

**AGGIORNAMENTO**

# L'INDICE DI RESISTIVITÀ RENALE: UN MARKER IN CERCA DI IDENTITÀ CLINICA

## The Renal Resistive Index: a marker looking for a clinical identity

**MARIA BODDI, FABRIZIA NATUCCI, GIULIA PACCIANI**

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze*

**SUMMARY**

The Renal Resistive Index (RRI) is the ratio between the peak systolic velocity (PSV) and the end-diastolic velocity (EDV)/PSV assayed on the Doppler wave obtained on renal cortical arteries. The measure of RRI, proposed in 1974 for the indirect investigation of renal vascular parenchymal resistance, is used as a marker of renal damage in renal vascular and parenchymal pathologies; in these last years growing evidence was collected that RRI is strictly related with systemic vascular stiffness and can also be used as a marker of systemic atherosclerotic damage. Indeed, renal vascular resistance are only one, and not the most important, among several renal (vascular, interstitial and venous compliance) and extra-renal (heart rate, aortic stiffness and pulse pressure) determinants of RRI. The role of RRI as a marker of renal damage or as a marker of systemic atherosclerotic damage is to be individually evaluated kidney-by-kidney.

In hypertensive and diabetic kidneys without microalbuminuria and preserved renal function, the increase in RRI is the earliest marker of renal damage and its pattern can monitor the evolution to renal failure. The relationship between RRI values and the atherosclerotic burden and/or increased cardiovascular (CV) risk in hypertensive and diabetic kidneys with and without renal failure and in transplanted kidney make RRI a marker for scoring CV risk together with intima-media thickness, pulse wave velocity, ankle brachial index and microalbuminuria. The real clinical utility of RRI in CV risk scoring and in optimizing CV prevention is to be assayed by dedicated studies.

**Keywords:** *Renal resistive index, hypertension, diabetes, chronic renal failure, pulse wave velocity.*

**Introduzione**

Negli ultimi anni sempre maggiore è stato lo sforzo di definire il carico aterosclerotico ovvero il danno aterosclerotico

“sistemico” che si associa al rischio cardiovascolare (CV) in modo da ottimizzare la prevenzione nei soggetti a rischio più elevato. In questo tentativo un ruolo di primo piano è stato dimostrato per i marker precoci morfo-funzionali e biumorali che correlano con la probabilità di evento clinico e fra questi la valutazione dello spessore intima media (IMT) carotideo, la pulse wave velocity (PWV) e l'Ankle Brachial Index (ABI) sono entrati “ufficialmente” nel-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Prof Maria Boddi, MD, PhD  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,  
Università degli Studi di Firenze  
Viale Morgagni, 85 - 50136 Firenze  
Email: maria.boddi@unifi.it

la stratificazione del rischio CV in rapporto alle indicazioni delle Linee Guida Europee e Americane e trovano discreto impiego nella pratica clinica (1). Ancora poco noto è il ruolo dell'Indice di Resistività Renale (IRR), misura ultrasonografica del rapporto fra massima velocità sistolica e minima velocità diastolica delle onde campionate lungo le arterie interlobari della corticale renale, che proposto inizialmente come parametro di danno renale, si è poi dimostrato correlato in modo stretto al variare della rigidità della parete del tratto aorto-renale e come tale fattore di rischio indipendente di mortalità CV, sganciato dalle variazioni della funzione renale e dal suo ruolo di marker di danno renale.

I molteplici fattori intra ed extrarenali che concorrono a determinare il valore dell'IRR e la tecnica ultrasonografica di misurazione dell'IRR più complessa rispetto alla misurazione di IMT, PWV, reso oggi possibile da software dedicati alla misurazione direttamente sulle carotidi, e dell'ABI, rappresentano i limiti principali per il suo utilizzo nella pratica clinica; ci è sembrato tuttavia opportuno proporre i dati attualmente disponibili in letteratura sul possibile utilizzo dell'IRR come misura di danno renale e/o del carico aterosclerotico sistemico, perchè solo con un impiego più diffuso nella vita reale, al di là degli studi clinici già disponibili, potrà dare reale valenza di marker indipendente di danno aterosclerotico sistemico all'IRR oggi appannaggio di un numero troppo esiguo di convinti sostenitori.

#### *Indice di resistività renale:*

##### *definizione e principale impiego clinico*

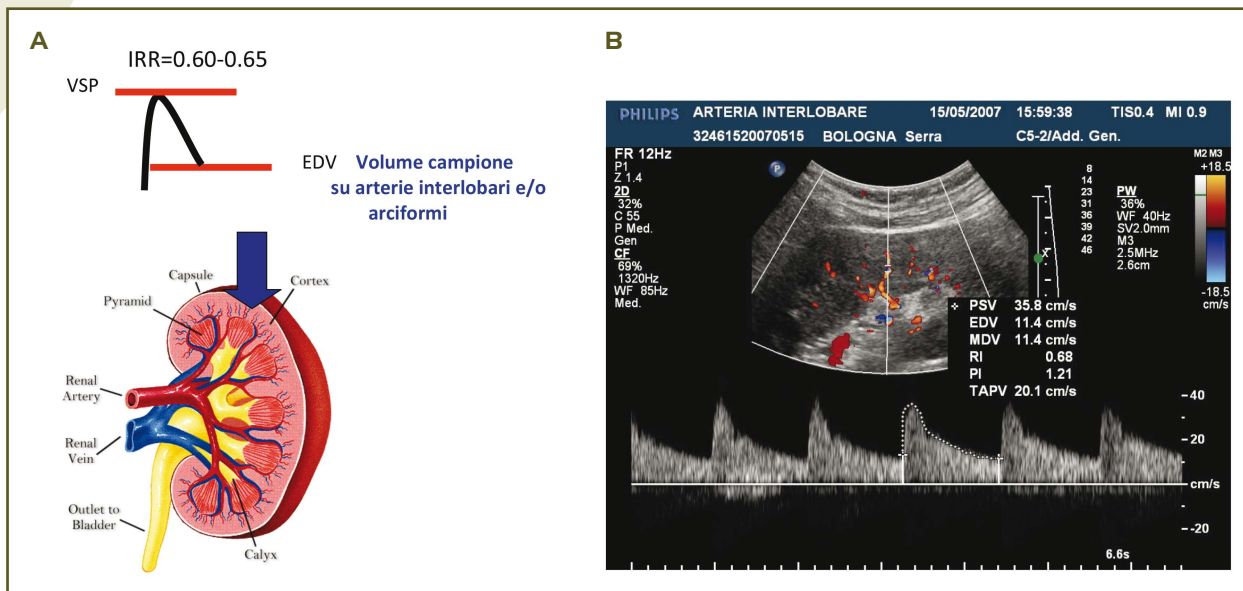
Nell'ambito dello studio ecografico del rene, oltre all'ecografia B-mode che permette l'indagine morfologica del rene (diametro interpolare, volume, spessore parenchima, vie escretrici), lo studio Dop-

pler del flusso lungo i vasi renali fornisce le informazioni quali-quantitative riguardo alla morfologia di flusso lungo le arterie renali (c'è una stenosi?), ma dà anche la possibilità di misurare lungo i vasi interlobari del parenchima renale un parametro, l'IRR, definito come rapporto fra velocità sistolica di picco (VPS) e velocità telediastolica (VTD)/ la VPS (Pourcelot et al. 1974).

$$\text{IRR} = [(VPS - VTD) / VPS]$$

Questo indice costituisce un parametro semiquantitativo capace di caratterizzare le "resistenze vascolari ed extravascolari" del circolo parenchimale renale; è stato introdotto da Gosling e Pourcelot nel 1974 (2) per studiare negli organi la patologia vascolare periferica tramite la misura indiretta delle variazioni patologiche delle resistenze arteriolari (*Figura 1*). In assenza di patologia stenotica del tratto cardiovascolare aorto-renale, l'IRR è modulato dalle resistenze vascolari e parenchimali a valle del punto in cui è campionata l'onda sfigmica nell'arteria afferente: aumenta all'aumentare delle resistenze, quale si realizza nell'attivazione simpatica, e si riduce quando le resistenze a valle diminuiscono, come nella vasodilatazione compensatoria a valle di una stenosi.

Negli anni si è però compreso che una corretta interpretazione del valore dell'IRR non può tenere conto solo del variare delle resistenze parenchimali renali; la correlazione fra valori di IRR e variazione di resistenze vascolari intrarenali si è dimostrata debole. Il valore dell'IRR è in realtà influenzato sia da altre componenti intrarenali quali la compliance intrarenale determinata da variazioni della pressione venosa e/o tubulo-interstiziale (idronefrosi, raccolte liquide perirenali o sottocapsulari, ostruzioni venose) che da varianti extrarenali quali non solo le ostruzioni del circolo arterioso prerenale con impe-



**Figura 1** - A) Rappresentazione schematica della vascolarizzazione arteriosa parenchimale renale. B) L'Indice di Resistività Renale (IRR) è misurato con ultrasonografia Doppler sull'onda di flusso campionata lungo le arterie interlobari della corticale renale e si ottiene dalla formula  $VSP-VED/VSP$ . VSP: velocità sistolica di picco; EDV: velocità endodiastolica.

gno emodinamico poststenotico (dato già noto), ma anche dalle variazioni della frequenza cardiaca e della compliance arteriosa sistemica. Come esempi: è stato ben dimostrato che un aumento dell'IRR può essere secondario ad una marcata bradicardia o ad una riduzione della compliance arteriosa sistemica quale si realizza fisiologicamente con l'età, in assenza di variazioni delle determinanti intrarenali.

L'IRR è dunque marker di danno renale o marker di danno sistemico o ambedue?

### Le determinanti renali dell'IRR

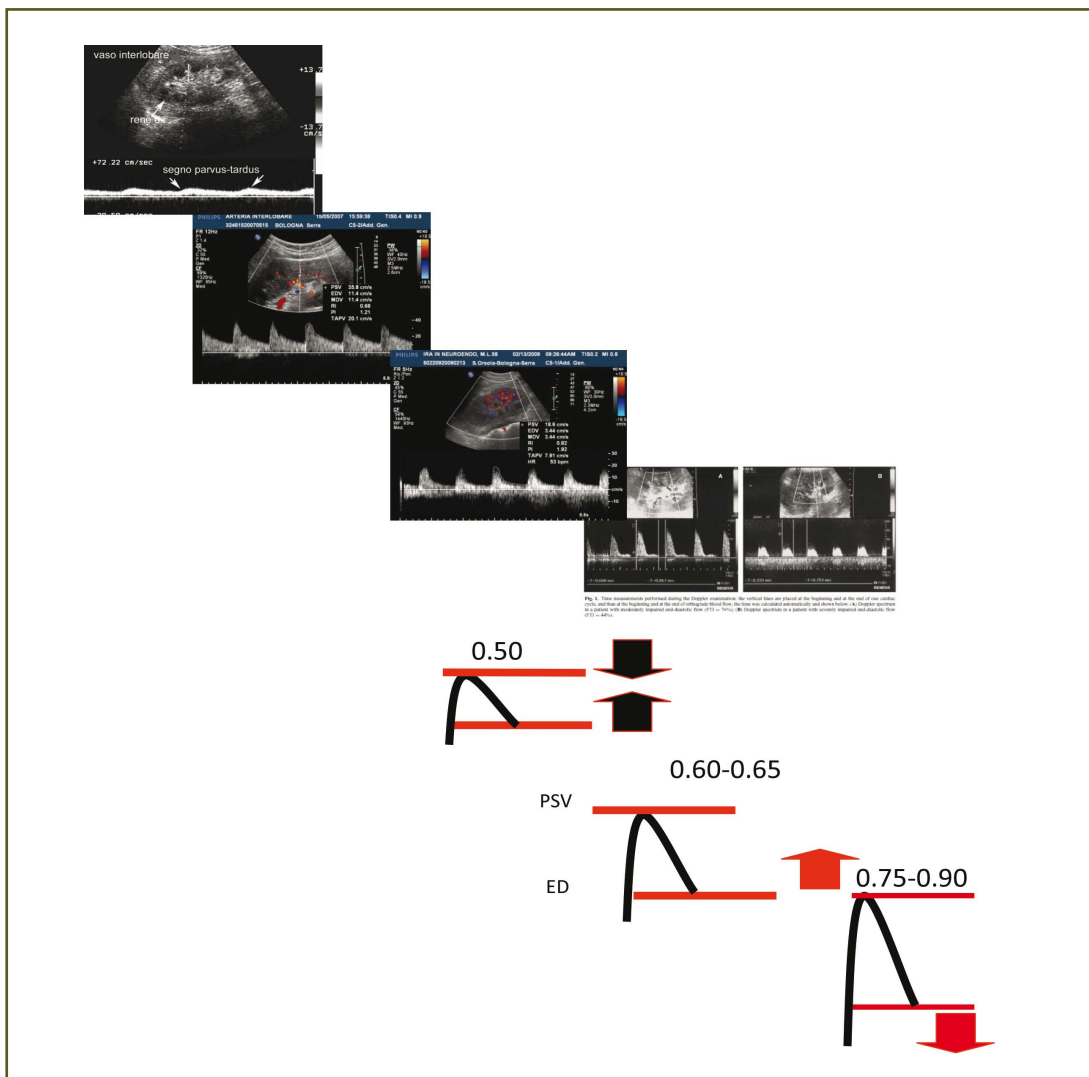
a) *Le resistenze arteriolari* in quanto aumento fasico secondario all'attivazione simpatica giocano nel determinare i valori dell'IRR: tale modulazione spiega i valori più elevati di IRR che si osservano non appena il soggetto ha assunto la posizione clinostatica, rispetto a quelli campionati dopo 10-15 minuti di clinostatismo. L'attivazione simpatica "acuta" determinata dal

cold pressor test (immersione di una mano in acqua a 0°C per 2 minuti) determina oltre all'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca anche quello di IRR (3). Persistente nel tempo è invece l'aumento dell'IRR che misura il danno microarteriolare secondario all'aterosclerosi. L'invecchiamento, l'ipertensione, il diabete, l'ipercolesterolemia che sono fattori di rischio per la malattia aterosclerotica, malattia infiammatoria cronica dell'intima delle arterie di medio calibro, determinano anche variazioni patologiche del microcircolo per il realizzarsi del rimodellamento ipertrofico prevalentemente a carico della tonaca media e restringimento del lume: l'aumento della rigidità di parete si traduce in un aumento dell'IRR (4). Infine il danno arteriolare può far parte del danno parenchimale che si realizza nelle nefropatie croniche e coinvolge anche le arteriole.

b) *La compliance renale extravascolare* è il risultato delle variazioni del comparti-

mento vascolare-tubulo-interstiziale che aumentano la pressione interstiziale extravascolare per azione meccanica come l'idronefrosi o per l'edema infiammatorio del compartimento tubulo-interstiziale quale si realizza anche nelle fasi iniziali del danno d'organo nel rene "iperteso e/o diabetico". In corso di malattia tubulo-interstiziale acuta gli IRR intrarenali

risultano significativamente aumentati se comparati con i valori di IRR misurati in reni il cui danno è limitato ai soli glomeruli ( $p < 0,001$ ), in assenza di patologia tubulo-interstiziale o vasculite. Anche nelle forme croniche l'aumento dell'IRR è maggiore nelle patologie con coinvolgimento del distretto vascolare e del tubulo-interstizio rispetto alle forme glomerulari pure, nelle



**Figura 2** - Da sinistra a destra: 1) basso valore di IRR(0,50) con ridotta VSP - spettro Doppler peculiare di flusso poststenotico; 2) normale profilo Doppler di flusso e rapporto VSP/VED dell'onda campionata lungo le arterie interlobari; 3) elevati valori di IRR (0,75-0,90) per aumento di VSP e riduzione della VED con aumento della differenza sistodiastolica rilevabili in rene iperteso e/o diabetico con associata IRC (da Boddi et al. IJEM 2015).

quali il valore di IRR aumenta solo in fase avanzata (5, 6). Per tale motivo l'IRR *non è e non deve essere* utilizzato come misura della funzione renale anche se l'aumento dell'IRR può correlare in modo inverso con la riduzione della funzione renale, quando questa si accompagna a variazioni delle resistenze e della compliance intrarenale. L'IRR è una misura del danno renale arteriolare e tubulo-interstiziale e come tale è marker indipendente di renal failure nella prognosi a lungo termine (7).

### Le determinanti extrarenali: la compliance vascolare sistemica

#### a) La compliance vascolare sistemica.

I dati che in questi ultimi anni si sono accumulati sulla stretta correlazione fra riduzione della compliance vascolare sistemica ed incremento dell'IRR, indipendentemente dalle variazioni parenchimali renali, e la dimostrazione che l'IRR era un marker di rischio CV indipendente nel trapianto renale e nei pazienti con nefropatia cronica, hanno posto le basi per proporre l'IRR come marker di carico aterosclerotico sistemico, da

affiancare agli altri marker già noti come IMT, PWV e ABI con i quali del resto l'IRR era strettamente correlato (8, 9). Questo nuovo possibile utilizzo dell'IRR come marker di rischio CV è stato interpretato anche in recenti review (vedi quelle citate nel nostro lavoro) non tanto come possibile vantaggio clinico di miglioramento della stratificazione del rischio CV (la PWV misura la stiffness di arterie di grosso e medio calibro e l'IRR misura gli effetti "parechimali-regionali" della variazione della stiffness dando dunque informazioni complementari), quanto come critica sulla validità dell'uso dell'IRR come marker di danno renale.

In realtà riteniamo che la ricchezza clinica di un parametro come l'IRR sia proprio legata alla sua fisiopatologia ovvero al fatto di essere la risultante di fattori diversi renali ed extrarenali, che pesano in modo diverso nei diversi quadri di fisiopatologia. La chiave di lettura che tentiamo di dare in questa rassegna è proprio quella di leggere le variazioni dell'IRR "individualmente" in rapporto alle determinanti che in quel soggetto-rene entrano in gioco. In particolare sono trattati i quadri del rene "iperteso", "diabetico", con "IRC" che più riteniamo vicini all'interesse dei lettori.

#### b) I valori "normali" età-dipendenti di IRR.

Nella pratica clinica la misurazione degli IRR viene eseguita sull'onda Doppler campionata lungo le arterie interlobari o arciformi in tre diverse regioni (superiore, media e inferiore) della corticale di ogni rene: il valore dell'IRR si ricava dalla media aritmetica dei valori ottenuti (Figura 3).

Nei soggetti adulti si considerano nella norma i valori di IRR <0,70, cut-off suggerito dal radiologo Platt che per primo dimostrò l'utilità dell'uso dell'IRR nell'inquadramento della patologia parenchimale renale acuta e cronica (10); si è poi compreso che i valori medi dell'IRR aumentano fisiologica-

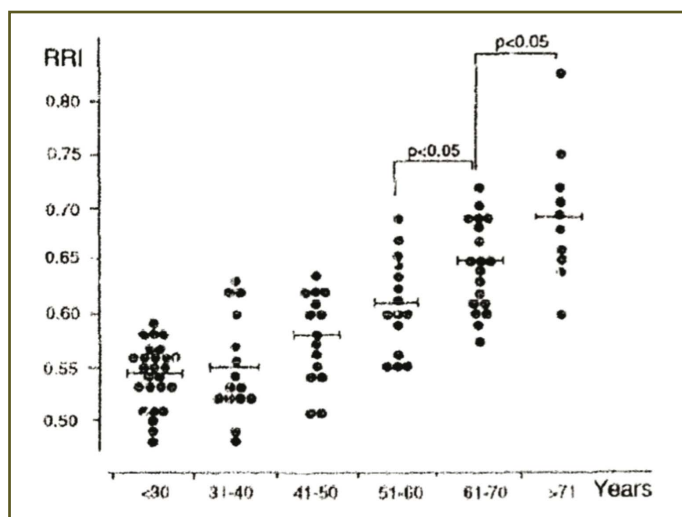


Figura 3 - Incremento fisiologico dell'IRR in rapporto all'aumentare dell'età (da Boddi et al. Am J Hypert 1996).

mente con l'età sia per la progressiva riduzione della compliance vascolare sistemica e renale che per l'impoverimento dell'albero arterioso parenchimale intrarenale nelle decadi più avanzate, variazione fisiologica peculiare di questo organo (3, 11). In soggetti di età >70 anni si possono rilevare valori medi di IRR >0,70, anche in assenza di reperti patologici (12-12), mentre valori di IRR <0,70 possono essere considerati patologici in soggetti di età <50 anni. Di recente è stato inoltre riportato che a parità di età le donne hanno valori di IRR più elevati rispetto ai soggetti di sesso maschile; il significato clinico di tale dato è da definire (11).

### **Iperensione arteriosa essenziale: IRR marker precoce del danno renale**

Attualmente un indice validato del rischio CV nel paziente iperteso è rappresentato dall'albuminuria; ma si è dimostrato che nei soggetti ipertesi con funzione renale normale l'incremento dell'IRR (superiore a 0,70) è rilevabile più precocemente rispetto al danno pre-clinico, valutabile con la determinazione della microalbuminuria (13). Con il progredire del danno renale è stata dimostrata una correlazione diretta fra incremento dell'IRR e albuminuria: durante la progressione del danno renale i valori sempre più elevati dell'IRR sono associati ad una progressiva riduzione del filtrato glomerulare renale e ad un aumento dell'albuminuria (14).

Il rimodellamento della parete arteriosa gioca un ruolo fondamentale nella progressione dell'ipertensione perché si associa ad un incremento delle resistenze periferiche e ad una riduzione della compliance vascolare, specialmente nei vasi di piccolo calibro (15). Nella fase iniziale della patologia ipertensiva l'incremento delle resistenze arteriose intrarenali e l'alterazione del meccanismo di autoregolazione

verosimilmente causati dall'aumento locale della concentrazione di angiotensina II, sostengono l'aumento dell'IRR (16).

Nei pazienti con nuovo riscontro di ipertensione e con albuminuria negativa è stato visto che la riduzione dell'IRR durante la somministrazione di nitroglicerina risulta inferiore a quella osservata nei controlli (17). La ridotta vasodilatazione appare indipendente dall'aumentata rigidità di parete e suggerisce piuttosto un'alterata emodinamica associata al precoce danno endoteliale microvascolare dell'iperteso.

Nell'ipertensione essenziale con clearance della creatinina nella norma e assenza di microalbuminuria, l'aumento degli IRR sembra essere associato alla presenza di danno tubulo-interstiziale: in modelli sperimentali di ipertensione è stata dimostrata direttamente la presenza di un infiltrato infiammatorio tubulo-interstiziale, mentre nell'uomo nel quale l'esame bioptico non è etico, i livelli sierici di proteina C reattiva ad elevata sensibilità (PCR-hs) correlano con i marcatori urinari di danno tubulo-interstiziale (16). In ipertesi non diabetici con funzione renale conservata e microalbuminuria negativa è stato dimostrato che il valore di PCR-hs è correlato direttamente con i valori di IRR (18).

Infine in un gruppo di pazienti ipertesi in terapia antipertensiva ma senza microalbuminuria e con funzione renale normale è stato dimostrato che elevati valori dell'IRR sono anche associati ad un aumento dei valori di acido urico in presenza di low grade inflammation (PCR >2 mg/dl), danno tubulo-interstiziale e disfunzione endoteliale (19).

I pazienti ipertesi con evidenza di danno d'organo CV mostrano valori di IRR significativamente più alti se paragonati a quelli che non hanno danno d'organo (presenza *vs* assenza di ispessimento della parete carotidea (IMT), ipertrofia del ventricolo sinistro ed albuminuria). Inoltre, la gravità

del danno d'organo incrementa progressivamente dal terzile più basso al terzile più alto dei valori di IRR. Il manifestarsi di almeno due segni di danno d'organo CV, aumenta significativamente in parallelo all'aumentare dei valori di IRR (20).

La misurazione dell'IRR nel follow-up dell'iperteso potrebbe rappresentare una nuova "chiave di lettura" per meglio seguire l'intricato rapporto di ipertensione e danno d'organo renale, complementare alle informazioni attualmente fornite dal dosaggio dell'albuminuria.

#### **Diabete mellito: IRR marker di danno renale**

Gli IRR sono utili indicatori della presenza di danno renale nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM 2), anche in assenza di microalbuminuria: IRR aumentati in pazienti diabetici sono un fattore di rischio per lo sviluppo di microalbuminuria quando ancora questa non è misurabile (17). Un valore  $>0,70$  correla significativamente con il rischio di progressione della nefropatia e valori di IRR  $>0,80$  in soggetti con microalbuminuria assente è associata ad un maggior rischio di progressivo deterioramento della funzione renale.

Valori di IRR progressivamente più elevati sono riportati in soggetti diabetici in presenza di macroalbuminuria, ed a questa correlati, anche dopo aggiustamento per i valori di GFR (21). Valori di IRR più elevati sono descritti nei soggetti diabetici con riduzione della clearance della creatinina e delle dimensioni renali e microalbuminuria, rispetto ai diabetici con normali valori di clearance e di albuminuria (22). Un aumento degli IRR può indicare la presenza di danno renale di qualsiasi natura nei diabetici, compresa la nefropatia su base ischemica, indotta dalla disfunzione endoteliale che si osserva nel DM 2. In pazienti

normoalbuminurici, con diagnosi recente di DM 2 o ipertensione essenziale, gli IRR risultano significativamente più elevati nei pazienti diabetici rispetto agli ipertesi ed al gruppo di controllo ( $p<0,001$ ). Il ruolo dell'IRR come marker di danno renale assume dunque maggiore importanza in quei pazienti diabetici ed ipertesi che ancora non presentano microalbuminuria ma presentano già nefroangiosclerosi iniziale. In un gruppo di soggetti ipertesi e diabetici il valore dell'IRR è risultato più elevato indipendentemente dall'aumento della PWV (23). Si può dunque ipotizzare che in questa fase del danno renale ipertensivo-diabetico sia la determinante renale - aumento delle pressione compartimento tubulo-interstiziale e riduzione compliance arteriolare intrarenale e non quella sistemica (PWV) a determinare l'aumento dei valori dell'IRR.

L'IRR si riduce con la somministrazione degli inibitori del sistema renina-angiotensina in pazienti affetti da nefropatia diabetica o nefroangiosclerosi su base ipertensiva, spiegando così l'effetto nefroprotettivo di questi farmaci (24) oltre a quello correlato alla riduzione della microalbuminuria.

#### **Insufficienza renale cronica (IRC) e IRR come marker di progressione del danno renale**

Esistono diversi studi che comprovano la validità dell'uso dell'IRR nel definire la prognosi dell'IRC. Uno studio giapponese (25) ha valutato per 4 anni una coorte di pazienti affetti da IRC. È stato dimostrato che il principale fattore prognostico della progressione dell'insufficienza renale è risultata la proteinuria, ma anche l'aumento dell'IRR si è dimostrato utile elemento prognostico nel predire l'evoluzione dell'IRC, al pari dell'aumento della creatininemia e dei valori di pressione arteriosa e della riduzione del filtrato glomerulare renale.

Il gruppo di Radermacher ha suggerito che in presenza di riduzione della funzione renale gli IRR monitorizzano l'evoluzione del danno renale legato all'ipertensione arteriosa come l'emoglobina glicata è marker dell'andamento del profilo glicemico nel tempo nei pazienti diabetici (26).

Un altro studio (27) ha valutato la correlazione fra IRC e quadro istopatologico renale in una coorte di 58 pazienti sottoposti a biopsia 2 anni dopo la diagnosi. A livello istopatologico erano riconoscibili tre diversi aspetti del danno renale: glomerulosclerosi, aterosclerosi e fibrosi interstiziale. In base al grado di aterosclerosi, inteso come rapporto intima-media di un'arteria lobare, sono stati riscontrati tre diversi quadri: assenza di aterosclerosi, aterosclerosi moderata e severa. In questi pazienti i valori di IRR non correlano né con la percentuale di glomerulosclerosi, né con i depositi di materiale ialino, ma con il danno aterosclerotico (in termini di rapporto intima/media) e con la fibrosi interstiziale. In accordo a quanto riportato in altri lavori, i pazienti che hanno lesioni glomerulari isolate hanno IRR più bassi di coloro che hanno fibrosi interstiziale e/o lesioni vascolari anche di minima entità (6). La correlazione fra aumento dell'IRR e aterosclerosi diventa evidente nell'aterosclerosi severa: nelle forme di aterosclerosi lieve/moderata si realizzano alterazioni vascolari che non si associano ad un'alterazione dello stiffness vascolare e quindi dell'IRR renale. La correlazione fra aumento della fibrosi interstiziale e aumento dell'IRR appare rilevante quando la fibrosi aumenta oltre il 20%.

### **IRR e trapianto renale: marker di danno renale o di carico aterosclerotico**

Il rene trapiantato rappresenta un ottimo "modello umano" per lo studio del si-

gnificato delle variazioni dell'IRR in quanto specchio insieme di caratteristiche del rene trapiantato - donatore - e di quelle extrarenali correlate al ricevente. Gli studi disponibili hanno dimostrato che il ruolo di IRR come marker di rischio di morbilità e mortalità CV sembra correlato alle caratteristiche "extrarenali" del ricevente, mentre le caratteristiche anche patologiche (rigetto) del rene trapiantato non sempre correlavano con variazioni IRR (28, 29). Riportiamo in sintesi i dati più significativi.

La nefropatia cronica del rene trapiantato è causa del fallimento nell'80% circa dei trapianti allogenici di rene (30) con una mortalità generale che è legata ad eventi CV. Un recente studio ha dimostrato che elevati valori di IRR subito dopo il trapianto possono essere un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete post-trapianto che a sua volta si associa a nefropatia (31). Va ricordato che l'IRR è influenzato da innumerevoli fattori del ricevente (32) come la frequenza cardiaca (la bradicardia aumenta il valore dell'IRR mentre la tachicardia lo riduce) e l'aumento della pressione addominale che si realizza dopo il trapianto. Inoltre i valori dell'IRR potrebbero aumentare precocemente in quanto il paziente trapiantato è iperteso, affetto da nefropatia diabetica o si potrebbe sovrapporre un'insufficienza renale acuta o un'idronefrosi sottostante. In questi casi l'aumento dell'IRR non ha più valore di marker di progressione di danno renale o rischio CV, perché riflette variazioni renali locali. Quindi se il valore dell'IRR rappresenta un importante fattore prognostico la biopsia rimane ancora il gold standard nella diagnosi del rigetto cronico di trapianto renale (29).

Radermacher et al. (28) hanno condotto uno studio su 122 pazienti trapiantati valutando il valore di IRR dopo 3 mesi dal trapianto renale. Sono stati scelti tre mesi in modo da evitare fattori confondenti legati



all'intervento chirurgico. I pazienti sono stati divisi in due gruppi, quelli con  $IRR > 0$  < di 0,80. I pazienti con  $IRR$  maggiore di 0,80 erano più anziani, con pressione arteriosa maggiore, con severa proteinuria e avevano un rischio più elevato di coronaropatia dopo il trapianto. Inoltre, valori di  $IRR > 0,80$  identificavano pazienti che si complicavano con riduzione della clearance della creatinina maggiore del 50%, dialisi o morte, con una sensibilità del 56% ed una specificità del 96% (tali valori di sensibilità e specificità si riferiscono ad  $IRR$  pari a 0,795). La mediana di sopravvivenza era di 2,5 anni nei pazienti con incremento di  $IRR > 0,80$ , marcatamente inferiore ai 23,3 anni dei pazienti con valori di  $IRR$  minore di 0,80.

La biopsia effettuata in questi pazienti ha dimostrato una correlazione diretta tra aumento dell' $IRR$  ed incremento della fibrosi interstiziale, dell'atrofia tubulare e dell'arteriopatia legata al trapianto. Come atteso non è stata rilevata nessuna correlazione tra glomerulo-sclerosi ed incremento dell' $IRR$ . È stata osservata una correlazione diretta fra valori di  $IRR$  del rene trapiantato ed età del donatore, pressione sistolica, valore della creatinina basale, concentrazione di glucosio basale e peggioramento della proteinuria del ricevente. Correlazione inversa è stata invece riscontrata tra pressione diastolica e clearance della creatinina. L'osservazione che nel paziente con trapianto renale l'aumento dell' $IRR$  sia correlato all'età, ad un incremento pressorio più elevato e ad un maggior rischio di coronaropatia, supporta il ruolo dell' $IRR$  come marker di mortalità CV, la mortalità che più pesa nei pazienti trapiantati. In accordo a tale ipotesi Naesens et al. (33) hanno dimostrato che i valori di  $IR$  sembravano maggiormente correlati allo stato emodinamico del ricevente piuttosto che alla sopravvivenza post-trapianto.

### **IRR: indice di danno renale-microvascolare o sistemico-macrovascolare?**

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un incremento esponenziale dell'interesse della comunità medica per lo studio della meccanica delle grandi arterie ed in particolare della rigidità (stiffness) arteriosa (34), legato in parte alla disponibilità di strumenti che permettono di misurare la rigidità arteriosa in maniera accurata, non invasiva e ripetibile. È ormai ampiamente documentato il valore prognostico indipendente per il rischio CV della velocità dell'onda sfigmica o pulse wave velocity aortica (PWV). Per tale motivo, le linee guida europee del 2007 per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione hanno, per la prima volta, incluso la PWV aortica tra gli indici di danno d'organo sub-clinico in grado di influenzare la stratificazione del rischio CV dei soggetti ipertesi (1).

Dati recenti della letteratura sembrano suggerire che il significato clinico dell' $IRR$  intraparenchimale renale possa varcare i confini della fisiopatologia e diagnostica nefrologica. Sono state, infatti, riportate strette correlazioni dell' $IRR$  con l'aterosclerosi sistemica e con altri markers di danno d'organo subclinico, nella popolazione generale e negli ipertesi indipendentemente dall'entità della compromissione della funzione renale (1, 35, 36). Dati sperimentali suggeriscono inoltre che l' $IRR$  possa essere influenzato da fattori vascolari sistemici quali in particolare la PWV, a sua volta espressione, specie nei soggetti anziani, della compliance delle grandi arterie (37, 38). In ambito macrovascolare, la rigidità arteriosa è un importante marker nella valutazione del rischio CV come indicatore di iniziale danno d'organo e come predittore di mortalità per patologia CV in pazienti ipertesi, diabetici e con IRC (39,

40); è stato dimostrato come, insieme allo spessore intima media e all'ABI, l'IRR contribuisca a definire una classe di pazienti a maggior rischio di sviluppare alterazioni macrovascolari (1).

#### *PWV e rene*

Alterazioni delle proprietà elastiche dell'aorta si possono osservare anche in presenza di segni precoci di disfunzione renale; poi la PWV aortica aumenta con la progressiva riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ed il deterioramento della funzione renale.

I pazienti ipertesi e diabetici con PWV aumentata (>12 m/sec) hanno valori di IRR più elevati indipendentemente dalla presenza di IRC; la correlazione fra PWV aortica e IRR è diretta e rimane statisticamente significativa anche dopo correzione per fattori confondenti come l'età, il sesso, la pressione arteriosa media, il BMI, il trattamento farmacologico antipertensivo, il GFR.

In conclusione la stretta correlazione fra PWV aortica e IRR sembra confermare che l'IRR, al di là di un suo valore prognostico prettamente renale, può essere considerato una "spia" di alterazioni vascolari sistemiche e come tale divenire marker di danno aterosclerotico sistemico (8).

Sono infatti ormai numerosi gli studi che dimostrano la correlazione tra IRR e carico aterosclerotico, in particolare è stata dimostrata una correlazione positiva con tutti i parametri di rigidità vascolare oltre la PWV (pressione delle 24 ore, ambulatory arterial stiffness index -AASI) e con il grado di disfunzione endoteliale (41).

Fra gli altri ricordiamo lo studio di Calabria et al. (9) condotto su oltre 200 ipertesi che ha analizzato nei pazienti arruolati tutti i parametri di rigidità vascolare (quali pressione delle 24 ore, ambulatory arterial stiffness index - AASI, PWV), il carico aterosclerotico sistemico valutato in base

alla misura dell'ABI e dell'IMT carotideo, la disfunzione endoteliale (intesa come alterazione dei valori sierici della dimetilarginina) ed IRR. I dati ottenuti indicano che un IRR elevato rappresenta un indice prognostico negativo per riduzione della funzione renale e rischio CV nei pazienti con IRC ed affetti da ipertensione e diabete.

Inoltre, un IRR elevato nei pazienti ipertesi correla con la nefrosclerosi ipertensiva al pari dell'AASI o della PWV. Questa correlazione evidenzia che sia le grandi che le piccole arteriole (in questo caso quelli renali) presentano dei meccanismi di adattamento simili all'incremento del flusso e/o della pulsatilità legata all'ipertensione. Questa correlazione tra danno micro e macrovascolare suggerisce la presenza di un meccanismo di integrazione dinamica tra aorta e funzionalità renale. Nei pazienti valutati l'incremento dell'IRR corrispondeva ad un aumento della microalbuminuria ed ad un maggior danno endoteliale (misurato con la concentrazione sierica di dimetilarginina asimmetrica) (42).

In questo contesto l'IRR rappresenta non solo un marker di danno microvascolare renale, ma anche un marker delle variazioni emodinamiche sistemiche nel corso della malattia ipertensiva e del danno renale ad esso associato (43).

La dimostrazione che valori di IRR più elevati si associavano anche ad un aumento dell'età, dei valori sierici di emoglobina glicata, della pressione arteriosa delle 24 ore oltre che alla riduzione del GFR, è la riprova del contributo comune dei fattori extra ed intrarenali alla sua determinazione. Infine a sostenere il ruolo dell'IRR come marker di danno d'organo, l'incremento dell'IRR era correlato al rimodellamento ipertrofico e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, in accordo ai dati già riportati da altri autori (44). L'elemento unificante che lega l'IRR al danno renale

inteso anche come fattore prognostico di rischio CV è spiegato in uno studio di Hashimoto (45) che valuta la pressione aortica, la PWV dell'aorta e delle arterie periferiche in 133 pazienti. Nei pazienti ipertesi è presente un'emodinamica alterata per aumento della rigidità della parete dell'aorta e aumento della PWV. I valori osservati di IRR dipendono fortemente dalla PWV dell'aorta e dal suo grado di stiffness, correlano inversamente con gli indici periferici di arteriopatia e sono predittori di microalbuminuria se valutati assieme alla PWV dell'aorta. Per ogni incremento di 0,1 del valore di IRR abbiamo un rischio relativo di incremento dell'albuminuria di circa 5,4 volte.

L'incremento dello stiffness arterioso sottende una stretta relazione tra aumento dell'IRR e danno aterosclerotico nel paziente iperteso al pari del danno d'organo rilevato dall'ipertrofia del ventricolo sinistro, l'IMT e l'ABI (9). In accordo a tale ipotesi l'ipertensione incrementa la rigidità delle pareti delle arterie, predispone il rene ad un maggior carico emodinamico ed incrementa le resistenze microvascolari con danno e disfunzione renale; si innescano dei meccanismi di automantenimento e amplificazione del danno.

### **IRR come marker di mortalità cardiovascolare**

Uno studio recente (46) ha dimostrato che IRR elevati (in particolar modo maggiori di 0,70) erano associati a maggior rischio di morte CV nei pazienti diabetici, ipertesi ed anziani con GFR ridotto (in questo studio tra 15 e 59 ml/min). Nei pazienti ipertesi l'IRR non è soltanto una misura non invasiva dell'emodinamica renale, ma anche un marker di danno d'organo ed un fattore prognostico di mortalità CV (45).

Il ruolo dell'IRR come marker indipen-

dente di rischio CV era stato riportato anche in uno studio giapponese (20) che ha seguito per circa 3 anni 426 pazienti ipertesi senza danno CV iniziale; un peggioramento del filtrato glomerulare ed un incremento dell'IRR osservati in alcuni di questi pazienti corrispondeva ad un evidente danno nefrovascolare ed ad una maggiore incidenza di danno CV.

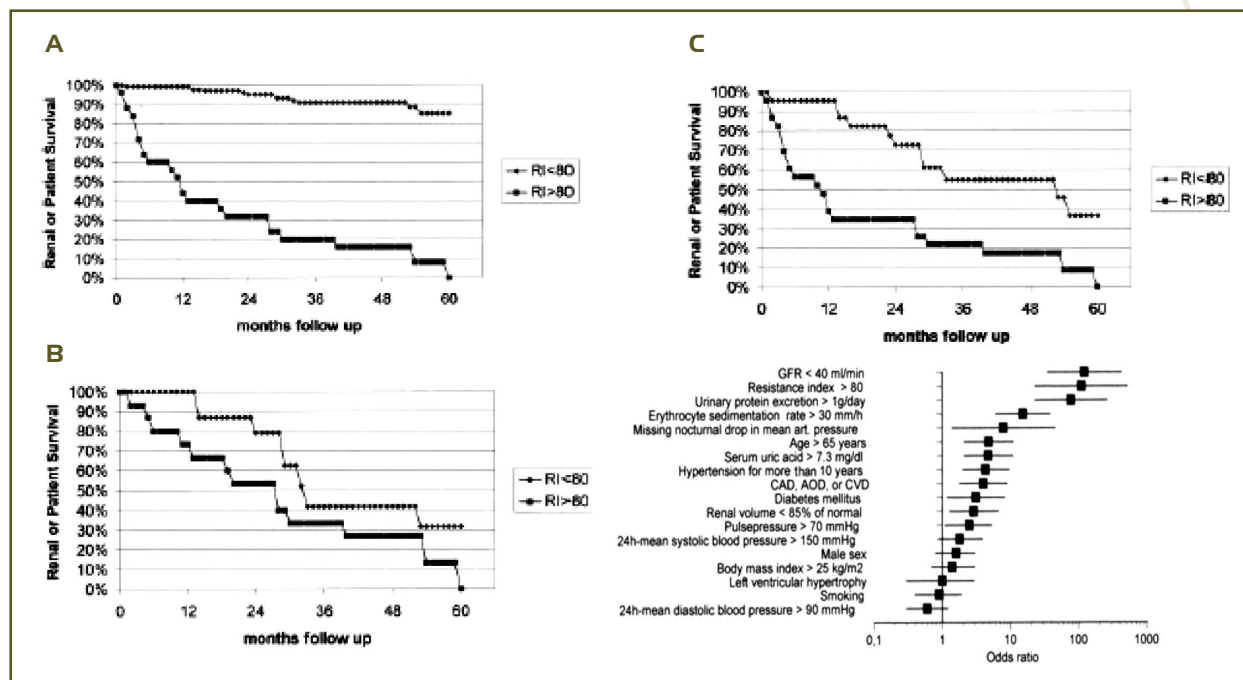
Uno studio di Sugiura e Wada (47) riporta che in pazienti con nefropatia cronica valori più elevati di IRR identificavano i soggetti ad alto rischio di IRC terminale (FGR <40 ml/min) e che l'IRR era anche un fattore di rischio indipendente per l'aumento della mortalità CV (in questo caso a 4 anni), con un'associazione che è risultata più forte di quella con l'albuminuria ed il FGR. In particolar modo i pazienti ipertesi con alla diagnosi IRR >0,7, con proteinuria e con basso FGR hanno un maggiore rischio di mortalità CV. Il ruolo di IRR inteso come marker indipendente di rischio CV è risultato valido anche nei pazienti con FGR intermedio (<60 ml/min).

In conclusione elevati valori di IRR nei pazienti con IRC rappresentano un marker indipendente di peggioramento della funzionalità renale, ma anche di aumento di mortalità CV (27).

Scarsi sono i dati in letteratura riguardo all'effetto sull'IRR delle terapie farmacologiche come specchio della riduzione del rischio CV; in particolare non sappiamo se una riduzione dell'IRR ottenuta con la terapia farmacologica corrisponda ad un minor danno vascolare o ad una migliore prognosi CV (26).

### **Prospettive future**

La microalbuminuria è considerata un segno precoce di nefropatia, ma rappresenta anche un marker di aumentato rischio per l'insufficienza renale end-stage,



**Figura 4** - IRR come marker di rischio CV in pazienti ipertesi con IRC e IRR  $< 0,80$ . Panel A: l'intervallo di tempo per la  $>50\%$  riduzione della clearance della creatinina, dipendenza dalla dialisi o morte calcolato separatamente per i pazienti con IRR  $< 0,80$  comparabili per proteinuria. Panel B: intervallo di tempo per la riduzione della clearance della creatinina  $>50\%$ , dipendenza dalla dialisi o morte in pazienti con IRR  $< 0,80$  comparabili per clearance della creatinina, Panel C: intervallo di tempo per la riduzione della clearance della creatinina  $>50\%$ , dipendenza dalla dialisi e morte in pazienti con IRR  $< 0,80$  paragonabili per proteinuria. Panel D: Analisi univariata del rischio di peggioramento della funzione renale o morte, con intervallo di confidenza 95%, in rapporto a differenti parametri di base (tratto da Radermacher et al. 2002).

rischio aterosclerotico, morbilità e mortalità CV, e costituisce un marker di disfunzione vascolare generalizzata nei pazienti ipertesi (48, 49). La ricerca di alterazioni a livello renale quali un'incrementata albuminuria o una modesta riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è stata proposta con enfasi crescente come step iniziale nella valutazione del rischio CV, anche grazie ai suoi costi relativamente contenuti e alla sua flessibilità. I dati sopra riportati indicano che IRR aumentati in pazienti con ipertensione essenziale con o senza riduzione della funzione renale, non solo riflettono cambiamenti nella perfusione intrarenale, ma sono anche associati all'emodinamica sistemica e all'ate-

rosclerosi, e pertanto potrebbero fornire utili informazioni prognostiche ed avere implicazioni terapeutiche (13). Gli IRR potrebbero risultare un buon indicatore di danno renale nel rene iperteso e diabetico e della precoce disfunzione intravascolare sistemica e cardiaca così come la microalbuminuria. In modo particolare l'IRR è specchio degli effetti degli aumenti della rigidità sistemica a livello renale rendendo evidenti variazioni locali renali il cui ruolo nell'inquadramento del rischio CV è ancora tutto da definire. Da chiarire l'eventuale vantaggio della valutazione di IRR rispetto alla determinazione della microalbuminuria nel definire il profilo di rischio CV.

## Glossario

**IRR (Indice di Resistività Renale):** è misurato con ultrasonografia Doppler sull'onda di flusso campionata lungo le arterie interlobari della corticale renale e si ottiene dalla formula Velocità sistolica di picco (VSP) - velocità endodiastolica (VED)/VSP. Questo indice costituisce un parametro semiquantitativo correlato alle "resistenze vascolari ed extravascolari" del circolo parenchimale renale.

**PWV (Pulse Wave Velocity):** La PWV è considerato il metodo gold-standard per la misurazione della rigidità aortica. È semplice, non invasivo, altamente riproducibile ed è stata dimostrata una stretta correlazione fra aumento della PWV ed incremento del rischio di eventi clinici cardiovascolari. La tecnica di misurazione della PWV si basa sulla misura della velocità che il flusso sanguigno impiega a percorrere un segmento di arteria compreso tra due punti nei quali viene registrato il transito dell'onda di polso.

**ABI (ankle/brachial index) o indice di Winsor:** è il rapporto fra la pressione sistolica misurata a livello dell'arteria tibiale posteriore (ds e sn) e quella misurata a livello dell'arteria omerale (ds e sn) e permette di avere una misurazione "quantitativa" non invasiva della perfusione arteriosa complessiva di ciascun arto inferiore. ABI è un numero puro che se inferiore a 0,9 indica l'esistenza di un gradiente patologico di pressione di perfusione fra arto superiore ed arto inferiore; in condizioni fisiologiche la pressione dell'arteria tibiale posteriore è uguale (ABI=1) o lievemente superiore (ABI>1,1) a quella omerale. La misurazione della pressione tibiale posteriore non è effettuabile con lo sfigmomanometro (eccessiva attenuazione dell'onda sfigmica a livello tibiale) e richiede l'uso di una sonda Doppler per registrare l'onda di flusso e la sua ricomparsa quando la pressione arteriosa eguaglia quella del bracciale dello sfigmomanometro. La registrazione avviene a paziente supino, con il manicotto dello sfigmomanometro posizionato a metà polpaccio. La misurazione dell'ABI è semplice e riproducibile ed la misurazione dell'ABI è da considerare il test di screening di primo livello nell'inquadramento del paziente con sospetta arteriopatia degli arti inferiori.

**IMT (spessore intima-media carotideo):** l'IMT è la misura ecografica dello spessore intima-media della parete carotidea che è risultato strettamente correlato all'ispessimento dell'intima nella formazione della placca aterosclerotica. Le linee guida correnti raccomandano di misurare lo spessore intima media a livello della parete posteriore della carotide comune ad 1 cm di distanza dal bulbo carotideo. L'aumento dell'IMT è un marker precoce di aterosclerosi sistemica; nella valutazione del profilo di rischio CV del paziente iperteso (tabelle del rischio) è uno dei danni d'organo (alterazioni morfologiche o funzionali di organi o apparati clinicamente silenti) da valutare insieme al danno cardiaco, retinico e renale: a parità di valori pressori, la presenza di uno o più danni di organo dà indicazione all'inizio della terapia farmacologica.

## RIASSUNTO

L'Indice di Resistività Renale (IRR) è il rapporto tra velocità sistolica di picco (VSP) e velocità endodiastolica (VED) / VSP misurato sull'onda Doppler campionata lungo le arterie della corticale renale. La determinazione del IRR, proposta nel 1974 per la misura indiretta delle resistenze vascolari parenchimali renali, è utilizzata come marker di danno renale in patologie renali vascolari e parenchimali, ma negli ultimi anni si sono evidenziati la sua stretta correlazione con la compliance vascolare sistemica e il suo possibile ruolo di marker di danno aterosclerotico sistemico. Si è infatti compreso che le resistenze vascolari parenchimali renali sono solo uno, e non il principale, dei determinanti renali (compliance vascolare, interstiziale e venosa) ed extrarenali (frequenza cardiaca, stiffness aortica, pulse pressure) che concorrono a determinare il valore del IRR. Il possibile ruolo del IRR come marker di danno renale o di rischio cardiovascolare (CV) va dunque valutato individualmente. Nel "rene iperteso e diabetico" con funzione renale normale ed in assenza di microalbuminuria, elevati valori di IRR sono il primo marker di danno renale ed il loro andamento monitorizza l'evoluzione del danno renale. La correlazione fra aumento del IRR e carico aterosclerotico ed un più elevato rischio CV nel rene "iperteso e diabetico" con o senza insufficienza renale e nel rene trapiantato lo rendono nuovo marker del rischio CV da affiancare ed integrare a spessore intima-media carotideo, pulse wave velocity, ankle brachial index e albuminuria per creare una nuova tabella del rischio CV la cui ricaduta clinica è ancora tutta da scoprire.

**Parole chiave:** *Indice di resistività renale, ipertensione, diabete, danno renale cronico, plus wave velocity.*

## Bibliografia

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-2219.
- Pourcelot L. Applications Clinique de l'examen Doppler transcutane, in Peronneau P (ed): Symposium: Velocimetric Ultrasonordoppler. Paris, Inserm. 1974: 213-240.
- Boddi M, Sacchi S, Lammel RM, et al. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *Am J Hypertens*. 1996; 9: 461-466.
- O'Rourke MF. Basic concepts for understanding of large arteries in hypertension. *J Cardiovascul Pharmacol*. 1985; 7: S14.
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR. American journal of roentgenology*. 1990; 154: 1223-1227.
- Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Internal and Emergency Medicine*. vol. 10: 893-905.
- Sugiura T, Wada. A Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4 year follow-up. *Clinical and experimental nephrology*. 2011; 15: 114-120.
- Geraci, C, Mulè G, Geraci G, et al. Relazioni tra stiffness aortica ed indice di resistenza intrarenale nell'ipertensione arteriosa. Ipertensione e prevenzione cardiovascolare. 2012; 19: 208-216.
- Calabia J, Tourguet P, Garcia I, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hyperens (Greenwich)*. 2014; 16: 186-191.
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation. *Radiology*. 1991; 179: 425-428.
- Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*. 2014; 63: 136-142.
- Terry J, Rysavy J, Frick M. Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound Med*. 1992; 11: 647-651.
- Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens*. 2014; 32: 149-153.
- Okura T, Jotoku M, Irita J, et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol*. 2010; 14: 584-588.
- Gryglewska B. Influenced of arterial hypertension on structure and function of artery vessels. In Grodzicki T, Kocemba J (eds). *Arterial hypertension in elderly*. Gdansk, Via Medica. 2000; 49-55.
- Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, et al. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension*. 2002; 39 (2 Pt 2): 316-322.
- Bruno RM, Daghini E, Landini L, et al. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54: 2430-2439.
- Berni A, Ciani E, Bernetti M, et al. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 2012; 26: 723-730.
- Sanchez-Losada LG, Tapia E, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rat. *Kidney Int*. 2005; 67: 237-247.
- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertension*. 2012; 25: 1292-1298.
- Hamano K, Nitta A, Ohtake T, et al. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2008; 31: 1853-1857.
- Afsar B, Elsurur R. Comparison of renal resistive index among patients with Type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2012; 29: 1043-1046.
- Maestripieri V, Pacciani G, Tassinari I, et al. Hypertensive patients with diabetes mellitus and normal arterial stiffness show an early increase in renal resistive index. *European Heart Journal*. vol. 33, n. 17/2012.
- Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F, et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron*. 2002; 90: 169-173.
- Toshihiro S, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: result of a 4-years follow-up. *Japanese Society of Nephrology*. 2010; 10.
- Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002; 2 (2 Pt2): 699-703.

27. Bigè N, Levy PP, Callard P, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic disease. *BMC Nephrol.* 2012; 13: 139.
28. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.* 2003; 349: 115-124.
29. Granata A, Zanolli L, Clememti S, et al. Resistive intrarenal index: myth or reality? *BJR.* 2013; 87: 20140004.
30. Kreis HA, Ponticelli C. Causes of later renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and others factors. *Transplantation.* 2001; 71: (Suppl.) SS5-SS9.
31. Multinelli-Szymanski P, Caille A, Tranquyuart F, et al. Renal resistive index as a new independent risk factor for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transp Int.* 2012; 25: 464-470.
32. Textor S.C, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a Common treatable cause renal failure? *Annu Rev Med.* 2001; 52: 421-142.
33. Naesens M, Heylen L, Lerut E, et al. Intrarenale resistive index after renal transplantation. *N Eng J Med.* 2013; 369: 1797-806.
34. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25: 1105-1187.
35. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001; 37: 1236-1241.
36. Ohta Y, Fujii K, Arima H, et al. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens.* 2005; 23: 1905-1911.
37. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology.* 1999; 213: 258-264.
38. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. On behalf of the European Network for Non Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2588-2605.
39. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 184-192.
40. Gosse P, Roche F, Dauphinot V, et al. Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects: PROOF study. *J Hypertens.* 2008; 26: 1138-1146.
41. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension.* 2004; 43: 163-168.
42. Ueda S, Yamagishi S-I; Okuda S. New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. *J Nephrology.* 2010; 23: 377-386.
43. Chirinos JA, Raymond R, Townsend MD. Systemic arterial hemodynamics and "renal resistive index": what is in a name?. *The Journal of Clin Hypertens.* 2014; 3: 170-171.
44. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, et al. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 291-296.
45. Hashimoto J, Hito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal haemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011; 58: 839-846.
46. Toledo C, Thomas G, Schold JD, et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015; 66: 382-388.
47. Sugiura T, Wada. A Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15: 114-120.
48. Glasser PG, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a Marker? *American Journal of Hypertensin.* 1997; 10: 1175-1189.
49. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, et al. Inter-relationship of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *American Journal of Hypertension;* 2004.