

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA**

Dottorato di ricerca in  
FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA  
RENALE

Ciclo XXVI

**Stenosi dell'arteria renale:  
esperienza di un singolo Centro.**

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Carlo Buzio

Tutor:  
Chiar.mo Prof. Domenico Russo

Dottorando: Dott. Marco Antonio Del Prete

# **Indice**

Introduzione	pag. 1
Soggetti e metodi	pag. 3
Risultati	pag. 6
Discussione	pag. 10
Bibliografia	pag. 18

## **Introduzione**

La stenosi dell'arteria renale (RAS), che è presente nell'1-5% della popolazione affetta da ipertensione arteriosa può presentarsi anche in associazione con arteriopatia periferica o coronarica. Risultati di screening di massa suggeriscono che la prevalenza di RAS tra i soggetti over 65 può essere maggiore del 7%.

Negli anziani, RAS è causata principalmente dall'aterosclerosi. La stenosi aterosclerotica dell'arteria renale (ARAS) è la più comune malattia primitiva dell'arteria renale negli anziani e può esitare nella ipertensione arteriosa, nella nefropatia ischemica ed in molteplici complicanze a lungo termine.

Studi in Europa e negli USA suggeriscono che la stenosi aterosclerotica dell'arteria renale è una causa frequente di malattia renale terminale (ESRD) (1-6). Nell'ultima decade, specialmente nei soggetti in età avanzata, la nefropatia ischemica è stata catalogata come causa distinta

di insufficienza renale cronica (CKD) (7). Una consistente percentuale di pazienti con CKD che richiede terapia dialitica, è affetta da malattia ischemica renale (4,8). Stime della prevalenza della malattia renovascolare derivano, comunque, principalmente da autopsie e studi angiografici di pazienti con ipertensione renovascolare o malattia aterosclerotica in altri distretti dell'albero arterioso (9-12). Sono pochi ancora gli studi di popolazione su larga scala.

Una diagnosi precoce ed il conseguente trattamento della ARAS potrebbero prevenire la perdita progressiva di funzione renale (13-14).

Abbiamo studiato la prevalenza della stenosi aterosclerotica dell'arteria renale in 1607 pazienti afferenti al nostro Ambulatorio divisionale utilizzando il Color Doppler dei vasi renali come test di screening della malattia (sensibilità e specificità rispettivamente del 90% e 95%) (15).

## **Soggetti e Metodi**

### *Soggetti*

Dal gennaio del 2012 all'agosto del 2013 sono stati valutati 1607 pazienti giunti alla nostra osservazione clinica. Tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso informato scritto allo studio.

La selezione di tali pazienti è avvenuta sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- Presenza di Insufficienza Renale Cronica dal I al V stadio secondo le linee guida KDOQI;
- Presenza di lesioni aterosclerotiche interessanti qualsiasi distretto vascolare e documentata dalla diagnostica per immagini.

Criterio di esclusione era invece l'evidenza di una stenosi dell'arteria renale secondaria a displasia fibromuscolare o ad altre cause (vasculite, tromboembolismo, dissezione aortica, etc.).

Rispettavano i criteri di inclusione 282 pazienti, di cui 184 maschi (65,2%) e 98 femmine (34,8%).

### *Metodi*

Per ogni paziente incluso nello studio abbiamo esaminato tutti i dati clinici.

L'ipertensione è stata definita da valori pressori di PAS > 140 mmHg e/o PAD > 90mmHg, in accordo con le Linee guida ESH/ESC 2013 (Tavola 1).

La malattia renale cronica è stata stadiata sulla base dei livelli di funzione renale utilizzando la formula di Cockcroft and Gault (16).

I criteri per la diagnosi di stenosi dell'arteria renale sono stati quelli adottati da Zierler e Strandness (Tavola 2).

La dislipidemia è stata definita da valori di LDL-Colesterolo > di 70 mg/dL in accordo con le Linee guida ESC/EAS 2011.

**Tavola 1.** Definizione e classificazione dei livelli di pressione arteriosa ESH/ESC 2013

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

**Tavola 2.** Criteri di stenosi adottati da Zierler e Strandness (Am J Hypertens, 1996).

% stenosi (riduzione $\emptyset$ libero arteria renale)	VPS	RAR
NORMALE*	< 180 cm/sec	< 3.5
< 60%	> 180 cm/sec	< 3.5
> 60%	> 180 cm/sec	> 3.5
OCCLUSIONE	assenza segnale	indeterminabile

\*VPS nel rene normale =  $100 \pm 20$  cm/sec; RAR nel rene normale compreso tra 1 e 1,5

### *Analisi statistica*

Tutti i valori sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard (DS). Per il confronto di significatività statistica tra due gruppi è stato usato il Test t di Student. Le differenze tra distribuzioni di frequenze sono state analizzate mediante il Test  $\chi^2$  o il Test di Fisher per piccoli campioni. La differenza era considerata significativa per valori di  $P < 0.05$ .

## **Risultati**

In 57 dei 282 pazienti selezionati (20,2%), è stata diagnosticata una stenosi aterosclerotica dell'arteria renale con una prevalenza non significativamente differente tra i due sessi (21,7% M; 17,3% F) (Figura 1).

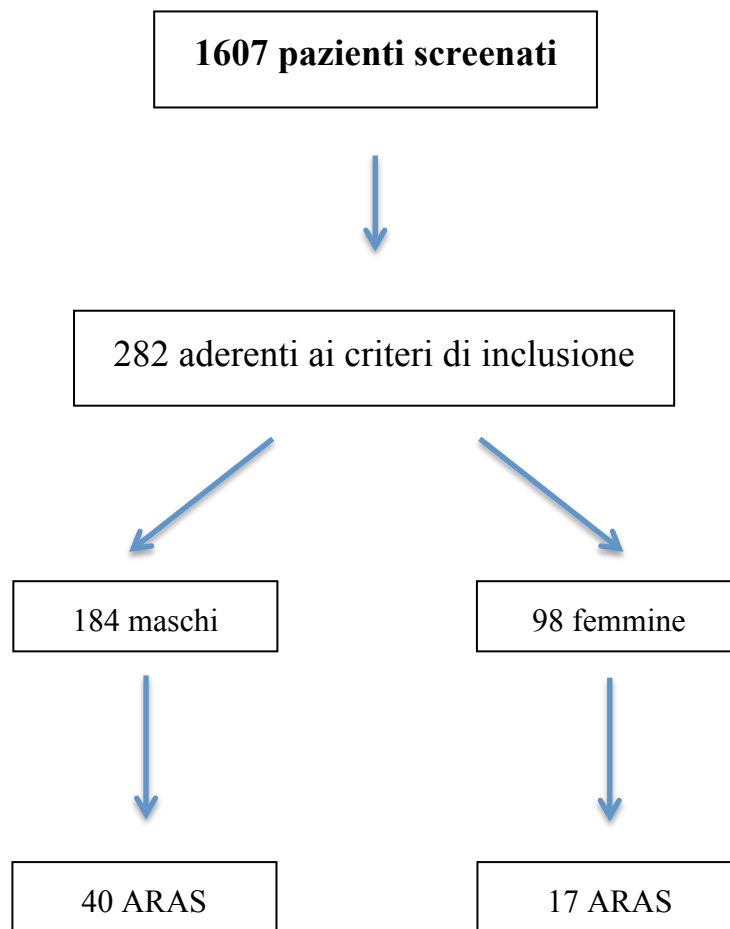
In 31 dei 57 pazienti (54%) la diagnosi non era nuova dal momento che, pur non possedendo un esame strumentale documentante una stenosi a livello delle arterie renali, la malattia renale di base era stata catalogata come nefropatia ischemica. Del restante 46% dei pazienti, il 21% (12/57) aveva una diagnosi renale sconosciuta ed il 25% (14/57) una diversa diagnosi clinica.

Tutti i pazienti erano ipertesi o trattati per ipertensione, indipendentemente dalla presenza o meno di ARAS. Il numero di farmaci antiipertensivi e la durata dell'ipertensione non era differente tra i due gruppi di pazienti. Anche la prevalenza di diabete, dislipidemia e familiarità per eventi cardiovascolari non era differente (Tavola 3).

I livelli ematici di omocisteina, proteina C reattiva e fibrinogeno non differivano tra i due gruppi così come quelli di emoglobina, albumina, calcio, fosforo e PTH.

Nei pazienti con diagnosi documentata di ARAS però, si è rilevata una maggiore prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari (49% vs 33.1%;  $P < 0.05$ ). Inoltre, la percentuale di nuovi ingressi in dialisi è risultata significativamente più elevata in quelli con la stenosi rispetto agli altri (11.3% vs 3%;  $P < 0.05$ ) nonostante sia la durata media e lo stadio della CKD che la entità della proteinuria non differissero tra i due gruppi.

**Figura 1.** Selezione dei pazienti



**Tavola 3. Caratteristiche basali**

Caratteristiche basali	No ARAS	ARAS	Totale
<b>Demografiche</b>			
Sesso (M/F)	144/81	40/17	184/98
Media età (anni $\pm$ DS)	70.25 $\pm$ 9.95	70.47 $\pm$ 10.79	70.29 $\pm$ 10.09
<b>Diagnosi clinica</b>			
Sconosciuta	95	12	107
Nefropatia ipertensiva	48	1	49
Nefropatia diabetica	34	7	41
Nefropatia ischemica	0	31	31
Glomerulonefrite	24	4	28
Nefrite interstiziale	8	1	9
Calcolosi	7	1	8
ADPKD	5	0	5
Nefropatia lupica	4	0	4
<b>Storia clinica</b>			
Ipertensione (%)	100	100	<b>P</b>
Durata media HT (mesi $\pm$ DS)	153,5 $\pm$ 107,7	159,7 $\pm$ 132,7	NS
N° di farmaci antiipertensivi	(0-2)	(0-3)	NS
Diabete mellito (%)	35,4	26,4	NS
Dislipidemia (%)	70,3	73,6	NS
Familiarità eventi CV (%)	33,6	41,5	NS
Eventi CV in anamnesi (%)	33,1	49	<0,05
Durata media CKD (mesi $\pm$ DS)	64,4 $\pm$ 54	59,6 $\pm$ 49,4	NS
GFR medio (mL/min $\pm$ DS)	42,4 $\pm$ 20,1	36,1 $\pm$ 20,2	NS
Nuovi ingressi HD (%)	3	11,3	<0,05
<b>Parametri biochimici</b>			
BMI (media $\pm$ DS)	28,15 $\pm$ 5,2	25,02 $\pm$ 6,72	<0,01
Omocisteina media ( $\mu$ mol/L $\pm$ DS)	21,9 $\pm$ 6,9	23,9 $\pm$ 11,5	NS
PCR media (mg/dL $\pm$ DS)	0,9 $\pm$ 1,8	1,4 $\pm$ 2,4	NS
Fibrinogeno medio (mg/dL $\pm$ DS)	418,4 $\pm$ 132,6	436,6 $\pm$ 135	NS
Emoglobina media (g/dL $\pm$ DS)	12,7 $\pm$ 1,8	11,9 $\pm$ 1,8	NS
Albumina media (g/dL $\pm$ DS)	4,1 $\pm$ 0,6	3,9 $\pm$ 0,7	NS
Calcio medio (mg/dL $\pm$ DS)	9,3 $\pm$ 0,6	9,1 $\pm$ 0,6	NS
Fosforo medio (mg/dL $\pm$ DS)	3,7 $\pm$ 0,8	3,6 $\pm$ 0,9	NS
PTH medio (pg/mL $\pm$ DS)	98,2 $\pm$ 74,1	105,7 $\pm$ 71,2	NS

## **Discussione**

Nel presente studio, uno dei primi in cui i pazienti affetti da insufficienza renale cronica venivano studiati per la presenza anatomica di ARAS indipendentemente dalla diagnosi di malattia renale, abbiamo dimostrato che la prevalenza di stenosi dell'arteria renale in pazienti affetti da IRC e con positività per lesioni aterosclerotiche in altri distretti vascolari è elevata.

Tale dato potrebbe essere ancora più rilevante se si considera che pazienti potenzialmente aderenti ai criteri dello studio, sono stati esclusi per l'assenza, al momento dell'arruolamento, di indagini documentanti la lesione aterosclerotica in un altro distretto vascolare.

La reale prevalenza di ARAS comunque resta ancora incerta dal momento che la malattia è spesso asintomatica e non vi è un piano di screening generale per questi pazienti a meno che non siano sintomatici o abbiano fattori di rischio conosciuti. D'altra parte, una definizione accettabile di

ARAS non è stata ancora determinata (stenosi isolata o associata a riduzione del GFR o ipertensione) ed indagini strumentali differenti con diversa sensibilità e specificità hanno contribuito ad oscurare la esatta prevalenza della malattia (17-19).

L'alta prevalenza di ARAS però conferma le osservazioni che la malattia renovascolare rappresenta una importante causa di insufficienza renale nell'anziano. Le stime riportate variano tra 11,2 e 38,7% (1-5,20). L'ampio range in questi studi riflette probabilmente come già accennato la mancanza di uniformità nella definizione e nelle modalità di diagnosi.

Data per certa la apparente abbondanza di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale negli anziani, resta da chiarire il suo ruolo nello sviluppo e nella progressione dell'insufficienza renale. Dai dati del nostro studio, è emerso che nel 75% (43/57) dei pazienti la perdita di funzione renale dipendeva principalmente da ARAS non essendo stato

possibile riscontrare una ulteriore patologia renale. Nei restanti 14 pazienti la diagnosi di base era: nefropatia diabetica (7/14; 50%); glomerulonefrite (4/14; 28,6%); calcolosi (1/14; 7,13%); nefropatia interstiziale (1/14; 7,13%); nefropatia ipertensiva (1/14; 7,13%). Sembrerebbe quindi che, quando non isolata, la stenosi dell'arteria renale si associ maggiormente alla nefropatia diabetica. Naturalmente, l'esiguità del campione non permette di formulare ipotesi certe riguardo la suddetta associazione. Ancora non ben definito, inoltre, è se la presenza di RAS possa accelerare o meno il declino della funzione renale. Contrariamente a quanto descritto in letteratura (21-24), abbiamo riscontrato nel gruppo con ARAS un maggior numero di nuovi ingressi in dialisi (11,3% vs 3%;  $P < 0.05$ ). Probabilmente questo dato può essere spiegato semplicemente da una maggiore entità del danno renale dei nostri pazienti. In tutti, infatti, si è evidenziata la presenza di proteinuria che, come già descritto, correla con un maggior rischio di perdita di funzione renale

nei pazienti con RAS (24-27). Tuttavia, anche in questo caso, il risultato andrebbe validato da numeri più consistenti.

RAS, specialmente quando di origine aterosclerotica, è un importante fattore di rischio cardiovascolare. Analisi retrospettive indicano che i pazienti affetti da stenosi, dopo aggiustamento per tutti i fattori di rischio, presentano un rischio maggiore di malattia coronarica, cerebrovascolare e arteriopatia periferica. Studi prospettici derivanti dal Cardiovascular Health Study in un elevato numero di pazienti over 65 anni, hanno mostrato un aumentato rischio di ospedalizzazione per malattia coronarica, infarto miocardico fatale e non fatale e rivascolarizzazione coronarica nei pazienti affetti da RAS (28). Questa correlazione era indipendente dai principali fattori di rischio, inclusa la ipertensione. Conlon e altri (29) hanno mostrato una mortalità significativamente più elevata nei pazienti con stenosi > del 75% rispetto a quelli senza RAS o con RAS < del 75% dopo 3.2 anni di follow-up. In accordo con questi studi, anche tra i

nostri pazienti affetti da stenosi è stata rilevata una maggiore prevalenza di eventi cardiovascolari in anamnesi (49% vs 33.1%;  $P < 0.05$ ) rispetto a quelli senza stenosi a parità dei più noti fattori di rischio. Tale dato però potrebbe essere spiegato da uno stadio più avanzato di aterosclerosi tale da aver coinvolto più distretti vascolari o da una incrementata attività del sistema renina-angiotensina e di quello simpatico.

Sebbene l'angiografia dei vasi renali rappresenti ancora il gold standard nella diagnosi di RAS, il suo uso è limitato dalla natura invasiva della procedura e dai potenziali eventi avversi derivanti dall'uso del mezzo di contrasto. Nel nostro studio abbiamo quindi deciso di utilizzare il Color Doppler (CD), ritenendolo uno strumento di screening ideale per la gran parte delle malattie vascolari. In primo luogo è una indagine a basso costo, senza rischi, ben tollerata ed in grado di fornire informazioni che limitano e finalizzano il ricorso alle tecniche di II livello. In secondo luogo, ha una sensibilità e specificità molto elevate nelle casistiche più recenti (90-

95%) e, se eseguito in una fascia di popolazione con prevalenza della malattia > del 20%, mostra anche valori di predittività negativa > del 95% (15,30). Naturalmente, affinché lo screening sia corretto, è necessario che il CD delle arterie renali sia eseguito solo nei pazienti con un sospetto fondato di malattia (31) utilizzando i criteri clinici stabiliti in letteratura (32, Tavola 4).

In conclusione il nostro studio conferma che, nei pazienti anziani con uno o più fattori di rischio per malattia aterosclerotica, ARAS può rappresentare una importante causa di ESRD anche in presenza di una riconosciuta malattia del parenchima renale. In considerazione dell'aumentato rischio cardiovascolare dei soggetti affetti da ARAS e tenendo ben presente che essa decorre spesso in maniera del tutto asintomatica si evince la necessità di stabilire i mezzi più idonei per effettuare una diagnosi precoce. Nella nostra esperienza, l'utilizzo mirato del Color Doppler si è rivelato un ottimo strumento di screening.

Se, inoltre, si considera la spiccata evolutività ma anche la potenziale reversibilità delle lesioni, appare evidente che una migliore conoscenza epidemiologica di ARAS ed una conseguente sensibile riduzione delle diagnosi misconosciute permetterebbero un trattamento più appropriato e tempestivo con una probabile diminuzione degli outcomes più sfavorevoli.

**Tavola 4.** Criteri clinici di selezione dei pazienti da sottoporre a screening per malattia renovascolare cronica (modificata da Mann e Pickering).

---

**1. IN PRESENZA DI IPERTENSIONE (IA)**

- Donne giovani (età <50 aa), non storia familiare di IA
  - IA recente, poco trattabile con politerapia, età giovanile
  - IA grave, recente. Sesso maschile, età >50 aa. Segni o storia di malattia aterosclerotica mono o polidistrettuale  
o cardiopatia ischemica  
o arteriopatia cronica periferica o steno-ostruzione vasi epiaortici  
o aneurisma aorta, dissezione  
o fattori di rischio cardiovascolare tradizionali (diabete, fumo, dislipidemia etc...)
  
  - IA maligna o accelerata
- 

**2. IN PRESENZA DI ANOMALIE URINARIE**

- incremento Cr.s, non giustificabile e non riconducibile a nefropatia medica, età > 50 aa, storia di malattia aterosclerotica mono o polidistrettuale
  - incremento significativo e rapido Cr.s o IRA dopo uso ACE-i con o senza diuretici dell'ansa per IA recente
  - asimmetria renale o rene terminale monolaterale,
  - ipopotassiemia associata ad ipertensione,
- 

**3. IN PRESENZA DI SEGNI CLINICI SUGGERITIVI**

- soffio addominale paraombelicale o al fianco
- retinopatia severa
- cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o dei vasi epiaortici,
- insufficienza cardiaca congestizia acuta inspiegabile o
- episodi ripetuti di edema polmonare acuto (edema polmonare a flash)
- Riscontro occasionale di aneurisma dell'aorta addominale.

## **Bibliografia**

1. Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. **Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy.** *Lancet.* 1993 Feb 13;341(8842):415-8.
2. Mailloux LU, Bellucci AG, Mossey RT, Napolitano B, Moore T, Wilkes BM, Bluestone PA. **Predictors of survival in patients undergoing dialysis.** *Am J Med.* 1988 May;84(5):855-62.
3. Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, Dick R, Sweny P, Moorhead JF. **Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment--a case for treatment.** *Clin Nephrol.* 1989 Mar;31(3):119-22.
4. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. **Renovascular disease in older patients beginning**

**renal replacement therapy.** *Kidney Int.* 1995  
Jul;48(1):171-6.

5. Piccoli G, Salomone M, Quarello F, Piccoli GB, Verzetti G, Ramello A, Magistroni P. **Regional registry of dialysis and transplantation of Piedmont, Italy (RPDT). Thirteen years of experience.** Regional Registry of Dialysis and Transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(4):444-7. Review.

6. Preston RA, Epstein M. **Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease.** *J Hypertens.* 1997 Dec;15(12 Pt 1):1365-77. Review.

7. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, et al. **Ischemic nephropathy in elderly nephrologic and hypertensive population.** *Am J*

*Nephrol.* 1998;18:221–227. USRDS 1994 Annual Data Report. executive summary. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:s12–17.

8. Jacobine M. A. van Ampting, Erik L. Penne, Frederik J. A. Beek, Hein A. Koomans, Walther H. Boer and Jaap J. Beutler. **Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis.** *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1147–1151
9. Holley KE, Hunt JK, Brown AL, Kinkaid OW, Sheps SG. **Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients.** *Am J Med.* 1964;37:14–22.
10. 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;229:489–92.

11. Eyler WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE. **Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension.**

*Radiology.* 1962;78:879–92.

12. Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, Martin JD, Chervu A. **The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg.*** 1993;18:433–440.

13. Beutler JJ, Ampting van JMA, Ven van de PJG et al. **Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*** 2001; 12: 1475–1481

14. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC et al.  
**Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure.** *Lancet* 1997; 349: 1133–1136
15. Radermacher J, Chavan A, Schäffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V, Rademaker J, Bleck J, Gebel MJ, Galanski M, Brunkhorst R. **Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure.** *Clin Nephrol.* 2000 May;53(5):333-43.
16. Cockcroft D, Gault MK: **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron* 16: 31–41, 1976

17. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. **Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis.** *Kidney Int.* 2005;68:293-301.
18. 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.
19. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. **Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010.** *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2753-8.

- 20. Figures from annual report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993.** Vienna 3–6 July 1994
- 21. Leertouwer TC, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment?** *Kidney Int.* 2001;59: 1480-3.
- 22. Chabova V, Schirger A, Stanson AW, McKusick MA, Textor SC. Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization.** *Mayo Clin Proc.* 2000;75:437-44.
- 23. Suresh M, Laboi P, Mamtora H, Kalra PA. Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic**

**renovascular disease.** Nephrol Dial Transplant.  
2000;15:631-6.

**24. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, et al. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis. 2002;39(6):1153-1161.**

**25. Textor SC. Renovascular hypertension in 2007: where are we now? Curr Cardiol Rep. 2007;9(6):453-461.**

**26. Chrysochou C, Cheung CM, Durow M, et al. Proteinuria as a predictor of renal functional outcome after revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD). QJM. 2009;102(4):283-288.**

27. Chrysochou C, Kalra PA. **Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease.** Prog Cardiovasc Dis. 2009;52(3):184-195.
28. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, et al. **Progression of atherosclerotic renovascular disease: a prospective population-based study.** J Vasc Surg. 2006;44(5):955-962, discussion 962-963.
29. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. **Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography.** Kidney Int. 2001;60(4):1490-1497.
30. Vecchio TJ. **Predictive value of single diagnostic test in unselected populations.** N Engl J Med 1966; 274: 1171-3.

31. 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.

32. Mann SJ, Pickering TG. **Detection of**

**renovascular hypertension. State of the art: 1992.**

Ann Intern Med 1992; 117: 845-53.