

# LA RELAZIONE TRA L'IPERTENSIONE ARTERIOSA, LA FUNZIONE RENALE E GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI CON MALATTIA POLICISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE

A. Idrizi<sup>1</sup>, M. Barbullushi<sup>1</sup>, A. Strakosha<sup>1</sup>, S. Kodra<sup>1</sup>, N. Thereska<sup>1</sup>, E. Zaimi<sup>2</sup>, A. Gjyzari<sup>1</sup>, E. Petrela<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Nefrologia, Ospedale Universitario "Madre Teresa", Tirana

<sup>2</sup> Servizio di Cardiologia, Ospedale Universitario "Madre Teresa", Tirana

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Biostatistiche, Ospedale Universitario "Madre Teresa", Tirana - Albania

## The relation of hypertension, renal function and cardiovascular events in autosomal dominant polycystic kidney disease

**Background.** The presence of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) appear to be related with progressive renal failure and end-organ damage, including left ventricular hypertrophy (LVH) in these patients. The aim of this study was to evaluate the frequency of hypertension in ADPKD patients and its correlation with renal function, renal structure and its influence in left ventricular wall.

**Methods.** Two hundred patients were included in the study. The patients were divided in two groups: first group of 92 patients with normal renal function, and second group of 108 patients with chronic renal failure. All patients performed an abdominal ultrasound and a M-mode echocardiography.

**Results.** Hypertension was observed in 140 ADPKD patients (70%). Subjects who developed hypertension before age 35 had worse renal survival than those who remained normotensive after age 35 (50 years vs. 62 years;  $p < 0.0001$ ; risk ratio = 4.3). Hypertensive patients had significantly higher serum creatinine concentration than those without hypertension ( $p < 0.001$ ). LVH was present in 56 patients with hypertension (40%) and in 9 normotensive patients (16%) ( $p < 0.005$ ). Patients with LVH had a worse renal survival than those without LVH ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** These findings suggest that hypertension is a serious complication in ADPKD that may lead to both an increased incidence of cardiovascular complications and more rapid progression of renal functional impairment. (*G Ital Nefrol* 2007; 24: 595-9)

### KEY WORDS:

Autosomal dominant polycystic kidney disease, Hypertension, Left ventricular hypertrophy, Renal volume

### PAROLE CHIAVE:

Ipertensione arteriosa, Ipertrofia del ventricolo sinistro, Malattia policistica autosomica dominante, Volume renale

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Alma Idrizi  
Servizio di Nefrologia  
Ospedale Universitario  
"Madre Teresa"  
Dibra 372  
Tirana, Albania  
e-mail: alma\_idrizi@yahoo.com

## INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è una complicazione comune di molte malattie renali, e la malattia policistica autosomica dominante (ADPKD) non è una eccezione. In letteratura riscontrata viene riportata una prevalenza di ipertensione arteriosa dal 13% fino all'81% dei pazienti con ADPKD al tempo della loro presentazione iniziale (1-3). L'ipertensione arteriosa in ADPKD spesso precede l'insufficienza renale cronica (IRC) (4). Si pensa che abbia un ruolo maggiore nella progressione dell'IRC in questi pazienti (5). L'ipertensione ha anche un importante ruolo nella morte a causa di eventi car-

diovascolari e ci sono dati che sostengono fortemente l'importante ruolo dell'ipertensione nella mortalità dei pazienti con ADPKD (6, 7).

L'ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS) ed aterosclerosi, sono conseguenze dell'ipertensione precoce in adulti (8) e sono causa di alta mortalità a causa di incidenti cardiovascolari in pazienti con ADPKD. L'IVS negli adulti indubbiamente si associa all'ipertensione precoce e alla sua durata (9, 10).

La struttura renale (grandezza del rene e volume delle cisti renali) è stata mostrata avere un importante ruolo nella patogenesi dell'ipertensione e sulla funzione renale in pazienti con ADPKD (11).

TABELLA I - CORRELAZIONE DI IPERTENSIONE, FUNZIONE RENALE E SESSO

Genere	Funzione renale		Inizio di ipertensione	
	Funzione normale (56 pts)	Insufficienza renale cronica (84 pts)	Prima l'età di 35 anni (56 pts)	Dopo l'età di 35 anni (84 pts)
Femmine	22	30	22	30
Maschi	34	54	34	54

In uno studio retrospettivo abbiamo valutato la frequenza di ipertensione in 200 pazienti con ADPKD durante un periodo di 15 anni, e abbiamo studiato la sua influenza sulla funzione renale e l'IVS. Abbiamo studiato anche l'associazione tra l'ipertensione con la grandezza del rene e il volume renale.

## PAZIENTI E METODI

Duecento pazienti affetti da ADPKD furono studiati durante il periodo gennaio 1991-dicembre 2005. I pazienti furono divisi in due gruppi: primo gruppo di 92 pazienti con funzione renale normale, e secondo gruppo di 108 pazienti con IRC. La funzione renale fu determinata come clearance di creatinina (CICr) <70 mL/min secondo la formula di Cocroft (CICr =  $[140 - \text{età}] \times \text{peso corporeo} / 72 \times \text{creatininemia}$ ). Nelle donne il valore è stato moltiplicato per il fattore 0.85).

Si considerava che i soggetti avessero ADPKD, se c'erano 5 o più cisti renali bilateralmente e una storia familiare per ADPKD (12).

L'ipertensione fu definita come pressione diastolica superiore a 90 mmHg e pressione sistolica superiore a 150 mm Hg in posizione seduta, o una storia nota di ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico (13). Il cutoff di età di diagnosi dell'ipertensione di 35 anni è stato scelto perché in quest'età si manifesta mediamente l'ipertensione in questa popolazione (6, 7).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ultrasonografico addominale ed ecocardiografico *M-mode*. Uno strumento Aloka SSD-720 accoppiato con trasduttori 3.75 - o 5-MHz fu usato per l'ecocardiografia. Le misurazioni furono fatte secondo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia (14). IVS fu definita come indice della massa del ventricolo sinistro (iMVS) maggiore di 131 g/m<sup>2</sup> negli uomini e maggiore di 110 g/m<sup>2</sup> nelle donne (10).

Il volume renale approssimato alla rotazione di un'ellisse fu calcolato usando la formula seguente:  $4/3 \pi (\text{lunghezza}/2) (\text{diametro anteriore-posteriore}/4 + \text{larghezza}/4)$  (2, 11).

I dati sono stati analizzati con un personal computer

in un formato dBase-compatibile. Il rapporto del rischio fu calcolato usando la regressione di Cox.

Usando un'analisi longitudinale, basata sulla CICr, sono stati identificati i fattori che hanno un ruolo nella progressione di malattia. L'analisi di sopravvivenza è stata utilizzata per determinare quali manifestazioni potrebbero essere identificate precocemente nel corso della malattia. Tempi di sopravvivenza furono calcolati come il tempo alla dialisi, trapianto, o morte. Le curve di sopravvivenza Kaplan-Meier furono costruite. Il log rank test fu usato per comparare le curve di sopravvivenza. Differenze tra gruppi furono determinati attraverso l'analisi della regressione nominale. Le variabili sono state espresse come media  $\pm$  deviazione standard. Le differenze furono considerate significative con  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

L'ipertensione fu osservata in 140 pazienti con ADPKD (70%): 56 pazienti del primo gruppo, con funzione renale normale (61%) e 84 pazienti del secondo gruppo con l'IRC (79%), il rapporto maschio/femmina tra i pazienti ipertesi era 1.7:1 (88 maschi e 52 femmine) (Tab. I). L'età media dei pazienti ipertesi era  $46 \pm 4.6$  anni (con range 18-70 anni) e presentata nella Tabella II. In 56 pazienti l'ipertensione si sviluppò prima dell'età di 35 anni, mentre in 84 pazienti si sviluppò dopo l'età di 35 anni (Tab. III). Nella Tabella IV è riportata la media e la deviazione standard della pressione sistolica e diastolica dei pazienti con ipertensione prima dell'età di 35 anni, dei pazienti con ipertensione dopo l'età di 35 anni e di quelli normotesi.

I soggetti che svilupparono ipertensione prima dell'età di 35 anni, hanno avuto una sopravvivenza renale peggiore di quelli che svilupparono ipertensione dopo l'età di 35 anni (50 anni vs 62 anni;  $p < 0.0001$ ; rapporto del rischio = 4.3) (Fig. 1). Nei pazienti con l'ipertensione, la CICr era significativamente più alta di quella dei pazienti normotesi (2.3 mg/dL vs 1.45 mg/dL;  $p < 0.001$ ) (Tab. IV).

I dati dell'ecocardiografia sono presentati nella Tabella V. L'IVS era presente in 65 pazienti con ADPKD

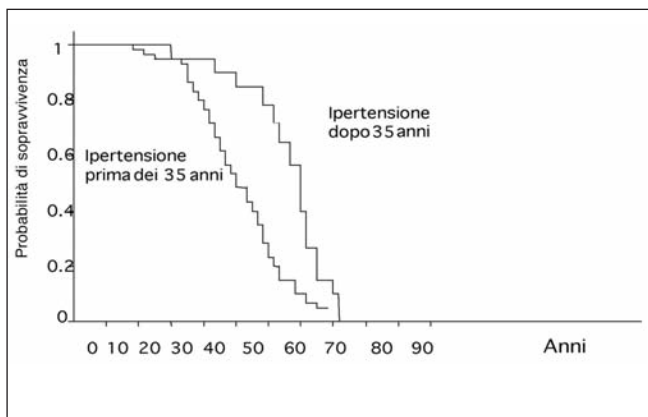


Fig. 1 - Sopravvivenza renale nei soggetti che sviluppano ipertensione prima dei 35anni e coloro che svilupparono ipertensione dopo l'età di 35 anni.

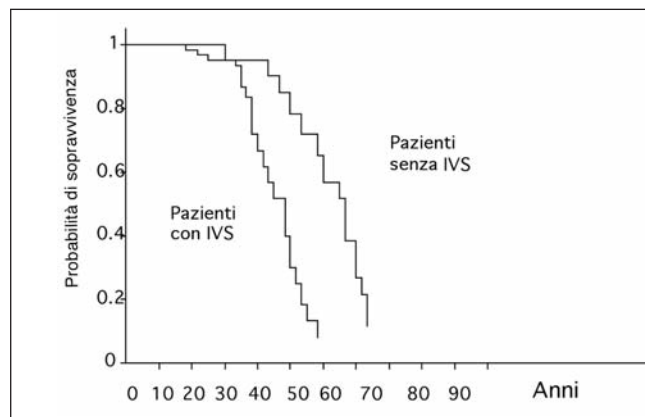


Fig. 2 - I pazienti con IVS avevano una sopravvivenza renale peggiore che quelli senza IVS.

TABELLA II - I DATI DEMOGRAFICI DEI PAZIENTI

Pazienti	N. di pazienti	Età media	Variazione	Deviazione standard
Totale	200	46±4.6 anni	18-70	4.6
Ipertesi	140	48.5±12.1 anni	18-70	5.1
Normotesi	60	38±2.6 anni	20-62	2.6

TABELLA III - LA CORRELAZIONE TRA LA PRESSIONE SISTOLICA E DIASTOLICA DEL SANGUE

Pazienti	Pressione del sangue	Media (mmHg)	Deviazione standard (mmHg)
Ipertesi prima dell'età di 35 anni	Sistolica	155.0	16.6
	Diastolica	97.25	4.06
Ipertesi dopo l'età di 35 anni	Sistolica	150.5	11.1
	Diastolica	97.7	7.1
Normotesi	Sistolica	141.2	13.7
	Diastolica	88.4	6.7

TABELLA IV - LIVELLI DI CREATININA DEL SIERO NEI PAZIENTI IPERTESI E NORMOTESI

Pazienti	Media	Deviazione standard	Variazione
Ipertesi prima dell'età di 35 anni	2.3 mg/dL	1.6 mg/dL	1.5-5.3
	3.6 mg/dL	1.9 mg/dL	3.1-5.6
Dopo l'età di 35anni	1.8 mg/dL	1.5 mg/dL	1.3-3.2
	1.45 mg/dL	0.8 mg/dL	0.6-1.6

(32.5%) (l'età media 35.3±2.1 anni): in 56 pazienti ipertesi (40%) e in 9 pazienti normotesi (15%). I pazienti con IVS (con e senza ipertensione arteriosa) avevano una sopravvivenza renale peggiore che quelli senza IVS (con e senza ipertensione arteriosa) ( $p < 0.001$ ; rapporto del rischio = 2.8) (Fig. 2).

La lunghezza del rene (diametro longitudinale) era significativamente più grande nei pazienti ipertesi rispetto a quelli normotesi ( $16.36 \pm 1.9$  cm vs  $12.9 \pm 1.06$  cm,  $p < 0.039$ ) (Tab. VI). La pressione sistolica e diastolica correlarono con la grandezza del rene ( $r = 0.55$ ;  $r = 0.63$ ). Anche la media del volume rena-

le era significativamente più grande nei pazienti ipertesi verso i pazienti normotesi ( $590 \pm 43$  cm<sup>3</sup> vs  $365 \pm 45$  cm<sup>3</sup>,  $p < 0.005$ ) (Tab. VI).

## DISCUSSIONE

L'ipertensione è una manifestazione precoce e frequente di ADPKD, e può essere il primo riscontro clinico nel 13.2% dei pazienti e si manifesta in circa il 60% dei pazienti prima che la funzione renale sia stata danneggiata (11). Nella nostra casistica l'ipertensione è

TABELLA V - I DATI DELL'ECOCARDIOGRAFIA

	Normotesi	Ipertesi	P
iMVS (g/cm <sup>2</sup> )	90±23	136.06±62.62	<0.01
SMP (cm)	0.78±0.09	1.12±0.28	<0.001
SSIV (cm)	0.79±0.11	1.14±0.26	<0.001

Indice della massa di ventricolo sinistro (iMVS)

Spessore della parete posteriore (SMP) del ventricolo sinistro (VS)

Spessore del setto interventricolare (SSIV)

presente nel 70% dei casi, ed è paragonabile con quella riportata nella letteratura (1, 3). L'ipertensione era più frequente negli uomini che nelle donne (66% e 41% rispettivamente) e questo correla con i dati di letteratura (11). La presenza di ipertensione in circa il 75% dei pazienti con ADPKD prima della disfunzione renale (15, 16), suggerisce che l'ipertensione sia un fattore importante che peggiora la funzione renale (12). Infatti, nel nostro studio i pazienti ipertesi con ADPKD hanno avuto una progressione più veloce della malattia renale che i pazienti normotesi.

L'ipertensione precoce può conferire anche un importante rischio cardiovascolare (17), specialmente se consideriamo che l'ipertensione è un importante fattore della IVS. Quest'ultima è stata mostrata nel 50% dei pazienti ipertensivi con ADPKD ed è anche più frequente di quanto riscontrato nella popolazione generale. L'età media dei nostri pazienti con IVS era circa 36 anni che è notevolmente più bassa di quella trovata nella popolazione con ipertensione essenziale. L'IVS fu trovata anche dal 20 al 40% di pazienti normotesi con ADPKD (18). La presenza più frequente della IVS in pazienti con ADPKD di quella trovata nella popolazione generale, conferma la nozione che il carico della pressione del sangue al cuore è elevato. Considerando che l'IVS sia un indice più valido di controllo della pressione del sangue, che la misurazione ambulatoriale della pressione del sangue, l'ipertensione non diagnosticata e non bene controllata è una complicazione seria in ADPKD che può condurre ad un'aumentata incidenza di complicazioni cardiovascolari e procedere a un più rapido danneggiamento della funzione renale. Il controllo dell'ipertensione è fondamentale in questi pazienti, poiché complicazioni cardiovascolari sono una causa principale di morte (7). Il *target* dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con ADPKD sarebbe 130/85 mmHg. Un *target* più basso potrebbe essere raccomandato nei pazienti con IVS: in un periodo di 7 anni l'IVS è ridotta del 35% nei pazienti con un controllo rigoroso (<120/80 mmHg) vs 21% in gruppo con un controllo standard della pressione arteriosa (135-140/85-90 mmHg) (19).

TABELLA VI - L'ASSOCIAZIONE DELL'IPERTENSIONE CON LA GRANDEZZA DEL RENE E VOLUME RENALE

	Ipertesi	Normotesi	P
Grandezza del rene	16.36±1.9 cm	12.9±1.06 cm	<0.039
Volume renale medio	590±43 cm <sup>3</sup>	365±45 cm <sup>3</sup>	0.005

È stata suggerita una relazione tra l'alterazione dell'architettura renale e l'ipertensione nei pazienti con ADPKD (11). Nello studio presente, l'ipertensione fu associata con più grandi anomalie strutturali renali. Specificamente, i pazienti ipertensivi con ADPKD hanno avuto volumi renali più grandi e coinvolgimento cistico più che i pazienti normotesi con ADPKD bene accoppiati. Recentemente, uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ha rilevato il fatto che i pazienti coi reni più grandi alla *baseline* avevano una prognosi più grave di quelli coi reni più piccoli, una scoperta che ha implicazioni notevoli per la pratica clinica (20).

In 165 pazienti adulti con ADPKD, volumi renali determinati con ultrasonografia erano significativamente più grandi in quelli con ipertensione che in pazienti normotesi (6). Similmente, in un recente studio *cross-sectional* di 241 pazienti con ADPKD che si è avvalso della risonanza magnetica (MRI), il volume medio dei reni era più grande nei pazienti ipertesi che nel gruppo di normotesi (21).

In conclusione, una diagnosi precoce e un trattamento corretto dell'ipertensione forse possono essere associati ad un miglioramento delle conseguenze cardiovascolari e renali anche con una sopravvivenza migliore dei pazienti con ADPKD. Lo sviluppo dell'ipertensione è associato con l'ingrandimento dei reni secondario a cisti. Come spiegato nelle sezioni precedenti, l'espansione delle cisti renali e l'ingrandimento dei reni provocano morbosità serie che danneggiano la qualità della vita e portano ad una diminuzione della funzione renale.

## RIASSUNTO

**Premesse.** Lo scopo di questo studio è di valutare la frequenza dell'ipertensione nei pazienti con malattia policistica autosomica dominante (ADPKD) e la sua correlazione con la funzione renale, la struttura renale e la sua influenza sul rimodellamento del ventricolo sinistro.

**Metodi.** Lo studio è stato condotto su 200 soggetti. I pazienti furono divisi in due gruppi: il primo gruppo di 92

pazienti con la funzione renale normale, e il secondo gruppo di 108 pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). I pazienti sono stati sottoposti ad esame ultrasonografico addominale ed ecocardiografico M-mode.

**Risultati.** L'ipertensione fu osservata in 140 pazienti con ADPKD (70%). I soggetti che svilupparono l'ipertensione prima di avere l'età di 35 anni hanno avuto una peggiore sopravvivenza renale di che quelli che rimasero normotesi dopo l'età di 35 anni (50 anni vs 62 anni;  $p < 0.0001$ ; rapporto del rischio [RR] = 4.3). I pazienti con ipertensione avevano una concentrazione di creatinina

del siero significativamente più alta di quelli senza ipertensione ( $p < 0.001$ ). L'ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS) era presente in 56 pazienti con ipertensione (40%) e in 9 pazienti con normotensione (16%) ( $p < 0.005$ ). I pazienti con IVS avevano una peggiore sopravvivenza renale di quelli senza IVS ( $p < 0.001$ ).

**Conclusioni.** I nostri dati suggeriscono che l'ipertensione è una complicazione seria in ADPKD che può condurre sia a un aumento dell'incidenza di complicazioni cardiovascolari, sia a un più rapido danneggiamento della funzione renale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zeier M, Geberth S, Ritz E, et al. Adult dominant polycystic kidney disease-clinical problems. *Nephron* 1988; 49: 177-83.
2. Milutinovic J, Fialkow PJ, Aogodoa LY, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings. *Q J Med* 1984; 53: 511-22.
3. Gonzalo A, Rivera M, Quereda C, et al. Clinical features and prognosis of adult polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 1990; 10: 470-4.
4. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1654-60.
5. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al. Renal histology of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with incipient or advanced renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 1259-65.
6. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, et al. Epidemiology of autosomal dominant polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-9.
7. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2048-56.
8. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 907-12.
9. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG, Mandelbaum A, Ritz E. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1451-7.
10. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factor for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-85.
11. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38: 1177-80.
12. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41: 1311-9.
13. Barret BJ, Faley R, Morgan J, Hefferton D, Parfrey P. Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int* 1994; 4: 1118-23.
14. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiography measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-81.
15. Ecder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200.
16. Pirson Y, Chauveau D, Grunfeld JP. Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, ed. *Oxford Textbook of Clinical nephrology*, Oxford, UK: Oxford University Press, 1998; 2393-415.
17. Ritz E, Zeier M, Schneider P, Jones E. Cardiovascular mortality of patients with polycystic kidney disease on dialysis: Is there a lesson to learn? *Nephron* 1994; 66: 125-8.
18. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292-7.
19. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 678-85.
20. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-30.
21. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease: The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64: 1035-45.