

## Impaired renal function in hospitalized patients with hypertension and type 2 diabetes

Upośledzona funkcja nerek u hospitalizowanych chorych  
z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2\*

Paweł Salwa<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup>, Maciej Kluk<sup>1</sup>, Katarzyna Dziubek<sup>1</sup>, Ewa Tomasiak<sup>2</sup>,  
Barbara Sosnowska-Pasiarska<sup>1</sup>, Alicja Stępień-Wałek<sup>1</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology and Electrotherapy, Świętokrzyskie Cardiology Centre, Kielce, Poland

<sup>2</sup> Faculty of Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland



Lekarz Paweł Salwa ukończył Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (2007 r.), obecnie jest w trakcie specjalizacji z kardiologii w I Klinice Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach, kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Beatę Wożakowską-Kapłon. Jest autorem lub współautorem 13 publikacji (8 oryginalnych, 3 poglądowych oraz 2 kazuistycznych) o łącznym IF 1,823 oraz punktacji MNISW 103 pkt. Zainteresowania skupia wokół epidemiologii chorób układu sercowo-naczyniowego, diagnostyki oraz terapii nadciśnienia tętniczego, kardionefrologii oraz telemedycyny. Jego pozamedyczne pasje to przede wszystkim podróże, enologia i łowiectwo.

Doktor Salwa pracuje w I Klinice Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach – 46-lóżkowym (w tym 10 stanowisk intensywnego nadzoru) ośrodku referencyjnym, którego działalność jest szczególnie ukierunkowana na diagnostykę i leczenie zaburzeń rytmu serca (implantacja stymulatorów, kardiowerterów-defibrylatorów, układów resynchronizujących, badania elektrofizjologiczne, ablacje). Klinika współpracuje również z Uniwersytetem Jana Kochanowskiego w Kielcach, kształcąc studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu.

### Abstract

**Introduction.** Patients with hypertension and type 2 diabetes are a population characterized by a particularly high cardiovascular risk. Concomitant presence of these two diseases predisposes to the development of chronic kidney disease. The aim of the study was to evaluate renal function in patients with hypertension and type 2 diabetes, taking into account other cardiovascular risk factors and concomitant disease.

**Material and methods.** We performed a retrospective analysis of medical records of patients with hypertension and type 2 diabetes hospitalized in a referral cardiac unit in 2009–2010. Glomerular filtration rate (GFR) was evaluated in the study population. We evaluated the rates of atrial fibrillation, ischaemic heart disease, hyperuricaemia, and chronic heart failure in patients with normal and impaired renal function.

\*Praca powstała w ramach realizacji projektu: „Zakup wyposażenia I Klinicznego Oddziału Kardiologii i Pracowni Elektrofizjologii szansą na zwiększenie innowacyjności Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach” współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Świętokrzyskiego na lata 2007–2013

Address for correspondence: lek. Paweł Salwa, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, Poland; tel.: 41 367 13 91/13 88, fax: 41 367 13 96, e-mail: pawelsalwa@o2.pl

**Results.** We analyzed medical records of 635 patients who fulfilled the inclusion criteria. Impaired renal function defined as  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  was found in 56.2% ( $n = 357$ ) of patients with hypertension and type 2 diabetes. Atrial fibrillation was significantly more common in patients with impaired renal function compared to those with normal GFR (142 vs. 52 patients;  $p < 0.0001$ ). No significant differences in the rates of dyslipidaemia, previous stroke or myocardial infarction were found between the two groups. Severe heart failure (NYHA class III and IV) and hyperuricaemia were more frequent in patients with  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

**Conclusions.** 1) Impaired renal function was found in 56.2% of patients with hypertension and type 2 diabetes. 2) Among patients with hypertension and type 2 diabetes, atrial fibrillation was more frequent in patients with impaired renal function compared to those with normal GFR. 3) Among these patients, hyperuricaemia was seen more frequently in patients with  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  compared to those with normal GFR. 4) In a population with hypertension and type 2 diabetes, advanced stages of heart failure (NYHA class III and IV) are more frequent in patients with impaired renal function compared to those with normal GFR.

Key words: hypertension, diabetes, impaired renal function, glomerular filtration rate

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 238–244)

## Introduction

Patients with hypertension and type 2 diabetes are a population characterized by a particularly high cardiovascular risk. Concomitant presence of these two diseases promotes processes leading to glomerular damage, resulting in progressive impairment of renal filtration function and accelerated development of chronic kidney disease (CKD). The diagnosis of CKD is based on one of the following findings present for at least 3 months: glomerular filtration rate (GFR) below  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  estimated using an appropriate formula, albuminuria or other abnormalities in urine sediment, or abnormalities in imaging studies. Prevalence of CKD in the United States in the adult population has been estimated at 16.8% [1]. The number of patients with end-stage CKD in Europe and the United States has doubled during the last 20 years, which can be explained by a large prevalence of type 2 diabetes and aging of the population. This growing trend is expected to last for another two decades [2]. CKD is associated not only with a risk of progression to end stage renal disease (ESRD) but also with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality [3, 4]. Of note, patients with stage 3–5 CKD are more likely to die from cardiovascular causes than to suffer progression to a stage requiring dialysis therapy [5]. Cardiovascular deaths are the major cause of mortality among patients with ESRD, accounting for 43% of all deaths in this patient population [6].

The aim of the study was to evaluate renal function in patients with hypertension and type 2 diabetes, taking into account other cardiovascular risk factors and concomitant disease.

## Material and methods

We performed a retrospective analysis of medical records of patients with hypertension and type 2 diabetes hospitalized in a referral cardiac unit in 2009–2010. The diagnosis of hypertension was based on patient history, antihypertensive drug treatment used before hospitalization, or at least two blood pressure measurements  $> 140/90 \text{ mm Hg}$ . The diagnosis of type 2 diabetes was based on patient history, drug treatment used before hospitalization, or abnormal blood glucose values fulfilling the criteria for the diagnosis of type 2 diabetes according to the Polish Diabetes Society. Impaired renal function was defined as estimated GFR (eGFR)  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  estimated using the Modification In Diet in Renal Disease (MDRD) formula, as recommended in the European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC) guidelines. In the study group, we evaluated the rates of atrial fibrillation (AF), ischaemic heart disease, hyperuricaemia (defined as serum uric acid level  $> 7.0 \text{ mg/dL}$ ), and chronic heart failure. Hypercholesterolaemia was defined serum low density lipoprotein (LDL) cholesterol level  $\geq 115 \text{ mg/dL}$  and total cholesterol level  $\geq 190 \text{ mg/dL}$ . Hypertriglyceridaemia was diagnosed when triglyceride level was  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  with LDL cholesterol level  $< 115 \text{ mg/dL}$ . Mixed hyperlipidaemia was defined as LDL cholesterol level  $\geq 115 \text{ mg/dL}$  and triglyceride level  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ . Atherogenic dyslipidaemia was diagnosed when triglyceride level was  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  and high density lipoprotein (HDL) level was  $< 40 \text{ mg/dL}$  in men or  $< 45 \text{ mg/dL}$  in women. We performed statistical analysis using the chi-square test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Calculations were performed using the Statistica 8.0 package (Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA).

## Results

We analyzed medical records of 635 patients, including 210 men (33.1%), with hypertension and type 2 diabetes. Impaired renal function was found in 357 patients (56.2%). The mean age among patients with normal GFR was 64.7 years compared to 74.1 years among those with reduced GFR. Atrial fibrillation was found in 142 patients (39.8%) with impaired renal function and in 52 patients (18.7%) with normal GFR ( $p < 0.0001$ ). Hypercholesterolaemia was present in 118 patients (33.1%) with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  and in 108 patients (38.8%) with normal renal function ( $p = 0.09$ ). Mixed dyslipidaemia was present at a similar rate in both groups, in 77 patients (21.6%) with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  and in 73 patients (26.3%) with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ( $p = 0.27$ ). No difference was also found in the rate of hypertriglyceridaemia which was present in 59 patients (16.5%) with reduced GFR and in 51 patients (18.3%) with normal renal function ( $p = 0.6$ ). Atherogenic dyslipidaemia was present at a similar rate in both groups, in 73 patients (20.4%) with reduced GFR and 69 patients (24.8%) with GFR within normal limits ( $p = 0.29$ ). A history of stroke was noted in 23 patients (6.4%) with impaired renal function and 19 patients (7%) with normal GFR ( $p = 0.85$ ). A history of stroke was noted

in 49 patients (13.7%) with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  and 29 patients (10.4%) with normal GFR ( $p = 0.27$ ). Characteristics of the study group are shown in Table 1. A significant difference was found in the rate of heart failure, which was present in 176 patients (49.3%) with impaired renal function and in 97 patients (34.9%) with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ( $p = 0.02$ ). When heart failure severity was evaluated using the New York Heart Association (NYHA) classification, no significant difference in the rate of NYHA class II heart failure was found, present in 62 patients (22.3%) with normal renal function and 80 patients (22.4%) with reduced GFR ( $p = 0.98$ ). However, a significant difference was found in the rate of NYHA class III heart failure, present in 76 patients (21.2%) with impaired renal function and in 32 patients (11.5%) with normal GFR;  $p = 0.006$ . NYHA class IV heart failure was present in 20 patients (5.6%) with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  and in 3 patients (1.1%) with normal renal function ( $p = 0.003$ ) (Table 2). Left ventricular hypertrophy by echocardiography was present in 142 patients (39.8%) with reduced GFR and in 117 patients (42.1%) with normal renal function ( $p = 0.7$ ). Patients with reduced GFR were characterized by more frequent hyperuricaemia, present in 174 patients (48.7%) compared to 73 patients (26.3%) with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ( $p = 0.0001$ ).

**Table 1.** Characteristics of the population with hypertension and type 2 diabetes

Concomitant condition	$eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ n = 357	$eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ n = 278	p
Atrial fibrillation	142 (39.8%)	52 (18.7%)	< 0.0001
Hypercholesterolaemia	118 (33%)	108 (38.8%)	0.08
Mixed dyslipidaemia	77 (21.6%)	73 (26.3%)	0.27
Hypertriglyceridaemia	59 (16.5%)	51 (18.3%)	0.6
Atherogenic dyslipidaemia	73 (20.4%)	69 (24.8%)	0.29
Previous stroke	23 (6.4%)	19 (6.8%)	0.85
Previous myocardial infarction	49 (13.7%)	29 (10.4%)	0.27
Hyperuricaemia	174 (48.7%)	73 (26.3%)	0.0001
Left ventricular hypertrophy	142 (49.3%)	117 (42.1%)	0.7
Heart failure	176 (49.3%)	97 (34.9%)	0.02

eGFR – estimated glomerular filtration rate

**Table 2.** Prevalence of heart failure by the New York Heart Association (NYHA) class

NYHA class	$eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ n = 176	$eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ n = 97	p
II	80 (45.5%)	62 (63.9%)	0.98
III	76 (43.2%)	32 (32.9%)	0.006
IV	20 (11.4%)	3 (3.1%)	0.001

eGFR – estimated glomerular filtration rate

## Discussion

Our evaluation of patients with hypertension and type 2 diabetes identified concomitant conditions present in those with impaired renal function. A significant age difference between the analyzed subgroups resulted in part from age-related deterioration of renal filtration function, and partially from dependence of GFR estimation using the MDRD formula, similarly to all other formulas used, from age which is one parameter in this formula, along with serum creatinine level and gender.

In our study group, AF was significantly more frequent among patients with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . This arrhythmia was present in nearly 40% of patients in this group, compared to only 18.7% of patients with normal GFR ( $p < 0.0001$ ). These findings confirm a relationship between CKD and AF. Similar conclusions were drawn by authors of an analysis of the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study population [7]. In this study, a higher rate of AF was seen among patients with  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  compared to those with  $eGFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (20.4% vs. 16%;  $p = 0.001$ ). At the same time, an increase in the prevalence of AF with age was observed. Alonso et al. [8] analyzed the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study population and showed that kidney damage manifested by microalbuminuria, macroalbuminuria or reduced GFR was associated with a higher rate of AF regardless of lifestyle factors, cardiovascular disease, and hypertension. In that study, an increased rate of AF was observed even in patients with mildly reduced GFR. Occurrence of AF in CKD is associated with cardiac volume overload and left ventricular hypertrophy leading to increased atrial pressure, atrial dilatation, and ultimately arrhythmia. The risk of AF is also associated with abnormal activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, leading to increased atrial wall fibrosis and sympathetic nervous system activation [9–11].

An increased rate of AF in CKD is associated with a high risk of thromboembolic complications including stroke, and the need for prophylactic anticoagulation in patients at risk of stroke [12]. In our study group, we did not observe a higher rate of previous stroke in patients with impaired renal function compared to those with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (23 patients [6.4%] vs. 19 patients [7%];  $p = 0.85$ ). In a metaanalysis of 33 prospective studies including more than 280,000 patients in whom nearly 8000 strokes occurred, patients with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  were shown to have a higher risk of stroke compared to those with normal GFR [13]. This metaanalysis included studies that used various definitions of normal GFR ( $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  or  $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ). The risk of stroke in patients with impaired renal function was more pronounced with an  $eGFR$  threshold of  $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (relative risk [RR] 1.29, 95% CI 1.18–2.16) compared to  $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (RR 1.29, 95% CI 1.18–1.41). In addition,

the metaanalysis showed no increase in the risk of stroke in patients with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  compared to those with  $eGFR 60\text{--}90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . In our study group, 90% of patients with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  had  $eGFR$  in the range of  $60\text{--}90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  which may be the major reason for no observed difference in the rate of stroke between patients with impaired renal function and those with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . In The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study population, a higher rate of stroke was seen among patients with AF, reduced GFR and proteinuria regardless of other risk factors [14]. These findings suggest that CKD should be included as a stroke risk factor into thromboembolic risk prediction algorithms in AF. Currently used risk stratification schemes, including  $CHA_2DS_2$  and  $CHA_2DS_2\text{-VASc}$  risk scores and the HAS-BLED scoring system for the risk of bleeding, do not include GFR as a risk predictor. Severely impaired renal function with  $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  has been included as a risk factor for bleeding in the ATRIA Risk Score [15]. It seems that this risk score allows more precise estimation of bleeding risk during oral anticoagulant therapy in patients with impaired renal function. The score that includes renal function in the prediction of stroke risk is the  $R_2\text{-}CHA_2DS_2$  risk score which also assigns points for  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  [16]. Use of this tool in the ATRIA study population improved prediction of stroke by 17.4%.

In our study group, we also found a significantly increased prevalence of hyperuricaemia in patients with reduced GFR compared to those with normal renal function. Similar results were reported by Zoppini et al. [17] who studied 1449 patients with diabetes type 2 and normal renal function in the Verona Diabetes Study. In this study, new cases of CKD were identified during a 5-year follow-up of patients with type 2 diabetes and hyperuricaemia. CKD developed in 29.5% of these patients, compared to 11.4% among those with normal serum uric acid level ( $p < 0.001$ ). It was also noted that an increase in serum uric acid level by one standard deviation was associated with an increase in the risk of CKD by 21%. Sedaghat et al. [18] analyzed the association between elevated uric acid level and impaired renal function as manifested by reduced  $eGFR$  in the Rotterdam Study population. An increase in serum uric acid level by 1 mg/dL was shown to be associated with an additional  $eGFR$  reduction by  $0.19 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  per year. These authors also showed a significantly higher stage of CKD among patients with hypertension compared to normotensives. Animal studies indicate that factors such as precapillary arteriopathy, autoregulation abnormalities, and endothelial dysfunction underlie the association between hyperuricaemia and the development of CKD [19]. Elevated uric acid level also lead to overactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system and inhibition of nitric oxide synthase in the macula densa [20].

Impaired renal function also plays a pathophysiological role in the development of heart failure. Reduced eGFR in patients with heart failure may result from impaired left ventricular systolic function or an increased burden of concomitant disease. It is also possible that CKD leads to exacerbation of heart failure. In our study group, the rate of heart failure was significantly increased in patients with impaired GFR compared to those with  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . However, this difference was significant only for NYHA class III–IV heart failure and not for NYHA class II heart failure. Authors of the prospective European Heart Failure Pilot Survey evaluating concomitant disease in patients with heart failure found that CKD was the most common coexisting condition (41%) in those patients [21]. The occurrence of CKD in the study group was also an independent predictor of total mortality and admissions due to heart failure. An analysis of the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) study population, including postmenopausal women, showed that along with type 2 diabetes, AF and obesity, impaired renal function was a risk factor for the development of heart failure during  $6.3 \pm 1.4$  years of follow-up [22]. Our findings are also confirmed by observations in patients with newly diagnosed heart failure in The Cardiovascular Heart Study population [23]. In that group, CKD was an independent predictor of deaths and admissions among patients with newly diagnosed heart failure. Dries et al. [24] analyzed the Studies of Left Ventricular Dysfunction population to evaluate the effect of moderate renal impairment on outcomes in patients with both symptomatic and asymptomatic heart failure. Similarly to our study, more severe heart failure as evaluated using the NYHA class was noted among patients with  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . It was also found that development of impaired renal function was associated with an increase in total mortality in both symptomatic and asymptomatic heart failure. Experimental studies indicate that impaired renal function may lead to the development of symptomatic heart failure. In animal

models of induced asymptomatic heart failure, creatinine clearance, sodium excretion, and natriuretic response to volume overload were preserved despite reduced cardiac output, decreased mean arterial pressure, and increased peripheral resistance [25]. At an early stage of left ventricular systolic dysfunction, normally functioning kidneys are able to maintain sodium balance and prevent volume overload, while impaired renal function may in turn lead to sodium and volume retention, increased filling pressures, and progressive left ventricular dilatation.

### Study limitations

Our findings have some limitations. Due to a retrospective nature of the study, the diagnosis of CKD could not be made, as it requires GFR evaluation performed twice at least 3 months apart. Of note, however, already a single estimation of GFR allows identification of patients at an increased global cardiovascular risk and may significantly guide therapeutic decisions.

### Conclusions

1. Impaired renal function was found in 56.2% of patients with hypertension and type 2 diabetes.
2. Among patients with hypertension and type 2 diabetes, atrial fibrillation was more frequent in patients with impaired renal function compared to those with normal GFR.
3. Among these patients, hyperuricaemia was seen more frequently in patients with  $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  compared to those with normal GFR.
4. In a population with hypertension and type 2 diabetes, advanced stages of heart failure (NYHA class III and IV) are more frequent in patients with impaired renal function compared to those with normal GFR.

### Conflict of interests

None declared.

### Streszczenie

**Wstęp.** Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 stanowią populację o szczególnie wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Współistnienie tych dwóch chorób sprzyja rozwojowi przewlekłej choroby nerek. Celem pracy jest ocena funkcji nerek u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z uwzględnieniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących.

**Materiał i metody.** Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 hospitalizowanych w latach 2009–2010 na referencyjnym oddziale kardiologii. W badanej grupie oceniono filtrację kłębuszkową (GFR). Oceniono częstość występowania między innymi migotania przedsionków, choroby niedokrwiennej serca, hiperurykemie i przewlekłej niewydolności serca w grupie chorych z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek.

**Wyniki.** Analizie poddano dokumentację 635 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. U 56,2% (n = 357) spośród chorych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 stwierdzono GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U chorych z upośledzoną funkcją nerek istotnie statystycznie częściej rozpoznawano migotanie przedsionków niż w grupie z prawidłowym przesączaniem kłębuszkowym (142 v. 52 osób; p < 0,0001). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania zaburzeń lipidowych, wcześniejszego udaru mózgu lub zawału serca. Istotnie statystycznie częściej w grupie chorych z GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> obserwowano zaawansowane stadium niewydolności serca (III i IV klasa wg NYHA). Grupa pacjentów ze zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym charakteryzowała się częstszym występowaniem hiperurykემii (p = 0,0001).

**Wnioski.** 1) W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 upośledzoną funkcję nerek stwierdzono u 56,2% pacjentów. 2) W populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz upośledzoną funkcją nerek częściej występuje migotanie przedsionków niż u osób z prawidłowym GFR. 3) U chorych z przesączaniem kłębuszkowym poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> częściej obserwuje się hiperurykemię niż w grupie z prawidłową filtracją kłębuszkową. 4) W populacji z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 u chorych z zaburzoną czynnością nerek częściej niż u pacjentów z prawidłowym przesączaniem kłębuszkowym występują zaawansowane stadia niewydolności serca (III i IV wg NYHA).

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, upośledzona funkcja nerek, wskaźnik filtracji kłębuszkowej

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 238–244)

## References

1. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 137–147.
2. Kiberd B. The chronic kidney disease epidemic: stepping back and looking forward. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2967–2973.
3. Henry R.M., Kostense P.J., Bos G. et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002; 62: 1402–1407.
4. Drey N., Roderick P., Mullee M. et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 677–684.
5. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organisation. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 659–663.
6. Johnston N., Dargie H., Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: ischaemic heart disease. *Heart* 2008; 94: 1080–1088.
7. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) *Am. Heart J.* 2010; 159: 1102–1107.
8. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 2946–2953.
9. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 512–518.
10. Schlaich M.P., Socratous F., Hennebray S. et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 933–939.
11. Chen P.-S., Tan A.Y. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: S61–S64.
12. Gorczyca-Michta I., Kluk M., Wożakowska-Kapłon B. Profilaktyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek: trudne wybory i decyzje kliniczne. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 948–952.
13. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4249. doi: 10.1136/bmj.c4249.
14. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–1369.
15. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A New risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 395–401.
16. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 224–232.
17. Zoppini G., Targher G., Chonchol M. et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012; 35: 99–104.
18. Sedaghat S., Hoorn E.J., van Rooij F.J.A. et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. *PLoS One* 2013; 8: e76827. doi: 10.1371/journal.pone.0076827.
19. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 282: F991–F997.
20. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.

21. Van Deursen V.M., Urso R., Laroche C. et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 103–111. doi: 10.1002/ejhf.30.
22. Bibbins-Domingo K., Lin F., Vittinghoff E. et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 2004; 110: 1424–1430.
23. Chaudhry S.I., McAvay G., Chen S. et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 635–642.
24. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 681–689.
25. Redfield M.M., Aarhus L.L., Wright R.S., Burnett J.C. Cardiorenal and neurohormonal function in a canine model of early left ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 87: 2016–2022.

## Komentarz



### dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Przedstawiony Państwu artykuł dotyczy bardzo ważnego z praktycznego punktu widzenia zagadnienia współwystępowania przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym. Autorzy dokonali retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej dużej grupy pacjentów hospitalizowanych na oddziale kardiologii i porównali dane kliniczne osób z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym dotkniętych CKD z danymi pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, u których funkcja nerek była prawidłowa.

Przewlekła choroba nerek jest rozpoznawana w sytuacji utrzymującego się przez co najmniej 3 miesiące obniżenia skorygowanego wobec płci, rasy i wieku szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min bądź też obecności wykładników uszkodzenia nerek w badaniach laboratoryjnych lub obrazowych, gdy eGFR przekracza 60 ml/min. W krajach wysoko uprzemysłowionych częstość występowania CKD wynosi 8–17%. Na podstawie badania PolNef z 2009 roku w Polsce występowanie CKD ocenia się na około 12% dorosłej populacji.

W analizowanej grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek ( $\geq 3$ . stadium CKD) stwierdzono u ponad połowy pacjentów, a częstość jej występowania zwiększała się z wiekiem chorych. Wyniki te są zgodne z wcześniej publikowanymi danymi z piśmiennictwa. Przewlekłą chorobą nerek w 3.–4. stadium stwierdza się w populacji ogólnej u 8–9% osób dorosłych, a jej częstość wzrasta z wiekiem. U osób po 75. roku życia częstość występowania CKD w 3.–5. stadium zwiększa się nawet do 40%, a zatem do wartości zbliżonych do stwierdzonych w omawianej pracy. Tak częste współwystępowanie CKD z cukrzycą i nadciśnieniem świadczy o wadze problemu podjętego przez Autorów. Przedstawione wyniki uświadamiają, u jak znacznej części chorych z oddziałów kardiologicznych konieczne jest dostosowywanie dawek leków do funkcji nerek oraz nierzadko swoiste leczenie nefrologiczne. Dodatkowo należy pamiętać, że CKD stanowi bardzo silny, niezależny czynnik złego rokowania pacjentów z chorobami kardiologicznymi, a schorzenia układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z CKD.

Bardzo ważnym wynikiem omawianej pracy jest silna zależność, którą Autorzy artykułu stwierdzili między występowaniem migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) a CKD. Obecnie wiadomo, że zależność ta zdecydowanie wykracza poza współistnienie wynikające z rozpowszechnienia obu jednostek chorobowych. Coraz więcej danych przemawia za faktem, że związek między AF oraz CKD ma charakter dwukierunkowej zależności przyczynowo-skutkowej. Fakt, że CKD jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób serca, w tym AF, jest znany od kilku lat. Nawet obecność białkomoczu przy prawidłowej funkcji nerek zwiększa ryzyko wystąpienia tej arytmii. Jednakże opublikowane ostatnio wyniki badań wykazały, że AF u osób z prawidłową funkcją nerek zwiększało ryzyko schyłkowej niewydolności nerek aż o 67%. Mechanizmy, które prawdopodobnie odpowiadają za ten fakt, to: ogólnoustrojowy stan zapalny towarzyszący AF, aktywacja procesu włóknienia w nerkach podobnego do mającego miejsce w miokardium, spadek rzutu serca, aktywacja układu angiotensyna–aldosteron, prozakrzepowy wpływ AF. Wykazano również, że CKD w stadium 3.–5. stanowi bardzo silny i niezależny czynnik złego rokowania u chorych z AF, zwiększający śmiertelność chorych z AF. Zależność ta jest najsilniejsza w grupie osób młodych, a następnie – z wiekiem – staje się słabsza.

Kolejnym istotnym wynikiem omawianego artykułu jest zależność między CKD a stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi. Coraz więcej danych sugeruje, że wzrost stężenia kwasu moczowego nie jest wyłącznie rezultatem retencji stanowiącej następstwo pogarszającej się funkcji nerek, ale prawdopodobnie zależność ta ma charakter przyczynowo-skutkowy. Tak jak Autorzy podkreślili w swojej pracy, u podstaw związku hiperurykemii z rozwojem CKD mogą leżeć: rozwijająca się arteriopatologia naczyń przedkłębuszkowych, zaburzenia autoregulacji, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego oraz aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron. Należy jednak podkreślić, że choć coraz więcej danych przemawia za tym, że terapia obniżająca stężenie kwasu moczowego może hamować progresję CKD (przynajmniej w niektórych populacjach chorych), to obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania tych leków u wszystkich chorych z CKD i zwiększonym stężeniem kwasu moczowego.

Stwierdzona przez Autorów pracy zależność między CKD a niewydolnością serca (CHF, *chronic heart failure*) wkracza w pasjonujące zagadnienie zespołów sercowo-nerkowych (CRS, *cardio-renal syndrome*). Zespół sercowo-nerkowy definiuje się jako zaburzenie funkcji serca lub nerek, w którym ostra lub przewlekła choroba jednego organu jest spowodowana ostrą lub przewlekłą dysfunkcją (uszkodzeniem) drugiego. Klasyfikacja obejmuje 5 podtypów CRS: 1) typ 1 – ostry zespół sercowo-nerkowy; 2) typ 2 – przewlekły zespół sercowo-nerkowy; 3) typ 3 – ostry zespół nerkowo-sercowy; 4) typ 4 – przewlekły zespół nerkowo-sercowy; 5) typ 5 – wtórny zespół sercowo-nerkowy.

Typ 2 CRS obejmuje przewlekłe nieprawidłowości funkcji serca (najczęściej CHF), powodujące rozwój i progresję CKD. Współistnienie objawów CHF i CKD jest częste. Analiza danych pochodzących z dużych badań klinicznych wskazuje, że u chorych z CHF obniżone wartości przesączania kłębuszkowego występują w 25–40% przypadków, a zatem w zakresie zbliżonym do wyników omawianej pracy. Wartość GFR jest ważnym czynnikiem rokowniczym w grupie pacjentów z CHF. Istnieją doniesienia, których autorzy sugerują, że u pacjentów z CHF wartość GFR jest bardziej istotnym czynnikiem umożliwiającym prognozowanie śmiertelności niż wartość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz stopień klasy niewydolności według *New York Heart Association* (NYHA). Smith i wsp., analizując wyniki 16 badań, którymi objęto w sumie grupę 80 098 chorych z CHF, stwierdzili, że spadek GFR o każde 10 ml/min/m<sup>2</sup> wiązał się ze wzrostem śmiertelności o 7%. Mechanizm leżący u podstaw związku między prawidłową funkcją układu sercowo-naczyniowego i wydolnością nerek jest złożony i wciąż nie w pełni poznany.

Omawiany artykuł dotyczy bardzo często występującego zjawiska i ważnego zagadnienia zależności między chorobami serca i nerek, które wykraczają poza współwystępowanie a coraz więcej danych przemawia za faktem skomplikowanych zależności patogenetycznych łączących te dwa narządy.

### Piśmiennictwo

1. Levey A., Eckhardt K., Tsukamoto Y. i wsp. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089–2100.
2. Król E., Rutkowski B., Czerniak P. i wsp. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
3. Jaroszyński A. Leczenie przeciwzakrzepowe chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek w stadiach 3.–5. *Chor. Serca Naczyń* 2013; 6: 327–331.
4. Ng K., Edwards N., Lip G. i wsp. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 615–632.
5. Bansal N., Fan D., Hsu C. i wsp. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013; 127: 569–574.
6. Levy G., Rashid N., Niu F., Cheetham T. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J. Rheumatol.* 2014; 41: 955–962.
7. Sarnak M. Attending rounds: a patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014 Apr 24 [złożone do druku].
8. Ronco C., McCullough P., Anker S. i wsp. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 703–711.
9. Zaborowski T., Dziurzyńska M., Jaroszyński A. Zespoły sercowo-nerkowe: patofizjologia, epidemiologia, postępowanie. *Forum Med. Rodz.* 2013; 7: 67–74.