

# Stenosi aterosclerotica dell'arteria renale: esiste ancora spazio per la rivascularizzazione dell'arteria renale?

Antonio Mannarino

S.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

## Atherosclerotic Renal Artery Stenosis : is there still a reason for renal revascularization?

Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (ARAS) is a frequent problem in clinical practice. The disease is associated with three major clinical syndromes: ischemic nephropathy, hypertension and destabilizing cardiac syndromes. Although some case series showed a trend towards reduced rates of decline in renal function following renal stent placement, other studies suggested less convincing evidence of benefits.

To date, randomized controlled clinical trials about optimal medical therapy versus renal artery stenting, designed to demonstrate the preservation of renal function after stenting, failed to show a benefit with respect to blood pressure and kidney function. It is still necessary to identify the subgroups that would benefit from the treatment. This review was developed to guide in the management of renal stenting and supports guidelines citing flash pulmonary edema as an indication for renal stenting in ARAS. Patients presenting a combination of rapidly declining kidney function and refractory hypertension may also benefit from revascularization and may undergo, after a careful evaluation, renal stenting. Anyhow Doppler ultrasound examination provides physiological and relevant information about viable ischemic kidney.

**Keywords:** Renal artery stenosis, Renal stenting, Flash pulmonary edema, Ischemic nephropathy



Antonio Mannarino

La stenosi aterosclerotica dell'arteria renale (*Atherosclerotic Renal Artery Stenosis*, ARAS) ha una prevalenza nella popolazione con età maggiore di 65 anni pari a circa il 7% e si può presentare con tre sindromi maggiori: nefropatia ischemica, ipertensione arteriosa e sindrome cardiaca associata alla stenosi dell'arteria renale.

In altri casi, però, la stenosi si osserva in pazienti del tutto asintomatici, rappresentando una diagnosi incidentale in pazienti generalmente con malattia vascolare in altri distretti arteriosi.

Studi non controllati effettuati negli anni '90 hanno suggerito come l'angioplastica con o senza *stenting* determinasse

una riduzione della pressione arteriosa e una stabilizzazione della malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) (1).

In base a ciò, il numero degli interventi di rivascularizzazione dell'arteria renale è aumentato progressivamente, con un aumento delle procedure di tipo esponenziale con un aumento del 364% tra il 1996 e il 2000 (2).

Negli ultimi anni, però, i risultati di alcuni studi randomizzati e controllati (SRC) hanno sostanzialmente modificato l'orientamento terapeutico in atto. Dati provenienti dal registro del Regno Unito mostrano una riduzione delle procedure del 70% tra il 2006 e il 2010 (3).

Per definire meglio il problema è opportuno conoscere in sintesi come sono stati strutturati questi ultimi studi.

Nello studio DRASTIC, 106 pazienti con ARAS ( $\geq 50\%$ ), lieve riduzione della funzione renale e ipertensione arteriosa resistente sono stati randomizzati a *stenting* dell'arteria renale o a terapia medica (4).

Dopo 12 mesi non si sono riscontrate, fra i due gruppi, differenze significative nel controllo dei valori pressori né variazioni della funzione renale.

Lo studio presentava alcune limitazioni che ne hanno limitato l'importanza delle conclusioni: campione di pazienti non numeroso, il *trial* ha esaminato gli effetti dell'angioplastica isolata (non associata a *stent*) e la terapia medica era variamente composta; la stenosi, determinata in angiografia

**Accepted:** March 10, 2015

**Published online:** June 12, 2015

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Dr. Antonio Mannarino  
S.O.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale San Giovanni di Dio  
Via di Torregalli 3  
50143 Firenze  
antonio.mannarino@asf.toscana.it

da tre operatori, veniva, però, definita genericamente come la riduzione del diametro del lume  $>50\%$ .

Nel 2009 sono stati pubblicati i risultati di 2 SRC che hanno considerato come *endpoint* principale l'*outcome* della funzione renale: STAR e ASTRAL (5, 6).

Nello studio STAR, 140 pazienti con ARAS presentavano una riduzione della funzione renale (creatinina *clearance* valore medio 46 mL/min) e il grado di stenosi veniva determinato da una riduzione del diametro del lume dell'arteria attraverso una delle seguenti metodiche: TC, RMN o angiografia. I pazienti venivano randomizzati a *stenting* e terapia medica o a terapia medica (tra cui statine, inibitori del sistema renina-angiotensina, aspirina).

Il principale *endpoint* era rappresentato da una riduzione  $>20\%$  della creatinina *clearance* durante un *follow up* di 2 anni.

Gli Autori concludevano che la rivascularizzazione renale non avesse un chiaro effetto sulla progressione della perdita della funzione renale ma che, piuttosto, portasse un piccolo rischio di complicanze legate alla procedura (2 casi di morte, 1 caso di *End Stage Renal Disease* [ESRD]).

Anche lo studio STAR presentava alcuni *bias*: il 33% dei pazienti presentava una stenosi lieve (50-70%) e più del 50% dei pazienti presentava una stenosi unilaterale.

Nello studio ASTRAL (6), sono stati arruolati 806 pazienti con ipertensione refrattaria e riduzione della funzione renale (eGFR valore medio 40 mL/min) associata a *imaging* che suggeriva la presenza di ARAS (valore medio della stenosi 75%).

L'*endpoint* primario era rappresentato dalla variazione della funzione renale, espressa come lo *slope* medio del reciproco della creatinina.

Dopo un *follow up* di 5 anni, la velocità di progressione della perdita della funzione renale è stata più bassa nel gruppo sottoposto a *stent* rispetto a quello trattato solo con terapia medica ( $-0.07 \times 10^{-3}$  L/umol per anno *versus*  $-0.13 \times 10^{-3}$  L/umol per anno). Tuttavia, questa differenza risultava non significativa anche se con un valore vicino alla significatività ( $p = 0.06$ ).

Secondo gli Autori, i risultati depongono per un'assenza di un evidente beneficio della rivascularizzazione nei pazienti con ARAS.

Successivamente anche in questo studio venivano evidenziate alcune limitazioni: la decisione di arruolare il paziente veniva demandata al medico che evidenziava la stenosi lasciando la possibilità di avviare a *stenting* i casi nei quali era possibile prevedere un beneficio; il 25% dei pazienti arruolati presentava una normale funzione renale e il 41% dei pazienti presentava una stenosi  $<70\%$ ; il 42% dei centri ha randomizzato pochi pazienti (tra 1 e 5); gli eventi avversi a 24 h erano pari al 9% contro un valore di riferimento del 2%.

Nel 2013, infine, sono stati pubblicati i risultati dello studio CORAL (7). Nello studio, 947 pazienti sono stati randomizzati alla terapia medica ottimale o a *stenting* più la terapia medica ottimale, che comprendeva antiaggreganti, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina (ACEi/ARB).

Tutti i pazienti inclusi nello studio presentavano in media una lieve riduzione della funzione renale (eGFR 58 mL/min) e una stenosi diagnosticata con varie tecniche di *imaging*, confermata come emodinamica in corso di angiografia (riduzione di almeno l'80% del diametro del lume oppure presenza di un gradiente trans-stenotico di pressione sistolica di 20 mmHg).

I pazienti presentavano, inoltre, al momento dell'arruolamento, un'ipertensione sistolica  $\geq 155$  mmHg con almeno 2 farmaci antipertensivi.

L'*endpoint* primario era un *endpoint* composito di eventi avversi renali e cardiovascolari. Dopo un *follow up* mediano di 43 mesi, gli Autori non hanno trovato significative differenze tra i 2 gruppi sia per quanto riguarda l'*endpoint* composito sia per ciascuno dei componenti dell'*endpoint* composito o per la mortalità per tutte le cause.

Inoltre, l'analisi dei sottogruppi, ischemia globale sì/no, eGFR  $<45$  o  $\geq 45$  mL/min e presenza di diabete sì/no, non ha evidenziato benefici nel sottogruppo trattato con *stent* rispetto a quello trattato con esclusiva terapia medica.

Lo studio CORAL sembra sgombrare il campo da incertezze e suggerisce che la terapia medica ottimale senza procedura di *stenting* rappresenta il trattamento di scelta in una popolazione non selezionata di pazienti con ARAS.

Mal si concilia, comunque, il dato degli studi di coorte, dove la rivascularizzazione renale, almeno in alcuni casi, può determinare una riduzione della progressione del danno renale o, addirittura, un miglioramento della funzione renale (8).

Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che, nella valutazione dei pazienti con ARAS, esistono numerose variabili cliniche, che rendono difficile la creazione di gruppi omogenei da avviare alla randomizzazione.

L'esame di tutte queste variabili è alla base della selezione clinica dei pazienti e il nefrologo esperto di Doppler renale riveste un ruolo cruciale nella valutazione del paziente con ARAS.

Dal momento che il punto di partenza è la presenza di una stenosi emodinamica, riteniamo opportuno definire meglio alcuni principi utili nella valutazione Doppler.

L'esame eco-Doppler *duplex* pulsato (*Color Doppler Ultra Sonography*, CDUS) consente di effettuare una valutazione morfologica e funzionale del rene e della sua vascolarizzazione e solitamente è l'esame di primo livello che viene richiesto per la valutazione di una sospetta ARAS.

La stenosi viene valutata, in CDUS, in base alla velocità di picco sistolico trans-stenotico (VPS). Vari valori di *cut off* per la VPS sono stati riportati in letteratura.

Drieghe et al (9) hanno effettuato una valutazione comparativa dei criteri utilizzati in Doppler, con i dati rilevabili con l'angiografia renale quantitativa (QRA) e quelli emodinamici rilevabili con il gradiente pressorio aorto-renale distale espresso come Pd/Pa.

Quest'ultima tecnica, definita il vero *gold standard* per la valutazione del grado di stenosi, si basa sul gradiente pressorio trans-stenotico attraverso l'uso di micro cateteri (0.014 in

e indica la presenza di una stenosi critica se il rapporto Pd/Pa è <0.9.

Sulla base di questi dati, per ridurre il numero di falsi positivi nella diagnosi della stenosi in CDUS, si possono utilizzare, quindi, dei *cut off* lievemente più elevati rispetto a quelli convenzionali, in particolare circa 300 cm/sec per la VPS e 3.80 per il RAR.

Identificata una stenosi emodinamica, il passo successivo è quello di selezionare i pochi pazienti nel gruppo dei pazienti con ARAS che possano beneficiare della rivascolarizzazione.

In questo, la clinica ci può fornire elementi importanti ed esistono sostanzialmente due tipi di predittori clinici: la perdita rapida della funzione renale e la sindrome cardiaca associata alla stenosi dell'arteria renale (10).

La malattia ischemica renale è il risultato finale di un'ipoperfusione renale cronica ed è caratterizzata da una graduale e lenta perdita della funzione renale, generalmente in linea con le altre malattie renali (perdita di eGFR di 3-5 mL/anno).

In genere, alla malattia ischemica renale si associano anche altre cause di nefropatia come l'ateroembolismo e la nefroangiosclerosi, rendendo complessa la valutazione della componente ischemica della nefropatia.

La perdita rapida della funzione renale può essere definita come un quadro simile all'insufficienza renale acuta, distinguendosi, quindi, dalla normale evoluzione della CKD.

Nello studio ASTRAL, è definita da un aumento, in un tempo di sei mesi, dei valori di creatinina sierica maggiore di 1.2 volte rispetto al valore basale o da un aumento in valori assoluti di 1.14 mg/dL.

Il razionale del predittore di risposta risiede in un meccanismo simile a quello descritto nell'ibernazione del miocardio: la perfusione renale è sufficientemente ridotta da determinare una caduta del filtrato glomerulare, ma, tuttavia, in grado di mantenere vitale il parenchima renale, che, se riperfuso, riacquista la sua capacità funzionale.

Almeno tre criteri sono importanti per definire questa condizione:

- 1) l'ischemia renale deve coinvolgere la gran parte della massa renale funzionante. Questo si osserva nelle stenosi bilaterali, nella stenosi su rene unico o nella stenosi su rene prevalente. Per rene prevalente si intende la condizione in cui il rene controlaterale alla stenosi ha un diametro longitudinale <8 cm, con una differenza del diametro longitudinale tra i 2 reni >1.5 cm;
- 2) in ecografia *B mode* il rene deve avere un diametro longitudinale >8 cm e il parenchima renale deve essere di spessore normale o vicino alla norma e non severamente iperecogeno (+3, scala Hrikak);
- 3) l'esame Doppler aggiunge importanti informazioni sulla valutazione dei piccoli vasi renali. L'entità del flusso diastolico espresso come Indici di Resistenza (IR) indica lo *staging* (e l'entità della fibrosi interstiziale) della malattia

parenchimale cronica. Radermacher ha mostrato che un IR >0.80 predice una perdita di risposta della rivascolarizzazione sia per il controllo della funzione renale che quello della pressione arteriosa (11).

Nel 2012, abbiamo pubblicato la nostra esperienza condotta su 30 pazienti con ARAS avviati a *stenting* renale (12). I pazienti presentavano una riduzione lieve-moderata della funzione renale (CKD stadi 3-4) e ipertensione arteriosa in trattamento con 3 farmaci; la durata del *follow up* è stata di 33 mesi. Le variazioni dell'eGFR sono state normalizzate per mese di *follow up* ( $\Delta$ eGFR/mese) ed espresse con valore negativo o positivo.

Abbiamo identificato 2 tipi di sottogruppi, uno in base alle caratteristiche della stenosi: tipo 1 (unilaterale), n = 13, tipo 2 (bilaterale, rene unico o prevalente), n = 17, e l'altro in base alla rapidità di perdita dell'eGFR nei 10 mesi di osservazione pre *stent*: *fast progressor* >0.25 mL/mese (n = 13) e *slow progressor* ≤0.25 mL/mese (n = 11).

Dopo lo *stent*, il valore mediano di  $\Delta$ eGFR era significativamente più elevato nel sottogruppo 2 rispetto al sottogruppo 1 (+0.02 *versus* -0.16; p = 0.02).

La condizione di *fast progressor* e la condizione di stenosi bilaterale, rene unico/prevalente sono associate a un miglioramento della funzione renale post *stent* (rispettivamente 8 su 13 pazienti, p = 0.013, e 11 su 17 pazienti, p = 0.032). In un modello di regressione logistica, l'unica variabile indipendente positiva era rappresentata dal rapido declino della funzione renale (OR 16; p = 0.005).

Sulla base di questa esperienza, il rapido declino della funzione renale rappresentava il parametro clinico più importante da considerare per la decisione della rivascolarizzazione renale.

Ma la progressione del danno renale è il principale esito da valutare nel trattamento dell'ARAS?

In realtà, il paziente con ARAS è un paziente con una malattia aterosclerotica dell'aorta e presenta, oltre al rischio di ESRD, un'elevata morbilità cardiovascolare e un elevato rischio di mortalità.

Da sempre i cardiologi hanno manifestato interesse per questo argomento, per la frequente associazione tra malattia vascolare coronarica e renale.

In pazienti con malattia coronarica, il rischio di ARAS (stenosi >50%) varia dal 22% all'89%. La prevalenza aumenta in rapporto con il numero dei vasi coronarici interessati. Infatti, la presenza di malattia coronarica con interessamento di più di 2 vasi rappresenta un predittore indipendente di ARAS con una sensibilità di 0.84 e una specificità di 0.77.

Non sorprendentemente, la malattia coronarica clinicamente si manifesta più comunemente nei pazienti con ARAS.

Per una migliore conoscenza della sindrome cardiaca associata alla stenosi dell'arteria renale, occorre richiamare brevemente alcuni cenni di fisiopatologia dell'ipertensione renovascolare.

Esistono classicamente 2 modelli di ipertensione renovascolare: *2-kidney-1-clip hypertension* e *1-kidney-1-clip hypertension* (13).

Nel primo modello (stenosi unilaterale), l'ipertensione arteriosa è associata a elevati livelli di attività reninica plasmatica (PRA). Il rene non stenotico è sottoposto a più elevate pressioni di perfusione e risponde con una "natriuresi da pressione", che determina una riduzione della pressione arteriosa. La caduta della pressione arteriosa, a sua volta, riduce la perfusione nel rene stenotico, mantenendo, così, lo stato di ipersecrezione reninica.

Questo modello di ipertensione arteriosa è, pertanto, dipendente dall'angiotensina II ed è caratterizzato da un'elevata PRA.

Il modello *1-kidney-1-clip* corrisponde, nella clinica, alla stenosi bilaterale o su rene unico/prevalente.

In questa condizione, si verifica una ritenzione di sale e di acqua e l'espansione dei volumi rappresenta il principale meccanismo dell'ipertensione arteriosa.

L'espansione del volume extracellulare sopprime l'attività plasmatica reninica e riduce i livelli di angiotensina II. Quindi, in questo caso, il blocco dei recettori dell'angiotensina condiziona solo parzialmente il controllo dell'ipertensione arteriosa.

Nella clinica, la sindrome cardiaca comprende essenzialmente, nel quadro della stenosi emodinamica dell'arteria renale, l'Edema Polmonare *Flash* (*Flash Pulmonary Edema*, FPE), l'angina instabile e lo scompenso cardiaco congestizio.

Il FPE viene definito come almeno un episodio di scompenso cardiaco con una funzione ventricolare sinistra conservata (*Ejection Fraction* >40%), in assenza di infarto miocardico. Nel quadro della stenosi dell'arteria renale emodinamica, il FPE rappresenta l'unica indicazione alla rivascolarizzazione di Classe I (ACC/AHA) (14, 15).

Nella condizione di stenosi renale globale, lo scopo dello *stent* è quello di ripristinare il flusso ematico renale, promuovendo la natriuresi.

Nella stenosi unilaterale, lo scopo dello *stent*, da un punto di vista cardiaco, è quello di rimuovere lo stimolo alla produzione di angiotensina II, prevenendo gli aumenti acuti del post carico.

Dati clinici supportano queste ipotesi. Khosla et al (16) hanno analizzato i dati di una piccola coorte di pazienti con ARAS, 20 dei quali con angina instabile e 28 con scompenso cardiaco, sottoposti a *stenting* renale con o senza angioplastica coronarica.

Al termine del *follow up* di 8 mesi, dopo la procedura di *stenting* renale, è stato osservato, nel 73% dei pazienti, indipendentemente dalla procedura di angioplastica coronarica, un miglioramento della sintomatologia clinica determinata dalla riduzione della classe di angina ( $\geq 1$  CCS class [*Canadian Cardiovascular Society Class*]) e dello stadio di scompenso cardiaco ( $\geq 1$  NYHA [*New York Heart Association*]).

Bloch et al (17) hanno riportato risultati simili da un'analisi retrospettiva di 26 pazienti con FPE e ARAS (23 con stenosi

bilaterale e 3 con stenosi unilaterale).

Dopo lo *stenting* renale il 77% del gruppo della stenosi bilaterale e il 33% del gruppo della stenosi unilaterale (1 paziente su 3) sono rimasti liberi da edema polmonare in un *follow up* di 18.4 mesi. Il rilievo interessante è che i 5 pazienti del gruppo stenosi bilaterale con FPE recidivante presentavano segni di trombosi o restenosi dello *stent* renale, a supporto della tesi che il FPE si inserisce generalmente nel contesto clinico dell'ischemia renale globale.

Un recente lavoro retrospettivo di un singolo centro ha analizzato i propri dati suddividendo una coorte di 467 pazienti con ARAS in base alla presentazione clinica: ad alto o a basso rischio (18).

La presentazione ad alto rischio veniva caratterizzata dalla presenza di almeno uno dei seguenti segni clinici: FPE, ipertensione refrattaria e perdita rapida della funzione renale.

Duecentotrentasette pazienti ad alto rischio sono stati comparati con duecentotrenta pazienti con nessuna di queste caratteristiche cliniche. Il 24% e il 30% dei pazienti ad alto e a basso rischio sono stati sottoposti a *stenting*. Sebbene i pazienti non siano stati randomizzati, gli Autori ritengono che sia ragionevole effettuare una valutazione dell'esito della rivascolarizzazione nei 2 sottogruppi di pazienti.

I pazienti con FPE, non sottoposti a *stent*, si sono rivelati ad alto rischio di morte (HR 2.19;  $p < 0.001$ ) e/o di eventi cardiovascolari (CV) (HR 3.07;  $p < 0.001$ ), comparati con la coorte a basso rischio.

I pazienti con FPE sottoposti a *stent* rispetto ai pazienti con FPE non avviati alla procedura presentavano una riduzione del rischio di morte (HR 0.4, 95%;  $p = 0.01$ ).

Nel sottogruppo ( $n = 31$ ) con perdita rapida della funzione renale e ipertensione refrattaria, i pazienti sottoposti a *stent* ( $n = 11$ ) presentavano un minore rischio di morte con la rivascolarizzazione renale (HR 0.15;  $p = 0.04$ ) e un minore rischio di eventi CV (HR 0.28;  $p = 0.02$ ).

I pazienti con terapia medica ( $n = 20$ ) presentavano, invece, un rischio maggiore di eventi CV (HR 2.1;  $p < 0.02$ ) e di ESRD (HR 2.4;  $p < 0.02$ ).

L'evento mortalità e gli eventi CV (malattia coronarica, *stroke*, scompenso cardiaco) sono stati, in questo studio, molto più comuni (rispettivamente 55% e 33%) rispetto all'evento ESRD (18%) durante il *follow up* di 3.8 anni.

## Conclusioni

L'ARAS si osserva nel contesto di una malattia aterosclerotica presente in altri distretti arteriosi ed è generalmente associata a una cattiva prognosi in termini di progressione della lesione, declino della funzione renale, incidenza di eventi CV e mortalità in generale.

La diagnosi viene effettuata attraverso varie modalità, ma la metodica CDUS, non invasiva, in molti casi è in grado di fornire elementi sufficienti per un corretto inquadramento e la successiva gestione clinica del paziente con ARAS.

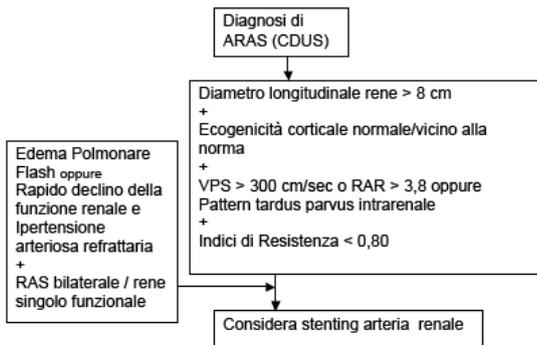


Fig. 1 - Algoritmo decisionale.

I vari SRC e, soprattutto, lo studio CORAL hanno dimostrato che, in una popolazione non selezionata di pazienti con ARAS, la rivascolarizzazione renale non offre vantaggi aggiuntivi rispetto alla terapia medica ottimale.

Molti studi prospettici hanno dimostrato che la mortalità e gli eventi CV sono, da un punto prognostico, più rilevanti rispetto alla progressione del danno renale.

In tal senso il FPE, piuttosto che la rapida perdita della funzione renale, rappresenta, nel quadro di un'ischemia renale globale, un'indicazione alla rivascolarizzazione renale con una buona evidenza clinica.

Meno evidente è il beneficio prevedibile sulla riduzione della mortalità e sulla progressione del danno renale, nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa refrattaria associata alla rapida perdita della funzione renale.

La decisione di avviare il paziente con ARAS alla rivascolarizzazione renale deve essere presa per il singolo paziente, dopo un'attenta valutazione clinica, avvalendosi anche delle informazioni morfologiche funzionali, derivanti dall'esame CDUS (Fig. 1, Algoritmo decisionale).

## Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.  
Conflict of interest: The author has no conflict of interest.

## Bibliografia

1. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, et al. Effect of renal stenting on progression of renovascular failure. *Lancet*. 1997;349:1133-6.
2. Murphy TP, Soares G, Kim M. Increase in utilization of percutaneous

3. renal artery interventions by medicare beneficiaries, 1996-2000. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(3):561-8.
4. Health and Social Care Information Centre. UK Hospital Episode Statistics. Accessed December 12, 2011. [www.hesonline.nhs.uk](http://www.hesonline.nhs.uk)
5. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1007-14.
6. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;50:840-8.
7. ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-62.
8. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
9. Balk E, Raman G, Chung N, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006;145:901-12.
10. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, et al. Assessment of renal artery stenosis: side by side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J*. 2008;29:517-24.
11. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:169-81.
12. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):410-7.
13. Mannarino A, Spatolatore G, Caselli GM, et al. Different outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed with stenting: results from a cohort study. *Ren Fail*. 2012;34(2):142-8.
14. Goldblatt H, Lynch J, Hanzel RF, et al. Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347-79.
15. Hirsh AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
16. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, et al. Recurrent pulmonary edema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet*. 1988;2(8610):551-2.
17. Khosla S, White CJ, Collins TJ, et al. Effects of renal artery stent implantation in patients with renovascular hypertension presenting with unstable angina or congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80(3):363-6.
18. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens*. 1999;12:1-7.
19. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, et al. High Risk Clinical Presentations in Atherosclerotic Renovascular Disease: Prognosis and Response to Renal Artery Revascularization. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):186-97.