Disease with or without Renal Artery Stenosis

### Summary

**Background** Renal artery stenosis of atherosclerotic origin frequently coexists with atherosclerotic lesions in other vascular beds (aorta, coronary, carotid and peripheral arteries). Several risk factors contribute to the development of coronary artery disease as well as of renal artery stenosis. The aim of the study was to evaluate atherosclerotic risk factors in patients with essential hypertension and coronary disease with or without renal artery stenosis. The frequency of renal artery stenosis in patients with essential hypertension associated with coronary artery disease was estimated as well.

**Material and methods** Coronary and renal arteriographies were performed at the same time in 282 patients (200 male, 82 female, age range: 26–82 years) with essential hyperten-

sion associated with coronary artery disease. The patients underwent clinical and biochemical evaluations.

**Results** Renal artery stenosis was diagnosed in 29 patients (10.3% of the studied group). Patients with renal artery stenosis were characterized by higher plasma concentrations: creatinine ( $142.0 \pm 59.2$  mg% *vs*  $111.0 \pm 28.1$  mg%,  $p < 0.001$ ), fibrinogen ( $399.9 \pm 113.9$  mg% *vs*  $352.2 \pm 103.8$  mg%,  $p < 0.05$ ) and homocysteine ( $14.1 \pm 5.4$  mmol/l *vs*  $11.9 \pm 4.5$  mmol/l,  $p < 0.05$ ) as compared to patients without renal artery stenosis. Multi-vessel disease was more frequent among patients with renal artery stenosis (72.4% *vs* 51.4%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions** Renal artery stenosis was diagnosed in 10.3% of patients with essential hypertension and coronary artery disease. Atherosclerotic lesions in coronary arteries, especially multi-vessel disease, may indicate increased risk of coexisting renal artery stenosis. Our results indicate that fibrinogen and homocysteine, established atherosclerotic risk factors, may play a role in the development of renal artery stenosis.

**key words:** renal artery stenosis, hypertension, coronary heart disease, risk factors for atherosclerosis

*Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 4, pages 219–226.*

Adres do korespondencji: dr med. Zofia Dzielińska  
I Klinika Choroby Wieńcowej  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
tel.: (022) 815–45–18, faks: (022) 812–13–46  
e-mail: zdziel@wp.pl



Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

Praca została zrealizowana w ramach grantu Komitetu Badań Naukowych nr 4P05B 14418

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze wywołane zwężeniem tętnicy lub tętnic nerkowych należy do najczęstszych postaci wtórnego nadciśnienia o potencjalnie usuwalnej przyczynie [1].

Obserwacje kliniczne wskazują na różną częstość występowania nadciśnienia wywołanego zwężeniem tętnicy lub tętnic nerkowych. Mieści się ona w szerokim zakresie od kilku do kilkunastu procent ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze [2–5]. Warto również zauważyć, że coraz częściej wykrywa się, niekiedy przypadkowo, zmiany miażdżycowe w obrębie tętnic wieńcowych.

Zwężenie tętnicy nerkowej jest najczęściej wywołane zmianami miażdżycowymi, występującymi zwykle po 50 roku życia, częściej u mężczyzn, zwłaszcza w starszym wieku [6].

Zwężenie tętnicy nerkowej wywołane zmianami miażdżycowymi często współistnieje ze zmianami o tym samym charakterze w obrębie aorty, tętnic wieńcowych, tętnic szyjnych czy tętnic kończyn dolnych [7–9]. Wskazują na to stosunkowo nieliczne prace, w których arteriografię nerkową wykonywano w czasie koronarografii lub diagnostyki zmian w obrębie aorty bądź miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych [10–13].

W ostatnich latach, podobnie jak u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, również u chorych z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej podkreśla się znaczenie czynników ryzyka rozwoju miażdżycy [14, 15]. Uważa się, że angiotensyna II, obok wpływu na rozwój nadciśnienia tętniczego, może również odgrywać rolę w powstawaniu i progresji zmian miażdżycowych w układzie naczyniowym, zwłaszcza u chorych z miażdżycowym zwężeniem naczynia nerkowego [16].

W ostatnich latach dzięki badaniom epidemiologicznym i klinicznym poznano nowe czynniki ryzyka rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym — szczególnie podkreśla się rolę homocysteiny, której podwyższone stężenie we krwi jest czynnikiem ryzyka powikłań w układzie sercowo-naczyniowym [17, 18].

Homocysteina jest aminokwasem wykazującym działanie aterogenne związane z niekorzystnym wpływem na czynność ściany naczyniowej, zwłaszcza śródbłonek oraz czynniki krzepnięcia [19].

W związku z powyższym celem pracy była ocena stężenia homocysteiny w osoczu oraz przeanalizowanie innych wybranych czynników rozwoju miażdżycy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową bez zwężenia oraz ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Dokonano również oceny częstości występowania zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym, współistniejącym z chorobą wieńcową.

Podjęto także próbę uzyskania odpowiedzi na pytanie, u których pacjentów poddawanych koronarografii jest szczególnie uzasadnione wykonanie arteriografii tętnic nerkowych.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 282 pacjentów w wieku 26–82 lat z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową, u których wykonano w tym samym czasie koronarografię i arteriografię tętnic nerkowych. Wszyscy uczestnicy świadomie wyrazili zgodę na udział w badaniu. Protokół badania zaakceptowała terenowa Komisja Bioetyczna Instytutu Kardiologii.

Dane z wywiadu dotyczące czynników ryzyka miażdżycy, obejmujące między innymi: obciążający wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej lub nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, palenia tytoniu, uzyskano przed badaniem hemodynamicznym i wprowadzono do ujednoliconego formularza.

Objawy choroby wieńcowej oceniano na podstawie klasyfikacji *Canadian Cardiovascular Society* (CCS); nadciśnienie tętnicze rozpoznawano wówczas, gdy średnia z 3 kolejnych pomiarów w trakcie wizyt ambulatoryjnych wynosiła  $\geq 140$  mm Hg (ciśnienie skurczowe) lub  $\geq 90$  mm Hg (ciśnienie rozkurczowe), lub gdy pacjent przyjmował stale leki hipotensyjne.

Hiperlipidemię rozpoznawano, gdy stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło  $\geq 5,1$  mmol/l (200 mg%) albo cholesterolu frakcji LDL  $\geq 3$  mmol/l (120 mg%) lub gdy chory przyjmował leki hipolipemizujące.

Niewydolność nerek definiowano jako stężenie kreatyniny wyższe niż  $124 \mu\text{mol/l}$  dla kobiet oraz wyższe niż  $133 \mu\text{mol/l}$  dla mężczyzn. Wyodrębniono też grupę osób z nieznacznie podwyższonym stężeniem kreatyniny mieszczącym się w zakresie:  $107$ – $124 \mu\text{mol/l}$  dla kobiet i  $115$ – $133 \mu\text{mol/l}$  dla mężczyzn.

Do grupy palących zakwalifikowano osoby aktualnie palące tytoń i takie, które zaprzestały palenia w czasie krótszym niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

Wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca określono jako obciążający, gdy jej objawy były obecne przed 65 rokiem życia u krewnego pierwszego stopnia.

Cukrzycę rozpoznawano, jeżeli pacjent przyjmował leki hipoglikemizujące lub gdy stężenie glukozy na czczo przekraczało 120 mg%.

Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wyliczano według standardowego wzoru.

Próbki krwi pobierano na czczo w pozycji leżącej rano, między godziną 8:00 a 9:00. Stężenie homocysteiny w osoczu (obejmujące wolną postać i homocysteinę związaną z białkami) oznaczono metodą wysokociśn-

niowej chromatografii cieczerwowej (HPLC, *high-performance liquid chromatography*), używając zestawów firmy Bio-Rad. Pozostałe oznaczenia biochemiczne, obejmujące lipidogram oraz fibrynogen, wykonano, używając standardowych metod laboratoryjnych.

Wentrykulografię lewostronną i selektywną koronarografię tętnic wieńcowych wykonano z dojścia od prawej lub lewej tętnicy udowej przy użyciu cewników typu Judkins.

Podczas badania hemodynamicznego wykonano również arteriografię tętnic nerkowych, wprowadzając do ujść tętnic nerkowych cewnik typu Judkins i selektywnie podając około 10 ml środka cieniującego. Obraz rejestrowano w projekcji tylnoprzodniej. Stopień zwężenia tętnicy nerkowej obliczono za pomocą ilościowej angiografii cyfrowej, uznając za istotne zwężenie powyżej 50% światła tętnicy.

Do obliczeń uzyskanych wyników posłużono się pakietem statystycznym SAS (wersja 6.12; *SAS Institute*, Stany Zjednoczone). W celu oceny grup obliczono średnie arytmetyczne, dodatkowo podając odchylenie standardowe. Istotność statystyczną obserwowanych różnic między uzyskanymi wynikami obliczono za pomocą testu *t*-Studenta. W wypadku zmiennych niezależnych dyskretnych posłużono się testem niezależności  $\chi^2$ . By wykazać zależności między wybranymi zmiennymi a występowaniem zwężenia tętnicy nerkowej, posłużono się jedno- i wieloczynnikową analizą regresji logistycznej. Uzyskane wyniki uznawano za istotne statystycznie, gdy  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Badana grupa 282 chorych liczyła 200 (70,9%) mężczyzn i 82 (21,9%) kobiety.

Zwężenie tętnicy nerkowej powyżej 50% światła tętnicy stwierdzono u 29 (10,3%) pacjentów, z czego u 7 (2,5%) chorych — zwężenie obu tętnic nerkowych (tab. I).

Porównanie podgrup chorych w zależności od wyniku arteriografii tętnic nerkowych nie wykazało znamienych statystycznie różnic dotyczących: wieku, płci (w obu grupach odsetek mężczyzn był wyższy), palenia tytoniu, obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego oraz częstości zaburzeń lipidowych.

Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej charakteryzowali się wyższym stężeniem kreatyniny w osoczu ( $142,0 \pm 59,2$  mg% *vs.*  $111,0 \pm 28,1$  mg%,  $p < 0,001$ ) oraz wyższym stężeniem fibrynogenu w osoczu, które wynosiło odpowiednio:  $399,9 \pm 113,9$  mg% *vs.*  $352,2 \pm 103,8$  mg%;  $p < 0,05$  (tab. II).

W analizie jednoczynnikowej wzrost stężenia fibrynogenu o 100 mg% zwiększał ryzyko wystąpienia zwężenia tętnicy nerkowej o 44% (OR: 1,4; 95% CI: 1,1–2,0;  $p < 0,05$ ). W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu innych czynników ryzyka (wiek, płeć, zaburzeń lipidowych, palenia tytoniu) stężenie fibrynogenu powyżej 400 mg% pozostało niezależnym czynnikiem ryzyka zwężenia tętnicy nerkowej (OR: 3,0; 95% CI: 1,4–6,6;  $p < 0,01$ ).

Średnie stężenie homocysteiny w osoczu było wyższe u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej i wynosiło ( $14,1 \pm 5,4$   $\mu$ mol/l *vs.*  $11,9 \pm 4,5$   $\mu$ mol/l,  $p < 0,05$ ).

Przyścienne zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych nieprzekraczające 50% lub istotną zmianę w jednej tętnicy wieńcowej stwierdzono u 27,6% chorych ze zwężeniem w tętnicy nerkowej w porównaniu z 48,6% chorych bez zwężenia. Wielonaczyniowa choroba wieńcowa częściej występowała u chorych ze zwężeniem w tętnicy nerkowej (72,4% *vs.* 51,4%,  $p < 0,05$ ). Wyniki koronarografii i wentrykulografii przedstawia tabela III.

## Dyskusja

Zwężenie tętnicy nerkowej na tle miażdżycowym często współlistnieje ze zmianami o tym samym cha-

**Tabela I.** Arteriografia tętnic nerkowych  
**Table I.** Results of renal arteriography

	Liczba chorych (% grupy)
<b>Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej</b>	<b>29 (10,3%)</b>
Zwężenie 51–70%	17 (6,0%)
Zwężenie powyżej 70%	12 (4,3%)
<b>Pacjenci bez zwężenia tętnicy nerkowej</b>	<b>253 (89,7%)</b>
Zmiany przyścienne do 50%	38 (13,5%)
Tętnice nerkowe bez zwężeń	215 (76,2%)

**Tabela II.** Charakterystyka chorych w badanych podgrupach**Table II.** Characteristics of patients in the studied groups

	Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej	Pacjenci bez zwężenia tętnicy nerkowej	p
Liczba chorych	29	253	–
Kobiety/mężczyźni (n [%])	6/23 (20,7/79,3)	76/177 (30/70)	NS
Wiek (lata)	59,9 ± 9,1	56,7 ± 9,5	0,081
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]*	27,0 ± 3,0	28,8 ± 3,8	NS
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	142,8 ± 23,7	136,8 ± 22,5	NS
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	85,7 ± 20,0	84,4 ± 14,0	NS
Palenie tytoniu (n [%])	11 (37,9)	62 (24,5)	NS
Wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca (n [%])	11 (37,9)	116 (45,2)	NS
Wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego (n [%])	22 (75,9)	157 (62,1)	NS
Zaburzenia lipidowe (n [%])	24 (82,2)	180 (71,1)	NS
Cukrzyca (n [%])	6 (20,7)	41 (16,2)	NS
Klasyfikacja CCS I/II/III/IV (n [%])	7/12/8/2 (24/11/28/7)	63/99/80/11 (25/39/32/4)	NS
Cholesterol [mg/dl]	198,4 ± 39,4	191,7 ± 37,7	NS
cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	41,0 ± 12,0	45,1 ± 11,2	NS
cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	112,9 ± 48,7	109,6 ± 40,9	NS
Triglicerydy [mg/dl]	167,4 ± 77,9	162,3 ± 87,2	NS
Kreatynina [μmol/l]	142,0 ± 59,2	111,0 ± 28,1	< 0,001
Nieznaczne podwyższenie stężenia kreatyniny (n [%])**	10 (34,5)	55 (21,7)	< 0,01
Niewydolność nerek (n [%])***	10 (34,5)	38 (15,0)	< 0,01
Fibrynogen [mg%]	399,9 ± 113,9	352,2 ± 103,8	< 0,05
Homocysteina [nmol/l]	14,1 ± 5,4	11,9 ± 4,5	< 0,05
Kwas foliowy [ng/l]	6,1 ± 3,3	6,4 ± 3,5	NS
Witamina B <sub>12</sub> [pg/l]	298,4 ± 71,1	308,3 ± 113,7	NS

BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała

\*\*Stężenie kreatyniny 107–124 μmol/l dla kobiet i 115–133 μmol/l dla mężczyzn

\*\*\*Stężenie kreatyniny powyżej 124 μmol/l dla kobiet i powyżej 133 μmol/l dla mężczyzn

**Tabela III.** Wynik koronarografii i wentrykulografii lewostronnej**Table III.** Results of coronarography and left ventricular ventriculography

	Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej (% chorych)	Pacjenci bez zwężenia tętnicy nerkowej (% chorych)	p
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	52,6 ± 13,4	57,8 ± 9,6	< 0,05
Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (n [%])	4 (13,8)	5 (2,0)	< 0,01
Zwężenie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (n [%])	19 (65,5)	137 (54,2)	NS
Zwężenie w gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (n [%])	14 (48,3)	91 (34,0)	NS
Zwężenie w prawej tętnicy wieńcowej (n [%])	20 (69,0)	124 (49,0)	NS

rakterze w obrębie aorty, tętnic wieńcowych, tętnic szyjnych czy tętnic kończyn dolnych. Wskazują na to prace, w których arteriografię nerkową wykonywano podczas koronarografii lub diagnostyki zmian w obrębie aorty albo miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych.

Wyniki własne wskazują, że u 282 chorych z nadciśnieniem tętniczym poddanych koronarografii z powodu klinicznych objawów choroby wieńcowej częstość zwężenia tętnicy nerkowej wynosiła 10,3% i była porównywalna z obserwowaną przez niektórych innych autorów [20].

W dostępnym piśmiennictwie częstość zwężenia tętnicy nerkowej stwierdzanej w czasie arteriografii nerkowej wykonywanej u chorych poddawanych zabiegowi koronarografii mieści się w zakresie 6,3%–29% [3, 4, 21]. W jednym z badań obejmujących 1305 chorych, u których wykonano koronarografię i jednocześnie aortografię brzuszną, zwężenie tętnicy nerkowej wykazano u 26% chorych, przy czym u 4% badanych zmiany były obustronne [11].

W związku z tym niektórzy klinicyści wyrażają pogląd, że u chorych, zwłaszcza z ciężkim, opornym nadciśnieniem tętniczym, uzasadnione jest wykonywanie arteriografii nerkowej u pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu koronarografii.

Należy podkreślić, że przy omawianiu częstości zwężenia tętnicy nerkowej w badanej grupie chorych trudno ustalić związek przyczynowy między występującym u pacjentów nadciśnieniem tętniczym a udziałem czynnika presyjnego związanego z niedokrwieniem nerki.

Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (zmiany miażdżycowe w dwóch lub więcej tętnicach wieńcowych) występowała częściej u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej (72,4% vs. 51,4%,  $p < 0,05$ ).

W dostępnym piśmiennictwie istnieją dwa doniesienia dotyczące tego związku. W badaniu, do którego włączono 1302 chorych z wykonaną koronarografią oraz arteriografią nerkową wykonaną pod koniec badania, zmiany w tętnicach nerkowych wykazano u 30% pacjentów. Na uwagę zasługuje fakt, że u 15% przekraczały one 50% światła tętnicy nerkowej i częściej dotyczyły pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową [11]. W innym badaniu, obejmującym 110 chorych z udokumentowanymi zmianami w obrębie tętnic wieńcowych, istotne zmiany (> 50% światła) stwierdzono u 11% badanych. W analizie wieloczynnikowej wielonaczyniowa choroba wieńcowa była niezależnym czynnikiem ryzyka zwężenia tętnicy nerkowej [20].

Wyniki obecnej pracy wskazują, że stężenie kreatyniny w surowicy było statystycznie znamienne wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym, cho-

robą wieńcową i zwężeniem tętnicy nerkowej w porównaniu z podgrupą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i bez zwężenia tętnicy nerkowej.

Należy podkreślić, że istotne zwężenie tętnicy lub tętnic nerkowych wywołuje nie tylko rozwój nadciśnienia tętniczego, ale również upośledza czynność wydalniczą nerek i prowadzi do rozwoju tak zwanej nefropatii niedokrwiennej. U części chorych jest ona przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i wymaga leczenia nerkozastępczego [22].

Z kolei wykazano również, że u chorych z upośledzoną wydolnością nerek poddanych skutecznej rewaskularyzacji tętnic nerkowych obserwuje się poprawę ich czynności.

Istotne znaczenie ma fakt, że zmiany w obrębie tętnic nerkowych — zwłaszcza na tle miażdżycowym — mogą mieć charakter postępujący, prowadzący do zamknięcia światła naczynia. Panuje jednak zgodny pogląd, że postęp zwężenia u większości chorych jest zazwyczaj powolny.

Próbę wyodrębnienia czynników wpływających na ryzyko progresji miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej przeprowadzono w badaniu obejmującym 170 chorych z jedno- lub obustronnym zwężeniem, u których nie wykonano zabiegu rewaskularyzacji nerki. Zmiany w tętnicach nerkowych oceniano za pomocą metody dopplerowskiego przepływu krwi. Progresja zwężenia tętnicy nerkowej w czasie 33-miesięcznej obserwacji wystąpiła u 28% chorych z wyjściowym zwężeniem poniżej 60% i u 49% pacjentów, gdy zwężenie było większe od 60%. U 9% chorych autorzy stwierdzili postęp zmian prowadzący do całkowitej niedrożności. Wykazano, że na progresję zwężenia największy wpływ miały: wiek, wysokość ciśnienia skurczowego, współistniejąca cukrzyca oraz wyjściowy stopień zaawansowania zmian w naczyniach nerkowych [23].

W ostatnich latach, podobnie jak u osób z chorobą niedokrwinną serca, również u pacjentów z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej w rozwoju i progresji choroby podkreśla się znaczenie czynników rozwoju miażdżycy wyodrębnionych w ciągu ostatnich lat — zwłaszcza homocysteiny [15].

Homocysteina jest aminokwasem wykazującym działanie aterogenne związane z niekorzystnym wpływem na czynność ściany naczyniowej, zwłaszcza śródbłonek oraz czynniki krzepnięcia. Wyniki dotychczasowych badań epidemiologicznych i klinicznych wskazują, że do podwyższenia stężenia homocysteiny w osoczu dochodzi u niemal 30% osób z chorobą niedokrwinną serca oraz u dużego odsetka pacjentów z chorobami naczyniopochodnymi ośrodkowego układu nerwowego [24–29].



Istnieją również doniesienia wskazujące na występowanie zwiększonego stężenia homocysteiny w osoczu u chorych na nadciśnienie tętnicze, co wykazano między innymi w badaniach własnych u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym [18, 30].

Zgodnie z zaleceniami *World Health Organization/International Society of Hypertension* (WHO/ISH) z 1999 roku homocysteinę uznaje się za czynnik ryzyka rozwoju powikłań układu sercowo-naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze. Należy podkreślić, że przyjmowanie kwasu foliowego oraz witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> odgrywa ważną rolę w leczeniu hiperhomocysteinemii [31].

Uzyskane w pracy wyniki wskazują, że stężenie homocysteiny w osoczu było znamienne wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i zwężeniem tętnicy nerkowej niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową bez zwężenia tętnicy nerkowej.

Należy jednak podkreślić, że w dostępnym piśmiennictwie istnieją tylko nieliczne doniesienia oceniające stężenie homocysteiny w osoczu u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Olivieri i wsp. wykazali znamienne wyższe stężenie homocysteiny w osoczu u 58 chorych z nadciśnieniem i zwężeniem tętnicy nerkowej w porównaniu z grupą 102 zdrowych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Wykazano znamienne wyższe stężenie homocysteiny w grupie pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej [32].

Również Minuz i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem. Należy jednak podkreślić, że liczebność badanych grup była mała [33].

Warto również przytoczyć opis przypadku 42-letniego mężczyzny, u którego doszło do nagłego rozwoju nadciśnienia tętniczego, a wykonana arteriografia nerkowa wykazała niedrożność tętnicy nerkowej. Autorzy zwrócili uwagę na istotnie podwyższone stężenie homocysteiny we krwi, postulując możliwy związek ze stwierdzonymi zmianami naczyniowymi [34].

Przeprowadzone badania wskazują, że stężenie fibrynogenu w osoczu było znamienne wyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i zwężeniem tętnicy nerkowej w porównaniu z podgrupą pacjentów z nadciśnieniem, chorobą wieńcową i bez zwężenia tętnicy nerkowej.

Oszacowano, że wzrost stężenia fibrynogenu o 100 mg% zwiększał ryzyko wystąpienia zwężenia tętnicy nerkowej o 44% (OR: 1,44; 95% CI: 1,05–1,97;  $p < 0,05$ ). W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu innych czynników ryzyka (wieku, płci, zabu-

rzeń lipidowych, palenia tytoniu) stężenie fibrynogenu powyżej 400 mg% pozostało niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zwężenia tętnicy nerkowej.

Wyniki dotychczasowych badań epidemiologicznych wskazują, że podwyższone stężenie fibrynogenu we krwi jest czynnikiem ryzyka powikłań w układzie sercowo-naczyniowym [35–37]. W badaniu *Northwick Park Heart Study* (NPHS) wykazano związek między zwiększonym stężeniem fibrynogenu w osoczu a podwyższonym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca. W ostatnich latach rozwijają się badania nad ustaleniem związku między polimorfizmem genu  $\beta$  fibrynogenu a stężeniem fibrynogenu we krwi i częstością powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

Warto dodać, że w zaleceniach WHO/ISH z 1999 roku uznano podwyższone stężenie fibrynogenu we krwi za niekorzystny czynnik rokowniczy u chorego z nadciśnieniem tętniczym, który należy uwzględnić w ocenie globalnego ryzyka rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją pojedyncze prace dotyczące zmian stężenia fibrynogenu u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Park i wsp. dokonali oceny 270 pacjentów z chorobą wieńcową, u których wykonano koronarografię i arteriografię tętnic nerkowych. Stwierdzili oni, że podwyższone stężenie fibrynogenu, wiek oraz występowanie nadciśnienia tętniczego były niezależnymi czynnikami ryzyka zwężenia tętnicy nerkowej [38].

Warto nadmienić, że wcześniejsze badania własne autorów niniejszej pracy wskazują, że podwyższone stężenie fibrynogenu w osoczu charakteryzuje się niekorzystnym znaczeniem rokowniczym w występowaniu restenozy u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej, poddanych skutecznemu zabiegowi korekcji zwężenia naczynia [39].

## Wnioski

Wyniki pracy wskazują, że stężenie homocysteiny i fibrynogenu w osoczu było znamienne wyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i zwężeniem tętnicy nerkowej niż u osób z nadciśnieniem, chorobą wieńcową i bez zwężenia tętnicy nerkowej. Może to wskazywać na potencjalny udział obydwu czynników ryzyka miażdżycy w rozwoju zwężenia tętnicy nerkowej.

Zwężenie tętnicy nerkowej w badanej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową stwierdzono u 10,3% osób.

Wykazano, że obecność — zwłaszcza wielonaczyniowych — zmian miażdżycowych w obrębie tę-

nic wieńcowych jest czynnikiem, który może wskazywać na współistnienie zwężenia tętnicy nerkowej. Fakt ten należy uwzględnić w postępowaniu diagnostycznym.

## Streszczenie

**Wstęp** Zwężenie tętnicy nerkowej wywołane zmianami miażdżycowymi często współistnieje ze zmianami o tym samym charakterze w obrębie aorty, tętnic wieńcowych, tętnic szyjnych czy tętnic kończyn dolnych. Podobnie jak pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, również u osób z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej podkreśla się znacznie czynników ryzyka rozwoju miażdżycy.

Celem pracy była ocena stężenia homocysteiny oraz innych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową bez zwężenia oraz ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Oceniono również częstość zmian miażdżycowych w obrębie tętnic nerkowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z chorobą wieńcową. Podjęto również próbę odpowiedzi na pytanie, u których pacjentów poddawanych koronarografii szczególnie uzasadnione jest wykonanie arteriografii tętnic nerkowych.

**Materiał i metody** Badaniami objęto 282 chorych w wieku 26–82 lat z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową, u których wykonano w tym samym czasie koronarografię i arteriografię tętnic nerkowych. Wszystkim chorym pobrano krew w celu oceny biochemicznych czynników ryzyka miażdżycy, między innymi homocysteiny.

**Wyniki** W badanej grupie 282 chorych było 200 (70,9%) mężczyzn i 82 (21,9%) kobiety.

Zwężenie tętnicy nerkowej powyżej 50% światła tętnicy stwierdzono u 29 (10,3%) pacjentów, z czego u 7 (2,5%) chorych — zwężenie obu tętnic nerkowych. Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej charakteryzowali się wyższym stężeniem kreatyniny w osoczu ( $142,0 \pm \pm 59,2$  mg% *vs.*  $111,0 \pm 28,1$  mg%,  $p < 0,001$ ). Również stężenie fibrynogenu w osoczu było wyższe w grupie ze zwężeniem tętnicy nerkowej i wynosiło odpowiednio ( $399,9 \pm 113,9$  mg% *vs.*  $352,2 \pm 103,8$  mg%,  $p < 0,05$ ). Średnie stężenie homocysteiny w osoczu było wyższe u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej i wynosiło ( $14,1 \pm 5,4$   $\mu\text{mol/l}$  *vs.*  $11,9 \pm 4,5$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ). Wielonaczyniowa choroba wieńcowa częściej występowała u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej (72,4% *vs.* 51,4%,  $p < 0,05$ ).

**Wnioski** Zwężenia tętnicy nerkowej w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą

wieńcową stwierdzono u 10,3% pacjentów. Wykazano, że obecność, zwłaszcza wielonaczyniowych, zmian miażdżycowych w obrębie tętnic wieńcowych jest czynnikiem, który może wskazywać na współistnienie zwężenia tętnicy nerkowej. Stężenie homocysteiny i fibrynogenu w osoczu było statystycznie znacznie wyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i zwężeniem tętnicy nerkowej. Może to wskazywać na potencjalny udział obydwu czynników ryzyka miażdżycy w rozwoju zwężenia tętnicy nerkowej.

**słowa kluczowe:** zwężenie tętnicy nerkowej, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, czynniki ryzyka miażdżycy

*Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 4, strony 219–226.*

## Piśmiennictwo

1. Anderson G.H., Blakeman N., Streeten D.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J. Hypertens.* 1994; 12: 609–615.
2. Foster J.H., Dean R.H., Pinkerton J.A., Rhamy R.K. Ten years experience with the surgical management of renovascular hypertension. *Ann. Surg.* 1973; 177: 755–766.
3. Crowley J.J., Santos R.M., Peter R.H. i wsp. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterisation. *Am. Heart J.* 1998; 136: 913–918.
4. Wang Y., Ho D.S., Wang Y.Q. i wsp. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in Chinese patients with coronary artery disease. *Intern. Med. J.* 2003; 33: 280–285.
5. Valabhji J., Robinson S., Poulter C. i wsp. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. *Diabetes Care* 2000; 23: 539–543.
6. Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E. i wsp. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36: 443–451.
7. Iglesias J.I., Hamburger R.J., Feldman L., Kaufman J.S. The natural of incidental renal artery stenosis in patients with aortoiliac vascular disease. *Am. J. Med.* 2000; 109: 642–647.
8. Missouri C.G., Buckenham T., Cappuccio F.P., MacGregor G.A. Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am. J. Med.* 1994; 96: 10–14.
9. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H. i wsp. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 83–85.
10. Kuroda S., Nishida N., Uzu T. i wsp. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke* 2000; 31: 61.
11. Harding M.B., Smith L.R., Himmelstein S.I. i wsp. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1608–1616.
12. Jean W.J., al-Bitar I., Zwicke D.L., Port S.C., Schmidt D.H., Bajwa T.K. High incidence of renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1994; 32: 8–10.
13. Khosola S., Kunjummen B., Manda R. i wsp. Prevalence of renal artery stenosis requiring revascularization in patients

- initially referred for coronary angiography. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2003; 58: 400–403.
14. Song H.Y., Hwang J.H., Noh H. i wsp. The prevalence and associated risk factors of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Yonsei Med. J.* 2000; 41: 219–225.
15. Elisa M., Mikhailidis D.P. Statins and renal function. *Angiology* 2002; 53: 493–502.
16. Januszewicz A., Cybulska I., Janaszek-Sitkowska H., Kabat M. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie farmakologiczne. W: Januszewicz A., Szmidt J., Więcek A. (red.). Nadciśnienie tętnicze nerkoopochodne. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2003: 119–126.
17. Naruszewicz M. Homocysteina i lipoproteina (a) w patogenezie chorób układu krążenia — uwarunkowania genetyczne. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyło W. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002: 67–71.
18. Berent H., Wocial B., Kuczyńska K., Raczkowska M. Homocysteina i hemotaktyczne czynniki ryzyka miażdżycy u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 255–260.
19. Thambyrajah J., Towned J.N. Homocysteine and atherothrombosis — mechanisms for injury. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 967–974.
20. Weber-Mzell D., Kotanko P., Schumacher M., Klein W., Skrabal F. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1684–1691.
21. Bijlstra P.J., Postma C.T., de Boo T., Thien T. Clinical and biochemical criteria in the detection of renal artery stenosis. *J. Hypertens.* 1996; 14: 1033–1040.
22. Preston R.A., Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1365–1377.
23. Caps M.T., Perissinotto C., Zierler R.E. i wsp. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98: 2866–2872.
24. Retterstol L., Paus B., Bohn M. i wsp. Plasma total homocysteine level and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: a 10-year follow-up study. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 284–292.
25. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett M.C. i wsp. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877–881.
26. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14: 95–102.
27. Clarke R., Collins R., Lewington S. i wsp. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–2024.
28. Dzielińska Z., Kądziała J., Sitkiewicz D. i wsp. Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Polskie Archiwum Med. Wewnętrznej* 2000; 1: 345–353.
29. Anderson J.L., Muhlestein J.B., Horne B.D. i wsp. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1227–1232.
30. Kądziała J., Makowiecka-Cieśla M., Dzielińska Z. i wsp. Elevated plasma homocysteine level as a risk factor for hypertension. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 75–82.
31. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–1057.
32. Olivieri O., Friso S., Trabetti E. i wsp. Homocysteine and atherosclerosis renal artery stenosis. *Clin. Exp. Med.* 2001; 1: 21–28.
33. Minuz P., Patrignani P., Gaini S. i wsp. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2800–2805.
34. Queffeuilou G., Michael C., Vrtovnik F., Philit J.B., Dupuis E., Mignon F. Hyperhomocysteinemia, low folate status, homozygous C677T mutation of the methylene tetrahydrofolate reductase and renal arterial thrombosis. *Clin. Nephrol.* 2002; 57: 158–162.
35. Koenig W. Fibrynogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 601–609.
36. Zawilska K. Czynniki ryzyka zakrzepów tętniczych. W: Łopaciuk S. (red.). *Zakrzepy i zatory. PZWL, Warszawa* 2002: 193–208.
37. Tribouilloy C., Peltier M., Colas L. i wsp. Fibrynogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 18: 321–326.
38. Park J.S., Park J.H., Kang J.Y., Kim S.B., Park S.W., Park S.J. Hyperfibrinogenemia is an independent risk factor for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am. J. Nephrol.* 1999; 19: 649–654.
39. Symonides B., Januszewicz A., Rowiński O., Januszewicz M., Chodakowska J., Berent H., Kuczyńska K., Szmigielski C., Małek G., Januszewicz W. Plasma fibrynogen as a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal renal angioplasty in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *J. Cardiovasc. Risk* 1999; 6 (4): 269–272.