

طراحی مدل ساده ریاضی برای پیشگویی تنگی شریان کلیه

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۱۰ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۴/۱۷ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۲/۲۵

سید محمدرضا خاتمی^{۱*}، آرش جلالی^۲
سعید صادقیان^۱، المیرا زارع^۲
فاطمه شکویی زاده^۲، الهام رستمی^۲۱- گروه نفرولوژی، مرکز تحقیقات نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- واحد تحقیقات، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: تنگی شریان کلیه عامل مهم فشارخون ثانویه و نارسایی پیشرفته کلیه در افراد مسن است. هدف از این مطالعه ایجاد یک مدل امتیازدهی برای تشخیص تنگی شریان کلیه براساس وجود ریسک فاکتورهای شناخته شده بود. **روش بررسی:** در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی که از فروردین ۱۳۸۰ تا اسفند ۱۳۹۵ در مرکز قلب تهران و با حمایت و نظارت مرکز تحقیقات نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد، تعداد ۴۱۷۷ بیمار که در این فاصله آنژیوگرافی شریان کلیه شده بودند به‌طور اتفاقی به نسبت ۲:۱ در دو گروه مجموعه پیشگویی و اعتبارسنجی قرار داده شدند. مشخصات پایه بالینی و آزمایشگاهی ۲۷۷۰ بیمار در گروه پیشگویی مورد آزمون قرار گرفت. با تحلیل رگرسیون چندگانه، متغیرهای پیشگویی‌کننده تنگی شریان کلیه مشخص شدند و امتیازهای مخاطره برای هر یک محاسبه شد. سپس این مدل در گروه اعتبارسنجی محک زده شد.

یافته‌ها: احتمال وجود تنگی شریان کلیه در مجموعه پیشگویی ۱۴/۴٪ و در مجموعه ارزیابی ۱۳/۵٪ بود. سه عامل جنس مونث، سابقه فشارخون و فیلتراسیون گلوبولین به‌عنوان پیشگویی‌کننده‌های تنگی شریان کلیه مشخص شدند. با دادن ضریب، درجه خطر برای هر یک مشخص شد. مساحت زیر منحنی مشخصه عملیاتی (ROC) و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن برای مدل نهایی برابر (۰/۷۰/۸) (-/۶۵/۰) (۶۷/۹) به‌دست آمد. احتمال وقوع تنگی شریان کلیه به‌طور تصاعدی با افزایش درجه خطر، زیادتر می‌شد. در ۱۴۰۲ بیمار در گروه اعتبارسنجی، این مدل درجه‌بندی خطر، قدرت تمایز خوبی نشان داد (C statistic=۰/۷۶).

نتیجه‌گیری: با این مدل ریاضی به‌سادگی می‌توان احتمال وجود تنگی شریان کلیه را پیش از انجام آنژیوگرافی تخمین زد.

کلمات کلیدی: آنژیوگرافی، ارزش پیشگویی متغیر، تنگی شریان کلیه، مدل درجه‌بندی خطر.

*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات نفرولوژی.
کدپستی: ۱۴۱۹۷۳۳۱۴۱ | تلفن: ۶۱۱۹۲۶۵۸-۰۲۱
E-mail: khatamis@sina.tums.ac.ir

مقدمه

مهم‌ترین علت تنگی شریان کلیه در انسان‌های مسن، آترواسکلروز است. در مجموع میزان بروز این بیماری همراه با فشارخون یا نارسایی کلیه تا ۵/۵٪ گزارش شده است.^۱ تشخیص زودهنگام تنگی شریان کلیه نقش مهمی در پیشگیری از عوارض آن به‌ویژه نارسایی کلیه و ایسکمیک نفروپاتی دارد.^۲ همچنین وجود تنگی شریان کلیه رابطه مستقیمی با طول عمر بیماران دارد. بقای عمر

چهار ساله بیماران با تنگی شریان کلیه کمتر یا مساوی ۷۵٪ برابر با ۸۹٪ است. درحالی‌که اگر تنگی شریان کلیه بیش از ۷۵٪ باشد این میزان به ۵۷٪ کاهش می‌یابد.^۳ تنگی شریان کلیه یک بیماری پیش‌رونده است. شیوع پیشرفت تنگی، آتروفی کلیه و انسداد شریان کلیه در هر سال به ترتیب ۲۰٪، ۱۰٪ و ۵٪ است.^۴ حدود ۲۰-۱۰٪ نارسایی پیشرفته کلیه ناشی از این بیماری می‌باشد.^۵ هرچند تنگی شریان کلیه علت مهم نارسایی در افراد بالای ۵۰ سال و از علل مهم فشارخون ثانویه و به‌ویژه فشارخون

آنژیوگرافی کاروتید و اندام تحتانی از پرونده‌ها استخراج گردید. تنگی مهم و قابل توجه شریان کلیه تنگی بیش از ۷۰٪ در نظر گرفته شد. میزان فیلتراسیون گلوبولین (estimated GFR, eGFR) براساس فرمول Cockcroft-Gault محاسبه شد.^{۱۶}

پس از گردآوری داده‌ها بیمارانی که دارای تنگی شریان کلیه بودند از سایرین جدا شدند. دو گروه براساس ریسک فاکتورهای گفته شده مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند تا مشخص شود کدام یک از ریسک فاکتورها، پیش‌گویی کننده بهتری برای وجود تنگی شریان کلیه هستند.

به منظور پدید آوردن نظام امتیازبندی و اعتبارسنجی آن، داده‌ها با نسبت دو به یک به صورت تصادفی به دو گروه مجموعه پیشگویی کننده و مجموعه اعتبارسنجی تقسیم شدند. متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار در صورت نرمال بودن داده‌ها، میان و دامنه میان چارکی در صورت چولگی داده‌ها توصیف شدند. نرمال بودن متغیرهای کمی با بررسی نمودار هیستوگرام، معیارهای گرایش به مرکز و معیارهای پراکنش ارزیابی شدند. متغیرهای کیفی نیز با فراوانی مطلق و درصد متناظر با آن بیان شدند. در مجموعه پیشگویی کننده، اثر یک‌متغیره متغیرهای بالا بر پیامد تنگی شریان کلیه با استفاده از نسبت بخت‌ها و فاصله اطمینان مربوط به آن گزارش شدند. تمام متغیرهایی که در تحلیل یک‌متغیره دارای مقدار احتمال کمتر از ۰/۱ بودند کاندید ورود به مدل نهایی شدند. مدل رگرسیون لوجستیکی چندگانه با شیوه گزینشی حذفی پسرو (با در نظر گرفتن احتمال ورود ۰/۰۵ و احتمال حذف ۰/۱) به منظور تعیین عوامل موثر بر بروز تنگی شریان کلیه مورد استفاده قرار گرفت. توان کالبدی مدل نهایی با استفاده از آزمون نیکویی برازش Hosmer & Lemeshow مورد ارزیابی قرار گرفت. قدرت تشخیصی مدل نیز با استفاده از آماره C که معادل مساحت زیرمنحنی مشخصه عملیاتی (Receiver operating characteristic, ROC) می‌باشد بررسی شد. ضرایب مدل نهایی رگرسیون لوجستیکی چندگانه برای تولید نظام امتیازبندی مخاطره تنگی شریان کلیه ابتدا در ۱۰ ضرب شده و به نزدیک‌ترین عدد صحیح گرد شدند. توان کالبدی و تشخیصی نظام امتیازبندی پیشنهادی با استفاده از داده‌های مجموعه اعتبارسنجی مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای بررسی احتمال وقوع بیش برازش در مدل، یک مدل رگرسیون لوجستیکی با برازش پیامد تنگی شریان کلیه روی امتیازهای مخاطره پیشگویی شده در مجموعه اعتبارسنجی مورد استفاده قرار گرفت. در صورتی که ضریب رگرسیونی امتیاز مخاطره در مدل اشاره شده به اندازه کافی به یک نزدیک باشد

تشدید یافته می‌باشد^۲ اما یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی است که به‌طور اتفاقی کشف می‌شود. در اتوپسی‌ها، شیوع تنگی شریان کلیه ۵۰-٪ گزارش شده است و هرچه سن بالاتر رود درصد بیماران مبتلا بیشتر می‌شود.^۸ همچنین بین تنگی شریان کلیه و تنگی شریان‌های دیگر همبستگی دیده می‌شود.^{۹،۱۰}

به‌طور تقریبی ۱۴-۵٪ از بیماران دیالیزی که بیش از ۵۰ سال سن دارند به‌علت تنگی شریان کلیه به این روز افتاده‌اند.^{۱۱} با افزایش سن ممکن است این نسبت تا ۲۵٪ هم برسد.^{۱۲} حدس زده می‌شود ۱۴٪ از بیماران با CKD-5 به‌علت تنگی شریان کلیه به این بیماری مبتلا شده باشند.^۳ از سوی دیگر حدود ۱۲٪ کسانی که تنگی شریان کلیه دوطرفه دارند به دیالیز می‌رسند و به‌طور متوسط هر سال ۸ ml/min از فیلتراسیون گلوبولین (Glomerular filtration rate, eGFR) آن‌ها کم می‌شود.^{۱۳}

روش استاندارد تشخیص تنگی شریان کلیه آنژیوگرافی است. اما به‌آسانی قابل انجام نیست و روش تشخیصی تهاجمی همراه با اثرات نفروتوکسیک است و در عین حال گران است.^{۱۴} روش‌های دیگر مانند داپلر، سونوگرافی، CT آنژیوگرافی، Magnetic resonance angiography (MRA) همگی ارزش‌های خاص خود را داشته اما با محدودیت‌های تشخیصی هم روبه‌رو هستند.^{۱۵} پژوهش کنونی با هدف ابداع یک مدل امتیازدهی، براساس ارزش وجودی ریسک فاکتورهای شناخته شده تنگی شریان کلیه طراحی و بررسی شد.

روش بررسی

در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی تمام بیمارانی که در فاصله زمانی ۹۵-۱۳۸۰ در مرکز قلب تهران آنژیوگرافی کلیه‌ها شده بودند انتخاب و پرونده آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. سن، جنس، قد، وزن، سابقه دیابت، سابقه هیپرلیپیدمی، سابقه مصرف سیگار، سابقه فشارخون، درگیری کرونرها (شدت و تعداد کرونرهای درگیر)، وجود نارسایی قلبی، وجود درگیری آترواسکلروتیک سایر عروق (کاروتید، عروق محیطی) از جمله مشخصات بالینی است که استخراج شد. سوابق وجود بیماری‌های گفته شده براساس اظهار بیمار و یا آزمایشات تاییدکننده و یا معاینه بالینی تایید شد. همچنین نتایج داده آزمایشگاهی کراتینین ثبت شد. داده‌های آنژیوگرافیک مانند نتیجه آنژیوگرافی کرونرها، آنژیوگرافی کلیه‌ها و در صورت انجام

مطالعه شدند. ویژگی‌های عمومی این بیماران در جدول ۱ آمده است. مشخصات عمومی و اثر یک‌متغیره روی نتیجه تنگی شریان کلیه برای ۲۷۷۰ نفر از بیماران که به‌طور تصادفی در مجموعه پیشگویی قرار گرفته بودند در جدول ۲ آمده است. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود جنسیت بیمار، eGFR، سابقه فشارخون، شاخص توده بدنی، سن بیمار و سطح کراتینین خون همراهی معناداری با نتیجه تنگی شریان کلیه داشتند.

تحلیل رگرسیون چندگانه برای یافتن مجموعه متغیرهای پیشگویی‌کننده تنگی شریان کلیه، بر روی ۲۷۷۰ نفر از بیماران مجموعه پیشگویی‌کننده انجام گردید. تعداد (۳/۴)٪ ۹۴ نفر از این بیماران به علت وجود داده‌های گم‌شده برای متغیرهای وزن و سطح کراتینین خون و در نتیجه عدم امکان محاسبه eGFR از تحلیل چندمتغیره حذف شدند.

می‌توان نتیجه گرفت که بیش برآزش صورت نگرفته است. افزون بر این یک مدل رگرسیون ستیغی برای مقایسه ضرایب در صورت وجود بیش برآزش به‌کار گرفته شد. در این حالت ضرایب مدل رگرسیون ستیغی نباید اختلاف چندانی با ضرایب مدل رگرسیون لوجستیکی به‌کار رفته داشته باشند. تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از SPSS software, version 23 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شدند. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۴۱۷۷ بیمار که از فروردین ۱۳۸۰ تا اسفند ۱۳۹۵ در مرکز قلب تهران برای آن‌ها آنژیوگرافی عروق کلیه انجام شده بود وارد

جدول ۱: مشخصات عمومی بیماران مورد مطالعه (۴۱۷۷ نفر)

| متغیر | نحوه اندازه‌گیری | اندازه |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| سن (سال) | میانگین (انحراف‌معیار) | ۶۳/۳(۱۱/۱۷) |
| جنسیت زن | فراوانی (درصد) | ۱۶۴۹(۳۹/۵) |
| شاخص توده بدنی* | میانگین (انحراف‌معیار) | ۲۸/۰(۴/۹۱) |
| <۲۵ | فراوانی (درصد) | ۱۰۹۱(۲۶/۹) |
| ۲۵-۳۰ | فراوانی (درصد) | ۱۶۷۴(۴۱/۳) |
| ≥۳۰ | فراوانی (درصد) | ۱۲۸۸(۳۱/۸) |
| سطح کراتینین خون (mg/dl)** | میان (چارک اول- چارک سوم) | ۱/۰(۰/۸ - ۱/۳) |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی*** | میان (چارک اول- چارک سوم) | ۷۲/۰(۵۰/۱ - ۹۵/۶) |
| ≥۹۰ | فراوانی (درصد) | ۱۲۲۸(۳۰/۳) |
| ۶۰-۹۰ | فراوانی (درصد) | ۱۳۶۰(۳۳/۶) |
| ۳۰-۶۰ | فراوانی (درصد) | ۱۱۷۵(۲۹/۰) |
| <۳۰ | فراوانی (درصد) | ۲۸۵(۷/۰) |
| سابقه ابتلا به پرفشاری خون | فراوانی (درصد) | ۳۱۶۸(۷۵/۸) |
| سابقه ابتلا به دیابت | فراوانی (درصد) | ۱۶۰۷(۳۸/۵) |
| سابقه چربی خون بالا | فراوانی (درصد) | ۲۷۷۰(۶۶/۳) |
| عادت به مصرف سیگار | فراوانی (درصد) | ۱۲۷۷(۳۰/۶) |
| سابقه انفارکتوس میوکارد | فراوانی (درصد) | ۸۷۶(۲۱/۰) |
| سابقه حوادث عروقی مغز | فراوانی (درصد) | ۲۳۲(۵/۶) |
| ابتلا به بیماری عروق کرونری قلب**** | فراوانی (درصد) | ۲۸۹۲(۶۹/۶) |
| تنگی شریان کلیه | فراوانی (درصد) | ۵۸۹(۱۴/۱) |

* ۱۲۴ داده گم شده، ** ۱۶ داده گم شده، *** ۱۲۹ داده گم شده، **** ۲۰ داده گم شده.

جدول ۲: اثر یک متغیره روی تنگی شریان کلیه در مجموعه پیشگویی کننده (۲۷۷۰ نفر)

| متغیر | کل (۲۷۷۰ نفر) | بیامد تنگی شریان کلیه | نسبت بخت‌ها (فاصله اطمینان ۹۵٪) | مقدار احتمال % |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------|
| سن (سال)* | دارد (۳۹۹ نفر) | ندارد (۲۳۷۱ نفر) | | |
| | ۶۳/۲(۱۱/۲) | ۶۲/۸(۱۱/۲) | ۱/۲۸(۱/۱۶ - ۱/۴۲) | <۰/۰۰۱ |
| جنسیت زن | ۱۰۹۵(۳۹/۵) | ۹۰۲(۳۸/۰) | ۱/۵۳(۱/۲۳ - ۱/۸۹) | <۰/۰۰۱ |
| شاخص توده بدنی* | ۲۸/۰(۴/۹) | ۲۸/۱(۴/۹) | ۰/۹۶(۰/۹۴ - ۰/۹۸) | <۰/۰۰۱ |
| <۲۵ | ۷۳۹(۲۷/۶) | ۶۰۹(۲۶/۴) | ۱/۰ | ۰/۰۰۱ |
| ۲۵-۳۰ | ۱۰۷۹(۴۰/۳) | ۹۳۰(۴۰/۳) | ۰/۷۵(۰/۵۸ - ۰/۹۷) | ۰/۰۲۸ |
| ≥۳۰ | ۸۶۲(۳۲/۲) | ۷۶۶(۳۳/۲) | ۰/۵۹(۰/۴۴ - ۰/۷۸) | <۰/۰۰۱ |
| سطح کراتینین خون (mg/dl)*** | ۱/۰(۰/۸ - ۱/۳) | ۱/۲(۰/۹ - ۱/۷) | ۱/۰۴(۱/۰۲ - ۱/۰۵) | <۰/۰۰۱ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی*** | ۷۱/۹(۴۹/۸ - ۹۵/۶) | ۵۱/۵(۳۴/۹ - ۷۵/۴) | ۰/۸۱(۰/۷۸ - ۰/۸۴) | <۰/۰۰۱ |
| ≥۹۰ | ۸۱۳(۳۰/۴) | ۷۵۸(۳۳/۰) | ۱/۰۰ | <۰/۰۰۱ |
| ۶۰-۹۰ | ۹۰۰(۳۳/۶) | ۷۹۵(۳۴/۶) | ۱/۸۲(۱/۲۹ - ۲/۵۶) | ۰/۰۰۱ |
| ۳۰-۶۰ | ۷۸۲(۲۹/۲) | ۶۳۰(۲۷/۴) | ۳/۳۳(۲/۴۰ - ۴/۶۱) | <۰/۰۰۱ |
| <۳۰ | ۱۸۱(۶/۸) | ۱۱۷(۵/۱) | ۷/۵۴(۵/۰۱ - ۱۱/۳۵) | <۰/۰۰۱ |
| سابقه ابتلا به پرفشاری خون | ۲۰۹۰(۷۵/۵) | ۱۷۶۸(۷۴/۶) | ۱/۴۳(۱/۰۹ - ۱/۸۶) | ۰/۰۰۹ |
| سابقه ابتلا به دیابت | ۱۰۶۹(۳۸/۶) | ۹۰۶(۳۸/۲) | ۱/۱۲(۰/۹۰ - ۱/۳۹) | ۰/۳۱۶ |
| سابقه چربی خون بالا | ۱۸۳۵(۶۶/۲) | ۱۵۶۹(۶۶/۲) | ۱/۰۲(۰/۸۲ - ۱/۲۸) | ۰/۸۴۸ |
| عادت به مصرف سیگار | ۸۴۹(۳۰/۶) | ۷۴۳(۳۱/۳) | ۰/۷۹(۰/۶۲ - ۱/۰۱) | ۰/۰۵۶ |
| سابقه انفارکتوس میوکارد | ۵۶۰(۲۰/۲) | ۴۷۴(۲۰/۰) | ۱/۱۰(۰/۸۵ - ۱/۴۲) | ۰/۴۷۲ |
| سابقه بیماری عروقی مغز | ۱۵۲(۵/۵) | ۱۲۳(۵/۲) | ۱/۴۳(۰/۹۴ - ۲/۱۸) | ۰/۰۹۳ |
| ابتلا به بیماری عروق کرونری قلب*** | ۱۹۱۳(۶۹/۳) | ۱۶۳۸(۶۹/۲) | ۱/۰۴(۰/۸۲ - ۱/۳۱) | ۰/۷۵۸ |

* میانگین (انحراف معیار)، ** میانه (چارک اول - چارک سوم)، سایر موارد بدون علامت: فراوانی (درصد)، † تعداد ۹۰ داده گم شده، ‡ تعداد ۱۴ داده گم شده، †† تعداد ۱۴ داده گم شده، ††† تعداد ۹۴ داده گم شده، †††† تعداد ۱۰ داده گم شده، ††††† معنادار است. P<۰/۰۵

جدول ۳: نتایج مدل رگرسیون چندگانه جهت تعیین عوامل موثر بر تنگی شریان کلیه به همراه نظام امتیازبندی پیشنهادی

| متغیر | ضریب مدل رگرسیون ستیفی | ضریب مدل رگرسیون لوژیستیکی | نسبت بخت‌ها (فاصله اطمینان ۹۵٪) | مقدار احتمال | نظام امتیازبندی پیشنهادی |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------|--------------------------|
| جنسیت زن | ۰/۳۹۹ | ۰/۳۹۹ | ۱/۴۹(۱/۱۹ - ۱/۸۷) | ۰/۰۰۱ | ۴ |
| سابقه ابتلا به پرفشاری خون | ۰/۲۸۲ | ۰/۲۸۰ | ۱/۳۲(۰/۹۹ - ۱/۷۷) | ۰/۰۶۰ | ۳ |
| ≥۹۰ میزان فیلتراسیون گلومرولی | | | ۱/۰۰ | <۰/۰۰۱ | ۰ |
| <۹۰ میزان فیلتراسیون گلومرولی ≤ ۶۰ | ۰/۵۵۰ | ۰/۵۹۱ | ۱/۸۱(۱/۲۸ - ۲/۵۴) | ۰/۰۰۱ | ۶ |
| <۶۰ میزان فیلتراسیون گلومرولی ≤ ۳۰ | ۱/۱۳۳ | ۱/۱۷۶ | ۳/۲۴(۲/۳۴ - ۴/۵۰) | <۰/۰۰۱ | ۱۲ |
| <۳۰ میزان فیلتراسیون گلومرولی | ۱/۹۲۹ | ۱/۹۶۷ | ۷/۱۵(۴/۷۳ - ۱۰/۸۱) | <۰/۰۰۱ | ۲۰ |

مساحت زیرمنحنی ROC با فاصله اطمینان ۹۵٪: (۷۰/۸ - ۶۵/۰) / ۶۷/۹، آماره آزمون نیکویی برازش Hosmer & Lemeshow: ۱/۴۴ با مقدار احتمال ۰/۰۰۹۹۴، P<۰/۰۵ معنادار است.

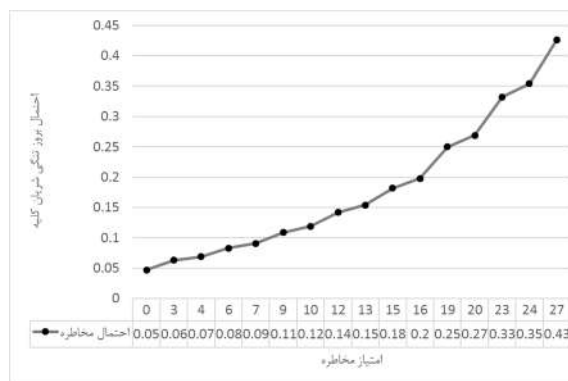
مخاطره روی تنگی شریان کلیه در مجموعه اعتبارسنجی برابر با ۱/۲۱۴ به دست آمد.

بحث

پژوهش کنونی منحصر به فرد است و تا به حال هیچ مدل ریاضی برای پیش‌بینی وجود تنگی کلیه معرفی نشده است. در مطالعات موجود تنها به اپیدمیولوژی بیماری و نیز تعریف عوامل خطر که باعث تنگی شریان کلیه می‌شوند پرداخته شده است. در مطالعه ما با بررسی مطالعات موجود و با استخراج این عوامل خطر و نیز وجود بیماری‌های همراه، با وزن دادن به این عوامل، یک مدل ریاضی ساده پیشنهاد شده است که می‌توان پیش از انجام روش‌های تشخیصی گران و گاه پرهزینه احتمال وجود تنگی شریان کلیه را حدس زد و تنها در کسانی که این احتمال بالاست این روش‌های تشخیصی را به کار گرفت.

به احتمال تنگی شریان کلیه اسکروتیک در مردان شایع‌تر از زنان است،^{۱۷} ولی در یک مطالعه در بیماران ایرانی، زنان بیشتر در معرض این عارضه بوده‌اند.^{۱۸} سن هم یکی از عوامل مهم در بروز تنگی شریان کلیه است و وقوع همزمان بیماری‌های کرونر نیز شایع می‌باشد.^{۲۰،۱۹}

بر اساس مطالعه آلمانی‌ها،^۴ سن، بیماری علامت‌دار قلبی و عروقی، کلسترول بالا و وجود سوفل روی شکم از عوامل مهم پیش‌گویی‌کننده وجود تنگی شریان کلیه هستند. در اسپانیا مرد بودن، فشارخون بالا، سن بالا، سیگار و هیپرکلسترولمی و درگیری عروق محیطی از عوامل مهم پیش‌گویی‌کننده بودند. تنگی آترواسکلروتیک شریان کلیه یک بیماری سیستمیک است و چون بی‌علامت است به طور شایع هنگام بررسی بیماری‌های عروق دیگر تشخیص داده می‌شود که میزان آن ۱۴٪ تا بیش از ۳۵٪ گزارش شده است.^{۲۱} آنژیوگرافی همزمان کرونر و کلیه‌ها امروز به طور شایع انجام می‌شود درحالی‌که هیچ راهنمای عملی وجود ندارد که چه بیماری از این کار پرخطر و گران سود می‌برد.^{۲۲} شیوع تنگی شریان کلیه در آنژیوگرافی ۴۲-۱۱٪ است و با وجود هر یکی از ریسک‌فاکتورها این نسبت افزایش می‌یابد: فشارخون شدید، نارسایی مزمن کلیه با علت نامعلوم، دم ریه حاد و آترواسکلروز شدید. گزارش شده است که با



نمودار ۱: امتیازهای مخاطره تنگی شریان کلیه در مقابل احتمال‌های متناظر با آن‌ها

نتایج تحلیل رگرسیون چندگانه در جدول ۳ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، زن بودن، داشتن سابقه فشارخون و سطوح پایین‌تر eGFR به‌عنوان عوامل موثر در تنگی شریان کلیه در نتیجه تحلیل رگرسیون چندگانه به دست آمده‌اند. آماره آزمون نیکویی برازش Hosmer & Lemeshow در این مدل برابر ۱/۴۴ و مقدار احتمال ۰/۹۹۴ به دست آمد. مساحت زیرمنحنی مشخصه عملیاتی (ROC) و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن برای مدل نهایی برابر (۰/۶۵/۰ - ۰/۶۷/۹) به دست آمد. همچنین در جدول ۳ امتیازهای مخاطره محاسبه شده برای هر متغیر مشاهده می‌شوند. کمترین امتیاز در این نظام امتیازبندی برابر با صفر است که از یک مرد بدون فشارخون و eGFR بیشتر از ۹۰ به دست می‌آید. احتمال ابتلا به تنگی شریان کلیه برای امتیاز صفر معادل ۴/۷٪ است. بیشترین امتیاز نیز برابر با ۲۷ مربوط به یک زن مبتلا به پرفشاری خون و eGFR کمتر از ۳۰ می‌باشد که احتمال تنگی شریان کلیه در آن برابر ۴۲/۶٪ است. نمودار ۱ امتیاز مخاطره تنگی شریان کلیه را در برابر احتمال متناظر با آن نمایش می‌دهد. پس از محاسبه امتیاز مخاطره تنگی شریان کلیه برای نمونه‌ها، مساحت زیرمنحنی ROC و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن جهت سنجش توان تشخیصی این نظام امتیازبندی در مجموعه داده‌های اعتبارسنجی برابر با (۰/۷۶/۴ - ۰/۷۶/۸) (۰/۶۷/۸ - ۰/۷۲/۶) به دست آمد. برای بررسی پیش‌برازش مدل، ضرایب رگرسیون ستیغی در جدول ۳ آمده‌اند که حداقل تا یک رقم اعشار با ضرایب رگرسیون لوجستیکی یکسان هستند. به همین منظور ضریب رگرسیون لوجستیکی مربوط به برازش امتیاز

آن‌ها نرمال بوده است. در مطالعه Zoccali ۳۹٪ بیماران با آنورسم آنورت، ۳۳٪ بیماران با بیماری انسدادی آنورت و ۳۹٪ بیماران با بیماری‌های عروق محیطی اندام تحتانی، دچار بیماری شریان کلیه با تنگی بیش از ۵۰٪ بودند.^{۲۸} در نارسایی احتقانی قلب هم احتمال بروز تنگی شریان کلیه تا ۳۴٪ گزارش شده است.^{۲۹} مزیت مطالعه ما تعداد چشمگیر بیماران و ابداع مدل درجه‌بندی خطر برای پیشگویی وجود تنگی شریان کلیه است که هم در بالین و هم در پژوهش می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد، اما محدودیت‌های این مطالعه را هم باید در نظر گرفت. عدم وجود داده‌هایی که می‌توانست به‌طور دقیق‌تر احتمال پیش‌بینی را بالاتر ببرد مانند یافته‌های سونوگرافی یا وضعیت تنگی عروق محیطی و یا برخی داده‌های دیگر مانند وضعیت کنترل فشارخون را می‌توان از جمله این محدودیت‌ها دانست. اما می‌توان گفت با تکمیل این داده‌ها تنها قدرت پیشگویی مدل و دقت آن بالاتر خواهد رفت. با استفاده از این مدل ساده خطرسنجی برای تنگی شریان کلیه، می‌توان با درصد بالایی احتمال وجود تنگی شریان کلیه در بیماران مشکوک به این بیماری را پیشگویی کرد.

سپاسگزاریم: این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی تحت عنوان "تنگی آترواسکلروتیک شریان کلیه ثابت شده در آنژیوگرافی: شیوع، ریسک‌فاکتورها و عوامل پیشگویی‌کننده" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۱ به شماره ۱۸۰۷۹ می‌باشد.

وجود یکی از این یافته‌ها تا ۴۰٪ بیماران تنگی شریان کلیه دارند و هر چند تنگی بیش از ۵۰٪ در ۱۴٪ و بیش از ۷۰٪ در ۷/۵٪ بیماران دیده شده است.^{۲۲} در بیماری‌هایی که فشارخون بالا دارند و آنژیوگرافی کرونر می‌شوند، احتمال پیدا شدن همزمان تنگی شریان کلیه بیش از ۵۰٪ حدود ۲۰٪ و بیش از ۷۰٪ حدود ۷٪ گزارش شده است و حدود ۴٪ هم تنگی دوطرفه دارند.^{۱۰}

در مشکلات عروقی پیشرفته و درگیری آنورت یا عروق محیطی، احتمال وجود تنگی شریان کلیه ۳۵-۵۰٪ است.^{۱۰} در مطالعه‌ای دیگر صرفاً در کسانی که آنژیوگرافی کرونر و کلیه همزمان شدند، احتمال تنگی یک شریان کلیه ۱۱٪ و تنگی دوطرفه ۴٪ بوده است.^{۲۴} در مطالعه خود ما این نسبت‌ها به ترتیب ۱۷٪ و ۶۲٪ بوده است،^{۱۸} و با توجه به اثرات سوء قابل ملاحظه همراهی انفارکتوس میوکارد و تنگی شریان کلیه، توصیه شده است در این بیماران آنژیوگرافی کلیه هم انجام شود.^{۲۵} نشان داده شده است که هرچه بیماری کرونر شدیدتر باشد احتمال وجود تنگی شریان کلیه بیشتر است (۵۵٪ در بیماران کرونر شدید در برابر ۱۰٪ در افراد با کرونر نرمال)، هرچند مطالعه خود ما چنین امری را ثابت نکرده است.^{۲۴، ۲۶} در مقابل ۶۷٪ بیماران که تنگی شریان کلیه دارند ممکن است بیماری کرونر هم داشته باشند. این نسبت برای بیماری عروق مغزی ۳۷٪ و برای عروق محیطی ۵۶٪ گزارش شده است.^{۲۷} جالب اینکه احتمال وقوع این بیماری‌ها در کسانی که تنگی شریان کلیه داشتند دو تا چهار برابر کسانی بود که شریان کلیه

References

- Gafoor S, Franke J, Sievert H. The CORAL Trial, Round 2. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(22):2495-7.
- Salame M, Padulla GA, Muradás RR, Machado G, Braun SK, dos Santos KB, et al. Ischemic nephropathy. *J Vasc Bras* 2012;11(4):310-6.
- Adamczak M, Wiecek A. Ischemic nephropathy pathogenesis and treatment. *Nefrologia* 2012;32(4):432-8.
- Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998;129(9):705-11.
- Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1997;15(12 Pt 1):1365-77.
- Zucchelli P, Zuccalà A. Ischemic nephropathy. *J Nephrol* 1999;12 Suppl 2:S152-60.
- Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23(11):1159-69.
- Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus—an autopsy study. *J Intern Med* 1991;229(6):489-92.
- Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29(2):167-87.
- Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002;77(4):309-16.
- van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1147-51.
- Herrera AH, Davidson RA. Renovascular disease in older adults. *Clin Geriatr Med* 1998;14(2):237-54.
- Valderrábano F, Berthoux FC, Jones EH, Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 1:2-21.
- Wahab A, Alvi S. Renal artery stenosis: when to suspect and how to diagnose. *J Indian College Cardiol* 2011;1(1):40-3.

15. Kaul A, Vardhan H. Ischemic nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology* 2012;1(4):268-78.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
17. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36(3):443-51.
18. Khatami MR, Edalati-Fard M, Sadeghian S, Salari-Far M, Bs MP. Renal artery stenosis in patients with established coronary artery disease: prevalence and predicting factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(5):986-91.
19. Rokni N, Salarifar M, Hakki Kazazi E, Goodarzynejad HR. Frequency and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing simultaneous coronary and renal catheterization. *J Tehran Univ Heart Ctr* 2012;7(2):58-64.
20. Textor S, Lerman L. State of the art: renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23(11):1159-69.
21. Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: flaws in estimated glomerular filtration rate and the problem of progressive kidney injury. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(3):213-5.
22. Buller CE, Nogareda JG, Ramanathan K, Ricci DR, Djurdjev O, Tinckam KJ, et al. The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1606-13.
23. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24(4):622-9.
24. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(11):1608-16.
25. Burlacu A, Siriopol D, Voroneanu L, Nistor I, Hogas S, Nicolae A, et al. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis Prevalence and Correlations in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Interventions: Data From Nonrandomized Single-Center Study (REN-ACS): Single Center, Prospective, Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2015;4(10):e002379.
26. Ramirez G, Bugni W, Farber SM, Curry AJ. Incidence of renal artery stenosis in a population having cardiac catheterization. *South Med J* 1987;80(6):734-7.
27. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990;88(1N):46N-51N.
28. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P. Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 3:S179-83.
29. de Silva R, Loh H, Rigby AS, Nikitin NP, Witte KK, Goode K, et al. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. *Am J Cardiol* 2007;100(2):273-9.

Development of a simple risk score model to predict renal artery stenosis

Seyyed Mohammad Reza Khatami M.D.^{1*}
Arash Jalali Ph.D.²
Saeid Sadeghian M.D.²
Elmira Zare M.D.²
Fatemeh Shokoobi Zadeh B.Sc., RN.²
Elham Rostami B.Sc., RN.²

1- Department of Nephrology, Nephrology Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Research Unit, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Nephrology Research Center, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Postal Code: 1419733141
Tel: +98 21 61192658
E-mail: khatamis@sina.tums.ac.ir

Abstract

Received: 01 Jul. 2017 Revised: 08 Jul. 2017 Accepted: 06 Mar. 2018 Available online: 16 Mar. 2018

Background: Renal artery stenosis (RAS) is a known cause of secondary hypertension and renal failure. The most patients with renal artery stenosis are asymptomatic. So, the exact prevalence of this disease is unknown. The gold standard of diagnosis of RAS is renal angiography that is an expensive somewhat hazardous procedure and may revealed nothing. The aim of this study was to develop a simple risk model score to predict significant RAS based on known risk factors. This may enable us to select patients with high probability of having RAS to perform angiography.

Methods: A total of 4177 patients whom underwent renal angiography from April 2001 to March 2016, were randomly assigned to a development and a validation dataset in ratio of 2:1 respectively. The clinical and laboratory data of patients were analyzed by multivariate regression analysis. The factors of female sex, history of hypertension and glomerular filtration rate were determined as predicting factors and they were assigned a weighted integer, the sum of the integers was a total risk score for each patient. This model was examined at validation set.

Results: We retrospectively evaluated all patients undergoing renal artery angiography since 15 years ago. We extracted all risk factors of RAS including age, sex, height, weight, and history of diabetes, hypertension and hyperlipidemia. We also looked at coronary or peripheral vascular diseases and presence of heart failure. The age of patients was 63.5 ± 11.2 years and 40% of the patients were female. The significant RAS was defined as 70% or more narrowing of renal artery. The prevalence of renal artery stenosis was 14.4% and 13.5% in development and validation dataset respectively. The area under curve and confidence interval for final mode in development dataset was 67.9% (65.0-70.8%). The rates of RAS increased with increasing risk score. In 1402 patients in validation dataset the model showed good discrimination power (c statistic= 0.76)

Conclusion: This model simply assesses the risk of RAS using available information. This model can be used both in clinical and research purposes. The power of model for diagnosis of RAS is estimated to be 72.6% (68.8%-76.4%).

Keywords: angiography, predictive value of variables, renal artery stenosis, risk assessment.