

LA NEFROANGIOSCLEROSI E LA MALATTIA ATEROMASICA ISCHEMICA RENALE: DUE ENTITÀ NOSOLOGICHE DIVERSE O SOLO DUE ESPRESSIONI RENALI DI UNA STESSA PATOLOGIA SISTEMICA CARDIOVASCOLARE?

A. Zuccalà¹, R. Cianci², P. Presta³, G. Fuiano³

Alessandro Zuccalà e Rosario Cianci: Discussants
Pierangela Presta e Giorgio Fuiano: Coordinatori

¹U.O.C. di Nefrologia e Dialisi "Laerte Poletti", Ospedale "S. Maria della Scaletta", AUSL, Imola (BO)

²Dipartimento di Nefrologia, Università "La Sapienza", Roma

³Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università "Magna Graecia", Catanzaro

Riassunto

Frequentemente, nei pazienti adulti o anziani che sviluppano insufficienza renale cronica (IRC) progressiva, viene posta diagnosi di nefroangiosclerosi (NAS). Poiché, nella maggior parte dei casi questi pazienti presentano elevati valori pressori, l'IRC viene attribuita all'ipertensione arteriosa (anche definita nefroangiosclerosi ipertensiva o nefropatia ipertensiva). In ogni caso, ci sono evidenze che altri fattori, come l'età, la razza nera, disturbi del metabolismo, contribuiscano allo sviluppo ed alla progressione della patologia.

In alcuni pazienti, questi fattori possono essere prominenti rispetto all'ipertensione arteriosa che, talvolta, può risultare moderata o del tutto assente. Queste forme sono spesso denominate malattia ateromastica ischemica renale (MI). Ma la NAS e la MI sono realmente due malattie differenti oppure sono due presentazioni di una stessa patologia cardiovascolare che interessa il rene? Quest'ultima ipotesi è supportata dall'evidenza che (a) la NAS e la MI presentano un quadro clinico (modesta proteinuria, microematuria, valori pressori elevati, dislipidemia) ed istologico (nei pochi casi in cui viene effettuata la biopsia renale) relativamente aspecifico; (b) la possibilità che lesioni ateromastiche ed ipertensive coesistano nello stesso paziente, è elevata.

In questa controversia, Rosario Cianci ed Alessandro Zuccalà hanno cercato di chiarire questo dubbio rispondendo in modo sistematico alle seguenti domande:

1- La cosiddetta nefroangiosclerosi e la malattia ateromastica ischemica renale sono due malattie diverse o sono due diverse espressioni dello stesso fenomeno morboso?

Rosario Cianci "Sono due malattie diverse".

Alessandro Zuccalà "Sono due diverse espressioni dello stesso fenomeno morboso".

2- Qual è la reale patogenesi del danno renale nella nefroangiosclerosi e nella malattia ateromastica ischemica renale?

Rosario Cianci "Prevalentemente gli alti valori pressori nella nefroangiosclerosi e l'ischemia renale nella malattia ateromastica ischemica renale".

Alessandro Zuccalà "La nefroangiosclerosi e la malattia ateromastica ischemica renale condividono fondamentalmente la stessa patogenesi: ischemia renale cronica indotta da alterazioni vascolari metaboliche associate o meno ad ipertensione arteriosa".

3- La biopsia è necessaria per la diagnosi?

Rosario Cianci "Sì".

Alessandro Zuccalà "No".

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giorgio Fuiano
Cattedra di Nefrologia
Campus S. Venuta, Germaneto
Viale Europa
88100 Catanzaro
e-mail: gfuiano@libero.it
fuiano@unicz.it

Parole chiave:

Ischemia renale,
Malattia ateromastica renale,
Nefroangiosclerosi,
Nefropatia ipertensiva

Key words:

Ischemic nephropathy,
Ischemic renovascular disease,
Nephroangiosclerosis,
Hypertensive nephropathy

4- Quali provvedimenti terapeutici adottare per prevenire e trattare il danno renale nella nefroangiosclerosi?

Rosario Cianci "Abbassare il più possibile la pressione arteriosa".

Alessandro Zuccalà "Il trattamento dell'ipertensione arteriosa non è sufficiente; quando è possibile, trattare anche gli altri fattori che concorrono al danno vascolare".

Nephroangiosclerosis and ischemic nephropathy: two different entities or two renal manifestations of the same systemic cardiovascular disease?

Nephroangiosclerosis (NAS) is increasingly diagnosed in adult and elderly patients with slowly progressive chronic renal insufficiency. Since these patients usually present with arterial hypertension, this is considered the main cause of NAS (sometimes called, in fact, hypertensive NAS or hypertensive nephropathy). However, there is evidence that other factors such as aging, black race, smoking, and metabolic disturbances contribute to the development and progression of the disease. In some patients, these factors may be prominent while hypertension may be mild or even absent: this form has been denominated ischemic nephropathy (IN). Are NAS and IN really two different diseases or just different presentations of cardiovascular disease involving the kidney? The latter hypothesis is supported by evidence that (a) NAS and IN share a relative aspecificity in their clinical symptoms (low proteinuria, microhematuria, high blood pressure, dyslipidemia) and histopathological features (as determined in the few cases that undergo a kidney biopsy), and (b) there is a high likelihood that atheromatous and hypertensive lesions coexist in the same patient. In this "Controversy in Nephrology", Rosario Cianci and Alessandro Zuccalà analyze this issue and try to answer the following questions:

1 - Are NAS and IN two different diseases or two different expressions of the same disease? Rosario Cianci, "They are two different diseases." Alessandro Zuccalà, "They represent two different expressions of the same disease."

2 - Is the pathogenesis different in nephroangiosclerosis and IN?

Rosario Cianci, "The pathogenesis is high blood pressure in NAS and renal ischemia in IN."

Alessandro Zuccalà, "NAS and IN share the same multifactorial pathogenesis: vascular metabolic alterations can cause chronic renal ischemia with or without hypertension."

3 - Is a biopsy necessary for the diagnosis?

Rosario Cianci, "Yes, it is." Alessandro Zuccalà, "No, it is not."

4 - Is it possible to prevent or to slow the progression of the renal damage in this (these) disease(s)? Rosario Cianci, "Yes it is, by reducing blood pressure."

Alessandro Zuccalà, "Normalization of blood pressure is not enough but all the other risk factors of vascular damage must be addressed, when possible." (G Ital Nefrol 2009; 26: 299-309)

Conflict of interest: None

PREMESSA**Giorgio Fuiano, Pierangela Presta**

Un numero sempre più elevato di pazienti in età medio-avanzata sviluppa insufficienza renale cronica. Nella maggior parte dei casi viene posta diagnosi di nefroangiosclerosi (NAS) e malattia ateromasica ischemica renale (MI). Ma si tratta di due malattie patogeneticamente differenti in grado di indurre, attraverso vari meccanismi, ischemia renale cronica, sclerosi glomerulare ed insufficienza renale progressiva, oppure di due espressioni diverse di uno stesso fenomeno morboso? La scarsa specificità delle manifestazioni cliniche (modesta proteinuria, microematuria, ipertensione arteriosa, talvolta dislipidemia) ed istopatologiche (nei rari casi in cui viene eseguita la biopsia renale), nonché la possibilità che lesioni ateromasiche ed ipertensive coesistano nei reni dei soggetti affetti, hanno contribuito alla frequente sovrapposizione nosologica tra le due forme. In questa controversia, Rosario Cianci ed Alessandro Zuccalà hanno cercato di chiarire questo dubbio rispondendo in modo sistematico alle seguenti domande:

1 - La cosiddetta nefroangiosclerosi e la malattia ateromasica ischemica renale sono due malattie diverse o sono due diverse espressioni dello stesso fenomeno morboso?

2 - Qual è la reale patogenesi del danno renale nella nefroangiosclerosi e nella malattia ateromasica ischemica renale?

3 - Come fare diagnosi di nefroangiosclerosi?

4 - Quali provvedimenti terapeutici adottare per prevenire e trattare il danno renale nella nefroangiosclerosi?

La cosiddetta nefroangiosclerosi e la malattia renale ateromasica ischemica sono due malattie diverse o sono due diverse espressioni dello stesso fenomeno morboso?

Rosario Cianci**Sono due malattie diverse**

La nefroangiosclerosi e la malattia renale ateromasica ischemica sono due malattie diverse. Per NAS si intende, infatti, una "nefropatia in cui il danno renale è causato da uno stato ipertensivo lieve o moderato"; per malattia renale ateromasica ischemica, invece, una "nefropatia in cui il danno renale è causato dall'ischemia renale cronica". Mentre nella NAS le lesioni istologiche iniziali sono a carico del glomerulo, nella MI il danno iniziale è tubulo-interstiziale. Tuttavia, queste due patologie condividono le seguenti caratteristiche: 1) il coinvolgimento dei vasi intraparenchimali; 2) la possibile progressione verso l'insufficienza renale terminale; 3) l'ipertensione arteriosa, che in corso di NAS è l'evento patogenetico più importante, mentre nella MI rappresenta una concausa o una conseguenza (1); 4) la notevole influenza di fattori quali razza, età, alterazioni metaboliche e genetiche (ad esempio, la maggiore frequenza del genotipo DD per il polimorfismo dell'ACE o la mutazione dei NOTCH3 in alcuni casi di NAS) (2). Inoltre, le due patologie, pur restando due entità nosologiche differenti, possono anche coesistere; ad esempio, in corso di stenosi dell'arteria renale possono verificarsi danni prevalentemente ischemici nel rene a valle della stenosi e ipertensivi nel rene contro laterale.

Alessandro Zuccalà**Sono due diverse espressioni dello stesso fenomeno morboso**

Per rispondere a questa domanda dobbiamo anzitutto chiederci: il danno renale nella NAS è la conseguenza di una condizione di ipoperfusione/ischemia del parenchima renale a causa di lesioni strutturali delle arterie prerenali, o comunque preglomerulari, o viceversa, è cau-

sato dalla perfusione ad alta pressione di detto parenchima?

È evidente che nel primo caso ci troveremmo di fronte ad un fenomeno molto simile a quello presente nella nefropatia ischemica da stenosi dell'arteria renale e quindi si dovrebbe parlare di diverse espressioni dello stesso fenomeno morboso. In ambedue le situazioni, infatti, il problema sarebbe la difficoltà di perfondere, con la giusta quantità di sangue e con la giusta pressione, il parenchima renale a valle. Se così fosse, inoltre, la normalizzazione della pressione arteriosa farebbe aumentare l'ischemia, e quindi il danno del parenchima renale a valle. Se invece riteniamo che la NAS sia sinonimo di nefropatia ipertensiva, nella quale il problema è la trasmissione di una pressione elevata all'interno del parenchima renale ed in particolare all'interno dei glomeruli, si tratterebbe di un fenomeno antitetico a quello presente nella nefropatia ischemica e quindi da trattare in modo diametralmente opposto.

La risposta che a me sembra più corretta a tale domanda è che non esiste una sola entità morbosa che possa essere definita NAS e che sotto tale definizione vengono raggruppate entità cliniche diverse tra loro. Tratterò più in dettaglio tale concetto parlando della patogenesi.

QUALE È LA PATOGENESI DEL DANNO RENALE NELLA NAS?**Rosario Cianci****Prevalentemente gli alti valori pressori**

È noto come, in corso di NAS, l'ipertensione arteriosa si associ ad aterosclerosi delle arterie di medio e piccolo calibro con iperplasia intimale, ialinosi ed ipertrofia delle cellule muscolari lisce (3). Tuttavia, non è stato stabilito in modo univoco se sia l'aterosclerosi a causare ipertensione e nefrosclerosi o se

sia l'ipertensione l'evento primario, e neppure se l'ipertensione abbia davvero un ruolo cruciale, visto che le stesse lesioni possono essere talvolta riscontrate in pazienti non ipertesi (4). Quest'ultima osservazione ha portato ad ipotizzare che la NAS possa essere indotta anche da meccanismi non correlati all'ipertensione arteriosa e riconoscere una genesi multifattoriale. È necessario, quindi, analizzare i principali fattori potenzialmente coinvolti, iniziando proprio dall'ipertensione arteriosa.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Si ritiene che l'ipertensione possa indurre le alterazioni renali della NAS attraverso la trasmissione della pressione sistemica a livello intraglomerulare e tubulare, e l'ischemia secondaria a lesioni steno-ostruttive dei vasi preglomerulari (5). È probabile che nelle prime fasi dell'ipertensione, l'integrità dei vasi di resistenza pre e post-glomerulari consentano l'autoregolazione del flusso ematico glomerulare impedendo la trasmissione degli elevati valori pressori ai capillari glomerulari. Tuttavia, a lungo andare, se l'ipertensione arteriosa persiste, la continua vasocostrizione dell'arteriola afferente che ne consegue, può causare lesioni endoteliali dei vasi preglomerulari (6), che potranno causare iperplasia miointimale e ialinosi delle arteriole interlobari, interlobulari ed afferenti. Queste lesioni arteriolari si traducono in un progressivo restringimento del lume vascolare, con ischemia e conseguente raggrinzimento e poi collasso dei glomeruli ed, infine, glomerulosclerosi globale. Accanto a questo meccanismo, che si basa su un eccessivo "sfruttamento" del sistema di autoregolazione del flusso ematico glomerulare, è stata ipotizzata la possibilità che alla base delle lesioni renali da ipertensione vi sia, al contrario, un deficit conge-

nito o acquisito di autoregolazione. Nei ratti *Fawn-Hooded*, un particolare ceppo in cui il meccanismo di vasocostrizione autoregolatoria dell'arteriola afferente è geneticamente difettoso, si osserva glomerulosclerosi focale e progressiva insufficienza renale anche in presenza di ipertensione modesta (7).

LA PREDISPOSIZIONE GENETICA

Questa osservazione introduce il concetto di suscettibilità renale alla NAS su base genetica. Oltre al già lavoro testé citato (7), altra interessante dimostrazione sperimentale di predisposizione genetica allo sviluppo di nefropatia angiosclerotica in risposta all'ipertensione arteriosa è stata riportata da Churchill et al. (8), utilizzando due ceppi di ratti: il ceppo *Brown-Norway* (BN), normoteso, ed il ceppo SHR, spontaneamente iperteso, ma con "resistenza" congenita allo sviluppo di NAS ipertensiva. Nei ratti SHR veniva espantato uno dei reni nativi e trapiantato un rene dai ratti BN: quindi, l'ipertensione arteriosa congenita veniva aggravata dalla somministrazione di DOCA. Dopo un certo periodo di tempo, i ratti venivano sacrificati: lo studio morfologico dimostrava che le lesioni nefroangiosclerotiche erano molto più gravi nel rene trapiantato che nel rene nativo, nonostante il periodo di esposizione all'ipertensione arteriosa da DOCA fosse stato identico. È probabile che la "resistenza" alla NAS dei reni dei ratti BN sia da ascrivere ad una particolare efficienza del meccanismo di autoregolazione del flusso plasmatico glomerulare. Infatti, quando questo meccanismo veniva abolito o limitato dalla nefrectomia 5/6, che induceva una vasodilatazione dell'arteriola afferente (un meccanismo finalizzato probabilmente all'iperfiltrazione compensatoria), l'ipertensione veniva trasmessa ai glomeruli che andavano rapidamente incontro a glomerulosclerosi (8).

LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Le cellule endoteliali, in risposta al fisiologico attrito dovuto al flusso ematico sulla parete vascolare o "shear-stress" rilasciano sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici, quali angiotensina II, endotelina ed ossido nitrico (NO) (9, 10). In caso di disfunzione endoteliale, nelle piccole e medie arterie si verifica una ridotta responsività agli stimoli vasodilatatori mediati dall'NO e dall'acetilcolina, con tendenza all'iperplasia intimale: quest'ultima, a sua volta, induce restringimento del lume vascolare, ischemia e sclerosi glomerulare. Simili effetti vascolari possono essere riprodotti sperimentalmente somministrando nel ratto un inibitore dell'NO, il NG-nitro-metil-arginina-estere (11). La disfunzione endoteliale è ritenuta una importante condizione predisponente al danno renale da ipertensione arteriosa.

ALTRI FATTORI

Anche altri fattori quali l'età, la razza nera, la dislipidemia, contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della NAS in corso d'ipertensione. Ad essi si aggiungono l'uso di cocaina, l'assunzione continuata di antiinfiammatori non steroidei, l'esposizione all'ocratossina A, l'eccessivo introito dietetico di sale, l'esposizione ai metalli pesanti, le infezioni da *hantavirus* ed il tabagismo. Un'attenzione particolare va riservata a quest'ultimo, per la capacità del fumo di indurre stress ossidativo ed aggravare in tal modo il danno endoteliale nei pazienti ipertesi (12); anche i soggetti esposti al fumo passivo devono essere considerati a rischio di danno endoteliale (13).

In sintesi: a) l'ipertensione arteriosa può indurre insufficienza renale sia direttamente, provocando NAS, sia indirettamente determinando aterosclerosi; b) l'aterosclerosi aggrava le lesioni nefroangiosclerotiche.

che; c) la relativa diminuzione della massa renale funzionante indotta dalla NAS, favorisce l'ulteriore progressione del danno renale, anche in presenza di regimi pressori normali-moderati; d) la NAS è una malattia a genesi multifattoriale il cui primo momento patogenetico è probabilmente rappresentato dal danno endoteliale delle arteriole glomerulari.

Alessandro Zuccalà

La NAS e la MI condividono fondamentalmente la stessa patogenesi: ischemia renale cronica indotta da alterazioni vascolari metaboliche associate o meno ad ipertensione arteriosa

Come ho accennato nella prima risposta esistono, a mio avviso, diverse entità morbose raggruppate sotto l'etichetta di NAS. Va subito detto che una vera nefropatia ipertensiva, intendendo con tale termine una situazione clinica nella quale il danno renale è legato in maniera diretta agli alti valori pressori, esiste: essa è presente nei pazienti con nefropatia diabetica o con le glomerulopatie caratterizzate da proteinuria elevata. In queste entità cliniche, infatti, si ottiene un notevole rallentamento della progressione dell'insufficienza renale (IR) riducendo la pressione sistemica ed in particolare bloccando il sistema renina-angiotensina (SRA). Sia nel diabete che nelle nefropatie proteinuriche è inoltre ben documentata un'alterazione dell'autoregolazione (14, 15), il che permette la trasmissione della pressione sistemica all'interno del glomerulo. Si possono quindi estrapolare facilmente le caratteristiche clinico-patogenetiche della vera nefropatia ipertensiva: a) è presente proteinuria elevata, di solito superiore ad 1 g/die; b) è documentata un'alterazione dell'autoregolazione; c) la rapidità di progressione dell'IR dipende strettamente dal controllo pressorio (16); d) i farmaci che bloccano il SRA sono particolar-

mente efficaci. Accettati questi criteri si può agevolmente notare che tali caratteristiche sono ben lungi dall'essere presenti in tutti i pazienti con diagnosi di NAS. Tali pazienti presentano spesso proteinuria modesta o assente (17), nell'ipertensione essenziale, supposta causa della nefropatia, non è documentata una perdita dell'autoregolazione (18), nei pazienti con ipertensione essenziale non è mai stato convincentemente documentato il beneficio nei riguardi della funzione renale di un controllo pressorio aggressivo (17) o dell'uso dei farmaci che bloccano il SRA (che non sono in effetti più efficaci della terapia standard quando la proteinuria è modesta e che talvolta possono addirittura far precipitare, sia pure reversibilmente, la funzione renale).

Quanto detto non vale tuttavia per tutti i soggetti con ipertensione essenziale. Per esempio ci sono buoni motivi per ritenere che la NAS degli Afro-Americani abbia caratteristiche diverse (19). In tali pazienti l'età di insorgenza dell'insufficienza renale è più precoce, le manifestazioni ateromasiche in altri distretti vascolari sono meno importanti, ed infine vi è una buona risposta agli ACE-inibitori come dimostra lo studio AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*). Tuttavia anche in soggetti di etnia non Africana possono esservi dei sottogruppi con particolari caratteristiche. Per esempio è stata documentata una maggiore incidenza di insufficienza renale nei soggetti ipertesi portatori dell'allele DD del gene che codifica l'ACE i quali hanno verosimilmente una SRA più attivo (20). È ipotizzabile che in tali soggetti la progressione verso l'insufficienza renale sia dovuta a meccanismi peculiari legati forse all'iperattività di tale sistema. Vi sono poi i soggetti con basso peso alla nascita nei quali sono state ipotizzate anomalie nel numero e/o nella grandezza dei glomeruli. Tali caratteristiche

potrebbero favorire l'insufficienza renale se associate ad alti valori pressori. Una maggiore suscettibilità nei confronti dell'ipertensione è stata segnalata anche nei pazienti con microalbuminuria (21). Va ricordato infine che una pressione arteriosa che perduri molto elevata nel tempo, come accadeva quando non erano disponibili farmaci antipertensivi efficaci, o come può accadere tuttora in soggetti nei quali l'ipertensione non viene diagnosticata o che rifiutino di fare la terapia, può indurre, di per sé, una perdita dell'autoregolazione e portare quindi ad un danno renale con i meccanismi tipici della nefropatia ipertensiva. Detto questo va sottolineato che una quota consistente di pazienti che giungono all'insufficienza renale con la diagnosi, ma sarebbe meglio dire con l'etichetta di NAS, non hanno alcuna delle caratteristiche fin qui elencate: si tratta di soggetti che arrivano all'IR in età avanzata, presentano segni evidenti di ateromasia polidistrettuale, con eventi clinici a carico di altri distretti vascolari quali ictus, infarti o gravi arteriopatie degli arti inferiori (22), spesso sono aderenti alla terapia antipertensiva, hanno un controllo pressorio non particolarmente scadente e infine hanno proteinuria modesta o assente. L'età avanzata di esordio dell'IR e la coesistenza di ateromasia sistemica possono aiutarci a formulare un'ipotesi patogenetica. In tali pazienti si ha probabilmente un'accentuazione del normale processo di invecchiamento del rene, ben descritto tra gli altri da Fuiano (23), causato da (o associata a) una particolare predisposizione all'aterosclerosi. Uno studio autoptico di Kasiske (24), anche se ormai un po' datato, ci permette di precisare meglio tale concetto. Tale Autore nota la presenza di un certo numero di glomeruli sclerotici che si accentua con l'età in un gruppo di soggetti di controllo, relativamente sani, ma nota anche una spiccata accentuazione del numero dei glo-

meruli sclerotici, pur sempre proporzionata all'età, quando è presente aterosclerosi sistemica. Tutto questo a prescindere dalla pressione arteriosa documentata in vita. In altri termini la pendenza della curva che lega il numero dei glomeruli sclerotici all'età, presenta le caratteristiche dell'invecchiamento fisiologico nei soggetti senza una grave aterosclerosi, ma si impenna bruscamente quando è presente aterosclerosi diffusa. Ma perché il processo aterosclerotico, che in fondo riguarda principalmente le arterie di medio e grosso calibro, si accompagnerebbe ad un danno parenchimale renale, espresso dal numero dei glomeruli sclerotici? Non esiste una risposta conclusiva a tale domanda, anche per la scarsità degli studi clinici e sperimentali sull'argomento, tuttavia, è giusto ricordare che analogie tra il fenomeno biologico dell'aterosclerosi e quello della glomerulosclerosi sono state sottolineate già da molti anni (25). È, in effetti, possibile che i processi che agiscono sulla parete dei vasi arteriosi agiscano, in parallelo, anche a livello mesangiale, portando alla sclerosi glomerulare: in fondo la parentela morfo-funzionale tra le cellule mesangiali e le cellule della parete arteriosa è ben documentata. Un'altra ipotesi da prendere in considerazione, ma che non necessariamente esclude la prima, prevede un rapporto seriale di eventi tra la patologia arteriosa e quella glomerulare. Il danno aterosclerotico dell'aorta addominale, una volta stabilito, favorirebbe la liberazione di microemboli colesterinici (26) e/o piastrinici (27) (liberati da placche aterosclerotiche friabili i primi o da trombi ad esse sovrapposti i secondi), fenomeno magari favorito dai numerosi esami invasivi (angiografie) e/o interventi endovascolari, ma anche chirurgici, cui tali pazienti sono spesso sottoposti. La gran parte di tali emboli prenderebbe la via dell'arteria renale - i reni ricevono circa un quinto della

portata cardiaca - e finirebbe per occludere numerose piccole arterie o arteriole. Tale fenomeno, anche a causa della scarsità degli *shunt* vascolari, tipica della circolazione renale, si tradurrebbe in microinfarti, con perdita progressiva di tessuto renale e in particolare corticale. Questa interpretazione ben si accorda con il quadro anatomico-patologico della NAS caratterizzato appunto dalla presenza di numerose e fini cicatrici corticali. Più che di NAS, almeno se con tale termine intendiamo la nefropatia secondaria all'ipertensione, ed in particolare alla sua trasmissione all'interno del rene, si dovrebbe parlare quindi, a proposito di tale soggetti, di "nefropatia aterosclerotica" o, se preferite, "aterosclerotica".

In conclusione, una tipica nefropatia ipertensiva è presente nella nefropatia diabetica e nelle nefropatie proteinuriche e probabilmente gioca un ruolo importante in altri sottogruppi, più o meno limitati di soggetti con ipertensione essenziale. Tuttavia sotto l'etichetta di NAS vengono raggruppati soggetti che presentano eventi morbosi non necessariamente riconducibili agli stessi meccanismi patogenetici. In tali soggetti l'ipertensione gioca un ruolo più indiretto, nel senso che insieme ad una molteplicità di fattori porta al manifestarsi di una grave aterosclerosi diffusa. Una volta instaurata, tale aterosclerosi può di per sé essere causa di danno renale, con meccanismi che prescindono dagli elevati valori pressori. In effetti è comune vedere soggetti, con cosiddetta NAS, nei quali l'insufficienza renale progredisce nonostante un buon controllo dei valori pressori. In tali soggetti il danno renale potrebbe essere l'espressione o dei già ricordati fenomeni - emboli di colesterolo, emboli piastrinici - legati all'aterosclerosi dell'aorta addominale, o volendo valorizzare la già ricordata analogia tra il fenomeno dell'aterosclerosi e quello della glomerulosclerosi, all'azione

degli stessi fattori che hanno portato all'aterosclerosi, quali la resistenza all'insulina, la presenza di iperglicemia *borderline*, la presenza di dislipidemia, il fumo, fattori questi la cui nefrotossicità è documentata. Ed in questo caso, forse, sarebbe più giusto parlare, in accordo alla *Kincaid-Smith* (28), di nefropatia dismetabolica piuttosto che di nefropatia ipertensiva.

QUALE È LA PATOGENESI DEL DANNO RENALE NELLA MI?

Riguardo alla patogenesi della MI i due discussants si trovano in accordo con quanto segue

La patogenesi della MI è generalmente attribuita alle alterazioni funzionali, ormonali ed anatomiche che si verificano nelle stenosi emodinamicamente significative della/e arterie renali, più per effetto dell'ipoperfusione che dell'ipertensione nefrovascolare (29). Non esiste, tuttavia, una relazione diretta tra il grado della stenosi e quello dell'insufficienza renale, probabilmente perché, in condizioni fisiologiche, la perfusione renale è "sovradimensionata" rispetto alle reali necessità del parenchima (30). È probabile, pertanto, che, entro certi limiti, riduzioni anche significative della perfusione renale non comportino gravi danni ischemici al rene. Un esempio è rappresentato dalle modificazioni dell'emodinamica renale nell'anziano, caratterizzate da una notevole riduzione del flusso ematico renale cui si associano lesioni ischemiche relativamente modeste (23). Inoltre, studi nel ratto hanno dimostrato che l'ischemia renale cronica indotta dalla stenosi sperimentale dell'arteria renale causa prevalentemente lesioni tubulo interstiziali, mentre i glomeruli restano relativamente indenni (31, 32). La scarsa correlazione tra il grado di stenosi e la riduzione della funzione renale è probabilmente favorita: a) dall'attivazione di meccanismi finalizzati all'incremento

della perfusione stessa (in particolare del sistema renina-angiotensina (RAS) e del sistema simpatico); b) dall'ipertrofia compensatoria del rene controlaterale alla stenosi (32). Un recente studio su un modello sperimentale di stenosi monolaterale dell'arteria renale ha dimostrato, tuttavia, che il compenso funzionale del rene contro laterale è limitato. Infatti, la concentrazione di Angiotensina II (AngII) risultava elevata non solo nel rene stenotico, ma anche nel controlaterale, con conseguente ipoperfusione anche di quest'ultimo. Tale attivazione era mediata da un meccanismo diverso da quello operante nel rene stenotico (chimesi dipendente nel rene stenotico, ACE-dipendente nel contro laterale). La somministrazione di un antagonista recettoriale dell'AngII (olmesartan medoxomil) migliorava la perfusione renale bilateralmente. Pertanto, contrariamente a quando si riteneva in passato, l'iperproduzione di AngII nel rene stenotico, non è in grado di determinare un feedback negativo sulla produzione di AngII nel rene controlaterale, che risulta addirittura aumentata. Questi risultati, oltre a confermare che l'ischemia renale cronica è il principale fattore patogenetico nella MI indotta dalla stenosi dell'arteria renale, suggeriscono che l'impiego di un antagonista recettoriale, migliorando la perfusione renale in entrambi i reni, potrebbe essere in grado di prevenire l'insufficienza renale da stenosi dell'arteria renale o, quanto meno, rallentarne la progressione (33).

COME FARE DIAGNOSI DI NAS?

Rosario Cianci
Biopsia renale "si"

La diagnosi biotica di NAS è molto frequente, anche se nella maggior parte dei casi rappresenta un reperto accessorio in biopsie eseguite per altri quadri clinico-patologici. Tuttavia, in Paesi come

il Giappone, dove l'alta incidenza di IgA giustifica un approccio più aggressivo all'esecuzione della biopsia renale anche per anomalie urinarie asintomatiche, quasi il 7% delle biopsie effettuate con tale indicazione avevano come diagnosi la NAS isolata (34). Tale dato è confermato dall'analisi di numerosi Registri Internazionali riguardanti le biopsie renali, incluso quello Italiano. Pertanto, nella maggior parte dei casi, la diagnosi biotica di NAS è diagnosi relativamente frequente, ma spesso occasionale, formulata su biopsie effettuate per fugare sospetti diagnostici in pazienti con alterazioni modeste dell'analisi delle urine (proteinuria al di sotto dei 2-3 g/24 ore; microematuria). Ma quale può essere l'utilità di effettuare una biopsia nel sospetto specifico di NAS? Potremmo trovare due giustificazioni in questo senso. La prima, sicuramente meno sostanziale, è che, qualora la NAS risulti essere solo diagnosi "accompagnamento" ad altre patologie, il clinico avrebbe la possibilità di modulare comunque meglio la terapia, sia della nefropatia "principale" (ad esempio una glomerulo nefrite da IgA) che della NAS stessa. La seconda riguarda una possibile "stadiazione" della malattia in caso la NAS risulti la diagnosi principale. Ad esempio, la "quantizzazione" della sclerosi glomerulare potrebbe consentire di valutare se vi sia possibilità di una regressione, seppure parziale, della sclerosi. Remuzzi et al. hanno riportato come il trattamento con ACE-inibitori possa determinare una regressione della sclerosi, ma solo nelle fasi iniziali del processo, sfruttando gli effetti dell'inibizione dell'attività recettoriale dell'AngII e dell'aldosterone relativi alle metalloproteinasi, alla riduzione dell'attività dell'inibizione del PAI e del TGF- β ed alla rigenerazione dei capillari glomerulari (35). Non è da escludere, inoltre, che presto sarà possibile estendere lo scenario terapeutico alla terapia

genica, a nuovi inibitori dei fattori di crescita, alle cellule staminali.

Alessandro Zuccalà
Biopsia renale "no"

La diagnosi di NAS resta ancora oggi un compito difficile. La difficoltà maggiore dipende a mio avviso dal fatto che tale diagnosi resta sostanzialmente una diagnosi di esclusione. Non esiste infatti né una lesione istologica patognomica, né un segno clinico dirimente, probabilmente non esiste neanche, almeno nella mia opinione, una unica malattia definibile come NAS. In casi particolari la biopsia renale può essere utile ad escludere nefropatie concomitanti: alcuni anni fa il nostro gruppo aveva dimostrato che attraverso la biopsia si potevano identificare diversi casi di glomerulopatia etichettati in base ai dati clinici come NAS. Tuttavia le ricadute terapeutiche di tale approccio sono modeste e, comunque non tali da giustificare il rischio di una manovra, pur sempre invasiva.

Il vero problema diagnostico a mio avviso è quello di distinguere tra le due varianti della malattia: a) le forme in cui il danno renale dipende prevalentemente se non esclusivamente dalla presenza di ipertensione all'interno dei glomeruli e, come ben noto, ciò può avvenire o per la trasmissione della pressione sistemica (difetto di autoregolazione), o per l'attivazione del SRA intrarenale; b) la forma più tipica del paziente anziano in cui il danno renale è la risultante di un complesso di fenomeni a carattere ischemico-dismetabolico.

Orienteranno verso la prima forma: l'età relativamente giovane, l'etnia Afro-Americana, la presenza di proteinuria o importante microalbuminuria, la familiarità per malattie renali. Ci faranno propendere per la seconda: l'età avanzata, la coesistenza di segni clinico-laboratoristici di aterosclerosi generalizzata, l'assenza o la modestissima quantità della proteinu-

ria/microalbuminuria, la presenza di dislipidemia e/o l'obesità, l'anamnesi da forte fumatore.

QUALI PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI ADOTTARE PER PREVENIRE E TRATTARE IL DANNO RENALE NELLA NAS?

Rosario Cianci

Abbassare il più possibile la pressione

La diagnosi di NAS è dipendente dall'esclusione di altre possibili malattie renali primitive. Sicuramente, la presenza di ipertensione arteriosa lieve/moderata, soprattutto se di vecchia data, antecedente all'insorgenza di insufficienza renale e/o proteinuria, è suggestiva di NAS ipertensiva (36). L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di progressione in corso di malattia renale cronica, e ciò è particolarmente vero se la causa della nefropatia è l'ipertensione stessa: quindi, in corso di NAS è assolutamente necessario ridurre la pressione arteriosa per poter prevenire e/o rallentare la progressione del danno renale. Nella scelta dei farmaci da utilizzare le precedenti considerazioni patogenetiche dovrebbero indirizzare la scelta. Infatti, se l'ischemia renale e glomerulare in particolare gioca un ruolo chiave, i farmaci di scelta dovrebbero essere in grado non solo di normalizzare i livelli pressori, ma anche di ripristinare la normale perfusione renale e glomerulare e ridurre la proteinuria. I farmaci anti-AngII (che includono gli ACE-inibitori, i sartanici e, probabilmente, il nuovo antireninico aliskeren) hanno queste caratteristiche e rappresentano i farmaci di prima scelta: riducono la vasocostrizione arteriolare efferente (riducendo l'ipertensione glomerulare) ed hanno un peculiare effetto antiproteinurico ed antifibrotico (37). I calcio antagonisti, tuttavia, hanno uno spiccato effetto vaso dilatante sull'arteriola afferente. Pertanto, come suggerito da

numerosi studi sperimentali e clinici, l'impiego associato di farmaci anti-AngII e calcio antagonisti potrebbe essere fortemente raccomandato per i favorevoli effetti sinergici sulla perfusione renale, la proteinuria e la fibrosi (38). Un limite all'impiego degli anti-AngII è rappresentato da uno stadio avanzato di insufficienza renale e dalla stenosi renale bilaterale o in presenza di rene anatomicamente o funzionalmente singolo.

Alessandro Zuccalà

Trattare l'ipertensione e tutti i fattori che concorrono al danno vascolare

Da quanto detto nel capitolo sulla patogenesi possiamo estrapolare le seguenti considerazioni terapeutiche.

Quando è presente una vera nefropatia ipertensiva (diabete, proteinuria elevata) è importante trattare l'ipertensione nel modo più aggressivo possibile mirando ad un target pressorio $\leq 125/70$ e possibilmente con l'uso di farmaci che bloccano il SRA. L'uso di tali farmaci è raccomandabile anche nei pazienti Afro-Americani sulla base dei dati dello studio AASK e probabilmente, ma qui il discorso è più che altro teorico, nei pazienti con l'allele DD del gene per l'ACE.

Nella maggioranza dei pazienti con NAS il controllo pressorio deve essere efficace ma non particolarmente aggressivo, l'uso dei farmaci bloccanti il SRA va limitato ai casi con proteinuria elevata. Poiché alla base del danno renale potrebbe esservi l'aterosclerosi vanno corrette tutte le concause che assieme all'ipertensione favoriscono il danno vascolare: stretto controllo della dislipidemia, correzione del sovrappeso, uso degli antiaggreganti piastrinici.

COMMENTO

Giorgio Fuiano, Pierangela Presta

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un notevole incremento del numero dei pazienti affetti da insufficienza

renale cronica, indubbiamente come conseguenza dell'incremento dell'età media della popolazione. Il soggetto anziano, infatti, presenta, rispetto al giovane, una maggiore suscettibilità alle malattie renali, sia a causa delle fisiologiche modifiche anatomiche e funzionali renali che insorgono con l'età sia dell'aumentata incidenza di patologie che predispongono al danno renale, in particolare ipertensione, diabete mellito, aterosclerosi. Come conseguenza le diagnosi più frequentemente riscontrate in questa categoria di pazienti sono la nefroangiosclerosi, la nefropatia diabetica ed, infine, la malattia aterosclerotica ischemica.

Non vi è dubbio che la nefroangiosclerosi sia il risultato di un danno cronico indotto, a livello renale, dall'ipertensione arteriosa, da non confondere, a nostro avviso, con la nefropatia aterosclerotica ischemica che, classicamente, è una malattia ischemia renale conseguente a lesioni aterosclerotiche che riducono il calibro dei vasi renali. Sebbene le due patologie presentino alcune caratteristiche comuni, anche perché l'ipertensione arteriosa rappresenta essa stessa un fattore di rischio per l'insorgenza della malattia aterosclerotica, le differenze tra le due forme restano notevoli, a meno che, come spesso succede, non si verifichi un "overlapping" tra le due forme.

Da un punto di vista patogenetico, nella nefroangiosclerosi gli elevati valori pressori causano aumento della permeabilità dei capillari glomerulari ed accumulo in sede subendoteliale di depositi che riducono il flusso ematico (39). Inoltre, l'ipertensione può causare; a) a livello mesangiale, incremento della secrezione di TGF- β e PDGF, con iperplasia della matrice mesangiale e progressione verso la glomerulo sclerosi (40); b) a livello delle cellule muscolari lisce della parete vasale, ipertrofia delle stesse e riduzione del lume capillare ed ischemia; c) a livello tubulo interstiziale, alterazione dell'espressione

di antigeni di superficie con infiammazione e fibrosi, probabilmente mediata dall'ischemia cronica (41). Anche altri fattori quali l'età, il sesso, la razza, il basso peso alla nascita e fattori genetici, influenzano l'insorgenza della nefropatia in soggetti ipertesi, mentre la proteinuria, l'iperlipidemia, l'iperfosforemia, l'iperaldosteronismo, l'iperuricemia accelerano la sclerosi glomerulare.

La nefropatia ischemica è, invece, soprattutto conseguenza della riduzione del flusso ematico renale.

Istologicamente, la nefroangiosclerosi è caratterizzata da alterazioni che insorgono a livello vascolare con ipertrofia della media, ispessimento intimale e depositi ialinosi nella parete vasale (40), glomerulare con glomerulosclerosi (28), interstiziale con un'infiammazione severa (32).

La nefropatia ischemica, invece, presenta un danno iniziale prevalentemente tubulo-interstiziale.

La diagnosi di nefroangiosclerosi è prevalentemente clinica. Nella maggior parte dei casi, infatti, non è necessario eseguire una biopsia renale, se non per escludere altre patologie. I pazienti che ne sono affetti hanno generalmente una storia di ipertensione di lunga durata con segni di retinopatia e cardiopatia ipertensiva, reni di piccole dimensioni, un sedimento all'esame urine relativamente normale ed evoluzione lenta verso l'insufficienza renale cronica con una proteinuria almeno nella fase iniziale non nefrosica (42). L'insorgenza dell'ipertensione deve precedere l'insorgenza della proteinuria e dell'insufficienza renale, non ci devono essere segni di altre patologie renali (43). Quando vi sono dubbi diagnostici è possibile effettuare una biopsia renale (42). Pazienti con nefropatia ateromastica possono anche presentare caratteristiche simili, ma in genere la malattia si complica con stenosi dell'arteria renale, cosicché la storia di ipertensione è più grave e refrattaria al trattamento, e può verificarsi un rapido progressivo de-

terioramento della funzione renale dovuta alla riduzione del calibro di una o entrambe le arterie renali. Questa condizione è spesso sospettata sulla base di un'asimmetria dei diametri renali e/o di episodi di riduzioni acute del filtrato glomerulare in seguito all'assunzione di ACE-inibitore e sartanico (44). Inoltre, essa si associa frequentemente ad una malattia aterosclerotica polidistrettuale con interessamento anche a livello coronarico, cerebrale e periferico (45). In casi meno gravi, tuttavia, l'ipertensione può anche non essere presente e la progressione verso l'IRC avvenire in maniera graduale e del tutto asintomatica.

In questi casi, la diagnosi di nefropatia ateromastica ischemica è prevalentemente strumentale e si avvale di metodiche ecocolordoppler, angio RMN, angio TC ed arteriografia. Altri tests non invasivi come l'attività reninica plasmatica ed il test al captopril sono entrati in disuso visto la maggiore sensibilità e specificità dei precedenti esami citati (46).

Anche per quanto riguarda la terapia vi sono notevoli differenze. Infatti nella nefroangiosclerosi è fondamentale normalizzare la pressione arteriosa per ridurre la velocità di progressione dell'IRC. I farmaci di prima scelta da utilizzare in questa categoria di pazienti sono gli ACE-inibitori ed i sartanici (47). Essi, infatti, rallentano la rapidità di progressione dell'IRC indipendentemente dall'effetto sulla pressione arteriosa come evidenziato nello studio AASK (48, 49). Millenovantatquattro Afro-Americani con diagnosi di ipertensione di lunga durata, IRC e proteinuria (500-600 mg/die) erano randomizzati a ramipril (436 pazienti), metoprololo (441 pazienti) o amlodipina (217 pazienti), e a due *goals* pressori (125/75 o 140/90 mmHg). Pazienti che assumevano l'ACE-inibitore presentavano una riduzione del GFR significativamente minore rispetto a quelli che assumevano calcio-antagonisti o beta-bloccanti dopo 4 anni di *fol-*

low-up. Non c'era differenza fra i due "targets" di pressione arteriosa ad indicare che un trattamento troppo aggressivo, che miri a ridurre notevolmente i valori pressori, non presenta vantaggi significativi.

Anche nella nefropatia ateromastica ischemica la terapia prevede un controllo ottimale della pressione arteriosa mediante ACE-inibitori in caso di stenosi monolaterale. Infatti, sebbene tali farmaci riducano il filtrato glomerulare omolateralmente alla stenosi, non modificano il GFR totale grazie ad un incremento del GFR del rene contro laterale, a meno che anche questo non sia stato significativamente coinvolto dalla vasculopatia ateromastica (50, 51). In tal caso, può verificarsi una notevole riduzione del GFR per cui l'ACE-inibitore va sostituito con altri farmaci, come ad esempio i calcio-antagonisti (52). La rivascolarizzazione mediante angioplastica percutanea (in genere associata ad applicazione di *stent*) è indicata nei pazienti con lesioni emodinamicamente significative con ipertensione resistente, ipertensione maligna, intolleranza alla terapia medica, episodi ricorrenti di edema polmonare ed angina instabile (53).

In conclusione, la nefroangiosclerosi e la nefropatia ateromastica ischemica possano coesistere nello stesso paziente, in particolare, poiché ipertensione arteriosa ed aterosclerosi, fattori determinanti nell'insorgenza rispettivamente della nefroangiosclerosi e della nefropatia ateromastica ischemica, sono spesso patologie associate. La prevalenza della componente ipertensiva o di quella ateromastica possono suggerire, tuttavia, profonde differenze nell'approccio diagnostico e terapeutico che possono essere fondamentali nel determinare la prognosi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated but underrated? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (4): 656-9. Epub 2008 Jan 30.
2. Guerrot D, François A, Boffa JJ, et al. Nephroangiosclerosis in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: is NOTCH3 mutation the common culprit? *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (2): 340-5. Epub 2008 Jun 24.
3. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (10): 2271-8.
4. Zuccalà A, Fiorenza S, Rapanà R, Santoro A. Hypertension, atherosclerosis and kidney. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (Suppl. 31): S9-14.
5. Zucchelli P, Zuccalà A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S55-9.
6. Zoccali C. Endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries and cardiovascular events. *J Hypertens* 2006; 24 (9): 1900-1; author reply 1901-2.
7. Verseput GH, Braam B, Provoost AP, Koemans HA. Tubuloglomerular feedback and prolonged ACE-inhibitor treatment in the hypertensive fawn-hooded rat. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (4): 893-9.
8. Churchill PC, Churchill MC, Bidani AK, et al. Genetic susceptibility to hypertension-induced renal damage in the rat. Evidence based on kidney-specific genome transfer. *J Clin Invest* 1997; 100 (6): 1373-82.
9. Chien S, Li S, Shyy YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells. *Hypertension* 1998; 31 (1 Pt 2): 162-9.
10. Houston P, Dickson MC, Ludbrook V, et al. Fluid shear stress induction of the tissue factor promoter in vitro and in vivo is mediated by Egr-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (2): 281-9.
11. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281 (1): F38-47.
12. Tylicki L, Rutkowski B, Hörl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25 (6): 341-53.
13. Tylicki L, Puttinger H, Rutkowski P, Rutkowski B, Horl WH. Smoking as a risk factor for renal injury in essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2006; 103 (4): c121-8. Epub Apr 24.
14. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72 (3): 375-80.
15. Blantz RC, Gabbai F, Gushwa LC, Wilson CB. The influence of concomitant experimental hypertension and glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 32 (5): 652-63.
16. Kasiske BL, Kalil RS, Ma Jz, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118 (2): 129-38.
17. Zucchelli P, Zuccalà A. Hypertension and renal dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5 (1): 97-101.
18. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1256-61.
19. Kaplan NM. Ethnic aspects of hypertension. *Lancet* 1994; 344 (8920): 450-2.
20. Mallamaci F, Zuccalà A, Zoccali C, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangiosclerosis. *Am J Hypertens* 2000; 13 (4 Pt 1): 433-7.
21. Losito A, Zampi I, Fortunati I, del Favero A. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in essential hypertension. *Nephron* 1988; 49 (1): 84-5.
22. Iseki K, Wakugami K, Maehara A, Tozawa M, Muratani H, Fukiyama K. Evidence for high incidence of end-stage renal disease in patients after stroke and acute myocardial infarction at age 60 or younger. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (6): 1235-9.
23. Fuiano G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001; 59 (3): 1052-8.
24. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987; 31 (5): 1153-9.
25. Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988; 33 (5): 917-24.
26. Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, et al. Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (8): 1607-12.
27. Scoble JE. Atherosclerotic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S106-9.
28. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled 'hypertensive nephrosclerosis'. *J Hypertens* 2004; 22: 1051-5.
29. Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1997; 15 (12 Pt 1): 1365-77.
30. Epstein FH. Oxygen and renal metabolism. *Kidney Int* 1997; 51 (2): 381-5.
31. Konopka CL, Jurach A, Wender OC. Experimental model for the study of chronic renal ischemia in rats: morphologic, histological and ultra-structural analysis. *Acta Cir Bras* 2007; 22 (1): 12-21.
32. Truong LD, Farhood A, Tasby J, Gillum D. Experimental chronic renal ischemia: morphologic and immunologic studies. *Kidney Int* 1992; 41 (6): 1676-89.
33. Tokuyama H, Hayashi K, Matsuda H, et al. Differential regulation of elevated renal angiotensin II in chronic renal ischemia. *Hypertension* 2002; 40 (1): 34-40.
34. Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata Y, Koyama A. Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. High prevalence of IgA nephropathy among proteinuric patients found in mass screening. *Nephron* 2002; 91 (1): 34-42.
35. Aldigier JC, Kanjanbuch T, Ma LJ, Brown NJ, Fogo AB. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (11): 3306-14. Epub 2005 Sep 28.
36. Raine AE. Hypertension and the kidney. *Br Med Bull* 1994; 50 (2): 322-41.
37. Remuzzi A, Gagliardini E, Sangalli F, et al. ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1124-30.
38. Dworkin LD, Benstein JA, Parker M, Tolbert E, Feiner HD. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 1993; 43 (4): 808-14.
39. Perneger TV, Klag MJ, Feldman HI, Whelton PK. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993; 269 (10): 1272-7.
40. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (2): 207-21.
41. Zucchelli P, Zuccalà A. Primary hypertension--how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (3): 223-5.
42. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to

- progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S58-63.
43. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* 1994; 75 (5): 844-53.
44. Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGF-beta signaling cascade in renal cells. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 112-20.
45. 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 (1): 293-301.
46. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135 (6): 401-11.
47. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 (4): 244-52.
48. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21): 2719-28.
49. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2421-31.
50. Hollenberg NK. The treatment of renovascular hypertension: surgery, angioplasty, and medical therapy with converting-enzyme inhibitors. *Am J Kidney Dis* 1987; 10 (1 Suppl. 1): 52-60.
51. Véniant M, Heudes D, Clozel JP, Brunval P, Ménard J. Calcium blockade versus ACE inhibition in clipped and unclipped kidneys of 2K-1C rats. *Kidney Int* 1994; 46 (2): 421-9.
52. Miyamori I, Yasuhara S, Matsubara T, Takasaki H, Takeda R. Comparative effects of captopril and nifedipine on split renal function in renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1 (4 Pt 1): 359-63.
53. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113 (11): e463-654.