

Doença Arterial Periférica e Função Renal na Hipertensão Arterial

Peripheral Artery Disease and Kidney Function in Hypertensive Patients

Carolina Sarmiento¹, Telmo Pereira^{1,2,3}, João Maldonado², Jorge Conde¹

Departamento de Cardiopneumologia - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra¹; Instituto de Investigação e Formação Cardiovascular², Coimbra, Portugal; Departamento de Cardiopneumologia - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Metodista de Angola³, Luanda, Angola

Resumo

Fundamento: Pacientes com Doença Arterial Periférica (DAP) possuem um risco elevado de eventos cardiovasculares existindo uma elevada prevalência dessa patologia em pacientes com doença renal crônica.

Objetivo: O objetivo deste estudo consiste em verificar se existe uma associação entre a DAP e a função renal em pacientes hipertensos.

Métodos: A amostra deste estudo foi constituída por um total de 909 pacientes com hipertensão arterial. Foi avaliada a presença de DAP, com recurso ao índice tornozelo-braço (ITB), e a determinação da função renal com base no cálculo da taxa de filtração glomerular. Os indivíduos foram divididos em grupos de acordo com o ITB anormal ($\leq 0,9$) e normal (0,9-1,4).

Resultados: A percentagem de pacientes com um ITB anormal foi de 8%. No grupo de pacientes com ITB anormal a prevalência de doença renal crônica foi de 23,4%, comparativamente a uma prevalência de 11,2% no grupo com ITB normal. Por meio da análise de regressão logística multivariável, ajustando o modelo aos factores de risco cardiovasculares convencionais, identificou-se um efeito estatisticamente significativo e independente da eTFG sobre a probabilidade de desenvolvimento de DAP, com um OR de 0,987 (IC: 0,97-1,00).

Conclusão: Demonstrou-se uma associação independente entre a DAP e a doença renal crônica. Dessa forma, a combinação de um diagnóstico preciso da doença renal e a medida de rotina do ITB poderá constituir um meio mais eficiente de identificação de DAP subclínica, permitindo aos indivíduos se beneficiarem de intervenções precoces com o intuito da diminuição do risco cardiovascular. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):362-367)

Palavras-chave: Doença Arterial Periférica, Hipertensão, Doenças Renais / complicações.

Abstract

Background: Patients with peripheral arterial disease (PAD) have a high risk of developing cardiovascular events. There is a high prevalence of PAD in individuals with kidney disease and both are important risk factors for cardiovascular events.

Objective: The aim of this study was to investigate the association between PAD and renal function in hypertensive patients.

Methods: The sample consisted of 909 individuals with arterial hypertension. The presence of PAD was evaluated using the ankle-brachial index (ABI) method and renal function was assessed based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR). The subjects were divided into groups, according to abnormal (ABI ≤ 0.9) and normal ABI (ABI 0.9-1.4).

Results: The percentage of subjects with abnormal ABI was 8%. In the group of individuals with abnormal ABI, prevalence of CKD was 23.4%, compared to a prevalence of 11.2% in patients with normal ABI. Multivariable logistic regression analysis, after adjusting the model to the conventional cardiovascular risk factors, identified a statistically significant and independent effect of eGFR on the likelihood of developing PAD, with an OR of 0.987 (CI: 0.97-1.00).

Conclusion: An independent association between PAD and chronic kidney disease was observed in the present study. Therefore, the combination of an accurate diagnosis of kidney disease and routine ABI evaluation could constitute a more efficient means to identify subclinical PAD, allowing individuals to benefit from early interventions, aiming at reducing cardiovascular risk. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):362-367)

Keywords: Peripheral Arterial Disease; Hypertension; Kidney Diseases / complications.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Telmo Pereira •

Rua General Humberto Delgado, 102, Lousa. CEP 3200-107, Coimbra – Portugal

E-mail: telmopereira@spc.pt; telmo@estescoimbra.pt

Artigo recebido em 21/06/12; revisado em 04/07/12; aceito em 24/10/12.

DOI: 10.5935/abc.20130052

Introdução

A doença renal crônica (DRC) tem merecido um enfoque particular nos últimos 10 anos, sendo reconhecida como um problema de saúde pública em virtude do crescente número de pessoas que afeta. A sua prevalência atinge cerca de 10-11% da população adulta nos EUA e cerca de 8% da população adulta na Europa. Essa parcela da população tem aumentado 4 a 5% ao ano, prevendo-se que em 2025 atinja aproximadamente 24.000 pessoas^{1,2}.

Uma vez que a DRC partilha muitos fatores de risco com a DAP, não é surpreendente que a prevalência de DAP seja alta em pacientes com DRC³⁻⁵. Sabe-se que indivíduos com diferentes graus de DRC têm uma elevada carga de morbidade e mortalidade por doença cardiovascular aterosclerótica. E, por sua vez, indivíduos com DAP têm insuficiência renal com maior frequência do que indivíduos sem DAP¹. Pacientes com DRC possuem uma alta predisposição para o desenvolvimento de aterosclerose acelerada, mesmo na ausência de certos fatores de risco cardiovasculares tradicionais como hipertensão, diabetes *mellitus* ou dislipidemia, que contribuem para o desenvolvimento de disfunção endotelial e progressão da aterosclerose. Esses pacientes têm presentes, muitas vezes, não apenas os tradicionais fatores de risco, mas também mediadores inflamatórios elevados e ativação do sistema renina-angiotensina, que promovem o estresse oxidativo, o qual aumenta e acelera o processo aterosclerótico^{3,5-7}. A calcificação arterial é também um fator importante, ocorrendo na camada íntima em associação com a aterosclerose, contribuindo assim para a formação da placa, e na média, onde causa uma perda de distensibilidade arterial em virtude de alterações nos fatores promotores e inibidores da calcificação, e principalmente devido à diferenciação de células do músculo liso para células osteoblásticas^{5,8,9}.

Sabe-se que existe uma alta prevalência de DAP em pacientes com doença renal, sendo ambas importantes fatores de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Assim sendo, o objetivo deste estudo consistiu em verificar se existia uma associação independente entre a DAP e a função renal, pretendendo também avaliar se a diminuição da função renal está associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Métodos

Amostra

A amostra deste estudo consistiu em indivíduos com hipertensão arterial seguidos em unidades de saúde familiares, apresentando-se medicados para a hipertensão arterial. A amostra deste estudo foi constituída por um total de 909 indivíduos, 466 mulheres e 443 homens, apresentando idades compreendidas entre os 20 e 98 anos, sendo a média das idades de 64 anos. Estes foram divididos em grupos de acordo com o ITB em anormal ($\leq 0,9$) e normal ($0,9-1,4$)¹.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética das instituições envolvidas em conformidade com a declaração de Helsinki.

Avaliação do ITB

Para a realização do ITB foram colocadas braçadeiras nos membros inferiores (tornozelo) e superiores (braço) sendo realizadas medições da pressão arterial bilateralmente com recurso a esfigmomanômetros de coluna de mercúrio adaptados. O procedimento foi realizado com o sujeito em decúbito dorsal após um período de repouso de 10 minutos. Realizaram-se três medições em cada membro, calculando-se depois a média dos valores tensionais para cada membro. Para o cálculo do ITB esquerdo e direito estimou-se a razão entre a pressão sistólica do tornozelo (esquerdo e direito) e a pressão sistólica braquial mais alta. O valor de ITB selecionado para o estudo foi o que apresentou um índice inferior.

Covariáveis

A informação obtida consistiu num inquérito realizado a cada indivíduo em que constavam todas as informações relativas à história familiar e pessoal, análises clínicas, medicação, doenças concomitantes e eventos cardiovasculares prévios.

A hipertensão arterial foi definida como pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões diferentes, ou a realização de tratamento anti-hipertensivo. A hipercolesterolemia foi definida como valor de colesterol total documentado ≥ 200 mg/dl, ou medicação para a mesma. A diabetes *mellitus* definiu-se pela presença de tratamento ativo com insulina ou medicação oral antidiabetes, ou pela presença de níveis anormais de glicose no sangue em jejum. A classificação quanto aos hábitos tabágicos foi: fumantes ou ex-fumantes e não fumantes. Com base nas medidas antropométricas, foi calculado o índice de massa corporal (Kg/m^2).

Determinação do nível de Função Renal

A determinação do nível de função renal foi baseada no cálculo da taxa de filtração glomerular (eTFG) com recurso à fórmula desenvolvida no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), na qual a eTFG = $186,3 \times (\text{Creatinina Sérica}^{-1.154}) \times (\text{Idade}-0,203) \times (0,72 \text{ se for mulher}) \times 1,210$ se for negro³.

Com base na eTFG, a doença renal crônica foi definida como: função renal normal ($\text{TFG} \geq 60 \text{ ml / min/1,73m}^2$); comprometimento ligeiro da função renal (TFG de $45 - 59,9 \text{ ml / min/1,73 m}^2$); comprometimento moderado da função renal (TFG $30-44,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); comprometimento severo da função renal (TFG $15 - 29,9 \text{ ml / min por 1,73 m}^2$); fase final da insuficiência renal ($\text{TFG} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)³.

Análise estatística

Os dados relativos aos indivíduos da amostra foram informatizados e tratados com recurso ao programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 19.0. A distribuição das variáveis foi testada quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e quanto à homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene.

Para a caracterização geral da amostra e da distribuição das variáveis qualitativas e quantitativas, recorreu-se a uma estatística descritiva simples. Os valores das variáveis quantitativas estão apresentados como média \pm desvio-padrão e amplitude de variação. Os valores das variáveis qualitativas estão apresentados como valores absolutos e em percentagem. A comparação entre grupos para variáveis paramétricas concretizou-se com recurso ao teste *t* de Student para amostras independentes (comparações entre 2 grupos) ou ao teste Anova, com *post-hoc* de Tukey (comparações entre 3 ou mais grupos). O teste do qui-quadrado foi aplicado para a comparação de variáveis categóricas.

Para a análise estatística dos dados recorreu-se ainda à regressão logística, tendo sido definidas como variável dependente dicotômica a DAP. Os modelos de regressão analisados incluíram as variáveis de risco cardiovascular clássicas, nomeadamente gênero, idade, história de doença cardiovascular, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes melitos, tabagismo, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), hábitos tabágicos e o IMC. O critério de significância estatística utilizado foi um valor de $p \leq 0,05$ para um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

As características gerais da amostra em estudo encontram-se descritas na Tabela 1. Dos 909 indivíduos presentes neste estudo, a média de idades foi de 64 anos, com uma percentagem semelhante de homens e mulheres (49% e 51% respectivamente).

Relativamente aos fatores de risco cardiovasculares da amostra, 34% dos indivíduos tinham diabetes, apenas 11% eram fumantes, 56% eram sedentários e 60% tinham dislipidemia.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos de acordo com o ITB (grupo com ITB normal *versus* grupo com ITB diminuído). A percentagem de indivíduos com um ITB anormal foi de 8%, e a percentagem de indivíduos com um ITB normal foi de 92%. Comparativamente aos indivíduos com um ITB normal, os indivíduos com um ITB $\leq 0,9$ eram mais velhos, apresentavam maior prevalência de diabetes e dislipidemia, bem como valores mais elevados de PAS e de triglicédeos.

Não existiram diferenças significativas entre os grupos relativamente ao sedentarismo, aos hábitos tabágicos, ao IMC e ao colesterol total.

Relativamente à função renal, os indivíduos com um ITB $\leq 0,9$ apresentaram níveis de creatinina mais elevados, bem como uma menor eTFG. No grupo de indivíduos com ITB anormal a prevalência de DRC foi de 23,4% (destes, 86,8% apresentavam comprometimento ligeiro da função renal e 13,2% comprometimento moderado da função renal), comparativamente a uma prevalência de 11,2% (destes, 79,5% apresentavam comprometimento ligeiro da função renal; 19,6% comprometimento moderado da função renal e 0,9% comprometimento severo da função renal) no grupo com ITB normal.

Tabela 1 – Características da amostra em estudo com base na classificação do ITB

	Total n = 909	ITB Anormal $\leq 0,9$ n = 69	ITB Normal > 0,9 n = 840	p
Idade (anos)	64,23 \pm 12,3	73,06 \pm 9,886	63,60 \pm 12,205	$p < 0,001$
Sexo: M:F*	49:51	49:50	48:51	1,000
Diabetes Sim : Não*	34:66	48:52	33:67	0,012
Tabagismo Sim : Não*	11:89	13:87	11:89	0,690
Sedentarismo Sim : Não*	56:44	58:42	56:44	0,801
Dislipidémias Sim : Não*	60:40	78:22	59:41	0,001
IMC (kg/m ²)	28,79 \pm 11,85	28,11 \pm 5,40	28,85 \pm 12,28	0,630
PAS (mmHg)	150,14 \pm 20,69	164,981 \pm 24,17	149,120 \pm 19,92	$p < 0,001$
PAD (mmHg)	86,28 \pm 10,91	84,71 \pm 13,23	86,45 \pm 10,70	0,204
Col. Total (mg/dl)	196,61 \pm 41,15	194,18 \pm 44,27	197,02 \pm 41,06	0,583
Col. LDL (mg/dl)	116,31 \pm 37,62	114,95 \pm 40,09	116,63 \pm 37,60	0,722
Col HDL(mg/dl)	54,46 \pm 21,47	52,69 \pm 21,44	54,577 \pm 21,44	0,495
Triglicédeos (mg/dl)	134,84 \pm 67,88	150,39 \pm 77,85	133,81 \pm 66,99	0,051
Creatinina	0,88 \pm 0,22	0,97 \pm 0,25	0,88 \pm 0,22	0,002
eTFG (mL/min/1.73m ²)	84,73 \pm 23,28	74,66 \pm 19,91	85,64 \pm 23,41	$p < 0,001$
Ev. Cerebrovascular Sim : Não*	7:93	13:87	6:94	0,047
Isquémia dos M.I.* Sim : Não	7:93	15:85	7:93	0,026

Valores: Média \pm DP; * Valores em percentagem; IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; eTFG: Taxa de Filtração Glomerular.

A análise de regressão logística univariável (Tabela 2) mostrou uma associação da DAP com a idade (Odds Ratio [OR] = 1,079; intervalo de confiança de 95% [IC]:1,052-1,106), diabetes (OR = 1,883; IC:1,149-3,086), dislipidemias (OR = 2,546; IC:1,414-4,586), PAS (OR = 1,033; IC:1,022-1,044), eTFG (OR = 0,976; IC:0,963-0,989) e creatinina (OR = 4,517; IC:1,045-3,638).

Fazendo uma análise de regressão logística multivariável (Figura 1), incluindo no modelo de análise os fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares que manifestaram maior associação com a DAP no modelo de regressão

logística univariável (critério $p < 0,1$), identificou-se um efeito estatisticamente significativo e independente da eTFG sobre a probabilidade de desenvolvimento de DAP, com um OR de 0,987 (IC: 0,97-1,00). Ou seja, por cada diminuição de 10 ml / min/1,73 m² na eTFG, a probabilidade de DAP aumenta em cerca de 10%. Uma associação estatisticamente significativa e independente foi ainda observada com a idade, a diabetes e a PAS. Vale ressaltar a importância da diabetes enquanto fator de risco independente para DAP, com um OR de 2,470 (IC:1,24 -4,88), indicando uma forte associação desse fator de risco com a doença aterosclerótica nos membros inferiores.

Tabela 2 – Tabela de análise univariável

	Odds Ratio	IC (95%)	p
Idade	1,079	1,052-1,106	$p < 0,001$
Sexo	1,024	0,627-1,673	0,926
IMC	0,988	0,947-1,031	0,588
Diabetes	1,883	1,149-3,086	0,012
Tabagismo	1,220	0,586-2,539	0,596
Dislipidemias	2,546	1,414-4,586	0,002
Sedentarismo	1,096	0,667-1,802	0,717
PAS	1,033	1,022-1,044	$p < 0,001$
PAD	0,985	0,962-1,008	0,204
eTFG	0,976	0,963-0,989	$p < 0,001$
Creatinina	4,517	1,705-11,971	0,002
Ev. Cerebrovasc.	1,950	1,045-3,638	0,036

IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; eTFG: Taxa de Filtração Glomerular.

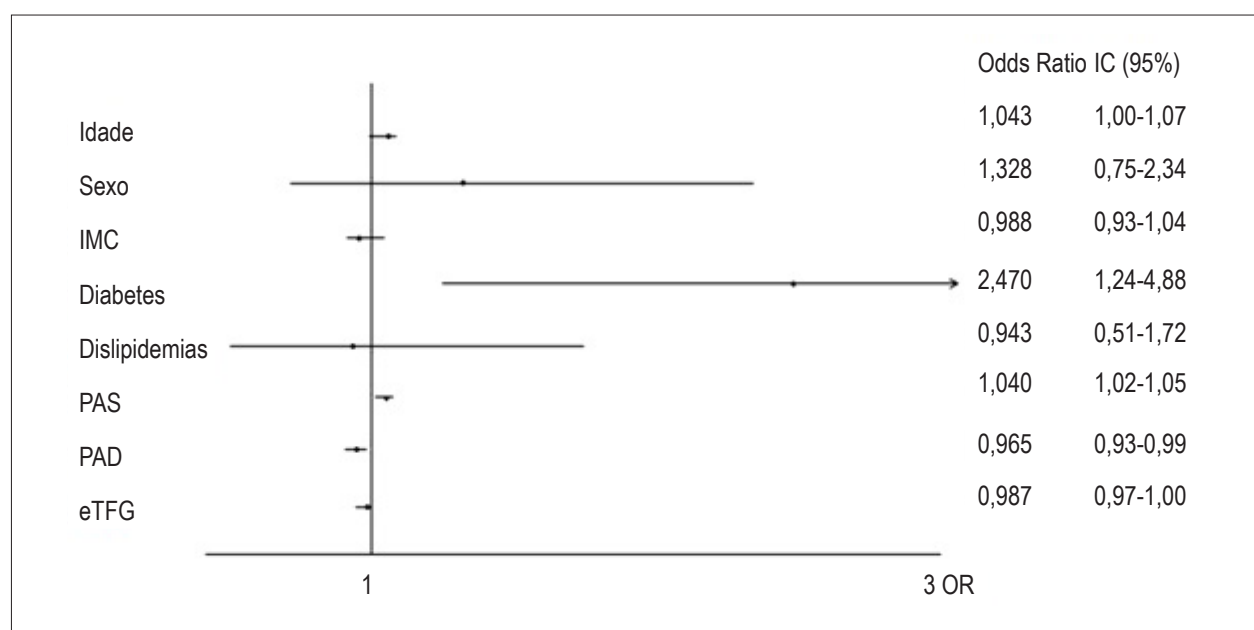


Figura 1 - Regressão logística multivariável para o evento DAP.

Refazendo a análise de regressão logística multivariável, incluindo na análise uma versão dicotomizada da eTFG (normal *versus* anormal), verificou-se que indivíduos com diminuição da função renal têm uma probabilidade 2,28 vezes maior de ter DAP (OR=2,28; IC:1,207-4,307), aspecto em linha com a análise anterior. Verificamos ainda um efeito significativo e independente da diminuição da eTFG com a ocorrência de eventos cerebrovasculares prévios (OR 2,247; IC 1,166-4,339).

Perante a evidência de uma associação independente e significativa entre a DAP e a eTFG, procuramos identificar o perfil da mesma, pelo que, para o efeito, a amostra em estudo foi dividida por tercís da eTFG, observando-se uma relação curvilínea do risco de DAP com a eTFG (1º tercil OR=1; 2º tercil OR=1.354, IC:0.628-2.916; 3º tercil OR=2.984; IC:1.057-5.907), observando-se assim um risco crescente de DAP, com um crescimento exponencial para valores progressivamente menores de eTFG (Figura 2).

Discussão

Embora a prevalência de DRC seja elevada em pacientes com DAP, apenas um pequeno número de estudos examinam essa relação^{1,2,5,7,9-12}. Por outro lado, a DRC também não tem sido avaliada como potencial fator de risco para o desenvolvimento da DAP.

Neste estudo, realizado numa amostra constituída por indivíduos com hipertensão arterial, observou-se a existência de uma associação estatisticamente significativa e independente entre a DAP e a DRC. Na amostra em estudo, a prevalência de DAP foi de 8%. Indivíduos com valores de ITB anormais apresentaram níveis de creatinina mais elevados, bem como uma menor eTFG, sendo que a prevalência de DRC

neste grupo foi superior (23,4% comparativamente a 11,2% no grupo com ITB normal). Porém, em relação aos indivíduos com um ITB normal, os indivíduos com um ITB $\leq 0,9$ eram mais velhos, apresentavam maior prevalência de diabetes e dislipidemia, bem como valores mais elevados de PAS e de triglicédeos. Os possíveis mecanismos, por meio dos quais um ITB anormal pode estar associado à maior probabilidade da ocorrência da DRC, têm por base o fato de a aterosclerose ser um processo multisistêmico, pelo que a presença de manifestações ateroscleróticas nos membros inferiores estará seguramente associada à aterosclerose em outros pontos do sistema circulatório, envolvendo também as pequenas e médias artérias renais. Um estreitamento das artérias renais pode, por sua vez, levar à insuficiência isquêmica e funcional através de uma série de passos intermediários¹.

Neste estudo, verificou-se também que a eTFG pode ser um fator preditor da ocorrência de DAP, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Verificou-se que indivíduos com diminuição da função renal apresentavam uma probabilidade 2,28 vezes maior de ter DAP, bem como a existência de um risco crescente de DAP, com a diminuição da eTFG. Essa associação entre a DRC e a DAP pode decorrer em parte da associação da DRC com outros fatores de risco, como a hipertensão, a diabetes e a dislipidemia, acelerando dessa forma o processo aterosclerótico e a progressão da DAP. Contudo, podem existir outros mecanismos desconhecidos, envolvidos em ambas as doenças, que possam conduzir a uma progressão acelerada de uma ou de outra doença ao longo do tempo. Essas duas doenças podem compartilhar não só fatores de risco cardiovasculares tradicionais, mas também fatores de risco não tradicionais, como o aumento de marcadores inflamatórios, estresse oxidativo ou disfunção endotelial, que podem contribuir para a aterosclerose acelerada^{9,13}.

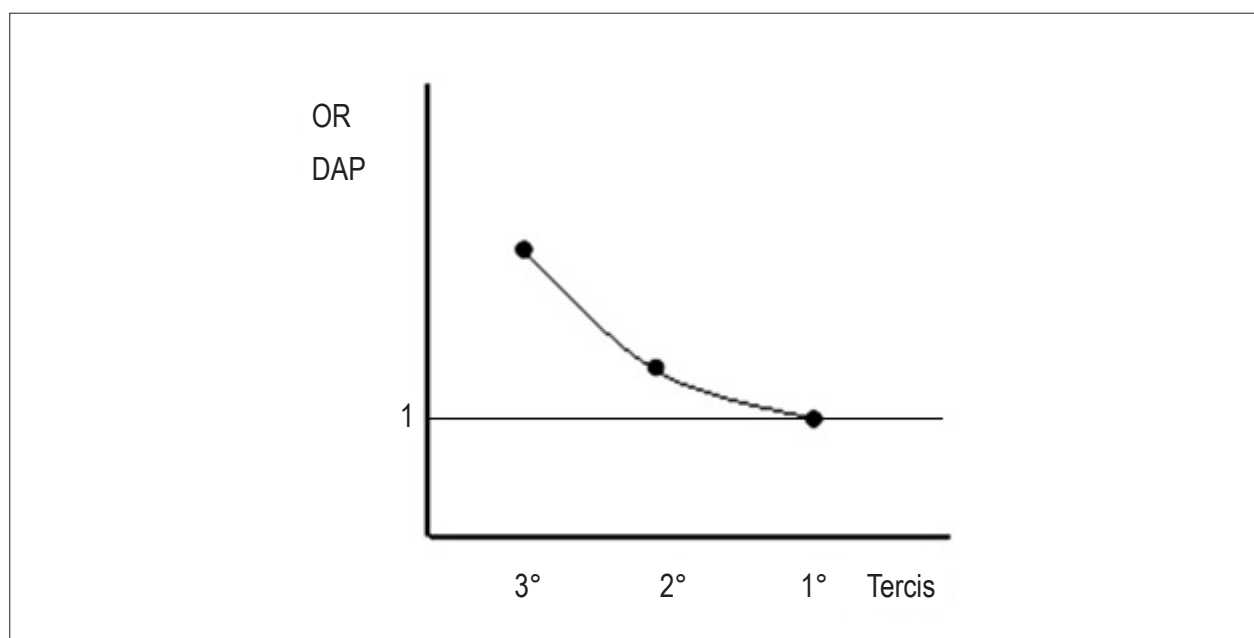


Figura 2 - Risco de DAP de acordo com tercís da eTFG.

Por outro lado, observou-se também maior probabilidade da ocorrência de eventos cerebrovasculares prévios em pacientes com diminuição da função renal. Sabe-se que a morbidade e mortalidade em pacientes com DRC é extremamente elevada e a presença de DRC agrava as consequências da doença cardiovascular. Em cada estágio da DRC, o risco da mortalidade cardiovascular é várias vezes maior que o risco de progressão para a fase final da doença renal, no entanto os mecanismos responsáveis são ainda desconhecidos⁴. A DRC e a DAP são importantes fatores preditores de doença cardiovascular e de todas as causas de mortalidade. Pacientes com DAP possuem uma alta prevalência de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, estando esta também associada a uma elevada mortalidade – três vezes maior do que na população em geral, mesmo em pacientes sem DRC^{10,13}. De acordo com alguns estudos, a mortalidade é significativamente superior em pacientes com DRC combinada com DAP, tanto para a mortalidade cardiovascular como por todas as causas^{4,8,9}.

Embora se verifique uma associação entre a doença renal crônica e a doença arterial periférica, constituindo ambas importantes fatores preditores de doença cardiovascular e de todas as causas de mortalidade, especialmente em pacientes com hipertensão arterial, é importante que sejam realizados estudos adicionais com o intuito de perceber e quantificar melhor essa relação, bem como identificar novos fatores de risco potencialmente reversíveis. Por outro lado, a natureza transversal e retrospectiva constitui uma limitação importante, tornando importante a realização de estudos prospectivos, para um cabal esclarecimento da relação aqui implicada. A impossibilidade de traçar para além de qualquer dúvida uma relação temporal entre o início da DAP e da DRC constituem também uma limitação imputável ao desenho experimental, limitando o

estabelecimento de relações de causalidade e reforçando a necessidade de estudos prospectivos para melhor compreensão da associação encontrada.

Conclusão

Uma associação independente entre a DAP e a doença renal crônica foi verificada, indicando a existência de uma relação fisiopatológica entre o envolvimento renal e os processos ateroscleróticos nos membros inferiores. Dessa forma, a combinação de um diagnóstico preciso da doença renal e a medida de rotina do ITB poderá constituir um meio eficiente de identificação de DAP subclínica, permitindo aos indivíduos se beneficiarem de intervenções precoces direcionadas à redução do risco cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sarmiento C, Pereira T, Maldonado J, Conde J; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Sarmiento C, Pereira T, Maldonado J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Pereira T, Maldonado J, Conde J.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Kshirsagar AV, Coresh J, Brancati F, Colindres RE. Ankle brachial index independently predicts early kidney disease. *Ren Fail.* 2004;26(4):433-43.
2. Ix JH, Katz R, De Boer IH, Kestenbaum BR, Allison MA, Siscovick DS, et al. Association of chronic kidney disease with the spectrum of ankle brachial index: the CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1176-84.
3. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ.* 2006;333(7571):733-7.
4. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;62(3):997-1004.
5. O'Hare AM, Clidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation.* 2004;109(3):320-3.
6. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9.
7. de Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luño J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. *Kidney Int Suppl.* 2005;93:S44-7.
8. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002;62(4):1402-7.
9. Liu H, Shi H, Yu J, Chen F, Jiang Q, Hu D. Is chronic kidney disease associated with a high ankle brachial index in adults at high cardiovascular risk? *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(3):224-30.
10. Luo Y, Li X, Li J, Wang X, Xu Y, Qiao Y, et al. Peripheral arterial disease, chronic kidney disease, and mortality: the Chinese Ankle Brachial Index Cohort Study. *Vasc Med.* 2010;15(2):107-12.
11. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1084-9.
12. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(1):c35-40.
13. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2010;14(21):1-184.