

A.G.C. 20 - Assistenza Sanitaria - **Deliberazione n. 448 del 25 marzo 2010 – PROGETTO PER LA REALIZZAZIONE DI UNA STRUTTURA DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA NEFROPATIA ISCHEMICA.**

## **PREMESSO**

Che la Malattia Renale Cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) è ormai riconosciuta come una reale emergenza sanitaria

Che circa il 13% degli americani evidenzia un danno renale, testimoniato dalla presenza di albuminuria o altra anomalia urinaria, o di insufficienza renale e circa l'8% ha un filtrato glomerulare (GFR) inferiore a 60 ml/min, che rappresenta il valore soglia per la definizione di CKD franca,

che la prevalenza aumenta sino al 15-30% nei pazienti anziani e supera il 50% nei pazienti affetti da malattie circolatorie e metaboliche e che è atteso, inoltre, un raddoppio nei prossimi anni del numero di pazienti nefropatici secondario alla crescente incidenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica

## **VALUTATO**

Che a fronte della produzione scientifica sulla epidemiologia della CKD nella realtà Nord-Americana e Nord-Europea, in Italia, come nel resto della Europa del Sud, sono tuttora assenti dati su scala nazionale di prevalenza e prognosi nei pazienti nefropatici in fase non-dialitica.

Che però i dati del registro italiano di dialisi evidenziano oggi una mortalità annua in dialisi di circa il 10%, ossia la metà di quanto riportato dall'analogo registro USA,

che in Italia, il rapporto ISTAT del 02-03-2007 (*Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari. 2005*) non cita in alcun passaggio questo rilevante problema sanitario. Gli unici dati epidemiologici, che riguardano esclusivamente i pazienti uremici in trattamento sostitutivo (dialisi o trapianto renale), sono stati ottenuti dal Registro Italiano di Nefrologia e Dialisi, emanazione diretta della Società Italiana di Nefrologia. Gli ultimi dati disponibili in Italia del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (anno 2004) mostrano che sono presenti circa 38.000 pazienti in dialisi extracorporea e poco più di 6.000 in dialisi peritoneale.

## **PRESO ATTO**

che alla luce dei dati riportati e delle non ancora univoche interpretazioni della malattia renovascolare, ma soprattutto, considerando anche che la popolazione italiana invecchia progressivamente e sempre più (*Dati ISTAT, rapporto annuale 2009*) registrando, al 1° gennaio 2009, un ulteriore incremento dell'indice di vecchiaia pari al 142,8 per cento, risulta evidente la necessità di migliorare in Italia l'identificazione ed il trattamento precoce della malattia renovascolare al fine di prevenire gli outcomes più sfavorevoli, individuando le più efficaci aree di intervento con evidente riduzione della spesa sanitaria nazionale.

Che nell'ambito della regione Campania la necessità di affrontare questa problematica è ancora più cogente mancando infatti dati epidemiologici attendibili e soprattutto un indirizzo regionale di linee guida e di percorsi diagnostico- terapeutici con l'individuazione di strutture di monitoraggio e indirizzo degli interventi di prevenzione, diagnosi precoce, cura, riabilitazione nonché interventi socio-assistenziali da erogare.

## **CONSIDERATO**

Che il Dipartimento universitario di Patologia Sistemica AREA FUNZIONALE "PREVENZIONE TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA E DELLA NEFROPATIA ISCHEMICA" ha presentato un progetto denominato "PROGETTO PER LA REALIZZAZIONE DI UNA STRUTTURA DI RIFERIMENTO

REGIONALE PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA NEFROPATIA ISCHEMICA” con l'obiettivo di:

- Creare presso l'Università degli Studi di Napoli “Federico II” un polo di eccellenza e di riferimento regionale per la predisposizione di interventi di prevenzione, diagnosi precoce, terapia, follow-up e interventi socio-riabilitativi della malattia nefrovascolare
- Aumentare la prevalenza di diagnosi correttamente eseguita di malattia nefrovascolare nei pazienti afferenti alla Università degli Studi di Napoli “Federico II”
- Ridurre la mortalità, le ospedalizzazioni e la necessità di trattamenti sostitutivi dialitici nei pazienti con CKD secondaria a malattia nefrovascolare afferenti alla Università degli Studi di Napoli “Federico II” con conseguente riduzione della spesa sanitaria nazionale
- Aumentare la diffusione di conoscenze e la sensibilizzazione della popolazione al problema della malattia renale ed ai suoi fattori di rischio, promovendo specifiche campagne di informazione (a mezzo stampa, televisione o radio), anche in collaborazione con i maggiori organi specializzati (Società Italiana di Nefrologia, S.I.N., Fondazione Italiana del Rene, F.I.R.) ed in occasione di eventi di vasta portata mediatica come la Giornata mondiale del rene.

## **VALUTATO**

Che il progetto appare rispondere pienamente alle esigenze del sistema sanitario regionale aderendo perfettamente alle indicazioni dei Piani sanitari regionali vigenti nonché alle indicazioni del Piano sanitario nazionale,

Che non esistono allo stato attuale analoghi progetti in corso o proposti

Che la spesa appare congrua ed in linea con gli obiettivi del progetto stesso

Per i motivi espressi in premessa che qui si intendono integralmente riportati, l'Assessore alla Sanità propone e la Giunta a voto unanime

## **DELIBERA**

Di approvare il progetto denominato PROGETTO PER LA REALIZZAZIONE DI UNA STRUTTURA DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA NEFROPATIA ISCHEMICA” presentato dal Dipartimento universitario di Patologia Sistemica AREA FUNZIONALE “PREVENZIONE TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA E DELLA NEFROPATIA ISCHEMICA”

Di prelevare la somma di euro 80.000,00 sul Capitolo di bilancio 7092 UPB 4.15.38 Esercizio finanziario 2010, che presenta sufficiente disponibilità

Di trasmettere la presente delibera all'Area 20 per i provvedimenti di conseguenza

Di trasmettere la presente delibera al BURC per la successiva pubblicazione

Il Segretario  
*Cancellieri*

Il Presidente  
*Bassolino*



# **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"**

**DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA SISTEMATICA**

**AREA FUNZIONALE**

***"PREVENZIONE E TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA E  
DELLA NEFROPATIA ISCHEMICA"***

**Prof.re *Domenico Russo***

**PROGETTO PER LA REALIZZAZIONE DI UNA STRUTTURA DI RIFERIMENTO  
REGIONALE PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA NEFROPATIA  
ISCHEMICA**



## **Dati epidemiologici in USA e Europa**

Negli USA, la Malattia Renale Cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) è ormai riconosciuta come una reale emergenza sanitaria (*CDC, Weekly Morbidity and Mortality Report, March 2nd 2007*). Circa il 13% degli americani ha evidenza di danno renale, testimoniato dalla presenza di albuminuria o altra anomalia urinaria, o di insufficienza renale e circa l'8% ha un filtrato glomerulare (GFR) inferiore a 60 ml/min, che rappresenta il valore soglia per la definizione di CKD franca (1). La prevalenza aumenta sino al 15-30% nei pazienti anziani e supera il 50% nei pazienti affetti da malattie circolatorie e metaboliche. E' atteso, inoltre, un raddoppio nei prossimi anni del numero di pazienti nefropatici secondario alla crescente incidenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica (2). Una analoga prevalenza di CKD è stata stimata in Olanda, Gran Bretagna e Norvegia (3-5).

Le dimensioni "epidemiche" della CKD non rappresentano però l'unico dato allarmante. Studi epidemiologici effettuati in coorti di popolazione generale di USA e Nord Europa (6-12), hanno infatti dimostrato che nei pazienti con CKD in fase non dialitica, la mortalità, prevalentemente da cause cardiovascolari (CV), aumenta in maniera esponenziale fino a sei volte con il ridursi del filtrato glomerulare rispetto ai soggetti con normo-funzione renale. L'elevato rischio CV comporta che la mortalità superi di gran lunga (da 2 a 50 volte) la probabilità di iniziare il trattamento dialitico soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. A tal riguardo, è importante sottolineare che un recente studio prospettico, condotto in popolazione generale Norvegese, ha evidenziato che l'aggiunta dei valori di GFR e albuminuria al tradizionale modello prognostico per il rischio CV comporta la riclassificazione del 6.6% dell'intera popolazione e, in particolare, del 39% dei soggetti considerati a rischio intermedio (mortalità CV 5-10/1000 persone/anno) (12).

L'elevato rischio CV nel paziente nefropatico è stato attribuito ad un peso maggiore, rispetto alla popolazione generale, dei principali fattori di rischio tradizionali nonché alla presenza di fattori specifici della malattia renale (1,2). A tal riguardo, è importante notare che i fattori, tradizionali e non tradizionali (ipertensione, albuminuria, anemia, dislipidemia, carenza di vitamina D), possono rendere conto non solo del rischio CV ma anche della progressione verso la fase dialitica delle malattie renali. Pertanto, l'intervento terapeutico effettuato, nelle fasi precoci della CKD, sui fattori modificabili del rischio CV potrebbe verosimilmente migliorare la prognosi globale, ossia cardio-renale, del paziente nefropatico, diminuendo sia il rischio CV che ritardando l'ingresso in dialisi, e quindi le gravi complicanze e i costi elevati che caratterizzano il sottogruppo dei pazienti dializzati.

## **Dati epidemiologici in Italia**

A fronte della produzione scientifica sulla epidemiologia della CKD nella realtà Nord-Americana e Nord-Europea, in Italia, come nel resto della Europa del Sud, sono tuttora assenti dati su scala nazionale di prevalenza e prognosi nei pazienti nefropatici in fase non-dialitica.

Tali informazioni sono invece essenziali.

Le informazioni raccolte nella popolazione Nord-Americana e Nord Europea, infatti, potrebbero non essere applicabili alla realtà italiana in quanto i dati del registro italiano di dialisi evidenziano oggi una mortalità annua in dialisi di circa il 10%, ossia la metà di quanto riportato dall'analogo registro USA e analoghe differenze sono state osservate nel confronto sulla mortalità in dialisi tra Nord e Sud Europa (13-15). La popolazione di pazienti nefropatici verosimilmente differisce tra USA, Nord Europa e Italia per numerosi aspetti, sia di natura etnica che di stili di vita, abitudini



alimentari, e, infine, per i differenti atteggiamenti prescrittivi che sono espressione della politica sanitaria propria di ciascun paese.

In Italia, il rapporto ISTAT del 02-03-2007 (*Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari*. 2005) non cita in alcun passaggio questo rilevante problema sanitario. Gli unici dati epidemiologici, che riguardano esclusivamente i pazienti uremici in trattamento sostitutivo (dialisi o trapianto renale), sono stati ottenuti dal Registro Italiano di Nefrologia e Dialisi, emanazione diretta della Società Italiana di Nefrologia. Gli ultimi dati disponibili in Italia del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (anno 2004) mostrano che sono presenti circa 38.000 pazienti in dialisi extracorporea e poco più di 6.000 in dialisi peritoneale. E' stato stimato che la spesa annua (comprensiva di ospedalizzazioni) per paziente è di circa 51.000 euro per la dialisi extracorporea e di 28.000 euro per la dialisi peritoneale. Nel 2004, per i pazienti in dialisi (che costituiscono lo 0,08% della popolazione) il costo totale è stato di oltre 2 miliardi di euro (pari al 2.3% del fondo Sanitario Nazionale per lo stesso anno). Se si considera che l'aumento di nuovi casi ogni anno (+10.2% tra il 2003 e il 2004 pari a 9.312 nuovi pazienti in dialisi) supera il numero di decessi nello stesso anno (3.575), appare evidente come la spesa sanitaria attuale per la dialisi è già di gran lunga superiore alle valutazioni relative al 2004, con un aumento stimato del 35% in 3 anni.

Un rapporto analogo è stato di recente descritto dal Registro Americano. Il *Report USRDS 2007*, ha infatti segnalato che, nell'ambito del *Medicare*, i pazienti con CKD in fase sostitutiva pur rappresentando l'1.2% della popolazione assistita utilizzano l'8.2% dei fondi. Lo stesso *Report* sottolinea inoltre che ai pazienti con CKD in fase non-dialitica è destinato il 19.4% delle risorse *Medicare* nonostante essi rappresentino solo il 6.6% della popolazione assistita. Quest'ultimo dato, compatibile con l'elevata frequenza di ospedalizzazioni da comorbidità CV, ribadisce come l'etichetta "alto rischio CV" caratterizzi il nefropatico sin dalle fasi iniziali della malattia renale.

## **Malattia renovascolare**

Numerose possono essere le cause di CKD, sia congenite che acquisite.

Nell'ultima decade, specialmente nei soggetti in età avanzata, è stata catalogata come causa distinta di insufficienza renale la nefropatia ischemica. (16). Una corposa percentuale di pazienti con CKD che richiede terapia dialitica, è affetta da malattia ischemica renale. (17,18). Stime della prevalenza della malattia renovascolare derivano, però, principalmente da autopsie e studi angiografici di pazienti con ipertensione renovascolare o malattia aterosclerotica che aveva coinvolto altri distretti dell'albero arterioso. (19-23). Mancano ancora studi di popolazione su larga scala.

Con il termine di Malattia Renovascolare si indicano i processi morbosi e le alterazioni anatomiche che, riducendo il lume delle arterie renali, determinano l'ischemia renale.

La malattia renovascolare può esprimersi con due differenti quadri clinici:

- l'ipertensione renovascolare, caratterizzata da ipertensione sistemica, può essere secondaria a lesioni aterosclerotiche o displasia delle arterie renali;
- la nefropatia ischemica, caratterizzata prevalentemente da alterazioni della funzione renale, è secondaria, nella quasi totalità dei casi, a lesioni aterosclerotiche. Definiamo Nefropatia Ischemica l'insieme delle alterazioni funzionali, ormonali ed anatomiche secondarie all'ipoperfusione renale da stenosi di una o di entrambe le arterie renali.

La nefropatia ischemica è la conseguenza di lesioni arteriosclerotiche che riducono il calibro dei vasi renali ed è, pertanto, una causa potenziale di insufficienza renale cronica (24) reversibile od anche evitabile, purché accuratamente e tempestivamente individuata (25-28). In molti pazienti che



iniziano il trattamento dialitico è stata documentata la presenza di patologia renovascolare con prevalenza dall'11-17% (29-32). In uno studio angiografico su pazienti anziani con insufficienza renale di media entità tale prevalenza ha raggiunto il 50% (33).

La progressione del danno renale, e quindi l'insufficienza renale, avviene generalmente in maniera asintomatica (34). Se un solo rene è ischemico ed il rene controlaterale è perfettamente funzionante si può verificare la perdita completa della funzione del rene ischemico senza alcun apprezzabile sintomo.

La presenza di ipertensione non è una costante del quadro clinico della nefropatia ischemica (35, 36). L'ipertensione renovascolare, conseguenza anch'essa della malattia renovascolare, va tenuta distinta dalla nefropatia ischemica. Infatti l'ipertensione renovascolare può essere presente in assenza di alterazioni funzionali renali e la nefropatia ischemica può essere in atto in assenza di ipertensione sistemica.

La patologia renovascolare costituisce un importante fattore di comorbidità per i pazienti uremici. La sopravvivenza media dei pazienti renovascolari in trattamento dialitico è risultata dimezzata rispetto al gruppo di controllo in uno studio longitudinale di 20 anni (29)

Non esiste un solo segno o sintomo patognomonico per la presenza di patologia renovascolare. L'uso di esami strumentali nella popolazione generale degli ipertesi ha sempre scarso valore predittivo data la bassa prevalenza della patologia renovascolare. È quindi opportuno e fortemente consigliato far precedere a qualsiasi esame, anche non invasivo, la ricerca dei suddetti sintomi e/o segni clinici. I segni ed i sintomi associati alla patologia renovascolare e quindi utili per formulare un fondato sospetto diagnostico possono essere divisi in maggiori (indicanti danno renale od ipertensivo-vascolare evidente) e minori (indicanti fattori di rischio e danni vascolari extrarenali).

*Segni e sintomi maggiori:*

- asimmetrica riduzione delle dimensioni renali (37)
- comparsa improvvisa di uno stato ipertensivo in un'età > 50-55 anni (38, 39)
- retinopatia di grado 3° o 4° all'esame del fundus dell'occhio (40)
- soffio addominale sisto-diastolico (38, 41)
- aumento della creatinina dopo test di stimolazione con ACE-Inibitori o sotto trattamento anti-ipertensivo con ACE-inibitori (42, 43)

*Segni e sintomi minori:*

- età superiore ai 60 anni (44)
- anamnesi positiva per forte consumo di sigarette (44)
- episodi di edema polmonare ricorrente senza evidenti anomalie o disfunzioni cardiache (45, 46)
- ipertensione refrattaria alla terapia medica (38, 39)
- presenza di lesioni vascolari aterosclerotiche distrettuali (47)
- assenza di proteinuria o proteinuria di lieve entità (< 0.5 g/die) nei pazienti diabetici con insufficienza renale (48).

Non sono disponibili dati di sicura predittività per i singoli sintomi e quindi la scelta dell'itinerario diagnostico-strumentale dipende da un'adeguata integrazione interpretativa della costellazione dei sintomi rilevati.

La presenza di alterazioni da vasculopatia periferica a carico degli arti inferiori si associa a stenosi dell'arteria renale in una percentuale di casi che varia dal 14.1% (49) al 43.8% (50). D'altra parte la presenza di coronaropatie si associa a presenza di stenosi dell'arteria renale in una percentuale di casi che va dal 13% (51) al 28% (52). La presenza di questi elementi dovrebbe quindi stimolare la ricerca e l'integrazione dei segni sospetti per patologia renovascolare.



## Progetto

Alla luce dei dati riportati e delle non ancora univoche interpretazioni della malattia renovascolare, ma soprattutto, considerando anche che la popolazione italiana invecchia progressivamente e sempre più (*Dati ISTAT, rapporto annuale 2009*) registrando, al 1° gennaio 2009, un ulteriore incremento dell'indice di vecchiaia pari al 142,8 per cento e con un costante aumento rispetto agli anni precedenti (141,7 per cento per il 2007, 139,9 per cento per il 2006 e 137,8 per cento per il 2005), risulta evidente la necessità di migliorare in Italia l'identificazione ed il trattamento precoce della malattia renovascolare al fine di prevenire gli outcomes più sfavorevoli, individuando le più efficaci aree di intervento con evidente riduzione della spesa sanitaria nazionale.

Nell'ambito della regione Campania la necessità di affrontare questa problematica è ancora più cogente .

Infatti mancano dati epidemiologici attendibili e soprattutto manca un indirizzo regionale di linee guida e di percorsi diagnostico terapeutici con l'individuazione di strutture di monitoraggio e indirizzo degli interventi di prevenzione, diagnosi precoce, cura, riabilitazione nonché interventi socio-assistenziali da erogare.

A tal scopo, si propone di affidare all'Area funzionale "Diagnosi e prevenzione dell'ipertensione nefrovascolare e della nefropatia ischemica", afferente al Dipartimento di Patologia Sistemica dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" il compito di realizzare il progetto della creazione di una struttura pilota di riferimento, almeno su base provinciale, per la predisposizione degli indirizzi di prevenzione, diagnosi, cura e assistenza socio-riabilitativa per l'assistenza ai cittadini affetti da malattia renovascolare.

Gli obiettivi di tale progetto saranno quelli di:

- Creare presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" un polo di eccellenza e di riferimento regionale per la predisposizione di interventi di prevenzione, diagnosi precoce, terapia, follow-up e interventi socio-riabilitativi della malattia nefrovascolare
- Aumentare la prevalenza di diagnosi correttamente eseguita di malattia nefrovascolare nei pazienti afferenti alla Università degli Studi di Napoli "Federico II"
- Ridurre la mortalità, le ospedalizzazioni e la necessità di trattamenti sostitutivi dialitici nei pazienti con CKD secondaria a malattia nefrovascolare afferenti alla Università degli Studi di Napoli "Federico II" con conseguente riduzione della spesa sanitaria nazionale
- Aumentare la diffusione di conoscenze e la sensibilizzazione della popolazione al problema della malattia renale ed ai suoi fattori di rischio, promuovendo specifiche campagne di informazione (a mezzo stampa, televisione o radio), anche in collaborazione con i maggiori organi specializzati (Società Italiana di Nefrologia, S.I.N., Fondazione Italiana del Rene, F.I.R.) ed in occasione di eventi di vasta portata mediatica come la Giornata mondiale del rene.

Il centro di che trattasi oltre a svolgere una attività clinica di livello specialistico avrà anche soprattutto il compito di elaborare modelli assistenziali per interventi coordinati tra le varie articolazioni assistenziali (medici di medicina generale, strutture specialistiche territoriali extraospedaliere, strutture specialistiche ospedaliere) nonché con le specialità che trattano patologie frequentemente associate a disfunzione renale o ad insufficienza renale o nelle quali la presenza di danno renale aggrava la morbilità e la mortalità (Diabetologia e Cardiologia, ma anche Immunologia, Urologia e Chirurgia Vascolare).



In tal senso la struttura si renderà disponibile alla collaborazione con le aziende sanitarie ed ospedaliere per la realizzazione degli interventi di formazione e consenso scientifico indispensabili per realizzare linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici.

Le maggior parte delle risorse necessarie per l'avviamento di tale attività sono già presenti nel Dipartimento a cui afferisce la suddetta Area Funzionale (ambulatorio nefrologico attrezzato, presidi medici, stanza prelievi, reparto di degenza) e, pertanto, è richiesta allo stato solo una implementazione di risorse specialistiche con l'affidamento di un incarico di prestazione professionale per un medico specialista in Nefrologia, con particolare competenza nello specifico campo clinico, con il compito di implementare l'assistenza, sia in regime di ricovero che ambulatoriale, nonché la consulenza nefrologica a pazienti affetti da malattia nefrovascolare.

La presenza di tale risorsa permetterà al team già operante di poter assolvere agli altri obiettivi previsti dal progetto anche alla luce delle necessità assistenziali, attualmente assicurate dagli specialisti già in servizio che hanno fatto fronte al notevole incremento di prestazioni a cui si è assistito negli ultimi anni, della popolazione geriatrica che afferisce alla suddetta Area Funzionale.

Il costo dello specialista è quantizzabile in 80.000 euro annui circa pari alla retribuzione media di un professionista a contratto ambulatoriale.

La struttura Universitaria, in caso di affidamento del progetto si impegna a presentare un cronoprogramma dettagliato di delle attività a svolgersi e semestralmente una relazione di andamento con gli stadi di avanzamento.

## **BIBLIOGRAFIA**



1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
2. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-340.
3. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM et al. for the PREVEND study group: The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney International* 2005;67: 1967-1973.
4. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al.: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;18:1047-1052.
5. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al.: Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007;72:92-99.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al.: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
7. Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
8. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith TH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-663.
9. Peralta CA, Shlipak MG, Fan D, et al.: Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in Hispanic versus non-Hispanic white adults with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2892-2899.
10. McCullough PA, Jurkowitz CT, Pergola PE, et al., for the KEEP Investigators: Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122-1129.
11. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, et al.: Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:392 - 401.
12. Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al.: Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:2 490 -2496.
13. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in Northern and Southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84:238-244.
14. van Dijk PC, Zwinderman AH, Dekker FW, et al. Effect of general population mortality on the North-South mortality gradient in patients on replacement therapy in Europe. *Kidney Int* 2007;71:53-59.
15. Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al.: International Differences in Dialysis Mortality Reflect Background General Population Atherosclerotic Cardiovascular Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3510–3519.



16. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, et al. Ischemic nephropathy in elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol*. 1998;18:221–227.
17. USRDS 1994 Annual Data Report. executive summary. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:s12–17.
- Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int*. 1995;48:171–76.
18. Jacobine M. A. van Ampting, Erik L. Penne, Frederik J. A. Beek, Hein A. Koomans, Walther H. Boer and Jaap J. Beutler. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1147–1151
19. Holley KE, Hunt JK, Brown AL, Kinkaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med*. 1964;37:14–22.
20. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus-an autopsy study. *J Intern Med*. 1991;229:489–92.
21. Eylar WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology*. 1962;78:879–92.
23. Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, Martin JD, Chervu A. The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg*. 1993;18:433–440.
24. Preston R, Epstein H. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end stage renal disease. *J Hypertens* 1997; 12: 1365-77.
25. Jacobson HR. Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729-43.
26. Morris GC, De Bakey NE, Cooley DA. Surgical treatment of renal failure of renovascular origin. *JAMA* 1962; 182: 113-6.
27. Libertino JA, Bosco PJ, Ying CY, et al. Renal revascularization to preserve and restore renal function. *J Urol* 1992; 147: 1485-7.
28. Novick AC, Textor SC, Bodie B, Khauli RB. Revascularization to preserve renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 477-90.
29. Mailloux LU, Bellucci AG, Mossey RT, et al. Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1988; 84: 855-62.
30. Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, Dick R, Sweny P, Moorhead JF. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment - a case for treatment. *Clin Nephrol* 1989; 31: 119-22.
31. Kahn IH, Catto GRD, Edward N. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993; 341: 415-8.
32. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 1995; 48: 171-6.
33. Corradi B, Malberti F, Farina M, et al. Chronic renal failure due to atheromatous renovascular disease in the elderly. *Contrib Nephrol* 1993; 105: 167-71.
34. Weibull H, Bergqvist D, Andersson I, Choi DL, Jonsson K, Bergentz SE. Symptoms and signs of thrombotic occlusion of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4, 161-5.
35. Dustan HP, Humphries, AW, de Wolfe VG, Page IH. Normal arterial pressure in patients with renal arterial stenosis. *JAMA* 1964; 187: 1028-9.
36. Holley KE, Hunt JK, Brown AL Jr, Kincaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis: a clinical pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964; 37: 14-22.
37. Strandness DE. Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 630-5.



38. Albers FJ. Clinical characteristic of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 636-41.
39. King BF jr. Diagnostic imaging evaluation of renovascular hypertension. *Abdominal Imaging* 1995; 20: 395-405.
40. Davis BA, Crook JE, Vestral RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III o IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 91: 617-22.
41. Moser RJ, Caldwell jr. Abdominal murmurs: an aid in the diagnosis of renal artery disease in hypertension. *Ann Intern Med* 1962; 56: 471-83.
42. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE, Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenoses or renal artery stenoses in a solitary kidney. *N Engl J Med* 1983; 308: 373- 6.
43. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993; 118: 712-9.
44. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease in-depth review. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 167-87.
45. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA, Stanley JC. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1992; 15: 73-82.
46. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularization. *Lancet* 1988; 2: 551-2.
47. Choudhry AH, Cleland JGF, Rowlands PC, Tran TL, McCarty M, Al-Kutoubi MAO. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *Br Med J* 1990; 301: 1197-8.
48. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, et al. Presentation, clinical correlates and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Quart J Med* 1994; 87: 413-21.
49. Priollet P, Lazareth I, Maniere-Constantin D, Aime F. Renal artery stenosis and peripheral vascular disease. *Lancet* 1990; 336: 879.
50. Eyley WR, Clark MD, German JE, Rian RL, Meininger DE. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962; 78: 879-92.
51. Kohli RS ,Vetrovec GW. Clinical predictors of renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. In: Timio M, Wizeman W eds. *Cardioneurology. Milano: Wichtig Editore* 1991; 443-5.
52. Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, Martin JD, Chervu A. The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 1993; 18: 433-40.