



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI GENOVA

Dottorato di Medicina Clinico-Traslazionale. Fisiopatologia e clinica delle malattie renali, cardiovascolari e dell'ipertensione arteriosa

STENOSI DELL'ARTERIA RENALE – ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

DIPARTIMENTO DI NEFROLOGIA E DIALISI – OSPEDALE CIVILE SANT'ANDREA,
LA SPEZIA

Dr.ssa Laura Panaro – Relatore: Prof.ssa F.C. Viazzi
30/06/2022

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 2
DISEGNO DELLO STUDIO	pag. 6
Tabella 1 – DATI DEMOGRAFICI	pag. 7
Tabella 2 – TERAPIA PRE-ANGIOPLASTICA	pag.9
RISULTATI	pag. 10
Figura 1 – VALORI DI CREATININA	pag. 11
Figura 2 – VALORI DI eGFR	pag. 11
Figura 3 – ANALISI CREATININA eGFR PER Età	pag. 13
Figura 4.A – PRESSIONE ARTERIOSA SITOLICA	pag. 14
Figura 4.B – PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA	pag. 15
Figura 5.A – NUMERO FARMACI ANTIPERTENSIVI	pag. 16
Figura 5.B – NUMERO FARMACI ANTIPERTENSIVI NEL SOTTOGRUPPO PER Età	pag. 17
Tabella 3 – EVENTI AVVERSI	pag. 17
Tabella 4 – EVENTI CARDIO-RENALI	pag. 18
DISCUSSIONE	pag. 19
Immagine 1 – INDICAZIONI ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE DELL'ARTERIA RENALE	pag. 22
CONCLUSIONI	pag. 25
BIBLIOGRAFIA	pag.26

STENOSI DELL'ARTERIA RENALE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO.

Dr.ssa Laura Panaro - Ospedale Civile Sant'Andrea, La Spezia

INTRODUZIONE

La stenosi dell'arteria renale è presente dall'1% al 5% nelle persone con ipertensione arteriosa (1,2), spesso si associa a vasculopatia periferica e a coronaropatia (3,4); infatti è un reperto comune sia nella popolazione generale (6,8% degli individui di 65 anni, più comune negli uomini [9,1%] rispetto alle donne [5,5%]) (5), ma ancor di più nei soggetti sottoposti a coronarografia (dal 18% al 20%) (6) e ad angiografia vascolare periferica per malattia dei grossi vasi addominali o degli arti inferiori (dal 35% al 50%)(7).

I quadri clinici ad essa correlati sono l'ipertensione nefrovascolare e la nefropatia ischemica cronica.

L'ipertensione renovascolare (RVH) è caratterizzata da un aumento della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica a causa di una stenosi dell'arteria renale, o di uno dei suoi rami, in grado di ridurre la perfusione del parenchima renale (8).

Può essere secondaria a varie cause, quali aterosclerosi, iperplasia fibromuscolare o malformazioni anatomiche vascolari; la maggior parte dei casi è ascrivibile a lesioni aterosclerotiche, localizzate prevalentemente a carico del segmento prossimale dell'arteria renale o a livello ostiale, a causa del danno che si manifesta nelle aree di separazione dei flussi (9).

Il termine nefropatia ischemica si riferisce alla riduzione del filtrato glomerulare secondario ad un ridotto flusso vascolare renale, non compensato dai meccanismi di autoregolazione renale. L'occlusione renovascolare, infatti, attiva una serie di meccanismi regolatori che tendono a ripristinare la pressione di perfusione intrarenale, primo tra tutti l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), che inizia con il rilascio di renina dall'apparato iuxta-glomerulare. La secrezione di renina aumenta quando si ha una riduzione della pressione di perfusione post-stenotica di almeno il 10-20% rispetto alla pressione intraortica. Una caduta di pressione del 70% - 80% è necessaria per instaurare l'ipertensione renovascolare.

L'angiotensina II circolante provoca un aumento della pressione arteriosa attraverso un meccanismo di vasocostrizione diretto e stimola la produzione di aldosterone, con alterazione del metabolismo sodico e/o attivazione del sistema adrenergico (10). L'angiotensina, inoltre, stimola l'ipertrofia e l'iperplasia cellulare vascolare.

I meccanismi responsabili a sostenere la RVH differiscono se uno o entrambi i reni sono affetti dalla stenosi. Si descrivono due modelli: 1) "1-clip-2-kidney hypertension", che implica la presenza di un rene controlaterale non affetto e normoperfuso; 2) "1-clip-1 kidney hypertension" che implica che l'intera massa renale è affetta dalla stenosi, come si verifica nelle stenosi bilaterali o nella stenosi monolaterale in caso di monorene funzionale o chirurgico.

Entrambi questi modelli dipendono dall'attivazione del RAAS, che induce un aumento della pressione di perfusione; la differenza è che, nel rene sano controlaterale, si instaura un meccanismo di regolazione di volume, definito come "pressione di natriuresi", che, in risposta ad un aumento della pressione arteriosa, incrementa l'escrezione urinaria di sodio e acqua. L'incremento della natriuresi determina di conseguenza una riduzione del volume ematico circolante, contribuendo all'ipoperfusione del rene stenotico, che manterrà sempre livelli alti di renina; si instaura perciò un'ipertensione angiotensina II-dipendente.

Nel caso, invece, di "ischemia globale", non esiste una massa renale controlaterale in grado di controbilanciare l'attivazione del RAAS con la pressione di natriuresi, per cui si verifica espansione del volume per aumentato riassorbimento del sodio che avrà un feedback negativo sul rilascio di angiotensina II.

Studi recenti in modelli sperimentali dimostrano il "reclutamento" di ulteriori meccanismi vasocostrittori, incluso lo stress ossidativo, che non dipendono più direttamente dall'angiotensina II (11), anche se anch'essa è in grado di portare alla sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (12).

Questi dati supportano l'ipotesi che interazioni complesse tra danno vascolare correlato a dislipidemia, fumo, diabete e pressione arteriosa stessa accelerino il danno d'organo bersaglio correlato all'ipertensione renovascolare. Altri sistemi, compreso il rilascio di endotelina derivata dall'endotelio, sembrano attivarsi durante lo sviluppo dell'ipertensione renovascolare, in particolare in presenza di aterosclerosi. (13). Si osserva inoltre un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, potenzialmente mediato sia dall'angiotensina II che da segnali afferenti provenienti

dal rene ipoperfuso (14). Anche i livelli di aldosterone sono più elevati nei pazienti con ipertensione renovascolare a lungo termine (15). Questo ormone è ora riconosciuto per partecipare alla regolazione della fibrosi tissutale e dell'ipertrofia ventricolare sinistra, oltre ai suoi effetti sulla ritenzione di sodio (16).

La malattia aterosclerotica ha quindi un'importante implicazione clinica nella progressione dell'insufficienza renale cronica su base ischemica e nel controllo della pressione arteriosa. Il suo trattamento mediante rivascolarizzazione preverrebbe l'insorgenza di eventi severi cardiovascolari e renali (17). È stata calcolata, infatti, un'incidenza di morte annuale del 16%, a causa dell'insorgenza di eventi cardiovascolari e renali (1, 18). Se non trattata, evolve verso l'occlusione nel 36% dei casi; studi effettuati con tecniche angiografiche hanno dimostrato un tasso di progressione della percentuale della stenosi pari all'1,5%/mese, ipotizzando che in soggetti con stenosi comprese tra il 75 – 90%, il 40% possa progredire verso l'occlusione nell'arco di un anno (19,20).

I pazienti in cui va sospettata l'ipertensione nefrovascolare, ovvero pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, affetti da ipertensione severa, refrattaria alla terapia, o ad esordio improvviso, associata o meno a insufficienza renale progressiva, devono essere studiati dal punto di vista della vascolarizzazione renale mediante approfondimenti diagnostici di imaging specifici.

La TC spiroidale con ricostruzione tridimensionale permette la visualizzazione tridimensionale dei vasi renali, comprese eventuali arterie accessorie, e nello stesso tempo di valutare l'aspetto nefrografico, con sensibilità e specificità del 92% e 83% rispettivamente (21). I limiti sono legati in particolare all'utilizzo di mezzo di contrasto (circa 120-150 ml) in una popolazione con elevata prevalenza di insufficienza renale, e all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Anche l'angiografia a risonanza magnetica è una metodica affidabile, ma è limitata nel visualizzare il tratto distale delle arterie e la loro biforcazione, anche con l'utilizzo di mezzo di contrasto. Il gold standard rimane l'angiografia tradizionale che però non è scevra da complicanze, in quanto implica il cateterismo arterioso e la somministrazione di mezzo di contrasto, seppur di ridotta quantità.

L'ecografia permette la valutazione non invasiva sia delle caratteristiche morfologiche del rene mediante la tecnica del B-Mode, che della vascolarizzazione intra ed extrarenale mediante il color-doppler. L'ecocolordoppler nello studio delle arterie renali ha il vantaggio di essere poco costosa, ben tollerata, priva di rischi e ripetibile,

per cui può essere applicata a misurazioni seriali per monitorare la progressione di malattia di vasi stenotici, sia nella fase di screening che di follow-up. Quando viene eseguita da una figura professionale esperta, infatti, fornisce un'elevata specificità; i suoi limiti sono principalmente legati a fattori fisici del paziente, quali l'habitus costituzionale e il meteorismo intestinale.

Quando esiste una stenosi emodinamicamente significativa (superiore al 60%) si osserva un aumento della velocità sisto-diastolica a livello del restringimento, in misura proporzionale al grado di stenosi. Distalmente, se la stenosi non è severa, si assiste al ripristino della curva velocimetrica che può solamente rivelare la presenza di turbolenze; in caso di stenosi serrata, invece, il flusso a valle presenta una tipica connotazione post-stenotica con ridotta escursione sisto-diastolica.

I criteri diagnostici impiegati nella diagnosi di stenosi sono la velocità di picco sistolico (VPS), il rapporto aorto-renale (RAR), le turbolenze, la riduzione della componente diastolica, l'"acceleration index", il "tardus-parvus pattern", l'"aliasing" e la quantità di flusso. Tra questi, i parametri più frequentemente utilizzati sono la VPS e il RAR: la prima, se >200 cm/sec, corrisponde ad una stenosi di almeno il 60% rilevata all'esame angiografico, con sensibilità e specificità che variano dal 71 al 98% e dal 62 al 98%, rispettivamente (23-29); il secondo, se >3.5 , è stato correlato ad una stenosi angiografica pari al 70% (30), con specificità solo del 60% ma sensibilità del 100%; uno dei limiti legato all'uso del RAR è la presenza di aneurisma dell'aorta addominale.

La misurazione dell'indice resistivo (IR), derivato dal rapporto tra il picco sistolico e il flusso telediastolico, può essere utilizzato come parametro indiretto, poiché la differenza di $IR > 0,05$ tra i due lati, corrisponde ad una stenosi pari al 70%, e ha una specificità e sensibilità del 99% e 89% rispettivamente (30). Il valore assoluto dell'indice di resistenza non è, invece, dirimente nell'individuare una stenosi dell'arteria renale, perchè può variare in caso di malattie parenchimali renali, come nella nefropatia diabetica, la nefroangiosclerosi o malattie tubulo-interstiziali. Infatti, quando questo supera il valore di 0.80, la probabilità di un miglioramento sulla pressione arteriosa o sulla funzionalità renale dopo la rivascolarizzazione renale è bassa, dato che può indicare la presenza di un danno parenchimale irreversibile.

Diversi lavori, Krummer et al (25) e Zeller et al (31), hanno riportato come l'uso combinato di parametri diretti (la $VPS > 200$ cm/sec nel primo e il $RAR > 3.5$ nel secondo) e indiretti (differenza di $IR > 0.05$ tra i due lati) abbia un elevato valore predittivo positivo (del 92% e del 97% rispettivamente) nell'identificare una stenosi $>70\%$. Grazie alla misurazione e all'integrazione di questi parametri diversi, l'ecografia colordoppler può fornire una valutazione più accurata delle lesioni arteriose, non solo

dal punto di vista morfologico, ma anche delle conseguenze emodinamiche; per questo motivo, alcuni autori sostengono che il colordoppler descriva un quadro più realistico e affidabile rispetto all'angiografia intra-arteriosa e dovrebbe quindi essere considerato il vero gold standard (32). Inoltre, quando i vasi possono essere identificati e studiati correttamente, un reperto positivo è raramente smentito dall'angiografia.

DISEGNO DELLO STUDIO

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati dei pazienti sottoposti ad angioplastica dell'arteria renale da Novembre 2011 ad Aprile 2021 presso il Centro di Nefrologia dell'Ospedale Civile Sant' Andrea (La Spezia).

Lo scopo principale dello studio è valutare la funzione renale, i valori di pressione arteriosa e il numero di farmaci antipertensivi a un anno dalla procedura di angioplastica (PTA) e stenting dell'arteria renale.

I pazienti inclusi nello studio erano soggetti affetti da stenosi critica dell'arteria renale, bilaterale o monolaterale in monorene funzionale, secondaria ad aterosclerosi, che manifestavano ipertensione arteriosa mal controllata ($PA \geq 140/90$ mmHg) e refrattaria alla terapia in atto, e/o che presentavano un progressivo peggioramento della funzione renale, in assenza di altre cause apparenti. Sono stati esclusi i pazienti con stenosi monolaterale senza asimmetria e i pazienti con infarto renale secondario a sindrome trombofilica.

In totale abbiamo individuato 36 persone che rientravano in questi criteri. Si tratta di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con plurime comorbidità, quali fumo, diabete mellito, coronaropatia cronica, cerebrovasculopatia cronica e arteriopatia obliterante agli arti inferiori.

I pazienti inclusi erano affetti da insufficienza renale cronica (media $\pm DS$ eGFR $25,3 \pm 15,3$ ml/min/1,73 m²), equamente divisi tra stadio III (33%, eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²), stadio IV (31% eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) e stadio V (36%, eGFR <15 ml/min/1,73 m²). Le caratteristiche demografiche sono riassunte nella tabella 1.

Tab. 1 – DATI DEMOGRAFICI

DATI DEMOGRAFICI (N° PAZIENTI= 36)	
<u>Caratteristiche:</u>	
ETà (anni, media \pm DS)	73,9 \pm 9,8
GENERE MASCHILE % (n°)	69% (n°25)
<u>Notizie anamnestiche:</u>	
FUMO % (n°)	80% (N°29)
DIABETE MELLITO % (n°)	36% (n°13)
PREGRESSO INFARTO DEL MIOCARDIO % (n°)	42% (n°15)
ARTERIOPATIA OBLITERANTE AGLI ARTI INFERIORI % (n°)	72% (n°26)
PREGRESSI ATTACCHI ISCHEMICI CEREBRALI ACUTI % (n°)	25% (n°9)
<u>Metodica diagnostica:</u>	
ECODOPPLER ARTERIOSO	97% (n°35)
TAC S+MDC	44% (n°15)
Angio-RMN	22% (n°8)
<u>Funzione renale:</u>	
MONORENE FUNZIONALE	69% (n°25)
<u>Stenosi:</u>	
MONOLATERALE % (n°)	31% (n°11)
BILATERALE % (n°)	69% (n°25)
<u>PTA + stenting:</u>	
MONOLATERALE % (n°)	78% (n°28)
BILATERALE % (n°)	22% (n°8)
<u>Pressione arteriosa pre-angioplastica:</u>	
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA (media \pm DS)	168 \pm 36
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA (media \pm DS)	83 \pm 21
<u>Funzione renale pre-angioplastica:</u>	
CREATININA SIERICA (mg/dl) (media \pm DS)	3,3 \pm 2,5
eGFR (ml/min/1,73 m ²) * (media \pm DS)	25 \pm 15
<u>Stadio funzione renale pre-angioplastica:</u>	
STADIO 3 (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m ²) %	33% (n° 12)
STADIO 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²)	31% (n°11)
STADIO 5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	36% (n°13)

*eGFR calcolato secondo la formula CKD-EPI

L'età media del nostro campione è di $73,9 \pm 9,8$ anni, di cui prevale il sesso maschile per il 69%. Il 36% dei pazienti erano diabetici, il 42% aveva avuto un pregresso infarto del miocardio, mentre il 25% un pregresso attacco ischemico cerebrale; la maggior parte, inoltre, era affetta da arteriopatia obliterante agli arti inferiori (72%) ed era fumatrice (attivi o ex-fumatori) (80%).

All'esordio il 47% (n°17/36) dei pazienti presentava sia ipertensione arteriosa mal controllata che peggioramento della funzione renale, il 44% (n°16/36) solo peggioramento della funzione renale, l'8% (n°3/36), solo ipertensione arteriosa mal controllata e di questi, un paziente aveva ipokaliemia. Il 14% (n° 5/36) richiedeva trattamento emodialitico acuto, l'11% (n°4/36) andava incontro ad episodio di edema polmonare acuto e l'8% (n°3/36) a contrazione della diuresi.

Tra i pazienti affetti da ipertensione arteriosa mal controllata il 75% manifestava ipertensione sistolica isolata ($PA \geq 140$ mmHg, $PAD < 90$ mmHg), il 4% ipertensione arteriosa di grado 1 (140-159/90-99 mmHg) e il 21% ipertensione arteriosa di grado 3 ($\geq 180/110$ mmHg).

La diagnosi di stenosi critica dell'arteria renale avveniva prevalentemente mediante ecodoppler arterioso eseguito da un singolo operatore; in alcuni pazienti veniva confermata anche dall'esame tomografico assiale computerizzato con mezzo di contrasto (TC S+MDC), il 44%, o dall'angio-risonanza magnetica (Angio-RMN), il 22%, per una migliore definizione diagnostica del reperto doppler o per approfondimento in merito a concomitanti patologie dei grossi vasi addominali.

Abbiamo incluso solo i pazienti con stenosi significativa che veniva definita al doppler da una velocità di picco sistolico (VPS) superiore a 200 ml/min, e da un rapporto aorto-renale (RAR) superiore al valore soglia di 3,5.

Le stenosi riscontrate erano prevalentemente ostiali o del tratto prossimale dell'arteria, sede tipica delle stenosi secondarie ad aterosclerosi.

La ripartizione della funzione renale non era stata confermata per tutti i pazienti mediante scintigrafia renale, ma la monolateralità della funzione (69%) veniva definita dall'asimmetria renale e dalle ridotte dimensioni (diametro bipolare < 8 cm). Nonostante la maggior parte delle stenosi fosse bilaterale (69% vs 31%), prevalevano le procedure a favore dell'unico rene funzionante, per evitare i rischi connessi alla manovra, senza un reale beneficio nel rivascolarizzare un rene ormai grinzoso e non più funzionante (stenting monolaterale 78% vs 22% bilaterale).

I valori di pressione arteriosa considerati erano quelli misurati al momento del ricovero presso il nostro reparto, alla dimissione, e a distanza di un anno, in occasione della visita ambulatoriale di controllo.

La terapia precedente alla PTA consisteva in terapia antiaggregante nel 72% dei casi, ipolipemizzante con statina nel 53%, e nella terapia antipertensiva, variabile per numero e tipologia di farmaci, comprensiva di almeno un diuretico e/o di un inibitore del sistema renina angiotensina-aldosterone (vedi tabella 2).

A partire dal giorno stesso della procedura veniva avviata doppia terapia antiaggregante con clopidogrel 75 mg e acido acetilsalicilico 100 mg per tre mesi, e successivamente veniva proseguita sola monoterapia antiaggregante, associata a statina. Due pazienti presentavano positività ai LAC, per cui erano anche sotto terapia anticoagulante.

Tab 2. TERAPIA PRE-ANGIOPLASTICA

TERAPIA PRE-ANGIOPLASTICA	
ANTIAGGREGANTE (%)	72%
STATINA (%)	53%
NUMERO ANTIPERTENSIVI (media + DS):	3,2±1,4
TIPOLOGIA FARMACI ANTIPERTENSIVI:	
ACE-I/ARB*	66%
Diuretici	44%
Calcio-antagonisti	72%
Beta-bloccante	44%
Alfa-litico	9%
Alfa-agonista	28%
Minoxidil	3%

*ACE inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina II

Si procedeva, quindi, ad angioplastica percutanea attraverso accesso ecoguidato brachiale o femorale, controlaterale alla stenosi da trattare, con posizionamento di un introduttore 4F o 5F. Si eseguiva cateterismo selettivo dell'arteria renale con catetere cobra, pre-dilatazione e successivo posizionamento di stent premontato (Boston Scientific Express) di dimensioni e lunghezza differenti in base alle caratteristiche della lesione, che determinava rimodellamento del vaso. L'emostasi del sito accesso avveniva mediante compressione manuale o mediante sistema di chiusura (Angio-Seal).

Abbiamo usato dei T-test per dati appaiati per valutare le differenze tra i parametri raccolti nei vari timepoint.

RISULTATI

I risultati sulla funzione renale, espressa sia come creatinina sierica (mg/dl) che come filtrato glomerulare (secondo la formula CKD-EPI ml/min/1,73 m²), sono favorevoli nel consolidare la nostra ipotesi, ovvero che dopo la procedura si verificava un recupero funzionale rispetto al basale, e che questo miglioramento veniva mantenuto a un anno di follow-up ($p < 0.05$) (media \pm DS creat. $2,52 \pm 1,61$ vs $3,31 \pm 2,47$ mg/dl $p < 0.05$), a 30 giorni (media \pm DS creat. $2,36 \pm 1,53$ vs $3,19 \pm 2,39$ mg/dl $p < 0.05$), a 6 mesi (media \pm DS creat. $2,46 \pm 1,78$ vs $3,19 \pm 2,39$ mg/dl $p = 0.08$), e a 1 anno (media \pm DS creat. $2,04 \pm 1,16$ vs $2,99 \pm 2,40$ mg/dl $p < 0.05$) (Figg. 1 e 2).

Venivano esclusi dalla valutazione della funzione renale tre pazienti già in trattamento emodialitico cronico trisettimanale al momento della procedura e che venivano sottoposti ad angioplastica per ipertensione mal controllata. Veniva incluso, invece, un paziente originariamente in monodialisi settimanale che, a seguito di stenosi serrata dell'arteria renale in monorene funzionale, andava incontro a contrazione della diuresi ed edema polmonare acuto, che richiedevano incremento della terapia sostitutiva a tre volte alla settimana. In questo paziente la rivascolarizzazione consentiva ripresa della diuresi e ritorno al ritmo dialitico monosettimanale.

Fig.1 – VALORI DI CREATININA (mg/dl)

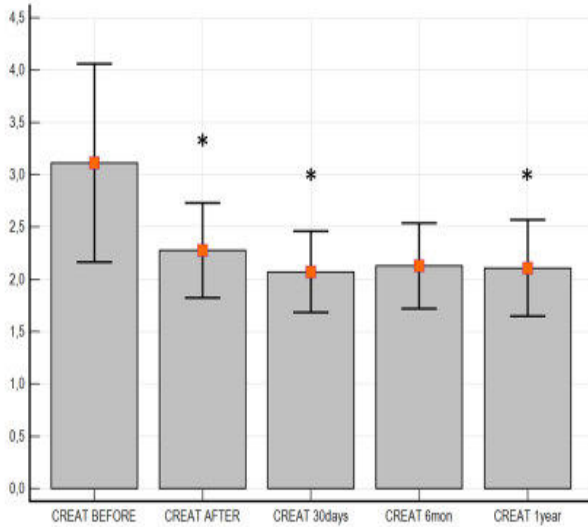


Fig. 1. I valori di creatinina diminuiscono e rimangono stabilmente inferiori rispetto al dato basale durante tutto il follow-up.

* = $p < 0.05$ vs. baseline

Pair	n	Variable 1		Variable 2		Paired differences			
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	p ^a
CREAT AFTER CREAT BEFORE	32	2,5250	1,8192	3,3128	2,4776	0,7878	1,8295	0,1282 to 1,4474	0,0208
CREAT 30days CREAT BEFORE	31	2,3642	1,5383	3,1919	2,3973	0,8277	2,0271	0,08419 to 1,5713	0,0303
CREAT 6mon CREAT BEFORE	31	2,4648	1,7849	3,1919	2,3973	0,7271	2,3013	-0,1170 to 1,5712	0,0887
CREAT 1year CREAT BEFORE	30	2,0480	1,1688	2,9967	2,4019	0,9487	2,3822	0,05914 to 1,8382	0,0374

^a Paired samples t-test

Fig.2 – VALORI DI eGFR (ml/min/1,73 m²)

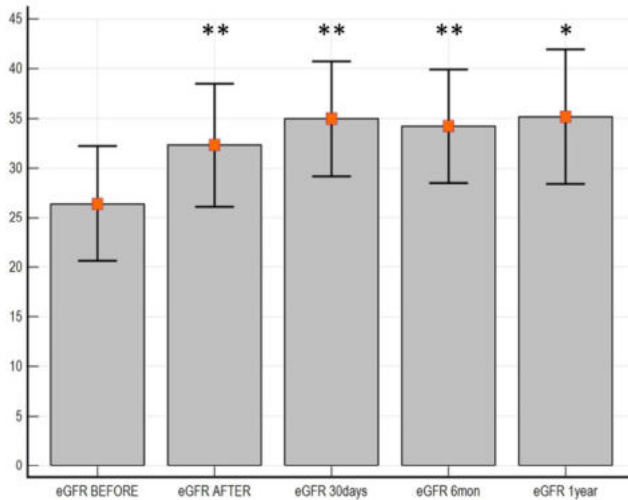


Fig.2 Il filtrato glomerulare (eGFR) aumenta e rimane stabilmente superiore rispetto al basale pre-trattamento durante tutto il follow-up

* = $p < 0.05$ vs. baseline

** = $p < 0.01$ vs. baseline

Pair	n	Variable 1		Variable 2		Paired differences			
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	p ^a
eGFR AFTER eGFR BEFORE	32	31,5312	16,7928	25,3438	15,3341	-6,1875	10,0240	-9,8015 to -2,5735	0,0015
eGFR 30days eGFR BEFORE	31	33,5161	15,9580	26,0968	15,4345	-7,4194	11,5406	-11,6525 to -3,1862	0,0012
eGFR 6mon eGFR BEFORE	31	33,2581	16,0457	26,0968	15,4345	-7,1613	12,6045	-11,7847 to -2,5379	0,0036
eGFR 1year eGFR BEFORE	30	36,9667	18,2085	27,7667	15,3840	-9,2000	18,4249	-16,0800 to -2,3200	0,0105

^a Paired samples t-test

In particolare, l'analisi dell'eGFR evidenzia come il guadagno sulla funzione renale sia maggiormente significativo subito dopo la procedura (media \pm DS eGFR $31,53 \pm 16,79$ vs $25,34 \pm 15,33$ ml/min/1,73 m², p<0.01), a 30 giorni (media \pm DS eGFR $33,51 \pm 15,95$ vs $26,09 \pm 15,43$ ml/min/1,73 m², p<0.01) e a 6 mesi (media \pm DS eGFR $33,25 \pm 16,04$ vs $26,09 \pm 15,43$ ml/min/1,73 m², p<0.01), mentre la significatività si riduce lievemente ad un anno, probabilmente perché il numero di pazienti osservati è lievemente inferiore (media \pm DS eGFR $27,76 \pm 15,38$ vs $36,96 \pm 18,20$ ml/min/1,73 m², p<0.05).

L'efficacia della rivascolarizzazione si conferma anche se stratifichiamo la nostra popolazione in base all'età (mediana 76 anni) (Fig.3): la differenza del filtrato tra il valore a 30 giorni vs basale (media \pm DS eGFR $26,93 \pm 13,67$ vs $20,46 \pm 13,50$ ml/min/1,73 m², p<0.01) e tra il valore a 6 mesi vs il basale (media \pm DS eGFR $28,93 \pm 15,7$ vs $20,46 \pm 13,5$ ml/min/1,73 m², p<0.01) è più marcato nei pazienti di età ≥ 76 anni.

Fig. 3 – ANALISI CREATININA E eGFR PER ETÀ

Fig. 3. Analisi per età:

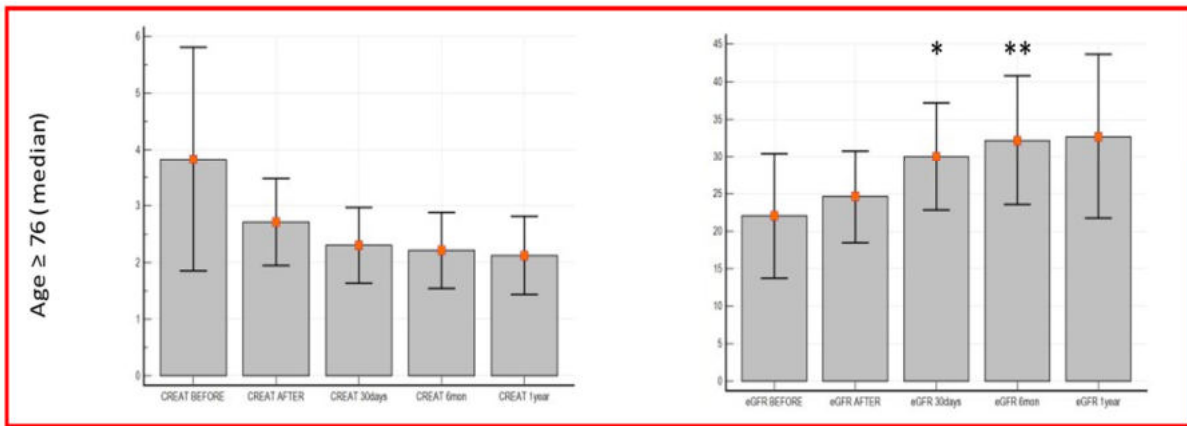
Analisi delle variazioni di funzione renale nei pazienti con età ≥ 76 anni

Pair	n	Variable 1 ^a		Variable 2 ^a		Paired differences			
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	p ^b
CREAT AFTER CREAT BEFORE	15	3,2727	1,9294	4,0087	3,0670	0,7360	2,3291	-0,5538 to 2,0258	0,2412
CREAT 30days CREAT BEFORE	15	2,9093	1,9157	4,0087	3,0670	1,0993	2,7098	-0,4013 to 2,6000	0,1385
CREAT 6mon CREAT BEFORE	15	2,9447	2,2867	4,0087	3,0670	1,0600	3,0969	-0,6550 to 2,7750	0,2062
CREAT 1year CREAT BEFORE	13	2,1238	1,1429	3,8346	3,2724	1,7108	3,2419	-0,2483 to 3,6698	0,0813

^a Filter: ETAbin = 1
^b Paired samples t-test

Pair	n	Variable 1 ^a		Variable 2 ^a		Paired differences			
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	p ^b
eGFR AFTER eGFR BEFORE	15	22,2667	11,2851	20,4667	13,5006	-1,8000	8,6040	-6,5647 to 2,9647	0,4314
eGFR 30days eGFR BEFORE	15	26,9333	13,6772	20,4667	13,5006	-6,4667	10,9078	-12,5072 to -0,4261	0,0376
eGFR 6mon eGFR BEFORE	15	28,9333	15,7093	20,4667	13,5006	-8,4667	10,1056	-14,0630 to -2,8704	0,0059
eGFR 1year eGFR BEFORE	13	32,6923	18,1217	22,0769	13,8351	-10,6154	23,2398	-24,6591 to 3,4283	0,1255

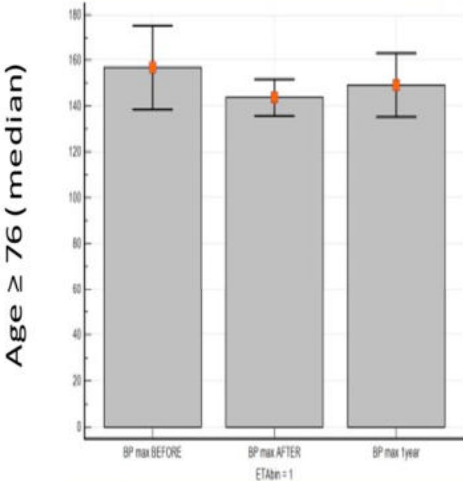
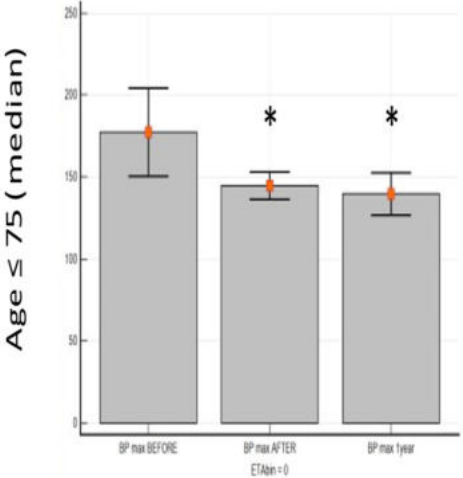
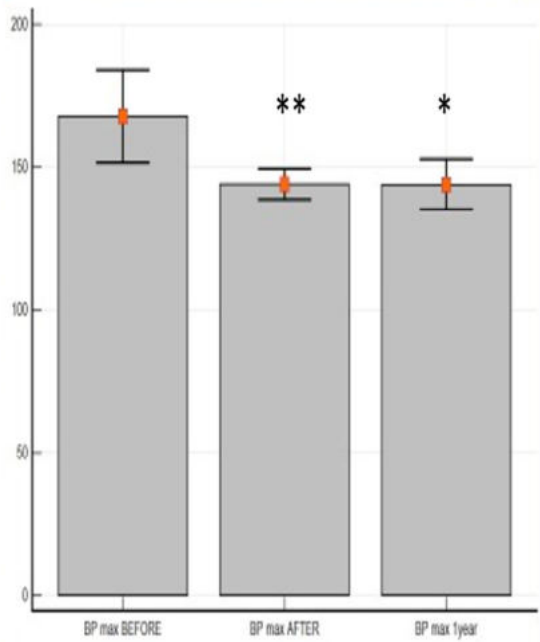
^a Filter: ETAbin = 1
^b Paired samples t-test



Sebbene la differenza tra la media della creatinina al basale rispetto ai timepoint successivi non abbia raggiunto la significatività statistica, la Figura 3 mostra un trend in progressiva riduzione rispetto al basale. Il progressivo miglioramento della funzionalità renale è confermato dall' analisi del eGFR, che mostra un aumento significativo a 30 giorni e a 6 mesi.

Per quanto riguarda i valori pressori, la riduzione della pressione arteriosa sistolica si verificava, al contrario, solo nel gruppo di pazienti di età ≤ 75 anni (Fig. 4-A e 4-B) (media ± DS PAS post-procedura vs basale, 144,62 ± 12,55 vs 168,18 ± 36,40 mmHg, p< 0,01; 1 anno vs basale 143,95 ± 21,10 vs 167,83 ± 38,16 mmHg, p<0,05) (media ± DS PAD post-procedura vs basale, 73,62 ± 9,62 vs 83,07 ± 21,75 mmHg, p< 0,05; 1 anno vs basale 75,20 ± 9,02 vs 83,33 ± 23,10 mmHg, p=0,07).

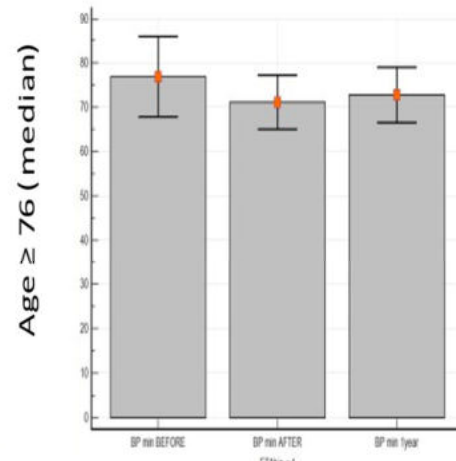
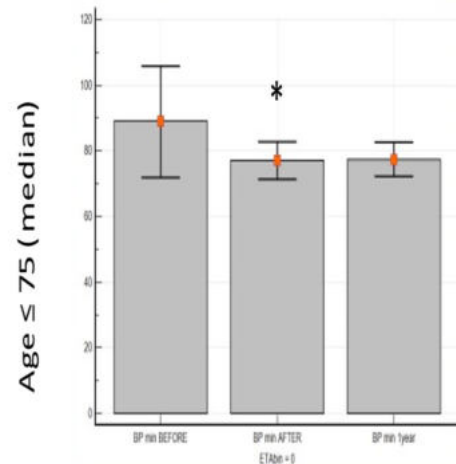
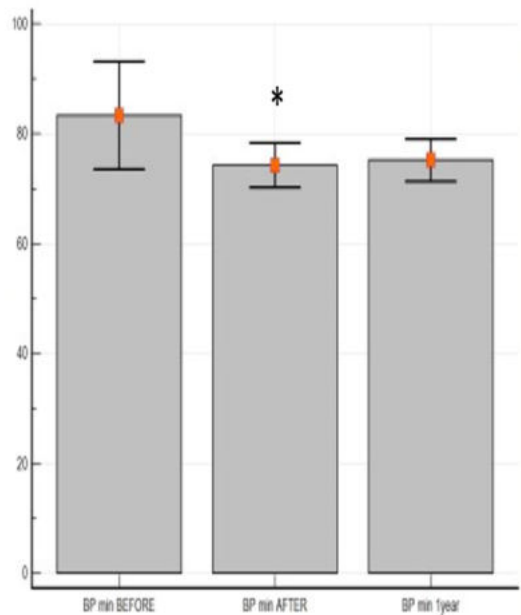
Fig. 4-A. Pressione arteriosa sistolica.



Pair	n	Variable 1		Variable 2		Paired differences			
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	p ^a
BP max AFTER - BP max BEFORE	27	144,6296	12,5519	168,1652	36,4038	23,5556	37,4210	8,7523 to 38,3588	0,0030
BP max 1year - BP max BEFORE	24	143,9583	21,1094	167,8333	38,1663	23,8750	47,0849	3,9928 to 43,7572	0,0207

^a Paired samples t-test

Fig.4-B. Pressione arteriosa diastolica.



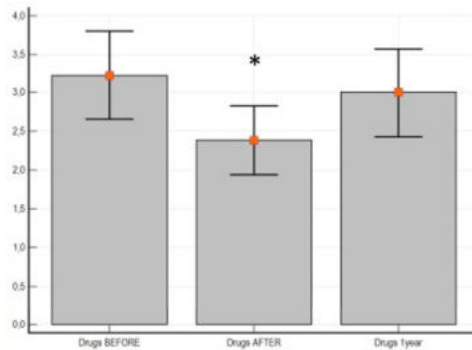
Pair	n	Variable 1		Variable 2		Paired differences			
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	p [†]
BP min AFTER BP min BEFORE	27	73,6296	9,6283	83,0741	21,7537	9,4444	19,8907	1,5759 to 17,3130	0,0205
BP min 1year BP min BEFORE	24	75,2083	9,0264	83,3333	23,1097	8,1250	21,6600	-1,0212 to 17,2712	0,0791

[†] Paired samples t-test

L'effetto sulla pressione arteriosa è stato studiato anche in termini di riduzione del numero dei farmaci antipertensivi. Subito dopo la procedura, ovvero al momento della dimissione del paziente, il numero totale dei farmaci antipertensivi si riduceva drasticamente. Tale vantaggio, però, non veniva mantenuto a distanza di un anno, quando si constatava un graduale incremento della terapia antipertensiva (n° farmaci media \pm DS, post-procedura vs basale $2,28 \pm 1,11$ vs $3,21 \pm 1,43$, $p < 0,01$; 1 anno vs basale $3,00 \pm 1,41$ vs $3,23 \pm 1,42$, $p = 0,47$) (Fig. 5-A).

Fig. 5.A – NUMERO FARMACI ANTIPERTENSIVI

Fig. 5-A. Farmaci antipertensivi.



Pair	n	Variable 1		Variable 2		Paired differences		95% CI	p ^a
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Drugs AFTER Drugs BEFORE	32	2,2812	1,1140	3,2187	1,4309	0,9375	1,4797	0,4040 to 1,4710	0,0011
Drugs 1 year Drugs BEFORE	26	3,0000	1,4142	3,2308	1,4229	0,2308	1,6077	-0,4186 to 0,8801	0,4710

^a Paired samples t-test

Nessuna differenza è stata notata tra i due gruppi divisi per età (Fig. 5B). La rivascolarizzazione, quindi, determinava la diminuzione del numero di farmaci antipertensivi nel primo periodo post-procedura; a distanza di un anno, invece, il numero di farmaci tornava simile al basale, ma, a parità di numero, il controllo pressorio risultava comunque migliore.

Fig. 5.B – NUMERO FARMACI ANTIPERTENSIVI NEL SOTTOGRUPPO PER ETÀ

Fig. 5-B. Farmaci antipertensivi

Age ≤ 75 (median)

Pair		n	Variable 1 ^a		Variable 2 ^a		Paired differences			
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	P ^b
Drugs AFTER	Drugs BEFORE	17	2,0588	1,0290	3,1765	1,6292	1,1176	1,7636	0,2109 to 2,0244	0,0188
Drugs 1year	Drugs BEFORE	13	3,0769	1,3821	3,1538	1,7723	0,07692	1,7059	-0,9540 to 1,1078	0,8736

^a Filter: ETAbin = 0
^b Paired samples t-test

Age ≥ 76 (median)

Pair		n	Variable 1 ^a		Variable 2 ^a		Paired differences			
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	P ^b
Drugs AFTER	Drugs BEFORE	15	2,5333	1,1872	3,2667	1,2228	0,7333	1,0998	0,1243 to 1,3424	0,0217
Drugs 1year	Drugs BEFORE	13	2,9231	1,4979	3,3077	1,0316	0,3846	1,5566	-0,5560 to 1,3253	0,3905

^a Filter: ETAbin = 1
^b Paired samples t-test

Circa un quinto dei pazienti (19%) andava incontro ad eventi avversi legati alla procedura, quali ematoma a livello del sito di accesso arterioso (femorale oppure omerale, 44%), transitorio peggioramento della funzione renale verosimilmente secondario all'utilizzo del mezzo di contrasto (29%), pseudoaneurisma dell'arteria femorale (14%) e anemizzazione (14%) (vedi tab. 3).

Inoltre, in alcuni pazienti veniva riscontrata restenosi dello stent (11%, n°4) al controllo ecodoppler di follow-up, dopo circa una media di $1,3 \pm 1,8$ anni dal posizionamento; di questi, un solo paziente aveva presentato peggioramento della funzione renale. Tre su quattro venivano sottoposti nuovamente ad angioplastica intrastent; di questi, a due veniva riscontrata anche stenosi del rene controlaterale, per cui venivano rivascolarizzati bilateralmente.

Tab.3 – EVENTI AVVERSI

EVENTI AVVERSI (n° pazienti =36)	
Totale eventi avversi % (n°)	19% (n°7)
Ematoma sito di accesso femorale/omerale % (n°)	50% (n°4)
Transitorio peggioramento della funzione renale % (n°)	25% (n°2)
Pseudoaneurisma dell'arteria femorale % (n°)	12,5% (n°1)
Anemizzazione % (n°)	12,5% (n°1)
N° RESTENOSI totali (n° pazienti =36)	11% (n°4)
Nuovo trattamento % (n°)	75% (n°3)

Abbiamo calcolato l'incidenza degli eventi avversi cardiorenali dei pazienti tuttora seguiti presso il nostro centro dopo la procedura di stenting (media follow-up $4,9 \pm 2,8$ anni), quali infarto acuto del miocardio, crisi ipertensive, episodi di scompenso cardiaco acuto (definiti come insorgenza di dispnea e/o edemi declivi e/o riduzione della funzione sistolica globale ventricolare sinistra), eventi cerebrovascolari acuti o renali, richiedenti o meno l'avvio di un trattamento sostitutivo. Gli eventi maggiori che si verificavano erano le crisi ipertensive, definite come $PA \geq 180/110$ mmHg (20% dei pz) e gli eventi renali, che comprendevano l'evoluzione verso l'uremia terminale e l'inizio dell'emodialisi (54%, n°7 pz), insufficienza renale progressiva (23%, n° 3 pz), il trapianto renale (8%, n° 1 pz) ed episodi di insufficienza renale acuta da altre cause (15% n°2 pz).

Il 40% è andato incontro a morte dopo circa $3,82 \pm 1,94$ anni di follow-up per diverse cause, quali sepsi, eteroplasia della pelvi renale, ematoma cerebrale, decadimento delle condizioni generali e altre cause non note.

Tab 4. EVENTI CARDIO-RENALI

Incidenza di eventi cardio-renali dopo la PTA (n° pazienti = 35)*	
Infarto acuto del miocardio % (n°)	11% (n°4)
Episodi di scompenso cardiaco acuto % (n°)	17% (n°6)
Eventi cerebrovascolari acuti % (n°)	6% (n°2)
Crisi ipertensiva % (n°)	20% (n°7)
Insufficienza renale % (n°)	37% (n°13)
Morte	40% (n°14)

*non note notizie cliniche di un paziente dopo la PTA+stenting

DISCUSSIONE

La revisione della letteratura, in merito agli studi che hanno cercato di determinare l'efficacia della rivascolarizzazione in pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare secondaria ad aterosclerosi, mette in rilievo due studi maggiori, quali l'Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL) (34) e il Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) (17), che randomizzavano pazienti con le stesse caratteristiche a due gruppi: un gruppo già in terapia medica veniva sottoposto ad angioplastica (PTA) +/- stenting dell'arteria renale, mentre l'altro seguiva sola terapia medica.

Lo studio ASTRAL è un trial randomizzato, multicentrico, che includeva 806 pazienti affetti da ipertensione mal controllata o insufficienza renale non da altre cause, con stenosi di almeno un'arteria renale, suscettibile di trattamento endoscopico. L'outcome primario era il confronto della funzione renale tra i due gruppi, misurata come reciproco della creatinina sierica, con un follow-up di 34 mesi.

La progressione della malattia renale era di -0.07×10^{-3} micromol/l per anno nel gruppo trattato rispetto ad una progressione di -0.13×10^{-3} micromol/l per anno nel gruppo in sola terapia medica, una differenza di 0.06×10^{-3} micromol/l per anno (95% confidence interval [CI], -0.002 to 0.13) a favore della rivascolarizzazione ($P=0.06$).

Per quanto riguarda gli outcome secondari, nessuna differenza era stata riscontrata sulla pressione arteriosa sistolica tra i due gruppi, sull'incidenza di eventi maggiori cardiovascolari, quali infarto acuto del miocardio, ictus cerebri, angina, scompenso cardiaco, angioplastica periferica (hazard ratio nel gruppo rivascolarizzazione, 0.94; 95% CI, 0.75 to 1.19; $P=0.61$) o sull'incidenza di eventi maggiori renali (hazard ratio nel gruppo rivascolarizzazione group, 0.97; 95% CI, 0.67 to 1.40; $P=0.88$), quali insufficienza renale acuta, emodialisi, trapianto renale, nefrectomia o morte da insufficienza renale. I due gruppi non differivano neanche sulla mortalità (hazard ratio nel gruppo rivascolarizzazione, 0.90; 95% CI, 0.69 to 1.18; $P=0.46$).

Eventi avversi severi associati alla rivascolarizzazione si verificavano in 23 pazienti, inclusi due decessi e 3 amputazioni di dita o degli arti inferiori.

Lo studio concludeva che comunque non vi era un reale beneficio clinicamente rilevante sulla funzione renale a favore della rivascolarizzazione, a fronte di rischi sostenuti, legati alla morbidità e ai costi della procedura.

Una meta-analisi di tre precedenti studi randomizzati e controllati (5,35,36) ha suggerito che i benefici dell'angioplastica, rispetto alla terapia medica, erano nella migliore delle ipotesi limitati a un lieve miglioramento del controllo della pressione sanguigna, come manifestato da una ridotta necessità di farmaci antiipertensivi (37). Questi studi, tuttavia, avevano dei limiti, poiché su casistiche poco numerose (per un totale di 210 pazienti) e, per la maggior parte dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione, è stata eseguita solo l'angioplastica con palloncino senza stenting; inoltre, il tasso di crossover dal gruppo di terapia medica al gruppo di rivascolarizzazione è stato elevato, con una media del 29%.

Lo studio CORAL (17) includeva 947 partecipanti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale superiore al 60% del diametro del vaso, ipertensione arteriosa (PAS \geq 155 mmHg) in terapia con due o più farmaci antipertensivi, associata o meno a malattia renale cronica (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m²). I pazienti venivano randomizzati al gruppo in sola terapia medica, che includeva candesartan \pm idroclorotiazide, amlodipina, atorvastatina e un antiaggregante, oppure al gruppo terapia medica + stenting. I partecipanti venivano valutati in merito all'incidenza di eventi avversi cardiovascolari e renali (un endpoint composito di morte per cause cardiovascolari o renali, infarto del miocardio, ictus, ricovero per insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale progressiva o necessità di terapia sostitutiva renale).

Dopo un follow-up di 43 mesi, l'end point composito primario non differiva significativamente tra i due gruppi (35,1% e 35,8%, rispettivamente; hazard ratio con stent, 0,94; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,76-1,17; P=0,58). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento neanche nell'incidenza delle singole componenti dell'end point primario o nella mortalità per tutte le cause. Durante il follow-up, è stata osservata una modesta differenza nella pressione arteriosa sistolica a favore del gruppo con stent (-2,3 mmHg; IC 95%, da -4,4 a -0,2; P =0,03).

Anche questo studio, quindi, dimostrava che la rivascolarizzazione non conferiva alcun beneficio significativo riguardo alla prevenzione degli eventi clinici cardio-renali rispetto ad una terapia medica completa (antipertensiva, antiaggregante e statina), che deve essere quindi privilegiata nelle persone con stenosi dell'arteria renale aterosclerotica, ipertensione arteriosa e/o insufficienza renale cronica.

Diversi sono i limiti legati a questi trial. In entrambi, i pazienti arruolati non erano stati divisi per stenosi monolaterale o bilaterale, ma era sufficiente che almeno un vaso fosse stenotico; in particolare, nello studio CORAL (17), le stenosi di tutto il

parenchima renale (ovvero bilaterali o monolaterali in monorene) erano una netta minoranza (140 vs 620).

Un altro elemento fondamentale da sottolineare è che non tutti i pazienti inclusi avevano una stenosi emodinamicamente significativa: nello studio ASTRAL (24) solo il 59% aveva stenosi >70% e anche nel CORAL (17) era dubbia la criticità della stenosi trattata.

Oltre a ciò, sia l'ASTRAL (34) che il CORAL (17) includevano pazienti con funzione renale normale; nell'ASTRAL solo il 60% era affetto da insufficienza renale cronica con creatinina sierica > 1,7 mg/dl.

In particolare, il limite maggiore dell'ASTRAL (34) era legato all'arruolamento di pazienti per i quali vi era il dubbio se eseguire o meno la rivascolarizzazione, data la non criticità della stenosi e dato che non sussistevano le indicazioni cliniche alla procedura: è proprio questa tipologia di pazienti che meno beneficia della rivascolarizzazione. Inoltre, sempre nell'ASTRAL (34), alcuni pazienti erano affetti da un'ipertensione di lieve entità, per altri la terapia medica non era ben definita, ma era impostata a discrezione del medico curante, e sono stati coinvolti anche centri minori, non esperti nel reclutamento dei pazienti o nell'esecuzione della manovra angiografica. Infine, non tutti venivano sottoposti a posizionamento di stent, ma alcuni venivano trattati solo con angioplastica con palloncino.

Per quanto riguarda i limiti legati al CORAL (17), anch'esso include un terzo dei pazienti con stenosi <60%, un terzo dei pazienti aveva valori pressori ben controllati con due farmaci antipertensivi e due terzi dei pazienti avevano un'ipertensione arteriosa mal controllata ma trattati con terapia subottimale. Inoltre, il 50% era affetto da insufficienza renale cronica lieve stadio I o II (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²), che non guadagnano alcun beneficio dalla rivascolarizzazione, mentre altri pazienti avevano un filtrato glomerulare <12,5 ml/min/1,73 m², e che presentavano già un danno renale comunque irreversibile.

In conclusione, nessuno dei due studi, quindi, seguiva quelle che sono le maggiori evidenze per sottoporre il paziente alla rivascolarizzazione, ovvero stenosi >80%, ipertensione arteriosa refrattaria a tre farmaci antipertensivi, rapido deterioramento della funzione renale e edema polmonare acuto.

L'immagine sottostante (Immagine.1), presa da "Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy" (2), riassume quelle che sono le indicazioni alla rivascolarizzazione.

Immagine. 1 – INDICAZIONE ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE DELL'ARTERIA RENALE

Resistant hypertension

Failure of medical therapy despite full doses of ≥ 3 drugs, including diuretic

Compelling need for ACE inhibition/angiotensin blockade with angiotensin-dependent GFR

Progressive renal insufficiency

Salvageable kidneys

Recent rise in serum creatinine

Loss of GFR during antihypertensive therapy, eg, with ACE inhibition/ARB therapy

Evidence of preserved diastolic blood flow (low resistive index; see text)

Circulatory congestion, recurrent "flash" pulmonary edema

Refractory congestive heart failure with bilateral renal arterial stenosis

ARB indicates angiotensin receptor blockade.

Partendo da questi studi, abbiamo voluto valutare come outcome primario l'andamento della funzione renale, seguendo la creatinina sierica e il filtrato glomerulare (calcolato secondo la formula CKD-EPI), dei pazienti sottoposti a PTA e stenting presso il nostro centro, a distanza di un anno dalla procedura.

L'outcome secondario era il controllo della pressione arteriosa a distanza di un anno dalla rivascolarizzazione, misurata al controllo ambulatoriale, e il numero di farmaci antipertensivi in terapia rispetto a quelli prima della PTA.

Venivano presi in considerazione solamente pazienti affetti da stenosi critica bilaterale o monolaterale in monorene funzionale, criterio che maggiormente distingue il nostro studio dai due trial principali descritti sopra, e che determina anche la differenza dei risultati trovati.

Infatti, i nostri pazienti traggono un reale beneficio dalla rivascolarizzazione per quanto riguarda la funzione renale, sia in termini di creatinina (media \pm DS, creat. A 1

anno vs basale $2,04 \pm 1,16$ mg/dl vs $2,99 \pm 2,40$ mg/dl $p < 0.05$) che di filtrato (media \pm DS eGFR a 1 anno vs basale, $36,96 \pm 18,20$ vs $27,76 \pm 15,38$ ml/min/1,73 m² $p < 0.05$), e il miglioramento è già visibile subito dopo la procedura, a 30 giorni e a 6 mesi.

Il risultato contrastante rispetto ai due trial maggiori deriva in gran parte dal fatto che abbiamo seguito letteralmente quelle che sono le indicazioni alla rivascolarizzazione, ovvero:

- 1) ipertensione arteriosa refrattaria alla terapia; addirittura alcuni pazienti (26%) presentavano crisi ipertensive ricorrenti, definite come PA $\geq 180/110$ mmHg;
- 2) tutti i pazienti avevano insufficienza renale con eGFR < 60 ml/min/1,73 m²; l'indicazione alla rivascolarizzazione era data dal peggioramento funzionale, definito come progressione di malattia $> 30\%$ nei 6 mesi precedenti; venivano inclusi anche pazienti con insufficienza renale acuta (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), e che quindi potessero giovare di un recupero funzionale; i pazienti già emodializzati venivano solamente inclusi nella valutazione dell'andamento pressorio;
- 3) un paziente andava incontro a insufficienza renale acuta dopo inserimento in terapia di ACE-inibitore;
- 4) la stenosi veniva definita critica per rilievo di velocità di picco sistolico (VPS) > 200 ml/min all'ecodoppler dell'arteria renale;
- 5) l'11% dei pazienti manifestava "flash pulmonary edema" e anuria;
- 6) la rivascolarizzazione avveniva solo su reni funzionalmente attivi, di dimensioni nella norma e che potenzialmente potessero giovare di un reale beneficio al ripristino del flusso (esclusi i reni grinzi).

Un dato interessante è il fatto che il dato si confermi nella popolazione over 75 anni; in questi pazienti, infatti, il guadagno, seppur modesto, di una piccola parte della massa renale funzionante si traduce in un significativo incremento del filtrato glomerulare. Questo riscontro potrebbe essere secondario al fatto che, partendo già da una ridotta riserva funzionale, fisiologicamente legata all'età, la normalizzazione della vascolarizzazione e l'aumento del flusso sanguigno renale determinano una differenza esponenziale in termini di funzione.

Quindi, al contrario del senso comune, per cui manovre interventistiche vengono solitamente scartate nei pazienti di età più avanzata per la loro fragilità, in questo caso si dimostra che, a discapito di scarsi eventi avversi, proprio in questa popolazione

di pazienti, il rapporto rischio-beneficio propende verso un trattamento più aggressivo, per limitare quelli che sarebbero invece gli svantaggi connessi ad un'ulteriore progressione dell'insufficienza renale e all'eventuale inizio della terapia sostitutiva. L'avvio del trattamento emodialitico, infatti, esporrebbe pazienti, già compromessi dall'età e dalle comorbidità, ad una serie di complicanze, principalmente legate all'instabilità emodinamica e al rischio infettivo correlato all'accesso vascolare, oltre che al peggioramento della qualità di vita, che potrebbero essere evitati da una pronta rivascolarizzazione renale.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, il beneficio si manifesta subito dopo l'angioplastica, per poi essere meno evidente ad un anno, almeno come numero di farmaci, anche se il controllo pressorio a parità di farmaci è comunque migliore. Un'interpretazione a questo risultato potrebbe essere spiegata dal modello di ipertensione nefrovascolare "1-clip-1-kidney" che descrive la nostra popolazione (stenosi bilaterale o monolaterale in monorene funzionale). Questo modello, infatti, spiega il meccanismo fisiopatologico alla base dell'insorgenza dell'ipertensione in presenza di "ischemia globale" della massa nefronica. In questo caso, la ridotta perfusione renale determina un aumento del riassorbimento urinario di sodio e conseguente espansione del volume ematico circolante che incrementa la pressione arteriosa sistemica, inibendo così il rilascio di renina.

L'ipotesi più probabile è che, una volta ripristinata la vascolarizzazione, sparisce lo stimolo renale al riassorbimento di sodio, che si traduce in un aumento della pressione di natriuresi che a sua volta favorisce la deplezione di volume. Questo spiegherebbe l'iniziale riduzione della pressione arteriosa subito dopo la procedura.

Dopo qualche giorno, però, il vantaggio legato alla pressione di natriuresi viene perso per il raggiungimento di uno "steady-state", per cui la deplezione di volume indotta inizialmente determina una riduzione dell'escrezione di sodio e stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone, incrementando nuovamente i valori di pressione arteriosa.

Inoltre, il vantaggio sul miglioramento della pressione arteriosa nei pazienti di età inferiore (≤ 75 anni), a parità di fattori di rischio, quali fumo, diabete mellito II e l'ipertensione arteriosa stessa, sarebbe legato alla minore rigidità (stiffness) e alla maggiore distensibilità della parete arteriosa, rispetto ai pazienti più anziani. La "stiffness" dei vasi, infatti, misurata come "pulse wave velocity" (PWV) e considerata

un importante indicatore di morbilità e mortalità cardiovascolare, sarebbe correlata all'età (38).

CONCLUSIONI

Nonostante l'eseguità numerica del nostro campione, il nostro studio dimostra come la rivascolarizzazione renale, in caso di stenosi bilaterale o monolaterale in monorene funzionale, conferisca un reale vantaggio sul recupero della funzione renale, e quanto questo sia maggiormente più evidente nella popolazione più anziana. Il risultato contrastante rispetto ai due maggiori studi presi in considerazione è verosimilmente secondario alla differenza nei criteri di inclusione e alla nostra stretta aderenza alle indicazioni alla procedura di angioplastica.

La rivascolarizzazione offre la possibilità non solo di trattare l'ipertensione renovascolare, ma anche di ridurre gli eventi cardiovascolari e renali ad essa correlati, per cui è importante bilanciare attentamente i rischi e benefici legati alla procedura e alla gestione di questi pazienti.

Bibliografia:

1. Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344:237-9.
2. Ram CV. Renovascular hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6:575-9.
3. 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; 88:46N-51N.
4. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1608-16.
5. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc surg.* 2002; 36:443– 451.
6. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, Holmes DR. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:309–316
7. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor R, Risius B. Prevalence of atherosclerotic RAS in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med.* 1990; 88:46N–51N.
8. Urigo F, Glorioso N, Carpanese L, Maspes F, Pischedda A, Simonetti G: Incidenza della stenosi delle arterie renali negli ipertesi e trattamento con PTR. Atti del XXXIV Congresso nazionale della SIRMN, Torino, 1990. *Radiol Med* 4 (suppl 1), 107, 1990.
9. Dubbins PA: Renal artery stenosis. *Br J Radiol* 59:225, 1986.
10. Avatshi PS, Greene ER, Scholler C et al: Noninvasive diagnosis of renal vein thrombosis by ultrasonic echo-Doppler flowmetry. *Kidney Int* 23:882, 1983
11. Kane GC, Textor SC, Schirger A, Garovic VD. Revisiting the role of nephrectomy for advanced renovascular disease. *Am J Med.* 2003;114: 729–735
12. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, Krier JD, Schwartz RS, Napoli C. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension.* 2001; 37:541– 546.
13. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:997–1001.
14. Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61: 238–246.
15. Iantorno M, Pola R, Schinzari F, Filice G, Mettimano M, Cardillo C, Melina D. Association between altered circadian blood pressure profile and cardiac end-organ damage in patients with renovascular hypertension. *Cardiology.* 2003; 100:114–119.

16. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol.* 1997; 17:431– 440.
17. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AM, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KD, Shapiro JJ, Rundback JH, Massaro JM., D’Agostino and Dworkin LD, for the CORAL Investigators*. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis *N Engl J Med* 2014; 370:13-22.
18. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007; 115:50-8
19. Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull* 2005;73-74:35-55. 5.
20. Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998; 31:823-9.
21. Rubin GD, Dake MD, Napel Set L: Spiral CT of renal artery stenosis: comparison of threedimensional rendering techniques. *Radiology* 190:181, 1994.
22. Garovic VD, Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation.* 2005; 112:1362-1374.
23. Strandness E. Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:674–678.
24. Berland LL, Koslin DB, Routh WD, Keller FS. Renal artery stenosis: Prospective evaluation of diagnosis with color duplex US compared with angiography. *Radiology* 1990; 174:421–423.
25. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flu“gel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump L. Diagnosis of renovascular disease by intrarenal and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;50: 1288–1292.
26. Stavros T, Harshfield D. Renal Doppler, renal artery stenosis, and renovascular hypertension: Direct and indirect sonographic abnormalities in patients with renal artery stenosis. *Ultrasound Q* 1994; 12:217–263.
27. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:833–838.
28. Motew SJ, Cherr GS, Craven TE, Travis JA, Wong JM, Reavis SW, Hansen KJ. Renal duplex sonography: main renal artery versus hilar analysis. *J Vasc Surg* 2000; 32:462–469.
29. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9:1055–1061.
30. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-Coded Duplex Ultrasound for Diagnosis of Renal Artery Stenosis and as Follow-up Examination After Revascularization. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 71:995–999, 2008

31. Zeller T, Frank U, Müller C, et al. Technological advances in the design of catheters and devices used in renal artery interventions: Impact on complications. *J Endovasc Ther* 2003; 10:1006– 1014.
32. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 10:799 – 805.
33. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renalartery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:410 – 417.
34. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953-62
35. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59:347-79.
36. 26. Blum U, Krumme B, Flügel P, et al. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprotheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 336:459-65
37. 27. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, et al. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139:64-71.
38. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK. Arterial Flow, pulse pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at various Ages. *Adv Exp Med Biol*, 2018; 1065.153-168.