



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ"

υπό

ΔΙΟΝΥΣΙΟΥ Θ. ΓΚΕΚΑ
ΕΙΔΙΚΟΥ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη &
διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Λάζαρης Ανδρέας Μιχαήλ, Αγγειοχειρουργός, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Λαζαρίδης Μιλτιάδης, Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Ιατρικού Τμήματος ΔΠΘ- Επισκέπτης Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Role of renal arteries ultrasonography in hypertensive patients

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Αν. Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Μακαρίτη για την πολύτιμη βοήθεια και συνεισφορά του στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Επιπλέον, ευχαριστώ όλους τους εξάιρετους ιατρούς και καθηγητές που συμμετείχαν στον διδακτικό κύκλο αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Από καρδιάς μου, ευχαριστώ την οικογένεια μου για όλη την κατανόηση και την υποστήριξη που μου πρόσφεραν για την ολοκλήρωση αυτής μου της προσπάθειας.

ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Θ. ΓΚΕΚΑΣ

Περίληψη

Η αρτηριακή υπέρταση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, αποτελεί μια συστηματική νόσο που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες σε πολλαπλά όργανα στόχος. Επιπλέον η πλειονότητα των αιτιών της δευτεροπαθούς υπέρτασης επιδέχεται ειδικής θεραπείας. Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη διάγνωση τέτοιων αιτιών, όπως της στένωσης των νεφρικών αρτηριών (RAS), είναι ύψιστης κλινικής σημασίας μιας και η θεραπευτική παρέμβαση ενδεχομένως να βελτιώσει ή ακόμα και σε κάποιες περιπτώσεις να οδηγήσει στην ίαση της υπέρτασης και να διατηρήσει τη νεφρική λειτουργία. Το Doppler υπερηχογράφημα είναι μια μη επεμβατική, επαναλαμβανόμενη, σχετικά ανέξοδη διαγνωστική διαδικασία, που μπορεί με ακρίβεια να ανιχνεύσει τη νεφραγγειακή νόσο αν πραγματοποιηθεί από εξειδικευμένους ιατρούς. Η αξιολόγηση των διαφόρων δεικτών που υπολογίζονται μέσω του υπερήχου αποτελεί μια χρήσιμη πρακτική για τους ασθενείς που παρουσιάζουν στένωση των νεφρικών αρτηριών και ικανή να καθοδηγήσει περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις. Επιπλέον, οι διάφοροι δείκτες που υπολογίζονται κατά το Doppler υπερηχογράφημα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση βλαβών σε όργανα στόχος της υπέρτασης, για την εκτίμηση της πορείας της νεφρικής νόσου και για τον υπολογισμό του γενικότερου καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου. Δοθείσης της απλής εφαρμογής και αξιολόγησης των παραμέτρων του υπερηχογραφήματος, αναδεικνύεται με τη σειρά του σε μια σημαντική και πολυλειτουργική μέθοδο εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπέρτασικούς ασθενείς.

Λέξεις- Κλειδιά: «Doppler υπερηχογράφημα», «νεφρική αρτηρία», «στένωση νεφρικής αρτηρίας», «νεφραγγειακή νόσος», «υπέρταση», «δείκτης νεφρικής αντίστασης», «μέγιστη συστολική ταχύτητα», «λόγος νεφρού-αορτής»

Abstract

Hypertension regardless of the etiology is a systemic disease that can cause severe damage to multiple target organs. Additionally, in the majority of causes of secondary hypertension a specific treatment can be applied. For this reason, the early diagnosis of such causes as renal artery stenosis (RAS) is of paramount clinical importance as treatment may improve or even, in some cases, lead to the cure of hypertension and maintain renal function. Color-Doppler US (CDUS) is a non-invasive, repeatable, relatively inexpensive diagnostic procedure, which can accurately screen for renovascular disease, if performed by an experienced physician. Evaluation of different indexes calculated by Doppler US is a useful practice for patients with renal artery stenosis, able to guide in better therapeutic decisions and interventions. In addition, the various indexes calculated by Doppler ultrasound can be used to identify the damage caused by hypertension in target organs, to evaluate the severity of kidney disease, and to estimate the overall cardiovascular and renal risk. Given the simple application and evaluation of ultrasound parameters, US emerges as an important “multifunctional” tool of assessing the cardiovascular risk in hypertensive patients.

Key words:

«Doppler ultrasound», «renal artery», «renal artery stenosis», «renovascular disease», «hypertension», «renal resistive index», «peak systolic velocity», «renal aortic ratio»

Πίνακας Περιεχομένων

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ/INTRODUCTION.....	1
1.1.Αρτηριακή υπέρταση.....	1
1.2.Βλάβες σε όργανα-στόχος.....	2
1.3.Ταξινόμηση και αιτιοπαθογένεια.....	2
1.4.1.Δευτεροπαθής υπέρταση: Αίτια.....	3
1.4.2.Δευτεροπαθής υπέρταση: Πότε γίνεται διερεύνηση;.....	3
1.5.Νεφραγγειακή υπέρταση, παθογένεια και εκδηλώσεις.....	3
1.6.Στοιχεία ανατομικής νεφρών και απεικονιστικές μέθοδοι ανίχνευσης βλαβών.....	5
1.7.Δείκτης νεφρικής αντίστασης	7
1.8. Κριτήρια διάγνωσης στένωσης των νεφρικών αρτηριών.....	10
1.9.Σκοπός μελέτης.....	11
2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ/METHODOLOGY.....	12
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ/RESULTS.....	13
3.1.Ρόλος και σημασία δεικτών PSV, RAR και RRI στη διερεύνηση για νεφραγγειακή υπέρταση.....	13
3.2.Δείκτης RRI, υπέρταση και βλάβες σε όργανα στόχος.....	15
3.3.Δείκτης RRI σε μεταμόσχευση νεφρού, ανθεκτική υπέρταση και φαρμακευτική αγωγή.....	20
3.4. Δείκτης RRI και αγγειοπλαστική.....	21
4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ/DISCUSSION.....	23
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/BIBLIOGRAPHY.....	27

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ / INTRODUCTION

1.1. Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα συνεχώς αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Η παγκόσμια επίπτωση της υπολογίστηκε σε 1,13 δισεκατομμύρια ανθρώπους το 2015, ενώ σύμφωνα με διεθνείς προβλέψεις μέχρι το 2025 η υπέρταση αναμένεται να επηρεάζει 1,56 δισεκατομμύρια ανθρώπους. Αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου τόσο για καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και για την εμφάνιση/επιδείνωση χρόνιας νεφρικής νόσου^[1].

1.2. Βλάβες σε όργανα-στόχος

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η αρτηριακή υπέρταση στα αρχικά στάδια μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά, αυτό όμως δεν εμποδίζει την ανάπτυξη βλαβών σε ζωτικά όργανα. Στους νεφρούς προκαλεί συχνά αλλοιώσεις των αρτηριολίων και των σπειραμάτων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε νεφροσκλήρυνση και υπερτασική νεφροπάθεια^[2]. Όσον αφορά στη δράση της στο καρδιαγγειακό σύστημα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, σε στεφανιαία νόσο, σε αρρυθμιογένεση μέσω διάτασης και αναδιαμόρφωσης του αριστερού κόλπου, ενώ οι βλάβες που δημιουργεί στις περιφερικές αρτηρίες οδηγούν σε περιφερική αρτηριοπάθεια. Επιπλέον, η διαταραχή της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. Τέλος, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί αγγειακές αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή και υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια^[3,4].

1.3.Ταξινόμηση και αιτιοπαθογένεια

Η αρτηριακή υπέρταση διακρίνεται σε πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή όταν δεν υπάρχει κάποια αναγνωρίσιμη αιτία πρόκλησης της νόσου και αφορά στο 90-95% των υπερτασικών ασθενών, και σε δευτεροπαθή όταν η αύξηση της αρτηριακής πίεσης εμφανίζεται σε έδαφος ορισμένων νοσημάτων ή σε λήψη φαρμάκων.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της πρωτοπαθούς υπέρτασης παραμένει άγνωστος, ωστόσο περιλαμβάνει την απώλεια των ελαστικών ινών, που συμβαίνει με την πάροδο της ηλικίας, των μεγάλων αρτηριών, που διαστέλλονται και τελικά σκληραίνουν, σε συνδυασμό με την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων που προκαλεί η αναδιαμόρφωση των αγγείων αντίστασης. Αντιθέτως η ενεργοποίηση και η συμμετοχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) ή/και του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), αποτελεί το βασικό μηχανισμό αύξησης της αρτηριακής πίεσης στη δευτεροπαθή υπέρταση^[3,4].

1.4.1.Δευτεροπαθής υπέρταση: Αίτια

Η έγκαιρη ανεύρεση του αιτίου που προκαλεί δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση και η αντιμετώπισή του είναι πολύ σημαντική. Τα συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι^[3,4]:

- i. Αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια
- ii. Νεφροπαρεγχυματική νόσος
- iii. Στένωση νεφρικών αρτηριών
- iv. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
- v. Φαιοχρωμοκύττωμα και νευροενδοκρινείς όγκοι

- vi. Παθήσεις του θυρεοειδούς αδένος
- vii. Σύνδρομο Cushing
- viii. Στένωση ισθμού αορτής
- ix. Φάρμακα όπως ΜΣΑΦ και κοκαΐνη

1.4.2. Δευτεροπαθής υπέρταση: Πότε γίνεται διερεύνηση;

Η αναζήτηση δευτεροπαθούς υπέρτασης επιβάλλεται^[3,4]:

- i. Σε εμφάνιση της στην παιδική ηλικία ή σε ηλικία <40 έτη
- ii. Σε αιφνίδια επιδείνωση μιας καλά ρυθμισμένης αρτηριακής υπέρτασης
- iii. Σε ανθεκτική υπέρταση
- iv. Σε αρτηριακή υπέρταση σταδίου 3 (ΣΑΠ \geq 180mmHg ή ΔΑΠ \geq 110mmHg)
- v. Σε υπερτασική κρίση
- vi. Λόγω παρουσίας εκτεταμένων βλαβών σε όργανα στόχος
- vii. Όταν από το ιστορικό του ασθενούς ή από τις εργαστηριακές εξετάσεις υπάρχει υποψία ενδοκρινολογικής ή νεφρικής αιτίας
- viii. Επί επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας μετά από έναρξη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ)

1.5. Νεφραγγειακή υπέρταση, παθογένεια και εκδηλώσεις

Η νεφραγγειακή υπέρταση αποτελεί το δεύτερο συχνότερο αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης. Ανευρίσκεται σε ποσοστό 1-5% στο γενικό πληθυσμό υπερτασικών ατόμων και προϋπόθεσή της αποτελεί η νεφρική ισχαιμία

προκαλούμενη από στένωση ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη της νεφρικής αρτηρίας και σπανιότερα κλάδων αυτής^[5,6].

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί το συχνότερο αίτιο στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, παρατηρούμενη στα 2/3 των περιπτώσεων. Εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς >50 ετών, στο 35-50% των περιπτώσεων είναι αμφοτερόπλευρη και συνυπάρχει με αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών, των καρωτιδίων και των αρτηριών των κάτω άκρων. Σε νεότερους ασθενείς (15-50 ετών) -και ειδικά στις γυναίκες- το υποκείμενο αίτιο είναι συχνά η ινομυώδης (ινομυική) δυσπλασία. Η αθηροσκληρυντική στένωση της νεφρικής αρτηρίας αποτελεί κυρίως νόσο του στομίου και του εγγύς 1^{ου} τριτημορίου της αρτηρίας, ενώ στην ινομυώδη (ινομυική) δυσπλασία επηρεάζεται συνήθως η περιφέρεια του αγγείου. Σπανιότερα αίτια αποτελούν η αρτηρίτιδα, ο διαχωρισμός και η εμβολή των νεφρικών αρτηριών^[3,4].

Η εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης οφείλεται στην πτώση της πίεσης άρδευσης του νεφρού μετά από το σημείο της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, η οποία οδηγεί σε ελαττωμένη νεφρική αιματική ροή, ελαττωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αυξημένη έκκριση ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής του νεφρού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω αγγειοσύσπασης και κατακράτησης νερού και νατρίου από το νεφρό^[3,4].

Η νεφραγγειακή υπέρταση διαδράμει συχνά ασυμπτωματική, συνήθως όμως, παρουσιάζεται με κάποια από τα εξής χαρακτηριστικά^[3,4]:

- Έναρξη πριν την ηλικία των 30 ετών ή μετά την ηλικία των 55 ετών
- Ταχεία αύξηση της βαρύτητας της αρτηριακής υπέρτασης
- Συστολικό φύσημα στο επιγάστριο, πλάγια της μέσης γραμμής

- Πτωχή ανταπόκριση στα αντιυπερτασικά ή παρουσία ανθεκτικής υπέρτασης
- Ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από χορήγηση ΑΜΕΑ σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης στένωσης νεφρικών αρτηριών ή σε στένωση νεφρικής αρτηρίας σε ασθενή με ανατομικά ή λειτουργικά μονήρη νεφρό
- Νεφρική ανεπάρκεια άγνωστης αιτιολογίας με φυσιολογική γενική ούρων
- Συνυπάρχουσα διάχυτη αθηροσκληρυντική αγγειακή νόσος
- Υποτροπιάζοντα αιφνίδια (flash) επεισόδια πνευμονικού οιδήματος.

1.6.Στοιχεία ανατομικής νεφρών και απεικονιστικές μέθοδοι ανίχνευσης βλαβών

Οι νεφρικές αρτηρίες είναι δύο, μία για κάθε νεφρό και εκφύονται στο ύψος του 1^{ου} ή 2^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου. Η δεξιά νεφρική αρτηρία είναι μακρύτερη από την αριστερή, 0,5-8 εκ και 0,5-6 εκ αντίστοιχα, και η διάμετρος της κύριας νεφρικής αρτηρίας κυμαίνεται από 4 έως 12 χιλιοστά, με μέση τιμή τα 7,9 χιλιοστά. Η νεφρική αρτηρία ανευρίσκεται ανάμεσα στην νεφρική φλέβα και τον ουρητήρα, με την φλέβα να βρίσκεται εμπρός και τον ουρητήρα πίσω από την αρτηρία. Οι νεφρικές αρτηρίες διακρίνονται σε κύριες και πολικές αρτηρίες ή επικουρικές αρτηρίες και η καθεμιά αρδεύει συγκεκριμένη τμηματική περιοχή του νεφρού^[7].

Η πρόωπη ανίχνευση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας είναι καθοριστική, για την αμεσότερη, καταλληλότερη και αποτελεσματικότερη θεραπευτική παρέμβαση. Στη φαρέτρα των απεικονιστικών μεθόδων για τη διερεύνηση των νεφρικών αρτηριών συγκαταλέγονται η έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία, η αγγειογραφία με αξονικό και μαγνητικό τομογράφο και η επεμβατική αγγειογραφία.

Ειδικότερα, με την εφαρμογή της υπερηχοτομογραφίας και της έγχρωμης Doppler υπερηχοτομογραφίας στη μελέτη των νεφρών εκτιμώνται η νεφρική αιμάτωση, η αρτηριακή στένωση και απόφραξη, η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας, η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία και ανευρύσματα^[7].

Η τεχνική που ακολουθείται για την εξέταση των νεφρών μέσω του Doppler υπερηχογραφήματος εν συντομία είναι η ακόλουθη. Ο εξεταζόμενος, αφού έχει λάβει προηγουμένως αναλυτικές οδηγίες και έχει προετοιμαστεί καταλλήλως, βρίσκεται σε ύπτια θέση και η εξέταση πραγματοποιείται σε θέση βαθιάς εισπνοής για την κάθοδο των σπλάχνων και την αποφυγή παρεμβολής ακουστικής σκιάς των κατώτερων πλευρών. Κατόπιν, ελέγχονται οι νεφροί, μετράται το μέγεθός τους, η ηχογένεια και το πάχος του φλοιού. Ελέγχονται και οι νεφρικές αρτηρίες, εντοπίζεται το σημείο έκφυσής των από την αορτή και μελετώνται για την ύπαρξη τυχόν επασβεστωμένων αθηρωματικών πλακών. Με τη χρήση του έγχρωμου Doppler μελετάται η ροή αίματος εντός των αγγείων και γίνεται μέτρηση της ταχύτητας ροής. Από τα μειονεκτήματα της μεθόδου που μπορεί να επηρεάσουν την αξιοπιστία της, είναι ο σωματότυπος του ασθενούς (παχυσαρκία), η επιπροβολή αερίων από τον γαστρεντερικό σωλήνα, η αδυναμία συγκράτησης της αναπνοής και η αδυναμία εκτίμησης των στενώσεων μικρού βαθμού^[7].

Μέσω του υπερηχογραφήματος, συνεπώς, μελετώνται τόσο οι μορφολογικές αλλαγές της δομής των νεφρών, όσο και το μοτίβο της νεφρικής και εξωνεφρικής αιμάτωσης (μέσω του έγχρωμου Doppler). Έχει διαπιστωθεί ότι η μέτρηση του μεγέθους των νεφρών μέσω του υπερηχογραφήματος συγκριτικά με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, δίνει τα πιο ακριβή αποτελέσματα για το πραγματικό τους μέγεθος, όπως αυτό μετράται κατά τη διάρκεια μιας εγχείρησης. Μάλιστα, ο όγκος των νεφρών που υπολογίζεται μέσω του υπερηχογραφήματος σχετίζεται θετικά με το

στάδιο και την επιθετικότητα μιας ενδεχόμενης χρόνιας νεφρικής νόσου. Μολαταύτα, οι ανιχνεύσιμες από το υπερηχογράφημα μορφολογικές αλλαγές είναι συχνά χρονικά καθυστερημένες και μη ειδικές^[2].

1.7. Δείκτης νεφρικής αντίστασης

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη μελέτη του δείκτη νεφρικής αντίστασης (Renal Resistive Index - RRI), ο οποίος υπολογίζεται από την ανάλυση της αρτηριακής κυματομορφής των ενδονεφρικών αρτηριών στο Doppler. Θεωρείται ανεξάρτητος δείκτης της πρώιμης νεφρικής καταστροφής, όταν ακόμα η λευκωματουρία και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι φυσιολογικά, καθώς και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας στη χρόνια νεφρική νόσο. Επίσης, είναι ικανός να ανιχνεύσει τις νεφρικές μικρο-/μακροσκοπικές αγγειακές ανωμαλίες που επιτρέπουν τη διάγνωση και σταδιοποίηση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών^[2,8].

Ο δείκτης RRI υπολογίζεται ως εξής (με χρησιμοποιούμενη συνήθως τη μέση τιμή 3 μετρήσεων σε κάθε νεφρό) (Εικόνα 1,2)^[2,8]:

$$\text{RRI} = (\text{μέγιστη συστολική ταχύτητα} - \text{μέγιστη διαστολική ταχύτητα}) / \text{διαστολική ταχύτητα} = \text{Δείκτης νεφρικής αντίστασης}$$

$$\text{RRI} = \frac{(\text{peak systolic velocity (PSV)} - \text{end - diastolic velocity (EDS)})}{\text{Peak systolic velocity (PSV)}}$$

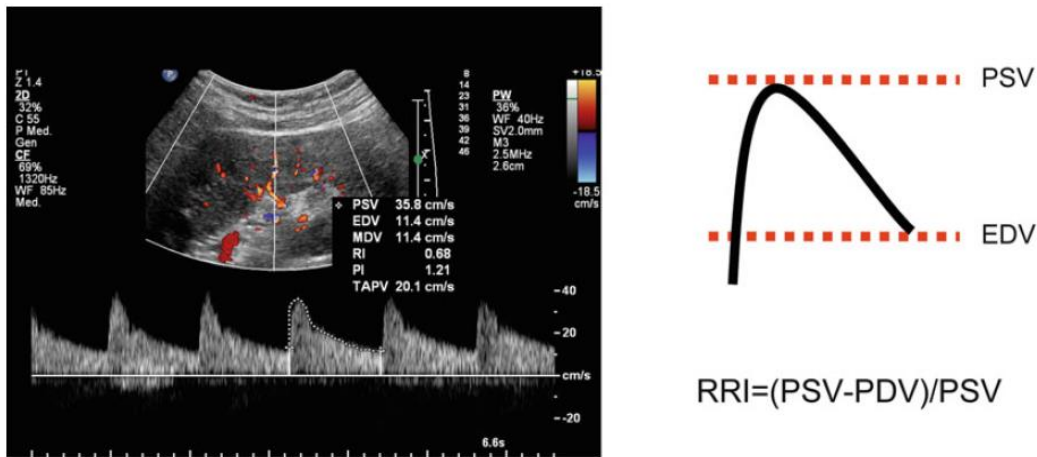


Fig. 1 RRI is measured by Doppler sonography in an intrarenal artery, as the difference between the peak systolic (PS) and end-diastolic (ED) blood velocities divided by the peak systolic velocity (PSV)

Εικόνα 1. Ο υπολογισμός του δείκτη RRI από την Doppler υπερηχοτομογραφία σε μία ενδονεφρική αρτηρία, ως η διαφορά ανάμεσα στη μέγιστη συστολική και την μέγιστη διαστολική ταχύτητα, διαιρούμενη με τη μέγιστη διαστολική ταχύτητα

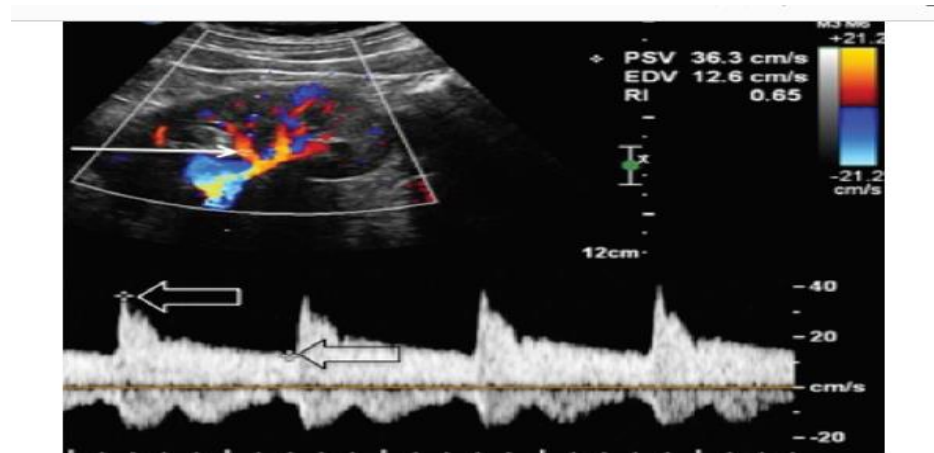


FIGURE 1 Renal RI measurement technique. A sample volume (arrow) is placed within an intrarenal artery (an arcuate or interlobar one) under Color Doppler guidance and spectral analysis of vascular signals is obtained. The measurement calipers are then set at the systolic peak (white open arrow) and end diastole (black open arrow) of a waveform, and the RI is calculated according to the formula $(PSV-EDV)/PSV$. EDV, end diastolic velocity; RI, resistive index; SV, peak systolic velocity.

Εικόνα 2. Η τεχνική μέτρησης του δείκτη RRI

Οι συνήθεις φυσιολογικές τιμές του δείκτη στους ενήλικες είναι στο εύρος 0,47-0,70, με τη διαφορά ανάμεσα στους δύο νεφρούς να κυμαίνεται στο <5-8%.

Αρχικά, ο υπολογισμός του δείκτη RRI προτάθηκε από τον Pourcelot, για να καθορίσει την αντίσταση της αιματικής ροής στις περιφερικές αρτηρίες και θεωρήθηκε χρήσιμος στην αξιολόγηση της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας. Ωστόσο, σε επακόλουθες μελέτες υπογραμμίστηκε η χρησιμότητα της αξιολόγησης του RRI σε διάφορες αρτηρίες, όπως για παράδειγμα στη νεφρική, την καρωτίδα, την αρτηρία της μήτρας στις γυναίκες και άλλες. Πλέον, χρησιμοποιείται κατά κόρον στις αρτηρίες των νεφρών, ως ένας γνωστός δείκτης της νεφρικής αγγείωσης και καταστροφής. Η αναπαραγωγιμότητα και η επαναληψιμότητα του δείκτη στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι εφικτή, αλλά εξαρτάται από την εμπειρία, εκπαίδευση και πρακτική δεινότητα του χειριστή^[9].

Μία τιμή RRI 0.60 ± 0.01 (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση), θεωρείται συνήθως εντός των φυσιολογικών ορίων, με την τιμή 0.70 να θεωρείται από τους περισσότερους ερευνητές ως το ανώτατο φυσιολογικό όριο στους ενήλικες. Στα παιδιά ο δείκτης RRI επιδεικνύει τυπικά υψηλότερες τιμές, ιδίως στον πρώτο χρόνο της ζωής τους. Ακόμα, ο δείκτης αυξάνει και σε υγιείς ηλικιωμένους, πιθανότατα λόγω αλλαγών στην αγγειακή διαμόρφωση σχετιζόμενων με την ηλικία^[10,11]. Σε σχετική μελέτη διαπιστώθηκε επίσης, ότι οι γυναίκες έχουν υψηλότερες τιμές του δείκτη συγκριτικά με τους άντρες, πιθανόν λόγω ορμονικών διαφοροποιήσεων και του γεγονότος της γενετικής ισχύος που διαφάνηκε για τον RRI. Ωστόσο, όλες αυτές οι ενδείξεις και ειδικότερα περί γενετικού υποβάθρου, βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο και απαιτούνται περαιτέρω σχετικές έρευνες^[12].

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τον δείκτη είναι οι λεγόμενοι συστηματικοί παράγοντες. Όπως έχει διαπιστωθεί, ο δείκτης ουσιαστικά αντανακλά την συστηματική αιμοδυναμική και εξαρτάται από την πίεση του αορτικού παλμού, ο οποίος με τη σειρά του επηρεάζεται από την ηλικία, την παρουσία υπέρτασης ή τον

διαβήτη. Επιπρόσθετα, στους συστηματικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον δείκτη RRI συγκαταλέγονται η αθηροσκλήρωση, η σοβαρή αορτική στένωση, η υπέρταση και η βραδυκαρδία. Νεφρικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τον δείκτη RRI είναι η διάμεση πίεση, η νεφρική φλεβική πίεση και η νεφρική αρτηριακή αναδιαμόρφωση (remodeling)^[2,13].

1.8.Κριτήρια διάγνωσης στένωσης των νεφρικών αρτηριών

Αναφορικά με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται από τη διεξαγωγή του υπερηχογραφήματος Doppler για τη διάγνωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών, αυτά μπορούν να διαιρεθούν σε δύο υποκατηγορίες (Πίνακας 1)^[14]:

- 1) αφορούν στα άμεσα ευρήματα που αποκτώνται από το σημείο της στένωσης (εγγύς κριτήρια) και
- 2) αφορούν στις αλλαγές της αιματικής ροής που παρατηρούνται στην περιφερική νεφρική αγγείωση στο σημείο της στένωσης (απομακρυσμένα κριτήρια)

Στα εγγύτερα κριτήρια συγκαταλέγονται τα εξής: η αύξηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV), ο δείκτης που προκύπτει από τη μέγιστη συστολική ταχύτητα στην νεφρική αρτηρία / τη μέγιστη συστολική ταχύτητα στην αορτή, ο λεγόμενος δείκτης RAR (Renal/AorticRatio), η ταυτοποίηση της στένωσης χωρίς ανιχνεύσιμη κυματομορφή στον Dopplerυπέρηχο, εύρημα που καταδεικνύει απόφραξη και τέλος, η εμφάνιση έγχρωμων στοιχείων, όπως το φαινόμενο της «ψευδούς απεικόνισης» στο Doppler (aliasing) στο σημείο της στένωσης, που υπογραμμίζει την παρουσία σημαντικής στένωσης. Η στένωση θεωρείται σημαντική όταν ξεπερνά το 60%, καθώς σε αυτή την περίπτωση οδηγεί σε σημαντική μείωση της νεφρικής αιματικής ροής. Αυτό με τη σειρά του πυροδοτεί τον άξονα ρενίνης-

αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης^[14].

Table 1 Criteria for the classification of RA stenosis by color-Doppler US from Zieler and Strandness (Am J Hypertens, 1996).

Renal artery diameter reduction	Renal artery PSV	RAR
Normal ^a	<180 cm/s	<3.5
<60%	>180 cm/s	<3.5
≥60%	>180 cm/s	≥3.5
Occlusion	No signal	Indeterminable

^a PSV = 100 ± 20 cm/s.

Πίνακας 1. Κριτήρια για την κατάταξη της στένωσης των νεφρικών αρτηριών μέσω της χρήσης έγχρωμου-Doppler υπερηχογραφήματος

Στα απομακρυσμένα κριτήρια (έμμεσα) της αξιολόγησης της στένωσης των νεφρικών αρτηριών, ανήκει ο δείκτης RRI, εκτενής αναφορά στον οποίο έχει προηγηθεί^[14].

1.9.Σκοπός μελέτης

Παρά την ευρεία χρήση τεχνικών και μεθόδων πιο ειδικών ή ευαίσθητων από το υπερηχογράφημα, όπως της μαγνητικής και της αξονικής αρτηριογραφίας των νεφρικών αρτηριών, το υπερηχογράφημα φαίνεται να παραμένει ένα πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση των υπερτασικών ασθενών, ακόμα και εκείνων που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών. Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας έρευνας είναι να εξετάσει τη σημασία της υπερηχοτομογραφικής μελέτης των νεφρικών αρτηριών σε υπερτασικούς ασθενείς, ώστε να αξιολογηθεί η αξία της στην ευρύτερη κλινική πρακτική και διαχείριση των ανωτέρω ασθενών.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ / METHODS

Στα επόμενα κεφάλαια θα γίνει ανασκόπηση μελετών που εξετάζουν τη σημασία της υπερηχοτομογραφικής μελέτης των νεφρικών αρτηριών σε υπερτασικούς ασθενείς. Η ανασκόπηση είχε ως στόχο να συγκεντρώσει μέχρι και τα πιο σύγχρονα δεδομένα για το ρόλο του υπερηχογραφήματος των νεφρικών αρτηριών στην αξιολόγηση της αρτηριακής υπέρτασης, τόσο της πρωτοπαθούς όσο και κατά βάση της δευτεροπαθούς, ιδιαίτερας εκείνης που προκύπτει από τη στένωση των νεφρικών αρτηριών.

Η αναζήτηση έγινε στις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις MEDLINE/PubMed. Οι μελέτες που επιλέχθηκαν ήταν στην ελληνική και κατά βάση στην αγγλική γλώσσα, αφορούσαν πρωτότυπες μελέτες δημοσιευμένες από το 1970 έως σήμερα. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν συνδυασμοί των ακολούθων: «Doppler ultrasound», «renal artery», «renal artery stenosis», «renovascular disease», «hypertension», «renal resistive index», «peak systolic velocity», «renal aortic ratio» στον τίτλο, στην περίληψη ή στις λέξεις-κλειδιά.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / RESULTS

Όπως έχει αναλυθεί προηγουμένως, οι δείκτες RAR, PSV και RRI μπορούν να αναδείξουν τόσο την παρουσία στένωσης στις νεφρικές αρτηρίες -και την αποκάλυψη της δευτεροπαθούς υπέρτασης-, όσο και την παρουσία υποκλινικών σημείων καταστροφής οργάνων στόχος. Επίσης μπορούν να εκτιμήσουν τον καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο. Συνεπώς, δοθείσης της απλής εφαρμογής του υπερηχογραφήματος και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων του, αναδεικνύεται ως ένα πολύτιμο εργαλείο, που μπορεί να καθορίσει τις θεραπευτικές αποφάσεις στους υπέρτασικούς ασθενείς. Στη συγκεκριμένη ενότητα θα παρουσιαστούν μελέτες σχετικά με την αξία και τη σημασία της χρήσης του υπερηχογραφήματος στην αξιολόγηση των ασθενών αυτών.

3.1. Ρόλος και σημασία δεικτών PSV, RAR και RRI στη διερεύνηση για νεφραγγειακή υπέρταση

Αναμφισβήτητα η πιο σημαντική συμβολή της υπερηχοτομογραφικής εκτίμησης των νεφρικών αρτηριών είναι για την ανάδειξη ή όχι σημαντικών στενώσεων. Έτσι λοιπόν, ένας αριθμός μελετών έχει εντοπίσει τη συσχέτιση των 3 ανωτέρω δεικτών με την παρουσία αλλά και με το βαθμό των στενώσεων.

Αρχικά, η αύξηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας PSV στις νεφρικές αρτηρίες εμφανίζει θετική συσχέτιση με το βαθμό της στένωσης. Ταχύτητες μεγαλύτερες των 180 cm/s αντιπροσωπεύουν την παρουσία στένωσης μεγαλύτερης του 50%. Το συγκεκριμένο όριο ταχύτητας, καθώς και μια μείωση της διαμέτρου των νεφρικών αρτηριών περισσότερη του 50%, αξιολογήθηκαν από μια σειρά μελετών για την αποτελεσματικότητά τους στην ανίχνευση της αρτηριακής στένωσης.

Ειδικότερα, σε σχετική έρευνα των Radermacher και συν., διαπιστώθηκαν τα εξής: σε 226 ασθενείς που αξιολογήθηκαν με Doppler υπερηχογράφημα και αρτηριογραφία, η ευαισθησία του δείκτη PSV -με τα συγκεκριμένα όρια- ανήλθε στο 96,7% και η ειδικότητα στο 98%, δηλαδή σε πολύ υψηλά επίπεδα^[15].

Παρόμοια μελέτη των Hua και συν., που χρησιμοποίησε ως όριο την τιμή 200cm/s και τη μείωση της διαμέτρου των νεφρικών αρτηριών ως μεγαλύτερη του 60%, σε αξιολόγηση 107 ασθενών ανήλθε σε επίπεδα ευαισθησίας στο 91% και ειδικότητας στο 75%, κάπως χαμηλότερα από τα προηγούμενα όρια^[16]. Μολαταύτα, αναφορικά με την αναγνώριση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών μέσω του υπερηχογραφήματος, τίθεται ως ουδός του δείκτη PSV, τιμή μεγαλύτερη των 200cm/s για τη διάγνωση μείωσης της διαμέτρου των νεφρικών αρτηριών σε ποσοστό 60% και άνω^[14].

Αναφορικά με τη σημασία του δείκτη RAR, φαίνεται ότι προτιμάται έναντι του δείκτη PSV, καθόσον η υπέρταση από μόνη της οδηγεί συχνά σε ανεύρεση αυξημένων τιμών PSV σε όλα τα αγγεία των υπερτασικών ασθενών. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο δείκτης RAR είναι μικρότερος του 3,5. Σε μελέτη των Labropoulos και συν., η τιμή του δείκτη $RAR \geq 3,5$ αναγνωρίστηκε ως ένδειξη αιμοδυναμικά σημαντικών διαταραχών στένωσης με ευαισθησία και ειδικότητα 91-92% και 75-95% αντίστοιχα^[17].

Τα ανωτέρω δεδομένα καταδεικνύουν ότι τόσο ο δείκτης PSV, όσο και ο δείκτης RAR αποτελούν απαραίτητα εργαλεία στην φαρέτρα των ειδικών για την αναγνώριση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Ωστόσο, και ο δείκτης RRI και συγκεκριμένα ο προσδιορισμός της ΔRRI που αντικατοπτρίζει την διαφορά των

τιμών RRI των δυο νεφρών μπορεί να αναδείξει σημαντικό βαθμού στένωση στις νεφρικές αρτηρίες (εφόσον η στένωση είναι ετερόπλευρη).

Έτσι λοιπόν, μια διαφορά τιμών του δείκτη RRI ανάμεσα στους δύο νεφρούς $>0,05$ μαζί με τιμή $RRI < 0,45$, υποδεικνύει την παρουσία σημαντικής αρτηριακής στένωσης με ευαισθησία 92,5% και ειδικότητα 95,7%. Η πρώτη αναφορά για τη χρησιμότητα του δείκτη RRI στη διερεύνηση για νεφραγγειακή υπέρταση προέκυψε από τη μελέτη των Riehl και συν., η οποία ανέδειξε τα παραπάνω αποτελέσματα. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 214 ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπέρταση οι οποίοι υπεβλήθησαν σε υπερηχογράφημα Doppler νεφρικών αρτηριών και ακολούθως σε αγγειογραφία η οποία χρησιμοποιήθηκε ως η «gold standard» μέθοδος^[18].

3.2. Δείκτης RRI, υπέρταση και βλάβες σε όργανα-στόχος

Από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία προέκυψε μεγάλος αριθμός άρθρων που αφορούσε στη συσχέτιση του δείκτη RRI με την πρώιμη ανεύρεση υποκλινικών βλαβών που προκαλεί η αρτηριακή υπέρταση κυρίως σε αγγειακό επίπεδο, στους νεφρούς και στην καρδιά^[8].

Από τους πρώτους που κατέβαλαν μια αξιόλογη προσπάθεια να αναδείξουν την ευαισθησία του RRI στην πρώιμη ανίχνευση βλαβών σε όργανα στόχος ήταν ο Pontremoli και συν., (1999) σε μία μελέτη 211 ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και φυσιολογική νεφρική λειτουργία που εξέταζε την σχέση RRI με την αλβουμινουρία ως δείκτη νεφρικής βλάβης, την υπερηχογραφική εκτίμηση της μάζας της αριστερής κοιλίας ως δείκτη βλάβης της καρδιάς και την μέτρηση του πάχους του IMT των καρωτίδων ως δείκτη αγγειακής βλάβης^[19]. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν η ανάδειξη θετικής συσχέτισης της αύξησης του RRI και με τις 3 παραμέτρους που εξετάστηκαν, ενώ το 2012 οι Doi και συν., μελετώντας παρομοίως 288 υπερτασικούς

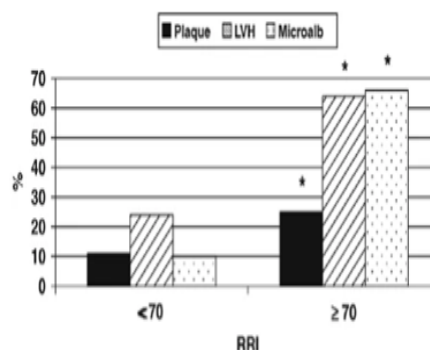
ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατέληξαν στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα^[20].

Σε πολλές περιπτώσεις ο αυξημένος δείκτης RRI σχετίζεται με υποκλινικά σημεία και ενδείξεις βλάβης των νεφρών σε ασθενείς που πάσχουν από πρωτοπαθή υπέρταση και δεν λαμβάνουν θεραπεία, αλλά παρουσιάζουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στην κλινική πράξη η αλβουμινουρία υπολογίζεται για να καθορίσει την νεφρική βλάβη σε υπερτασικούς ασθενείς και ο συνδυασμός της με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης αποτελεί έναν χρήσιμο προγνωστικό παράγοντα της καρδιαγγειακής νόσου^[8].

Σε μελέτη των Hashimoto και συν., σε ομάδα 133 ασθενών με υπέρταση εμφανίστηκε σημαντική συσχέτιση του RRI με την ταχύτητα του παλμού, των σφυγμών και της αναλογίας αλβουμίνης/κρεατινίνης. Κάθε αύξηση του RRI κατά 0,1 προκαλούσε μια αύξηση 5,4 βαθμών στον προσαρμοσμένο κίνδυνο εμφάνισης αλβουμινουρίας^[21].

Σε μια μεγάλη μελέτη, 566 υπερτασικοί ασθενείς διαιρέθηκαν σε 2 ομάδες: 338 ασθενείς με $RRI < 0,7$ και 228 ασθενείς με $RRI \geq 0,7$. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο για προσδιορισμό της μάζας και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων για προσδιορισμό IMT και σε εξετάσεις αίματος και ούρων για τον προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που από το ιστορικό και την κλινική εξέταση εμφάνιζαν βλάβη σε όργανο στόχος, καθώς επίσης γυναίκες με κρεατινίνη $> 1,4\text{mg/dL}$ και άνδρες με κρεατινίνη $> 1,5\text{mg/dL}$. Οι ασθενείς με τον υψηλό RRI εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση καρωτιδικών πλακών,

υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και μικροαλβουμινουρίας σε σχέση με την ομάδα με χαμηλό RRI.



Prevalence of LVH, carotid plaques and microalbuminuria according to RRI ($P<0.001$).

Εικόνα 3. Από Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(4):291–6.

Η ηλικία, η πίεση παλμού, το IMT και η μάζα της αριστερής κοιλίας αναδείχτηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου με ισχυρή συσχέτιση με το RRI^[22].

	β -coefficient	Standard error (β)	t-value	P
Age	0.002435	0.000326	7.4806	<0.0001
Pulse pressure	0.00181	0.000404	4.4809	<0.0001
Carotid IMT	0.051606	0.015938	3.238	0.0013
LVMI	0.000273	0.000111	2.4525	0.0145

Abbreviations: IMT, intima-media thickness; LVMI, left ventricular mass index.

Other tested variables (see Data analysis) did not achieve statistical significance.

Multiple $R=0.66$.

Πίνακας 2. Από Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(4):291–6.

Ακόμα μια πρόσφατη μελέτη το 2014 από G. Geraci και συν, με 263 υπερτασικούς ασθενείς κατέδειξε μια στενή και ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη RRI και τη σοβαρότητα εμφάνισης καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης^[23].

Επιπροσθέτως, αυξημένες τιμές του δείκτη RRI, όπως υπολογίζονται κατά την διεξαγωγή του υπερηχογραφήματος Doppler, έχουν συσχετισθεί με αυξημένη αρτηριακή πίεση και αρτηριακή σκληρία. Σε έρευνα με 264 ασθενείς με υπέρταση, με και χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, ο δείκτης σχετιζόταν θετικά με την αρτηριακή σκληρία^[23]. Ο πιθανός υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάμεσα στο δείκτη RRI και την αρτηριακή ανελαστικότητα, φαίνεται ότι είναι ο ακόλουθος: η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να εκθέτει τη νεφρική κυκλοφορία σε μεγαλύτερη αιμοδυναμική επιβάρυνση, οδηγώντας κατά συνέπεια σε υψηλότερη νεφρική αγγειακή αντίσταση^[24].

Σε μια ακόμα μελέτη 171 τυχαίων ατόμων φαίνεται να υπάρχει άμεση αλληλεπίδραση ανάμεσα στην καρδιά και την περιφερική κυκλοφορία στο νεφρό καθώς ο δείκτης RRI συνδεόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με την κεντρική παλμική πίεση και τους δείκτες στο Doppler της συστολικής και διαστολικής αιματικής ροής της αριστερής κοιλίας. Αυτά τα ευρήματα επισημαίνουν ότι -επιπροσθέτως των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών- οι ενδοκαρδιακές αιμοδυναμικές παράμετροι επηρεάζουν τα μοτίβα των Doppler κυματομορφών των ενδονεφρικών αρτηριών^[25].

Μεγάλος αριθμός μελετών καταδεικνύει, επίσης, ότι η αύξηση των τιμών του δείκτη RRI, είναι ενδεικτική διαταραγμένης ενδονεφρικής αιμάτωσης και έχει προγνωστικό ρόλο για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, θνητότητα και τη νεφρική λειτουργία εν γένει των υπερτασικών ασθενών και των ασθενών που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο. Σε μελέτη 3 ετών με επαναξιολόγηση 426 υπερτασικών

ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η ομάδα των ασθενών με τις υψηλότερες τιμές RRI (για άνδρες $>0,73$ και για γυναίκες $>0,72$) εμφάνιζε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πρωτογενών καταληκτικών σημείων (έμφραγμα, ΑΕΕ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαχωρισμό αορτής, θάνατο, τελικού σταδίου νεφρική νόσο με ανάγκη για αιμοκάθαρση) από την ομάδα με τις χαμηλές τιμές RRI (για άνδρες $<0,62$ και γυναίκες $<0,67$). Επιπλέον, στη μελέτη αυτή οι ασθενείς που συνδύαζαν υψηλές τιμές RRI με $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, είχαν τη χειρότερη πρόγνωση.^[26]

Σε άλλη πρόσφατη έρευνα το 2015, με 1962 συμμετέχοντες πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο εκ των οποίων $>90\%$ με αρτηριακή υπέρταση, χωρίς στένωση των νεφρικών αρτηριών, πάνω από τα 2/3 των ασθενών είχε δείκτη $RRI \geq 0,70$. Σε επανέλεγχο μετά από 2,2 έτη, ο δείκτης $RRI \geq 0,70$ σχετιζόταν σημαντικά με αυξημένα επίπεδα θνησιμότητας από κάθε αιτία. Μάλιστα είναι σημαντικό ότι αυτή η συσχέτιση βρέθηκε εντονότερη σε νεότερους ασθενείς πάσχοντες εκ χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίου 3^[27].

Είναι πολύ συχνή η συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Σε μελέτη με 180 ασθενείς, 90 με ΚΑΔΚΕ και 90 η ομάδα ελέγχου, η ομάδα με την καρδιακή ανεπάρκεια εμφάνιζε μεγαλύτερη μέση τιμή RRI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αυτοί με τις μεγαλύτερες τιμές RRI εμφάνιζαν χειρότερη πρόγνωση. Παράδοξο είναι και χρήζει περαιτέρω μελέτης το γεγονός ότι η ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας εμφάνιζε χαμηλότερη μέση τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης^[28].

Τέλος η πρόσφατη μελέτη των T. Wybraniec και συν. τον Αύγουστο 2020, περιλάμβανε 111 ασθενείς με στηθάγχη - εκ των οποίων οι 107 υπερτασικοί- , οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχοτομογραφική εκτίμηση των νεφρικών αρτηριών προ και μετά παρέλευση 1 ώρας από τη διενέργεια στεφανιογραφίας. Οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές RRI προεπεμβατικά εμφάνισαν σε διάστημα παρακολούθησης 2 ετών μεγαλύτερη συχνότητα πρωτογενών καταληκτικών σημείων και χειρότερη πρόγνωση^[29].

3.3. Δείκτης RRI σε μεταμόσχευση νεφρού, ανθεκτική υπέρταση και φαρμακευτική αγωγή

Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τόσο σε μεταμοσχευμένους όσο και σε μη, καταδεικνύουν την προγνωστική και ανεξάρτητη σημασία που έχει η αυξημένη τιμή του δείκτη RRI. Σε μελέτη που διεξήχθη επί 162 ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και πρωτεϊνουρία διαπιστώθηκε ότι RRI τιμές μεγαλύτερες του 0,80 σχετίζονται με ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε παρακολούθηση 5 ετών, ακόμα και μετά την προσαρμογή-συνεκτίμηση (συνυπολογισμό) διαφόρων γνωστών παραγόντων κινδύνου^[30].

Η πλειοψηφία, ωστόσο όχι όλες, των σχετικών μελετών υπογράμμισαν ότι ο δείκτης RRI είναι προγνωστικός παράγων της μελλοντικής εκπρωτικής πορείας της λειτουργίας του μεταμοσχευμένου νεφρού. Παρόλο που η ανάλυση του δείκτη RRI θεωρείται χρήσιμη στην αναγνώριση συγκεκριμένων αιτιών δυσλειτουργίας λόγω μεταμόσχευσης, μπορεί ωστόσο να καταδείξει αγγειακές επιπλοκές και την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης^[20,31,32].

Σε μια προοπτική μελέτη με 321 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ο δείκτης σχετίστηκε με την ηλικία του λήπτη και κεντρικούς αιμοδυναμικούς παράγοντες, αλλά όχι με την λειτουργία του μοσχεύματος. Επίσης, ο RRI σχετίστηκε με την επιβίωση του λήπτη αλλά όχι με την επιβίωση του μοσχεύματος^[33].

Σχετικά με τη σχέση της ανθεκτικής υπέρτασης, και του δείκτη RRI, πρόσφατη ελληνική έρευνα με 50 ασθενείς ανέδειξε ότι αυξημένη τιμή RRI σχετίζεται θετικά με αυξημένη πιθανότητα ανθεκτικής υπέρτασης^[34].

Κατά τη διάρκεια της χρόνιας αντιϋπερτασικής αγωγής, αλλαγές στο δείκτη RRI συμβαδίζουν με αλλαγές στην απέκκριση αλβουμίνης μέσω των ούρων. Μια αύξηση στο δείκτη, μπορεί να είναι ενδεικτικό σημάδι ενδονεφρικής ίνωσης. Ακόμα, προγενέστερες μελέτες ανέδειξαν ότι κάποια αντιϋπερτασικά φάρμακα επηρεάζουν το δείκτη RRI. Ειδικότερα, σε ασθενείς με υπέρταση και μικροαλβουμινουρία, οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), όπως η βαλσαρτάνη και η λισινοπρίλη, μπορούν να βελτιώσουν τη νεφρική λειτουργία, μειώνοντας τη νεφρική αγγειακή αντίσταση και εμποδίζοντας τελικά, τη νεφρική ανεπάρκεια. Θεωρητικά τουλάχιστον, η παρατήρηση ενός αυξημένου RRI δείκτη μπορεί να ευνοήσει τη συνταγογράφηση νεφροπροστατευτικών φαρμάκων ή να επισημάνει την ανάγκη αποφυγής συνταγογράφησης νεφροτοξικών μορίων^[35].

3.4. Δείκτης RRI και αγγειοπλαστική

Υπάρχει έντονη συζήτηση τα τελευταία χρόνια σχετικά με την αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών και αν αυτή θα πρέπει να είναι φαρμακευτική ή επεμβατική διαδικασία. Ο δείκτης RRI θα μπορούσε να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των ασθενών που θα επωφελούνταν από την επαναγγείωση, υπό την έννοια της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας ή της πίεσης

του αίματος. Σε σχετική μελέτη επισημάνθηκε ότι ο δείκτης RRI αποτελεί ένα ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας μετά από επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης σε υπερτασικούς ασθενείς με ετερόπλευρη αθηροσκληρωτική νεφρική αρτηριακή στένωση. Ωστόσο, στην συγκεκριμένη έρευνα ο δείκτης RRI δεν απεδείχθη ότι σχετίζεται προγνωστικά με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης. Στη συγκεκριμένη μελέτη το ευρεθέν όριο του δείκτη ήταν 0,73^[36].

Σε άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τιμή του $RRI > 0,80$ μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς που δεν θα επωφεληθούν από την επαναγγείωση σε επίπεδο νεφρικής λειτουργίας. Η ικανότητα αναγνώρισης τέτοιων ασθενών είναι ιδιαίτερος σημαντική, καθόσον η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας είναι από τους βασικούς στόχους της αγγειοπλαστικής παρέμβασης ^[37].

Σε άλλη σχετική έρευνα μετέπειτα, κατεδείχθη ότι αυξημένη τιμή του RRI δεν μπορεί να αποκλείσει ασθενείς από τη διαδικασία της επαναγγείωσης. Διαπιστώθηκε ότι τιμή μικρότερη του 0,80 σχετιζόταν με βελτίωση της αρτηριακής πίεσης μετά την επέμβαση, ενώ το ποσοστό της βελτίωσης μειωνόταν όσο υψηλότερη από 0,80 ήταν η τιμή του RRI. Όμως, σε αντίθεση με την μελέτη των Radermacher και συν.,^[37] δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την επαναγγείωση ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με χαμηλή τιμή RRI και την ομάδα με υψηλή τιμή RRI, πριν την επέμβαση. Αξίζει ωστόσο, να σημειωθεί ότι η μικρή βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας στην ομάδα με χαμηλή RRI τιμή, μπορεί και να οφείλεται στην παρουσία παρεγχυματικών αλλαγών ακόμα και υπό την απουσία αύξησης της ροής της ενδονεφρικής αντίστασης^[38].

Στην έρευνα των Radermacher και συν.^[37], όπως υπογραμμίστηκε, βρέθηκε ότι τιμή RRI 0,80 και άνω πριν την επαναγγείωση ήταν ισχυρός προγνωστικός

παράγοντας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και μη βελτίωσης της αρτηριακής πίεσης, παρά τη διόρθωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Αντιστρόφως, χαμηλότερες τιμές του δείκτη σχετίζονταν με βελτίωση και της νεφρικής λειτουργίας και της πίεσης του αίματος μετά την επεμβατική διαδικασία.

Η αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών σχετίζεται με σημαντικές πιθανές επιπλοκές σε περίπου 10-15% των ασθενών και με πιθανότητα θανάτου 1-5%. Για το λόγο αυτό, η όποια παρέμβαση θα πρέπει να αξιολογείται αυστηρά και να γίνεται σε ασθενείς που θα μπορέσουν να επωφεληθούν ώστε να βελτιωθεί ή -τουλάχιστον- να σταθεροποιηθεί η πορεία της νεφρικής λειτουργίας και να μειωθεί η αρτηριακή πίεση.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ / DISCUSSION

Η υπερηχοτομογραφική εκτίμηση των νεφρικών αρτηριών (ειδικότερα μέσω των μετρήσεων των δεικτών PSV, RAR, RRI) έχει αποδειχθεί ως ένας έγκυρος κλινικός δείκτης της υποκλινικής νεφρικής βλάβης καθώς και ως προγνωστικός δείκτης των νεφρικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ είναι αναμφισβήτητα πολύτιμη η χρησιμότητά του στη διερεύνηση της δευτεροπαθούς υπέρτασης.

Στα πλαίσια της υπέρτασικής νόσου, η αξιολόγηση των νεφρικών αιμοδυναμικών παραγόντων, ιδιαιτέρως μέσω του δείκτη RRI που έχει μελετηθεί κατά κόρον, φαίνεται να κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση ποικίλων περιπτώσεων υπέρτασης. Μάλιστα, ο δείκτης έχει χρησιμοποιηθεί προσφάτως και στην αξιολόγηση της ανθεκτικής υπέρτασης. Συνεπώς, καθώς ο δείκτης RRI είναι απλός στην εφαρμογή και τον υπολογισμό του, χρειάζεται -σχετικά- ελάχιστη εκπαίδευση και έχει επαναληψιμότητα, αναδύεται σαν ένα απλό "πολυεργαλείο" που θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου των υπέρτασικών ασθενών.

Πρόσφατες κλινικές και πειραματικές ενδείξεις υπογραμμίζουν ότι αυξημένες τιμές του δείκτη RRI σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση, αλλά με φυσιολογική ή μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορούν να καταδείξουν αλλαγές στην νεφρική αιμάτωση εξαιτίας νεφρικών αρτηριακών βλαβών που ενδέχεται να εμφανίζονται ανεξάρτητα από τη πειραματική βλάβη. Επιπροσθέτως, σε ασθενείς με υπέρταση υψηλός δείκτης RRI σχετίζεται με δριμύτερο αιμοδυναμικό και αθηροσκληρωτικό φορτίο. Για τους ανωτέρω λόγους, η τιμή του RRI έχει προταθεί ως ένας νέος ανεξάρτητος και συχνά προγνωστικός δείκτης του συστηματικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς^[2].

Με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες η μελέτη υπερτασικών ασθενών μέσω νεφρικής υπερηχοτομογραφίας αφορά ως επί το πλείστον ασθενείς με κλινική υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης. Και αυτό γιατί το υπερηχογράφημα κατά βάση μπορεί να ανιχνεύει την παρουσία νεφρικής παρεγχυματικής νόσου, πολυκυστικής νεφρικής νόσου και την απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος. Ειδικότερα, όταν κλινικά χαρακτηριστικά καταδεικνύουν νεφραγγειακή υπέρταση, ο έλεγχος μέσω υπερηχογραφήματος συνιστάται για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει τη διάγνωση της νεφρικής αρτηριακής στένωσης, για να σταδιοποιήσει το βαθμό της στένωσης και να ερευνήσει την αιμοδυναμική επίπτωση στον ομόπλευρο νεφρό^[2].

Η αξιολόγηση τόσο του δείκτη πειραματικής διήθησης όσο και του RRI, αντί της αλβουμινουρίας, θα μπορούσε να αποτελέσει ακόμα μία ερευνητική επιλογή για την αναγνώριση των υπερτασικών ασθενών που δεν διαθέτουν κλινικές ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας και καταστροφής, όπως και καρδιαγγειακής νόσου και οι οποίοι είναι σε κίνδυνο για δριμύτερες νεφρικές και καρδιαγγειακές επιπτώσεις.

Όπως, προαναφέρθηκε, ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν υψηλές τιμές του δείκτη RRI^[39]. Σε αυτούς τους πάσχοντες η νεφρική απονεύρωση (Renaldenervation- RDN), μοιάζει ελκυστική επιλογή, ωστόσο μέχρι σήμερα επεμβατικές τεχνικές δοκιμάζονται με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, η αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών δεν έχει αποδεχθεί ανώτερη της φαρμακευτικής θεραπείας σε υπερτασικούς ασθενείς με αθηροσκλήρυνση των νεφρικών αρτηριών, ενδεχομένως και εξαιτίας της μη σωστής επιλογής ασθενών. Είναι αδήριτη ανάγκη να σχεδιαστούν περαιτέρω έρευνες με σκοπό την αναγνώριση μη επεμβατικών και με υψηλή διαγνωστική αξία δοκιμασιών, ώστε να περιοριστεί η νεφρική επαναγγείωση μόνο στους ασθενείς που πραγματικά θα επωφεληθούν από αυτή και στο πλαίσιο αυτό ο προγνωστικός ρόλος του δείκτη RRI πιθανόν να είναι επιβοηθητικός.

Θα ήταν παράλειψη να μην γίνει αναφορά και σε ορισμένους περιορισμούς της παρούσας μελέτης. Πολυπληθείς, προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν τις ανωτέρω παρατηρήσεις. Αξίζει να σημειωθεί επίσης σχετικά με τις τιμές του δείκτη RRI, ότι δεν είναι ειδικές για μια εξατομικευμένη νόσο. Ωστόσο, σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένας καλός δείκτης καρδιαγγειακών και νεφρικών διαταραχών, αλλά και ως προγνωστικός παράγοντας απώλειας της νεφρικής λειτουργίας ή ακόμα και της θνησιμότητας.

Αναφορικά και στους πιο ειδικούς περιορισμούς της παρούσας εργασίας αξίζει να σημειωθεί το γεγονός, ότι η αναζήτηση έγινε μόνο στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και με τις συγκεκριμένες-λέξεις κλειδιά που αναφέρθηκαν ανωτέρω και σε συγκεκριμένο χρονολογικό πλαίσιο. Αυτοί οι περιορισμοί -ενδεχομένως- να

οδήγησαν σε αποκλεισμό ορισμένων μελετών. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ερευνητικών δεδομένων για το ρόλο της υπερηχοτομογραφίας στην υπέρταση αφορά στον δείκτη RRI, ο οποίος και είναι ο πιο καλά μελετημένος δείκτης που εμφανίζει συσχέτιση όχι μόνο με τη βαρύτητα της στένωσης και την ισχαιμία του νεφρού, αλλά και με την αθηροσκλήρυνση. Άρα και κατ' επέκταση, θεωρείται και προγνωστικός δείκτης παθήσεων που προκαλούνται από αθηροσκλήρυνση και άλλων αγγείων, όπως τα καρδιακά συμβλήματα και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Τέλος, ενυπάρχουν και οι περιορισμοί της κάθε μελέτης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα ανασκόπηση.

Συμπερασματικά, η υπερηχοτομογραφική μελέτη των νεφρικών αρτηριών είναι ένα εργαλείο φθινό, ασφαλές, αποτελεσματικό, εύκολα επαναλαμβανόμενο και τελικά, απαραίτητο, για την ανάδειξη της νεφραγγειακής υπέρτασης σε κατάλληλα επιλεγμένους υπερτασικούς ασθενείς. Είναι επίσης χρήσιμο για την παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική νεφρικών αρτηριών (δηλαδή, σε επεμβατική αντιμετώπιση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών). Επιπλέον, αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην εκτίμηση της νεφρικής βλάβης ως οργάνου στόχου από την υπέρταση, καθώς και στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ως αποτέλεσμα αυτών, δίδεται η δυνατότητα για αποτελεσματική αντίχνευση, έγκαιρη διάγνωση και ει δυνατόν καταλληλότερη και πιο έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/BIBLIOGRAPHY

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–23.
2. Boddi M. Renal ultrasound (and Doppler sonography) in hypertension: An update. *AdvExpMedBiol*. 2017;956:191–208.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;39(10):3021–3104.
4. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *EurHeart J*. 2014;35(19):1245–54.
5. Dieter RS, Schmidt WS, Pacanowski JP, Jaff MR. Renovascular Hypertension. *Expert Rev CardiovascTher*. 2005;3:413–22.

6. Bijlstra PJ, Postma CT, Boo T, Hypertens TTJ. Clinical andbiochemical criteria in the detection of renal artery stenosis. Vol. 14. 1996. p. 1033–1040.
7. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail.* 2007;29(3):295–302.
8. 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(1):149–53.
9. Lubas A, Kade G, Niemczyk S. Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases. *IntUrolNephrol.* 2014;46(2):395–402.
10. Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology.* 1992;184(2):469–73.
11. Kaiser C, Götzberger M, Landauer N, Dieterle C, Heldwein W, Schiemann U. Age dependency of intrarenal resistance index (RI) in healthy adults and patients with fatty liver disease. *Eur J MedRes.* 2007;12(5):191–5.

12. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessons I, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*. 2014;63(1):136–42.
13. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I, et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1739–44.
14. Granata A, Fiorini F, Andrulli S, Logias F, Gallieni M, Romano G, et al. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound*. 2009;12(4):133–43.
15. Radermacher J, Chavan A, Schaffer j, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V, et al. Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol*, 2000;53(5):333–43.
16. Hua HT, Hood DB, Jensen CC, Hanks SE, Weaver FA. The use of colorflow duplex scanning to detect significant renal artery stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2000;14(2):118–24.
17. Labropoulos N, Ayuste B, Leon LR Jr. Renovascular disease among patients referred for renal duplex ultrasonography. *J Vasc Surg*. 2007;46(4):731–7.

18. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG. Renal artery stenosis: evaluation with color duplex ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1608–1614.

19. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(2):360-5.

20. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25:1292-8.

21. Hashimoto J HS. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal haemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):839–46.

22. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;21(4):291–6.

23. Geraci G, Mulè G, Mogavero M, Geraci C, D'Ignoti D, Guglielmo C, et al. Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2015;25(2):160–6.
24. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension.* 2004;43(2):163–8.
25. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu Y-P, Gu Y-M, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):535–45.
26. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension.* 2012;60:770-7.
27. Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally JV, et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015;66(2):382–8.

28. Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Pinçon C, Sediri I, Delsart P, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):3908–13.
29. Wybraniec M, Bożentowicz-Wikarek M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Mizia-Stec. Renal resistive index and long-term outcome in patients with coronary artery disease. *BMC CardiovascDisord*. 2020 Jul 6;20(1):322.
30. Radermacher J, Ellis S, and Haller H. Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease. *Hypertension*. 2002;39(2):699-703.
31. Winther SO, Thiesson HC, Poulsen LN, Chehri M, Agerskov H, Tepel M. The renal arterial resistive index and stage of chronic kidney disease in patients with renal allograft. *PLoS One* 2012; 7:e51772
32. McArthur C, Geddes CC, Baxter GM. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology* 2011; 259:278–285

33. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1797–806.
34. Kintis K, Tsioufis C, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Andrikou E, et al. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: The role of the renal resistive index. *J Hypertens*. 2017;35(3):578–84.
35. Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F, Ravera M, Parodi D, Ratto E, 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(2):169–73.
36. Bruno RM, Daghini E, Versari D, Sgrò M, Sanna M, Venturini L, et al. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12(1):9.
37. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):410–7..

38. García-Criado A, Gilabert R, Nicolau C, Real MI, Muntañá X, Blasco J, et al. Value of Doppler sonography for predicting clinical outcome after renal artery revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *J Ultrasound Med.* 2005;24(12):1641–7
39. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):419–24.