

IN DEPTH REVIEW

# Gli indici di resistenza ecografici in nefrologia: quale significato clinico?



**Fulvio Fiorini**<sup>1, 3</sup>, Antonio Granata<sup>2, 3</sup>, Annalisa Noce<sup>4</sup>, Olga Durante<sup>4</sup>, Monica Insalaco<sup>2</sup>, Nicola Di Daniele<sup>4</sup>

(1) UOC Nefrologia, Dialisi e Dietologia, Ospedale "Santa Maria Della Misericordia", Rovigo

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Giovanni di Dio", Agrigento

(3) Scuola Specialistica di Ecografia Nefrologica della Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), Rovigo

(4) Dipartimento di Medicina Interna - Servizio di Nefrologia ed Ipertensione, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

Corrispondenza a: Fulvio Fiorini, MD; SOC Nefrologia, Dialisi e Dietologia; Ospedale SM della Misericordia, Viale Tre Martiri, 140, 45100 Rovigo; Tel 0435.536544; mail: [fiorini.fulvio@azisanrovigo.it](mailto:fiorini.fulvio@azisanrovigo.it)

Mail autore corrispondente: [Fulvio Fiorini](mailto:fiorini.fulvio@azisanrovigo.it)

## Abstract

Nell'ambito della diagnosi nefrologica, oltre all'ecografia B-mode, che permette lo studio morfologico renale, il color-power-Doppler riveste importanza strategica non solo per le informazioni quali-quantitative riguardo alla vascolarizzazione renale, ma anche tramite la misurazione dell'Indice di Resistenza (IR) (rapporto fra la velocità di picco sistolica [VPS] meno la velocità telediastolica [VTD] e la VPS: [VPS-VTD/VTD]): questo rappresenta oggi uno degli strumenti più sensibili nello studio delle nefropatie mediche, attraverso la quantificazione delle alterazioni del flusso plasmatico renale. La misurazione degli IR per essere considerata affidabile deve prevedere una corretta metodologia di studio (campionamento a livello delle arterie interlobari o arciformi, di 3/5 onde di dimensioni sovrapponibili in tre zone differenti del rene, etc), nonché un'analisi critica del valore ottenuto in quanto esso risulta influenzato non solo dalle resistenze periferiche, ma anche da numerosi altri fattori eventualmente concomitanti (tachibradi-aritmie, severa ipotensione, raccolte liquide perirenali o sottocapsulari, etc). Nei soggetti adulti gli IR medi da considerarsi nella norma sono < 0,70, ma tale valore varia fisiologicamente con l'età anagrafica (è più alto nei bambini nei primi anni di vita e negli anziani). La misurazione eco-color-Doppler degli IR a livello dell'arteria renale interlobare è stata proposta in particolare nella diagnosi differenziale di numerose nefropatie acute o croniche: tali indici risultano ad esempio aumentati nelle patologie acute a coinvolgimento vascolare e tubulo-interstiziale, e non in quelle glomerulari pure. Questa rassegna si propone di evidenziare le situazioni cliniche in cui lo studio degli IR intrarenali può fornire utili informazioni in chiave fisiopatologica delle nefropatie sia nel rene nativo che in quello trapiantato, in conseguenza dell'influenza esercitata sull'onda arteriosa Doppler dalla resistenze e dalla compliance vascolari, dalla pressione idrostatica capillare e dalla pressione all'interno delle vie urinarie.

Parole chiave: cirrosi epatica, colorDoppler, diabete mellito, ecografia, indice di resistenza, ipertensione arteriosa, nefropatie

## Index resistance in renal ultrasound: what is the clinical significance?

In the area of renal diagnosis, B-mode ultrasound allows for the study of renal morphology, while power color Doppler is of strategic importance not only for the qualitative and quantitative information it provides on renal vasculature, but also because it allows for the measurement of 'Index Resistance'. This is the ratio between the peak systolic speed [VPS] minus the telediastolic speed [VTD] and the VPS: [VPS-VTD/

VTD]), now one of the most sensitive parameters in the study of renal pathologies through the quantification of changes in renal plasma flow. The reliability of the measurement of IR is dependent on accurate methodology, such as sampling at the level of the interlobar or arcuate arteries of 3 to 5 waves of similar dimensions in three different areas of the kidney, etc. Reliability also depends on careful analysis of the value obtained, owing to the confounding influence of peripheral resistance in addition to many other factors, including tachy-brady-arrhythmias, severe hypotension, and perirenal or subcapsular fluid collections. In adults an average IR of < 0.70 is considered normal, although this figure varies with age, giving higher values in children in the first years of life and in the elderly. The color Doppler measurement of IR at the level of the interlobar artery has been proposed as an indicator for differential diagnosis of acute or chronic nephropathies: for example, the ratio was higher in acute pathologies with vascular and tubulo-interstitial involvement, but not in those with glomerular involvement. This review aims to highlight clinical situations in which the study of intrarenal IR can provide useful information on the physiopathology of renal disease in both the native and in the transplanted kidney, as illustrated by the alterations of the morphology of the Doppler wave that are caused by variations in vascular resistance, hydrostatic capillary pressure and pressure inside the urinary tract.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, kidney disease, liver cirrhosis, resistance index, ultrasound

## Introduzione

Sebbene l'anamnesi rappresenti il primo insostituibile "approccio" al malato, la diagnosi nefrologica necessita dell'integrazione con l'esame istologico e le diagnostiche di laboratorio e per immagini. A questo proposito, importanza strategica riveste l'ecografia (ETG) che grazie alla non invasività, alla grande diffusione, al basso costo ed all'elevata sensibilità, permette un'accurata valutazione delle caratteristiche della pelvi renale, delle dimensioni dei reni, dell'ecogenicità parenchimale, della presenza di lesioni occupanti spazio, nonché l'utilizzo nell'ambito della nefrologia interventistica. Se tale indagine è sicuramente diagnostica nella valutazione della malattia renale cronica (reni piccoli, spessore parenchimale ridotto, eventuali cisti acquisite), frequentemente, in caso di patologia acuta, i reni appaiono morfologicamente normali: infatti l'incremento delle dimensioni renali e dell'ecogenicità parenchimale, considerati comuni indici di acuzie, mancano di specificità e sensibilità, pertanto non possono essere ritenuti parametri diagnostici rilevanti. Allo stesso modo, il riscontro ecografico di dilatazione della pelvi non permette la diagnosi differenziale fra una patologia ostruttiva ed una non-ostruttiva: il solo approccio in B-mode non risulta pertanto sufficiente nella valutazione della patologia renale [1]. Poiché numerosi studi hanno dimostrato il cambiamento dell'onda arteriosa intrarenale in corso di disfunzione renale, ostruzione urinaria acuta, patologia renale intrinseca e vascolare, è stato proposto l'uso integrato del color-powerDoppler e dell'analisi spettrale al fine di ottenere un'analisi vascolare qualitativa con la possibilità di valutare la presenza e la distribuzione della vascolarizzazione intra ed extrarenale [1]. L'esame eco-color-Doppler (ECD) è stato utilizzato quindi per la diagnosi di ostruzione delle vie urinarie, la diagnosi differenziale tra patologie acute e croniche e il follow-up di patologie note [1]: permette di misurare la velocità di picco sistolico (VPS) e quella telediastolica (VTD).

Il rapporto VPS-VTD/VPS, chiamato Indice di Resistenza (IR) o di Pourcelot, è considerato uno degli strumenti più sensibili nello studio delle nefropatie mediche, permettendo la quantificazione delle alterazioni del flusso plasmatico renale. Scopo di questo lavoro è di evidenziare le situazioni cliniche di pertinenza nefrologica in cui lo studio degli IR intrarenali può fornire informazioni utili in chiave fisiopatologica, anche in considerazione dell'influenza che le resistenze e la compliance vascolari, la pressione idrostatica capillare e la pressione all'interno delle vie urinarie possiedono nella modificazione dell'onda arteriosa Doppler.

## Tecnica d'esame

La corretta misurazione degli IR prevede il ricorso ad una tecnica metodologica meticolosa [1], [2]: risulta, infatti, necessario l'uso combinato di color-powerDoppler, di sonde possibilmente ad elevata frequenza, il campionamento a livello delle arterie interlobari o arciformi, l'uso di *pulse repetition frequency* (PRF) più basse possibili (Tabella 1) e contemporaneamente di alti guadagni, in assenza di "aliasing", e l'uso di filtri più bassi possibili. Un corretto campionamento deve prevedere la misurazione di almeno 3/5 onde di dimensioni sovrapponibili in tre zone differenti di ogni rene: il valore dell'IR sarà espressione della media aritmetica dei valori ottenuti [3] (Tabella 2). Nei soggetti adulti, gli IR medi da considerarsi nella norma sono  $<0.70$  [4] [5] (Figura 1), mentre nei bambini, durante i primi quattro anni di vita, è da ritenersi nella norma anche un  $IR \geq 0,70$  [6] [7] (Tabella 3). Un corretto valore dell'IR può tuttavia essere di difficile/impossibile valutazione in alcune condizioni che non rispecchiano un processo patologico intrinsecamente renale, quali un grave stato ipotensivo, la presenza di tachicardia, bradicardia, aritmia e la presenza di raccolte liquide perirenali o sottocapsulari [8].

## Nefropatie parenchimali e tubulo-interstiziali

**Tabella 1.** Note metodologiche per la corretta misurazione degli RI.

- 1) la misurazione deve essere effettuata a livello delle arterie interlobari e/o arciformi
- 2) devono essere ripetute almeno tre misurazioni in tre zone renali differenti: in caso di valori difforni deve essere effettuata la media delle misurazioni (eventualmente anche il range delle misurazioni)
- 3) per ogni misurazione devono essere campionati almeno tre velocitogrammi della stessa morfologia

**Tabella 2.** Condizioni anatomiche differenti che possono influenzare il valore misurato dell'RI.

- 1) livello a cui viene misurato
- 2) resistenze vascolari periferiche
- 3) presenza di arteriosclerosi
- 4) numero dei vasi arteriosi a monte della misurazione
- 5) aumento della pressione interstiziale
- 6) rigidità dell'albero arteriolare renale (ridotta "compliance")

**Tabella 3.** Valori di riferimento medi degli RI in rapporto all'età.

Anni	media $\pm$ DS	range
0 - 0,4	0,71 $\pm$ 0,06	0,58 - 0,85
0,5 - 0,9	0,64 $\pm$ 0,04	0,58 - 0,69
1,0 - 3,9	0,64 $\pm$ 0,05	0,54 - 0,72
4,0 - 6,9	0,62 $\pm$ 0,05	0,53 - 0,70
7,0 - 18,0	0,59 $\pm$ 0,04	0,52 - 0,66
18,1 - 59,0	0,58 $\pm$ 0,05	
60,0 - 80,0	0,68 $\pm$ 0,06	

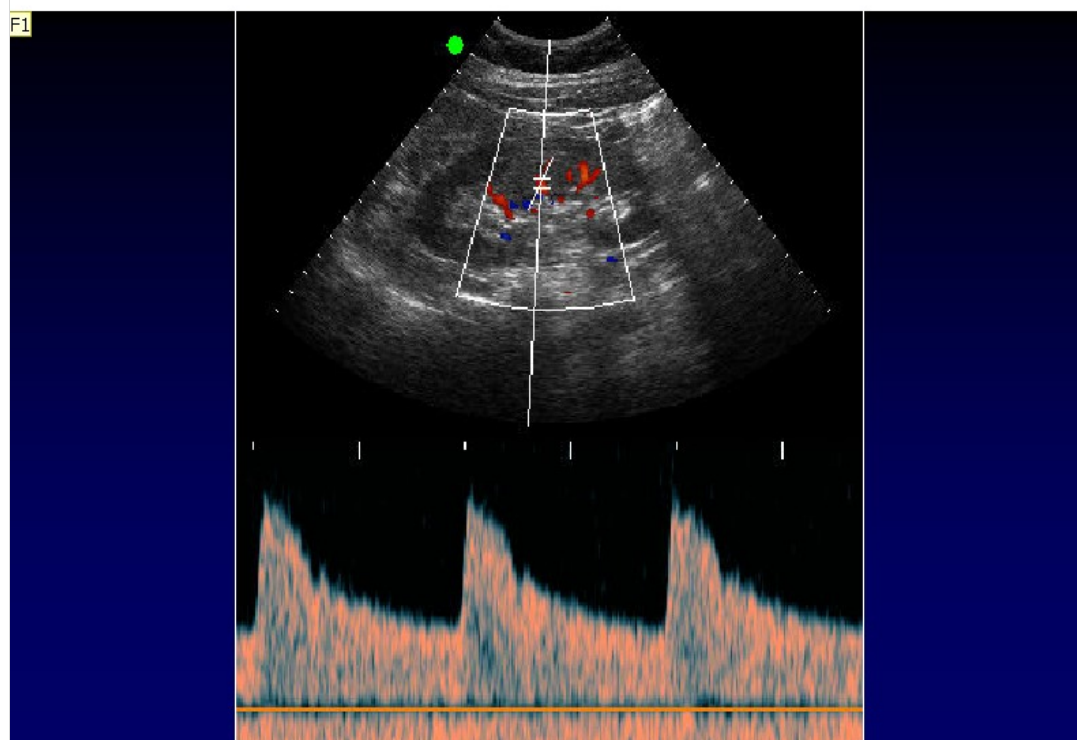
Da Bude RO et al. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. Radiology 184(2), 469-72, 1992.

Nelle malattie renali l'ETG rappresenta la tecnica di indagine di prima scelta per differenziare le nefropatie mediche da quelle urologiche, l'insufficienza renale acuta (IRA) dalla cronica (IRC), per il follow-up del paziente acuto nonché come guida nell'esecuzione dell'agobiopsia renale. L'uso dell'ECD garantisce, in aggiunta, un'accurata valutazione morfologica e funzionale della vascolarizzazione intraparenchimale e permette di caratterizzare condizioni di riduzione o assenza del flusso sanguigno. La misurazione degli IR a livello delle arterie interlobari può essere di ausilio per lo studio delle nefropatie mediche caratterizzate da lesioni tubulo-interstiziali e vascolari. Infatti in corso di malattia tubulo-interstiziale acuta gli IR intrarenali risultano significativamente aumentati se comparati con IR misurati in reni il cui danno è limitato ai soli glomeruli ( $p < 0,001$ ) in assenza di patologia tubulo-interstiziale o vasculite [9], [10]. Un valore aumentato degli IR è inoltre correlato al grado di arteriosclerosi renale [11]. La validità diagnostica dell'ECD nelle malattie renali parenchimali è stata confermata dalla dimostrazione della correlazione tra IR aumentati e lesioni vascolari e tubulo-interstiziali, queste ultime correlate a loro volta con il grado di insufficienza renale e la prognosi a lungo termine [12].

## Vasculiti

Le glomerulonefriti, insieme alle varie forme di vasculite, rappresentano il 15% delle cause di insufficienza renale terminale e possono essere limitate al rene o far parte di processi infiammatori sistemici.

Gli studi condotti su pazienti affetti da vasculite finalizzati a valutare le possibili correlazioni tra i reperti bioptici ed i parametri Doppler sono ad oggi limitati. I pazienti con va-



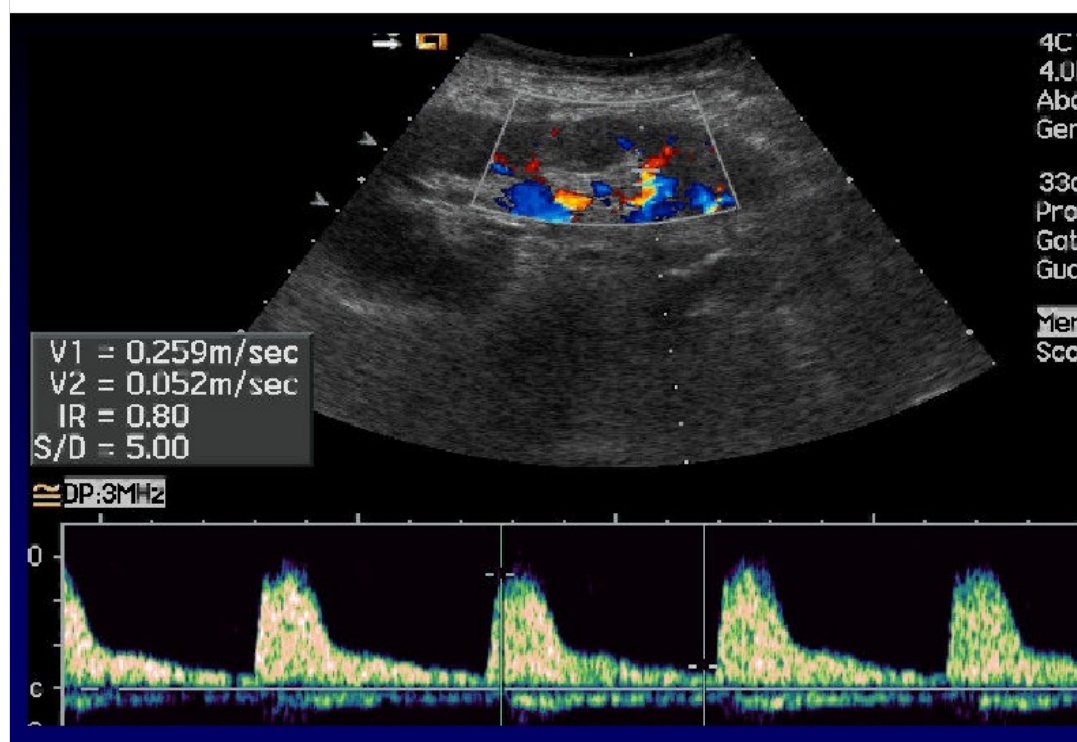
**Figura 1.**  
Indici di Resistenza intrarenali (IR): normali valori di IR con fase diastolica ben rappresentata.

scultite sembrano presentare valori più elevati di IR (IR medio  $0,82 \pm 0,05$ ) rispetto a quelli affetti da un processo patologico limitato ai glomeruli (IR medio  $0,58 \pm 0,05$ ). Il meccanismo fisiopatologico responsabile della riduzione del flusso plasmatico renale, sembrerebbe indotto dall'aumentata produzione di Trombossano A2 da parte dei macrofagi infiltranti l'interstizio [13]; quando invece il danno è localizzato prevalentemente a livello glomerulare, l'azione del Trombossano A2 sembrerebbe antagonizzata dall'azione vasodilatatrice delle prostaglandine [14] [15]. In questi pazienti si osserva inoltre un'anomala morfologia dell'onda Doppler simile a quella che si riscontra nei casi di microangiopatia renale associata a sindrome emolitico-uremica, in cui è presente una riduzione della componente diastolica piuttosto che della sistolica [9].

Nei pazienti affetti da glomerulonefrite lupica il riscontro di  $IR > 0,70$  rappresenta un importante fattore di rischio di cronicità (valutato mediante esame bioptico) e correla con valori di creatinina più elevati rispetto ai pazienti con indici di resistenza normali, che sembrano presentare una migliore prognosi renale [16] (Figura 2).

## Insufficienza renale acuta

Gli IR intrarenali possono essere utilizzati nell'algoritmo diagnostico per la diagnosi differenziale tra IRA funzionale (pre-renale) e IRA organica (renale). La prima si caratterizza per una riduzione della perfusione renale ed è rapidamente reversibile se precocemente trattata (può evolvere altrimenti in IRA organica da necrosi tubulare acuta); la seconda è invece causata da un danno a carico del parenchima renale e la disfunzione renale tende a persistere. I test urinari normalmente utilizzati nella pratica clinica risultano spesso non di-



**Figura 2.**  
Elevati valori di IR (0,80) dovuti a riduzione della componente diastolica in corso di vasculite.



rimenti nella diagnosi differenziale tra la forma funzionale e quella organica per la presenza di fattori confondenti (uso di diuretici, farmaci antipertensivi, infezioni delle vie urinarie, sepsi, etc). L'ECD renale sembrerebbe essere utile nel distinguere tra le due forme, similmente a quanto dimostrato dai biomarkers di recente caratterizzazione (NGAL, cistatina C, IL-18, KIM-1).

In un modello di IRA funzionale indotta nel coniglio, è stato dimostrato che i cambiamenti degli IR intrarenali precedono le variazioni dei valori di creatinina sierica, sia durante la fase di insorgenza che durante quella di ripresa funzionale [17]. Il valore medio degli IR è significativamente più elevato nei pazienti con IRA renale rispetto a quelli affetti da IRA pre-renale ( $0,74 \pm 0,13$  vs  $0,67 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ ) [18]: tali risultati sono stati confermati in corso di shock settico [19] e nei pazienti ricoverati in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica artificiale [20]. In quest'ultimo studio gli IR erano significativamente simili nei soggetti senza IRA [0,71 (0,66-0,77)] ed in quelli che sviluppavano IRA funzionale [0,71 (0,62-0,77)], ma sensibilmente diversi da quelli con IRA organica [0,82 (0,80-0,89)] ( $p < 0,0001$ ): inoltre, un valore di IR  $> 0,795$  aveva una specificità dell'85% ed una sensibilità del 92% nel predire la persistenza dell'IRA e risultava essere un indicatore più attendibile rispetto ai marcatori urinari (Figura 3). È stato, infine, dimostrato che gli IR renali predicono con discreta sensibilità (85%) e alta specificità (94%) l'insorgenza di IRA nell'immediato periodo post-operatorio nei pazienti sottoposti ad intervento di cardiocirurgia [21] (full text) e che IR elevati possano essere utilizzati come indicatori di sanguinamento occulto nel paziente con politrauma [22] (full text). Il follow-up degli IR nei pazienti ricoverati in terapia intensiva potrebbe rappresentare una nuova opportunità per identificare i pazienti ad alto-rischio di sviluppare IRA ed un utile strumento per una valutazione non-invasiva e ripetibile dei cambiamenti della perfusione renale sia in caso di sovraccarico idrico che di terapia con amine vasoattive allo scopo di titolare la dose di farmaci o il quantitativo di liquidi da infondere [23].

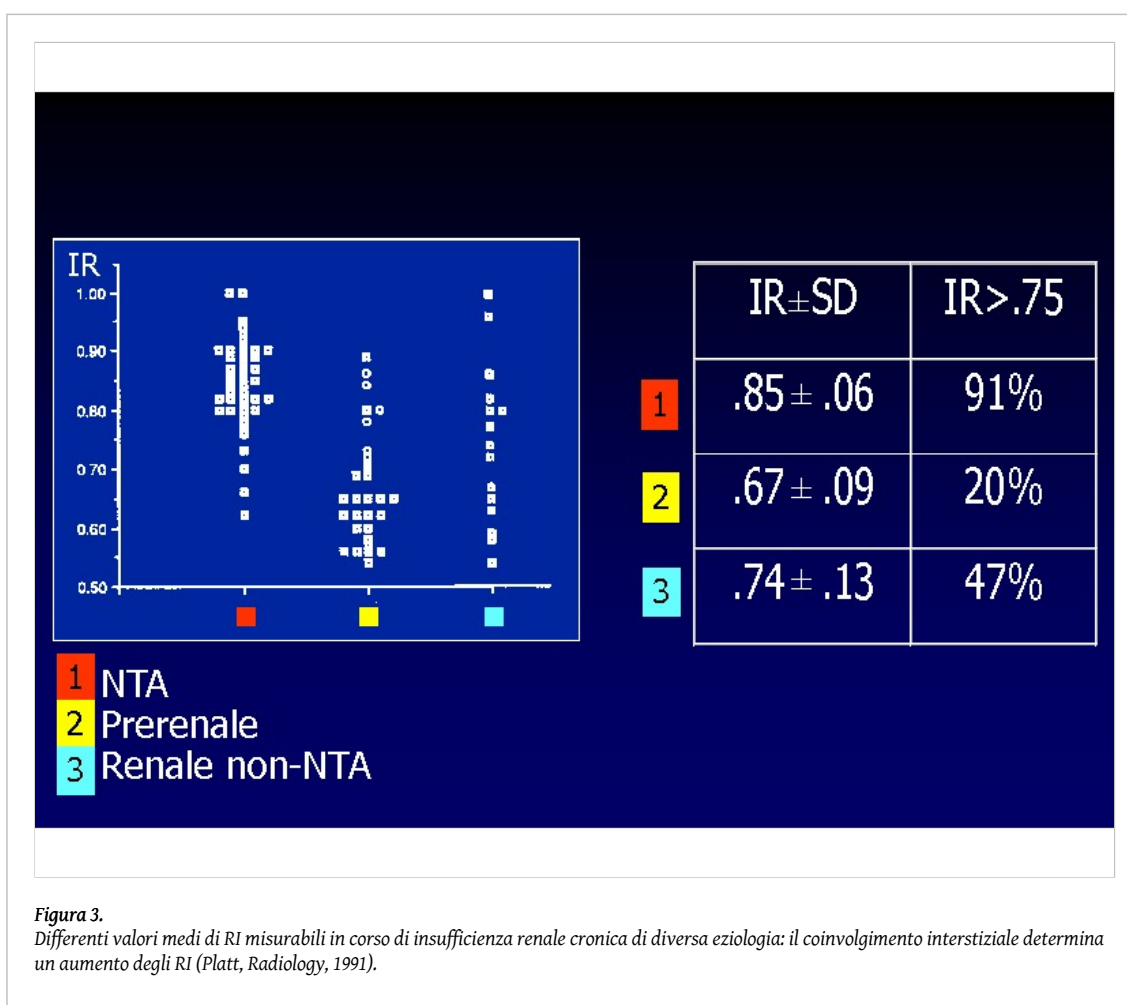
## Insufficienza renale cronica

Il valore degli IR può essere considerato un marcatore di progressione di danno renale [24] anche se è necessario usare cautela nella loro valutazione a causa della possibile concomitanza di diversi fattori confondenti (compressione renale, esecuzione della manovra di Valsalva, alterazioni del ritmo cardiaco, varie cause extrarenali di alterata elasticità vascolare, etc) [25]. Un valore elevato di IR  $\geq 0,80$  rappresenta un punto di non ritorno nella diagnosi di IRC (Figura 4): in presenza di stenosi dell'arteria renale tale valore è infatti associato ad una ridotta probabilità di miglioramento della funzionalità renale dopo angioplastica percutanea transluminale (PTA) [26] (full text) e nel rene trapiantato è predittivo di una ridotta sopravvivenza del graft [27] (full text).

Un valore di IR  $> 0,70$  può essere considerato un fattore di rischio indipendente di peggioramento della funzionalità renale nell'IRC [28] (full text): è stata infatti evidenziata una correlazione tra IR  $> 0,70$  e l'incremento percentuale dei valori di creatinina sierica, indipendentemente dal valore iniziale del filtrato glomerulare (GFR) [29]. In particolare, i pazienti che al momento dell'arruolamento presentavano un valore di IR  $\geq 0,70$  avevano una progressione più rapida dell'insufficienza renale, cioè una riduzione del GFR maggiore del 50% a sei anni: dall'analisi della regressione multipla l'IR si confermava essere un fattore di rischio indipendente di progressione dell'IRC [30] (full text)

## Colica renale

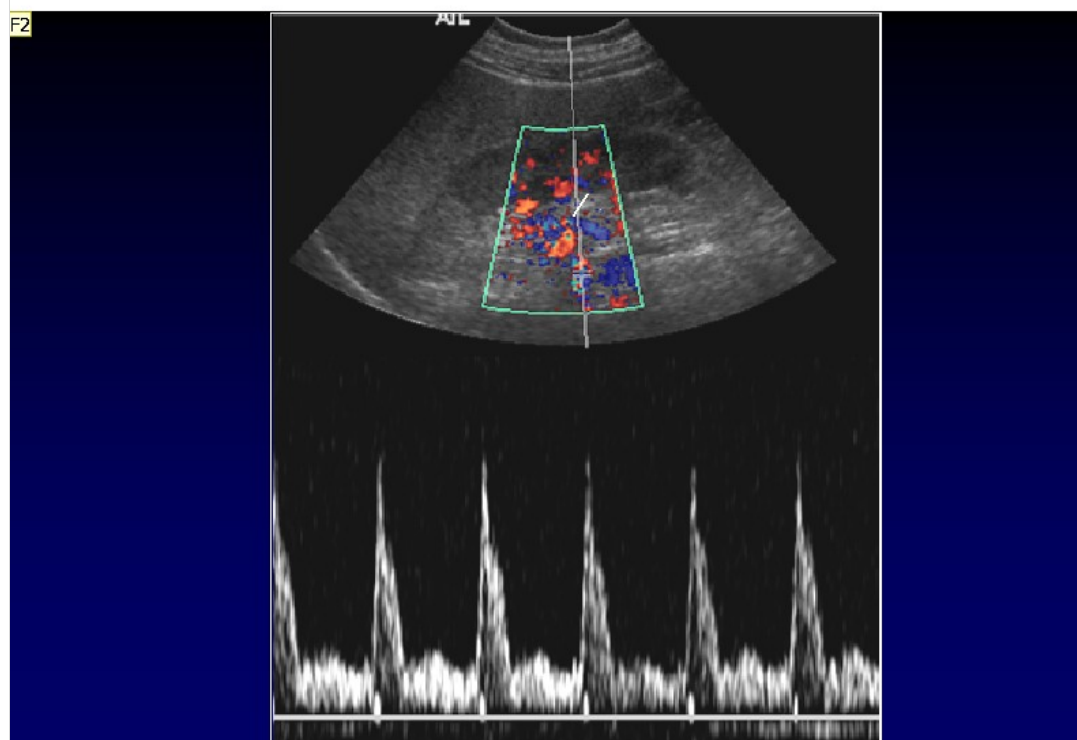
La colica renale è uno dei più comuni problemi nella pratica clinica uronefrologica (prevalenza del 6,1% negli uomini e 5,3% nelle donne) ed è secondaria più frequentemente a nefrolitiasi: una precoce ed accurata diagnosi è essenziale per ridurre gli effetti che l'ostruzione può determinare [31]. In un recente passato i cambiamenti emodinamici secondari all'ostruzione acuta completa (mediati da prostaglandine ad azione vasocostrittiva) venivano correlati con l'aumentata pressione pelvica: allo studio ECD valori di IR > 0,70 erano considerati indicativi di ostruzione e differenze di IR > 0,08-0,1, tra pazienti ostruiti e non, erano considerate un parametro altamente specifico e sensibile di ostruzione acuta [32]. In realtà tali ipotesi non sono più ritenute valide in quanto nella pratica clinica non è costante la risposta all'ostruzione caratterizzata da vasodilatazione seguita da vasocostrizione; non vengono inoltre considerati elementi quali i valori basali degli IR, il fatto che un'ostruzione intermittente può non determinare un grande aumento degli IR, e che farmaci quali i FANS, usati per il trattamento del dolore in corso di colica renale, causano tipicamente vasodilatazione [33]. Recentemente è stato descritto un valore medio di IR pari a 0,69 nei reni ostruiti [34], mentre sono stati riscontrati valori di IR medi di 0,67 e 0,59 rispettivamente in reni ostruiti acutamente ed in reni non ostruiti con un  $\Delta$ IR (la differenza tra il valore medio degli IR campionati nei due reni) significativamente elevato, pari a 0,076. L'incremento degli IR e del  $\Delta$ IR era inoltre correlato al grado di ostruzione ureterale: il  $\Delta$ IR era elevato nel 92,5% dei casi con ostruzione completa e nel 62,8% di quelli con ostruzione parziale a causa probabilmente di una pressione ureterale insufficiente ad indurre un aumento delle resistenze vascolari [35]. La misurazione del  $\Delta$ IR è predittiva dell'ostruzione



renale con una sensibilità ed un'accuratezza del 94% ed una specificità del 95%, ed è significativamente correlata, in corso di urografia, con una escrezione ritardata del mezzo di contrasto iodato (M<sub>d</sub>C) e la presenza di un rene funzionalmente escluso [36]. Un valore di IR > 0,70 appare correlabile con un'ostruzione renale acuta e precede la pielocalicectasia [34], [32], [37]. L'ECD è, dunque, sensibile e specifico nell'ostruzione completa in assenza di somministrazione di FANS, soprattutto se si applica il calcolo del  $\Delta$ IR in aggiunta all'esame ecografico, e risulta inoltre preferibile in pazienti in gravidanza o allergici al M<sub>d</sub>C [38] (full text); non può, invece, essere considerato un parametro sensibile nell'ostruzione ureterale parziale.

## Trapianto di rene

L'ETG e l'ECD sono le metodiche di imaging più utilizzate nello studio/monitoraggio del rene trapiantato in quanto l'organo è localizzato superficialmente ed dunque facilmente valutabile anche in follow-up frequenti: le due metodiche permettono di identificare le complicanze chirurgiche, urologiche e vascolari sia nell'immediato post-trapianto che nel lungo termine. Lo studio ultrasonografico non permette invece di caratterizzare le complicanze mediche (necrosi tubulare acuta, rigetto e nefrotossicità da farmaci): infatti sia la necrosi tubulare acuta, che la tossicità da ciclosporina che il rigetto vascolare cronico sono caratterizzati da IR elevati e la diagnosi causale della disfunzione del trapianto deve essere effettuata esclusivamente mediante esame bioptico [3], [39], [40]. Gli IR intrarenali appaiono maggiormente utili nel fornire informazioni prognostiche sull'organo trapiantato: infatti nel periodo immediatamente successivo al trapianto, la valutazione ECD viene utilizzata per



**Figura 4.**  
Indici di Resistenza intrarenali (IR): alti valori di IR (> 0,80) con rapida sistole e successiva fase diastolica con basse velocità in corso di IRC.



il monitoraggio del trattamento anti-rigetto ed una mancata riduzione degli IR si correla con una prognosi infausta del graft [41]. Un valore di IR > 0,80 rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per la sopravvivenza dell'organo trapiantato oltre che del paziente [27] (full text). Gli IR sembrano correlare inoltre con la funzione a lungo termine dell'organo trapiantato: infatti un valore di IR elevato ad una settimana dal trapianto correla in modo significativo e inversamente proporzionale con il filtrato glomerulare calcolato ad un anno dal trapianto [42] (full text).

La pressione pulsatoria e l'escrezione urinaria di albumina sono stati considerati recentemente come fattori di rischio di diabete post-trapianto (PTDM), suggerendo come il danno a carico del microcircolo sia implicato nella eziopatogenesi di tale condizione patologica: uno studio su 4908 pazienti in follow up medio per 5,7 anni ha dimostrato che valori elevati di IR, campionati nell'immediato periodo post-trapianto, sono un fattore di rischio a lungo termine per lo sviluppo di PTDM [43].

Il cosiddetto doppio trapianto da donatore "marginale" (DKT), cioè da donatore cadavere anziano, è stato recentemente proposto al fine di aumentare il numero dei trapianti di rene fornendo una massa nefronica paragonabile a quella del trapianto di rene singolo da donatore ideale (SKT): il DKT è generalmente riservato a riceventi più anziani. Uno studio di confronto fra pazienti con DKT e pazienti con SKT, ha dimostrato che i pazienti DKT presentano reni significativamente più piccoli (diametro longitudinale = mediana 116,7 mm vs 171,6 mm) e valori di IR significativamente più elevati (IR intrarenale medio 0,76 vs 0,68). Un valore di IR > 0,80 è stato osservato su 8 pazienti con DKT: tutti presentavano una sopravvivenza d'organo al follow-up. La spiegazione più plausibile è che i reni trapiantati "anziani" presentano già prima del trapianto un volume ridotto e IR più alti e che l'uso di inibitori della calcineurina (CN1), responsabili di vasocostrizione e fibrosi delle pareti vascolari, partecipi a queste variazioni. Valori elevati di IR non possono quindi essere considerati un indicatore prognostico negativo nei pazienti con DKT [44].

## Nefropatia diabetica

Gli IR sono utili indicatori di presenza di nefropatia nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, anche in assenza di microalbuminuria: aumentati IR rappresentano infatti un fattore di rischio per lo sviluppo di albuminuria e IR più elevati sono inoltre riportati in presenza di macroalbuminuria, anche dopo aggiustamento per i valori di GFR [45], [46]. Nei pazienti diabetici di tipo 2 senza microalbuminuria, l'aumento degli IR è predittivo di coinvolgimento renale e in particolare i pazienti con IR > 0,80 presentano un progressivo deterioramento della funzione renale. La presenza di microalbuminuria è tuttavia simile sia nel gruppo di pazienti con IR < 0,80 che in quelli con IR > 0,80, sebbene la proteinuria si sviluppi con più frequenza nel secondo gruppo [47] (full text). Valori di IR più elevati sono stati riportati nei diabetici di tipo 2 che avevano una riduzione della clearance della creatinina ed un incremento dell'escrezione urinaria delle 24h di albumina rispetto a coloro che presentavano normali valori di clearance e di albuminuria [48]. Il valore degli IR intrarenali risulta essere predittivo dell'evoluzione della nefropatia diabetica: un valore  $\geq 0,70$  si correla significativamente con il rischio di progressione della nefropatia [49]. Un aumento degli IR può, inoltre, indicare la presenza di un qualsiasi danno renale nei diabetici di tipo 2, compresa la nefropatia su base ischemica, indotta dalla disfunzione endoteliale che si osserva in tale forma di diabete. In pazienti normoalbuminurici, con diagnosi recente di diabete mellito di tipo 2 o ipertensione essenziale, sono stati monitorati sia il valore basale degli IR che quello successivo a vasodilatazione indotta da nitroglicerina. Gli IR risultavano significativamente più elevati nei pazienti diabetici rispetto agli ipertesi ed al gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ), mentre

la riduzione dei valori degli IR, osservate dopo somministrazione di nitroglicerina, era inferiore nel gruppo dei diabetici di tipo 2 rispetto agli ipertesi e ancor più rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,01$ ). Tali risultati confermano il valore predittivo degli IR nell'individuazione di alterazioni vascolari renali in pazienti diabetici o ipertesi, ancora prima della comparsa di microalbuminuria [50]. L'IR aumenta nella nefropatia diabetica anche quando le dimensioni dei reni iniziano a diminuire e compare microalbuminuria [51], mentre si riduce con la somministrazione degli inibitori del sistema renina-angiotensina in pazienti affetti da nefropatia diabetica o nefroangiosclerosi su base ipertensiva, spiegando così l'effetto nefroprotettivo di questi farmaci [52], [53].

Recentemente è stata suggerita una stretta correlazione tra la disfunzione renale e l'insorgenza di diabete: uno studio prospettico osservazionale (follow-up medio di  $9,1 \pm 2,2$  anni) su pazienti non diabetici e non nefropatici affetti da ipertensione arteriosa primitiva, ha investigato le eventuali correlazioni tra l'insorgenza di diabete e le anomalie morfo-funzionali, valutate mediante esami di laboratorio e studio ECD. I dieci pazienti, che durante il follow-up sviluppavano diabete mellito, erano quelli con un più elevato BMI, valori aumentati di uricemia, creatininemia e albuminuria; risultava, invece, inferiore il valore di GFR ed il rapporto Volume Renale/Indice di Resistenza (VR/IR) rispetto ai soggetti che non sviluppavano diabete mellito. In particolare, la sola variabile significativamente correlata con l'insorgenza di diabete era VR/IR (hazard ratio 1.04;  $p = 0,034$ ) [54].

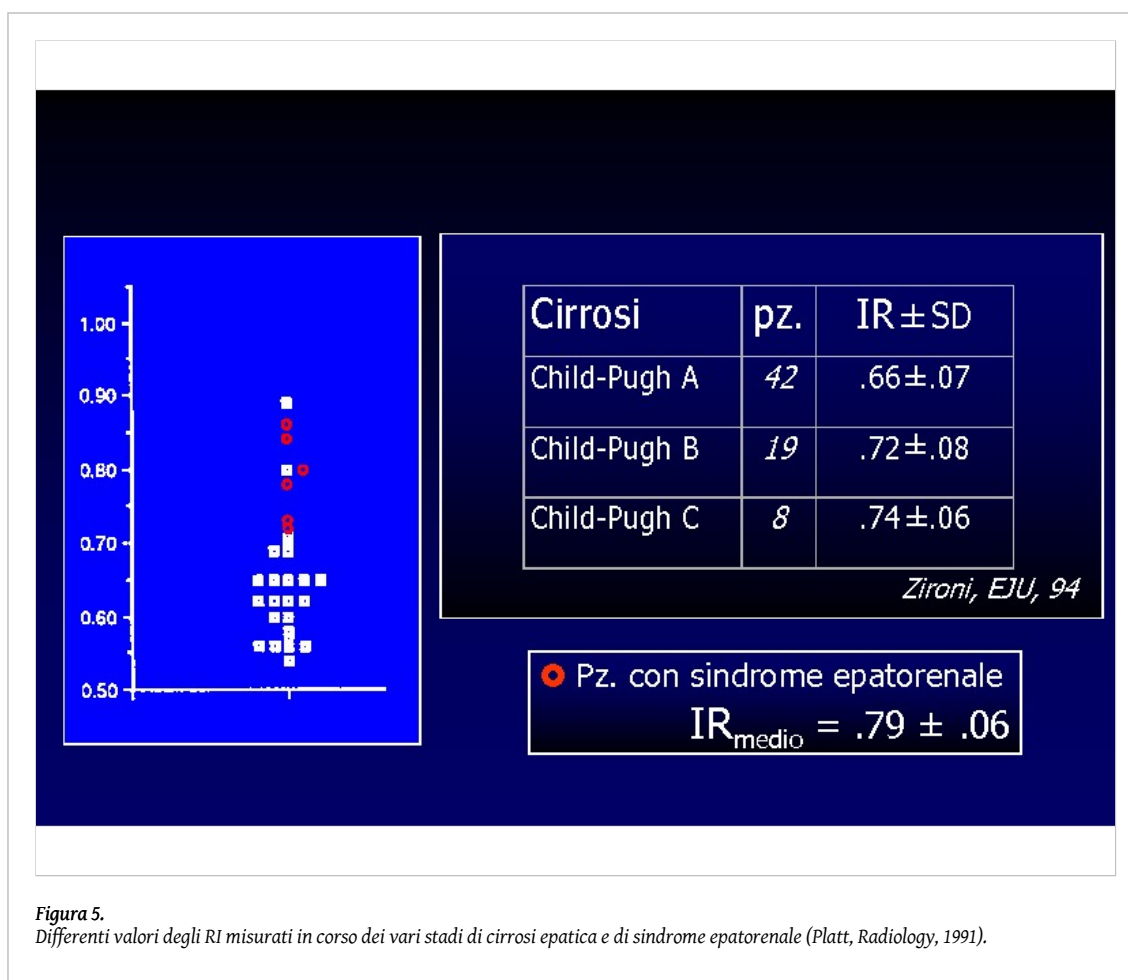
Negli adolescenti con diabete mellito di tipo I, soprattutto se insulino-resistenti, gli IR sono più elevati rispetto ai controlli sani: tale popolazione appare essere a maggior rischio di nefropatia e ciò potrebbe permetterne la diagnosi anche nello stadio pre-albuminurico [55]. È stato dimostrato inoltre che IR aumentati correlano in maniera significativa con l'aumento della pressione arteriosa ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,04$ ), del rapporto vita/fianchi ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ), della dose di insulina somministrata ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,02$ ) e con l'insulino resistenza valutata tramite "estimated glucose disposal rate" ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ), mentre non è stata trovata alcuna correlazione con i valori di microalbuminuria, emoglobina glicosilata e durata del diabete [55].

## Cirrosi e Sindrome Epato-Renale

La disfunzione renale è comune nella cirrosi epatica e la sindrome epato-renale (SER) ne rappresenta la forma più grave: essa è caratterizzata da incremento dell'azotemia, ritenzione di sodio ed oliguria, in assenza di una causa specifica ed identificabile di danno renale. Il meccanismo fisiopatologico non è noto, ma si ipotizza che l'accumulo di amine vasoattive determini alterazioni emodinamiche responsabili di ipoperfusione del rene per squilibrio tra agenti vasocostrittori e vasodilatatori. L'aumento della creatininemia non è utile per la diagnosi precoce di SER in quanto si presenta in una fase tardiva, mentre la riduzione del flusso plasmatico renale, che si manifesta con incremento delle resistenze vascolari renali, è precoce e progressiva, si associa a vasodilatazione arteriosa periferica e causa insufficienza renale entro settimane o mesi: la determinazione ECD degli IR permette dunque una precoce valutazione della vasocostrizione [56]. Gli IR risultano significativamente aumentati in pazienti cirrotici scompensati con ascite e/o varici esofagee rispetto ai cirrotici compensati senza ascite e/o varici esofagee ed ai soggetti sani [57] ed il grado della vasocostrizione renale varia inoltre in funzione della severità dell'ascite stessa [58]. Si può pertanto affermare che i valori degli IR intrarenali possono essere considerati altamente sensibili e specifici nel prevedere un'evoluzione in sindrome epato-renale e che valori di  $IR \geq 0,78$  suggeriscono la diagnosi di sindrome epato-renale [59]: l'ECD può pertanto essere considerato di ausilio nell'individuazione precoce dei pazienti ad alto rischio di sviluppare ERS [56] (Figura 5).

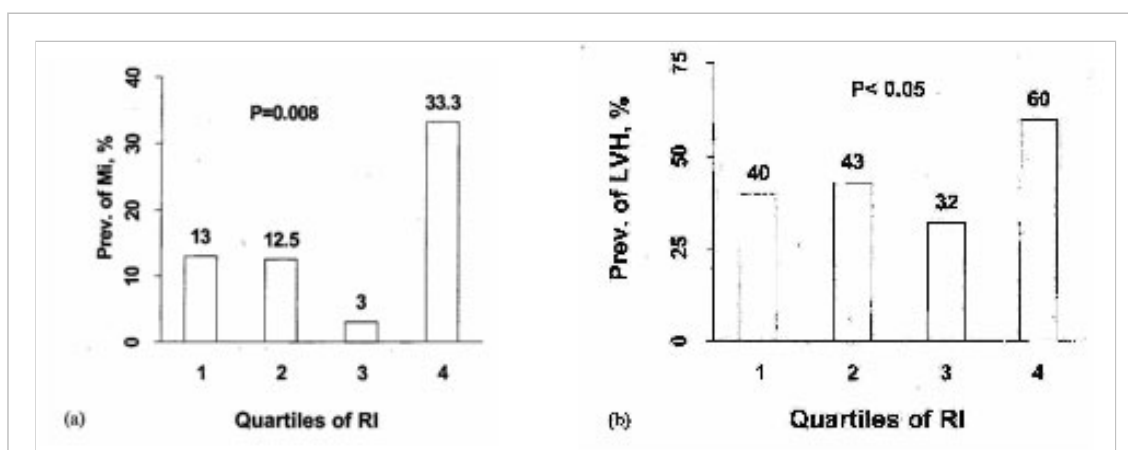
## Iperensione arteriosa

L'incidenza di ipertensione arteriosa nella popolazione adulta è pari al 10-30% e rappresenta il maggiore fattore di rischio per patologia aterosclerotica coronarica, stroke, insufficienza cardiaca e renale: l'ipertensione arteriosa essenziale rappresenta il 90-95% dei casi di tale patologia. Il rimodellamento della parete arteriosa gioca un ruolo fondamentale nella progressione dell'ipertensione inducendo un incremento delle resistenze periferiche, specialmente nei vasi di piccolo calibro. Questi cambiamenti strutturali inducono una riduzione della compliance vascolare, un aumento della rigidità, un incremento della *pulse wave velocity* ed un aumento delle resistenze vascolari [60]. Nella fase iniziale di ipertensione arteriosa primitiva l'incremento delle resistenze arteriose intrarenali e l'alterazione del meccanismo di autoregolazione sono verosimilmente causati dall'aumento locale della concentrazione di angiotensina II ed il suo persistere può contribuire alla progressione dell'ipertensione e del danno renale [61] (full text). Nell'ipertensione essenziale, l'aumento degli IR intrarenali si associa ad una riduzione della funzione renale, a microalbuminuria ed alla presenza di un danno tubulo-interstiziale: in modelli sperimentali di ipertensione, è stata dimostrata la presenza di un infiltrato infiammatorio tubulo-interstiziale, mentre nell'uomo i livelli sierici di proteina C reattiva ad elevata sensibilità (PCR-hs) correlano con i marcatori urinari di danno tubulo-interstiziale. In pazienti non diabetici affetti da ipertensione arteriosa con normofunzione renale e microalbuminuria negativa, è stato dimostrato che il valore di PCR-hs è correlato direttamente con l'IR ed inversamente con il rapporto VR/IR. Nell'ipertensione essenziale lo stato infiammatorio moderato si associa con il danno tubulo-interstiziale valutato mediante ECD [62] (figura 6).



L'ipertensione è secondaria a patologia nefro-vascolare nel 5% dei casi [63] e la sua causa più frequente è la stenosi dell'arteria renale (RAS) su base aterosclerotica: in questi pazienti gli IR risultano maggiormente elevati rispetto a quelli in cui la causa della stenosi è l'arterite di Takayasu o la fibrodisplasia muscolare [64] in conseguenza presumibilmente delle diversità morfo-strutturali presentate dell'arteria renale. Nei pazienti con stenosi aterosclerotica, i cambiamenti istopatologici quali l'arteriosclerosi, l'arteriolosclerosi intrarenale e la sclerosi glomerulare possono causare un incremento della rigidità vascolare ed una riduzione della compliance arteriosa: conseguentemente la resistenza vascolare renale aumenta linearmente con l'incremento della rigidità del letto vascolare arterioso. Per tali motivi, nei pazienti con RAS aterosclerotica, sia la debole compliance che l'aumento delle resistenze delle arterie intrarenali, conducono alla atipica morfologia dell'onda Doppler del tardus-parvus [65] (full text) (Figura 7); al contrario, in presenza di RAS non aterosclerotica, la compliance dei vasi intrarenali non cambia in modo così marcato. Le alterazioni degli IR appaiono accentuate in presenza di stenosi moderata e severa secondaria a fibrodisplasia piuttosto che ad aterosclerosi; questo poiché i pazienti aterosclerotici sono più anziani ed i cambiamenti che si osservano nelle arterie intrarenali aterosclerotiche dovuti anche all'età possono essere dei fattori di rischio confondenti le variazioni degli IR [66].

Studi condotti allo scopo di valutare l'efficacia terapeutica dell'PTA dell'arteria renale stenotica non hanno mostrato particolari benefici sul controllo della pressione arteriosa e sul miglioramento della funzione renale [67] (full text) [68]. I valori degli IR sembrano essere utili anche in relazione alla prognosi pressoria e funzionale renale dopo PTA. Infatti i dati del registro di Angioplastica e Stent circa le lesioni delle arterie renali hanno rilevato che la rivascolarizzazione di tali vasi in pazienti con stenosi  $\geq 50\%$  non induceva miglioramenti nel controllo della pressione arteriosa rispetto alla terapia medica in quanto i criteri di inclusione comprendevano solamente la presenza di RAS visualizzata con l'esame angiografico e valori di stenosi dell'arteria renale compresi fra il 50 ed il 70% sono di significato emodinamico dubbio se non nullo [69] (full text). Studi successivi che hanno incluso la valutazione del diametro longitudinale renale, del volume renale e degli IR hanno permesso di avere una predittività sulla risposta terapeutica alla PTA [70]: in particolare valori di IR  $> 0,80$  sono considerati il cut-off al di sopra del quale si osserva una scarsa risposta terapeutica dopo PTA [56].

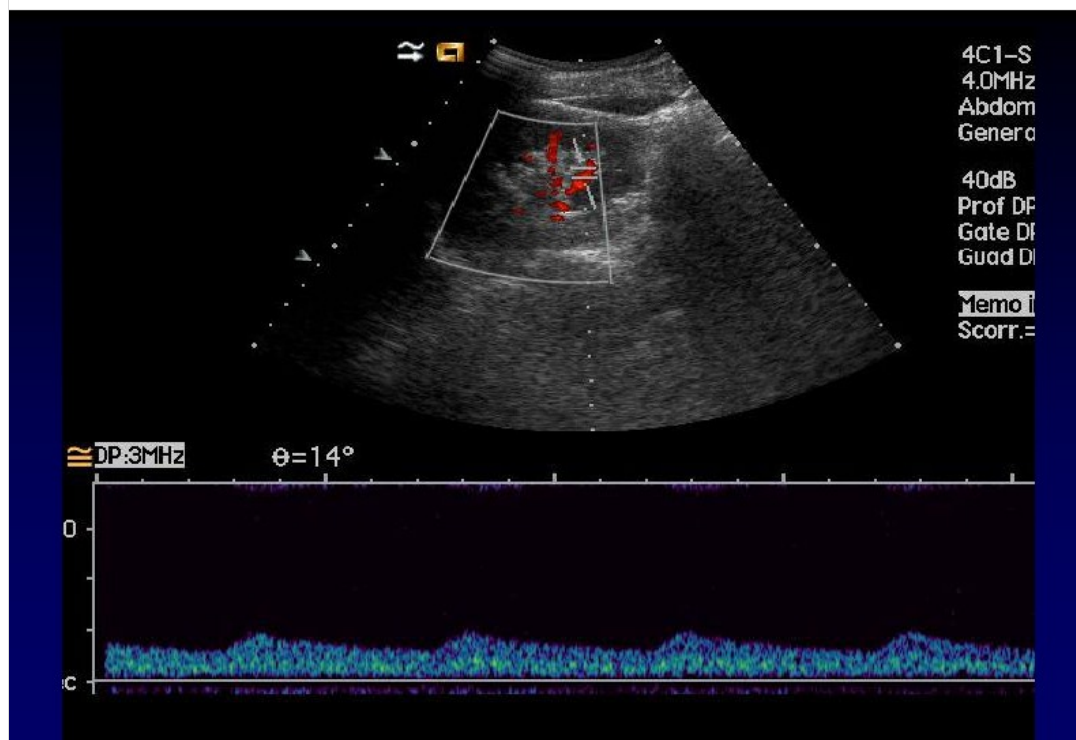


**Figura 6.**  
Prevalenza di microalbuminuria (a) e di ipertrofia ventricolare sinistra (b) in soggetti ipertesi con quartini differenti di RI (da Pontremoli R, NDT 14:360-65, 1999).

## Conclusioni

Nella valutazione morfologica delle nefropatie la diagnosi ultrasonografica rappresenta la metodica di prima scelta e per il nefrologo lo studio color-Doppler deve sempre seguire quello in B-mode. In particolare, la valutazione degli IR intraparenchimali fornisce importanti informazioni diagnostiche e prognostiche. A differenza del rene trapiantato dove il ruolo preminente degli IR si basa su quanto riscontrato nel *follow-up*, nei reni nativi, specie nei casi di nefropatia monolaterale (nefrolitiasi, ipertensione renovascolare per stenosi monolaterale), il ruolo diagnostico è dettato dalla differenza degli IR ( $\Delta IR \geq 0,06-0,08$ ). Le valutazioni seriate nel tempo possono in alcuni casi predire la prognosi prima dei classici esami di laboratorio e gli IR intrarenali, analogamente alla sola proteinuria, è risultato predittore indipendente di declino della funzione renale.  $IR \geq 0,80$  identificano in modo statisticamente significativo i pazienti a rischio di nefropatia progressiva e in assenza di stenosi significativa dell'arteria renale e di anamnesi positiva per nefropatia cronica, esprimono nefroangiosclerosi e/o ateroembolia: in altre parole esprimono l'aumento dell'impedenza totale per rimodellamento del microcircolo e riduzione dell'area sezionale totale dei vasi con aumento della resistenza periferica totale.

Al fine di evitare false interpretazioni, è necessaria una buona manualità ed una certa esperienza nella misurazione degli IR che se non rilevata a livello delle arterie interlobari e/o arciformi può creare problemi di attendibilità e ripetibilità del dato.



**Figura 7.**  
"Tardus parvus fenomeno". Paziente con stenosi dell'arteria renale sinistra maggiore dell'80%: il campionamento Doppler degli IR dimostra bassi valori assoluti (0,46) con ? IR 0,14.



## Affiliazioni

*Per le Scuole Specialistiche di Ecografia Nefrologica SIUMB di Rovigo e Agrigento, per il Gruppo di Studio di Ecografia Renale della Società Italiana di Nefrologia (SIN-GSER) e la Sezione di Studio di Nefrologia della SIUMB.*

### Bibliografia

- [1] Fiorini F, Barozzi L The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. *Journal of ultrasound* 2007 Dec;10(4):161-7
- [2] Platt JF, Ellis JH, Rubin JM et al. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation. *Radiology* 1991 May;179(2):425-8
- [3] Tublin ME, Bude RO, Platt JF et al. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR. American journal of roentgenology* 2003 Apr;180(4):885-92
- [4] Kim S, Kim W, Choi R et al. Duplex sonography of the native kidney resistive index vs serum creatinine. *J Ultrasound Med* 1990; 9:S25
- [5] Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS et al. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 1996 Apr;199(1):165-9
- [6] Bude RO, DiPietro MA, Platt JF et al. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 1992 Aug;184(2):469-73
- [7] Andriani G, Persico A, Tursini S et al. The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU international* 2001 Apr;87(6):562-4
- [8] Pozniak MA, Kelcz F, Stratta RJ et al. Extraneous factors affecting resistive index. *Investigative radiology* 1988 Dec;23(12):899-904
- [9] Platt JF, Ellis JH, Rubin JM et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR. American journal of roentgenology* 1990 Jun;154(6):1223-7
- [10] Prabahar MR, Udayakumar R, Rose J et al. Prediction of tubulo-interstitial injury by Doppler ultrasound in glomerular diseases: value of resistive and atrophic indices. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2008 Jan;56:21-6
- [11] Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Oct;46(4):603-9
- [12] Sugiura T, Wada A Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clinical and experimental nephrology* 2011 Feb;15(1):114-20
- [13] FitzGerald GA The choreography of cyclooxygenases in the kidney. *The Journal of clinical investigation* 2002 Jul;110(1):33-4
- [14] Benigni A, Chiabrando C, Perico N et al. Renal metabolism and urinary excretion of thromboxane B2 in the rat. *The American journal of physiology* 1989 Jul;257(1 Pt 2):F77-85
- [15] Eicken S, Gugger M, Marti HP et al. [Glomerulonephritis and vasculitis as causes of arterial hypertension]. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique* 2012 May;69(5):283-94
- [16] Platt JF, Rubin JM, Ellis JH et al. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology* 1997 Apr;203(1):82-6
- [17] Yoon DY, Kim SH, Kim HD et al. Doppler sonography in experimentally induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *Investigative radiology* 1995 Mar;30(3):168-72
- [18] Platt JF, Rubin JM, Ellis JH et al. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991 May;179(2):419-23
- [19] Lerolle N, Guérot E, Faisy C et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive care medicine* 2006 Oct;32(10):1553-9
- [20] Darmon M, Schortgen F, Vargas F et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2011 Jan;37(1):68-76
- [21] Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ et al. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *British journal of anaesthesia* 2011 Dec;107(6):891-8 (full text)
- [22] Corradi F, Brusasco C, Vezzani A et al. Hemorrhagic shock in polytrauma patients: early detection with renal Doppler resistive index measurements. *Radiology* 2011 Jul;260(1):112-8 (full text)
- [23] Le Dorze M, Bouglé A, Derudder S et al. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock (Augusta, Ga.)* 2012 Apr;37(4):360-5
- [24] Krumme B Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. *Nephron. Clinical practice* 2006;103(2):c24-8
- [25] Radermacher J Resistive index: an ideal test for renovascular disease or ischemic nephropathy? *Nature clinical practice. Nephrology* 2006 May;2(5):232-3
- [26] Radermacher J, Chavan A, Bleck J et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine* 2001 Feb 8;344(6):410-7 (full text)
- [27] Radermacher J, Mengel M, Ellis S et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *The New England journal of medicine* 2003 Jul 10;349(2):115-24 (full text)
- [28] Sugiura T, Wada A Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant*

Association - European Renal Association 2009  
Sep;24(9):2780-5 (full text)

[29] Splendiani G, Parolini C, Fortunato L et al. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clinical nephrology* 2002 Jan;57(1):45-50

[30] Parolini C, Noce A, Staffolani E et al. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 2009 Sep;252(3):888-96 (full text)

[31] Safarinejad MR Adult urolithiasis in a population-based study in Iran: prevalence, incidence, and associated risk factors. *Urological research* 2007 Apr;35(2):73-82

[32] Platt JF, Rubin JM, Ellis JH et al. Acute renal obstruction: evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. *Radiology* 1993 Mar;186(3):685-8

[33] Cronan JJ, Tublin ME Role of the resistive index in the evaluation of acute renal obstruction. *AJR. American journal of roentgenology* 1995 Feb;164(2):377-8

[34] Onur MR, Cubuk M, Andic C et al. Role of resistive index in renal colic. *Urological research* 2007 Dec;35(6):307-12

[35] Haroun A Duplex Doppler sonography in patients with acute renal colic: prospective study and literature review. *International urology and nephrology* 2003;35(2):135-40

[36] Granata A, Andrulli S, Bigi MQ et al. Predictive role of duplex Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute renal obstruction in patients with unilateral renal colic. *Clinical nephrology* 2009 Jun;71(6):680-6

[37] Mostbeck GH, Zontisch T, Turetscheck K. Ultrasound of the kidney: obstruction and medical disease. *Eur Radiol* 11:1878,2001

[38] Sayani R, Ali M, Shazlee K et al. Functional evaluation of the urinary tract by duplex Doppler ultrasonography in patients with acute renal colic. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2012;5:15-21 (full text)

[39] Dupont PJ, Dooldeniya M, Cook T et al. Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction-time to stop measuring the resistive index? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2003 Sep;16(9):648-52

[40] Gao J, Rubin JM, Xiang DY et al. Doppler parameters in renal transplant dysfunction: correlations with histopathologic changes. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2011 Feb;30(2):169-75

[41] Hollenbeck M, Hetzel GR, Hilbert N et al. [Doppler sonographic evaluation of the effectiveness of an antirejection treatment after kidney transplantation]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 1995 Mar 3;120(9):277-82

[42] McArthur C, Geddes CC, Baxter GM et al. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology* 2011 Apr;259(1):278-85 (full text)

[43] Mutinelli-Szymanski P, Caille A, Tranquart F et al. Renal resistive index as a new independent risk factor for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2012 Apr;25(4):464-70

[44] Damasio MB, Cittadini G, Rolla D et al. Ultrasound findings in dual kidney transplantation. *La Radiologia medica* 2013 Feb;118(1):14-22

[45] Hamano K, Nitta A, Ohtake T et al. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2008 Sep;31(9):1853-7

[46] MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes care* 2006 Jul;29(7):1560-6

[47] Nosadini R, Velussi M, Brocco E et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 2006 Jan;55(1):234-9 (full text)

[48] Afsar B, Elsurer R Comparison of renal resistive index among patients with Type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012 Aug;29(8):1043-6

[49] Milovanceva-Popovska M, Dzikova S Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). *Prilozi / Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za biologski i medicinski nauki = Contributions / Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences* 2007 Jul;28(1):69-79

[50] Bruno RM, Daghini E, Landini L et al. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011 Sep;54(9):2430-9

[51] Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL et al. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal Doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology* 1998 Dec;209(3):813-7

[52] Watanabe S, Okura T, Kurata M et al. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)* 2006 Jul;28(5):451-61

[53] Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron* 2002 Feb;90(2):169-73

[54] Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE et al. Subclinical functional and structural renal abnormalities predict new onset type 2 diabetes in patients with primary hypertension. *Journal of human hypertension* 2013 Feb;27(2):95-9

[55] Abd El Ghaffar S, El Kaffas K, Hegazy R et al. Renal Doppler indices in diabetic children with insulin resistance syndrome. *Pediatric diabetes* 2010 Nov;11(7):479-86

[56] Celebi H, Dönder E, Celiker H et al. Renal blood flow detection with Doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis. *Archives of internal medicine* 1997 Mar 10;157(5):564-6

[57] Maroto A, Ginès A, Saló J et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1994 Oct;20(4 Pt 1):839-44

[58] Wang Y, Liu LP, Bai WY et al. Renal haemodynamics in patients with liver cirrhosis assessed by colour ultrasonography. *The Journal of international medical research* 2011;39(1):249-55

[59] Bardi A, Sapunar J, Oksenberg D et al. [Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome]. *Revista medica de Chile* 2002 Feb;130(2):173-80

[60] Gryglewska B. Influenced of arterial hypertension on structure and function of artery vessels. In Grodzicki T, Kocemba J (eds). Arterial hypertension in elderly. Gdansk, Via Medica 2000 49-55.

[61] Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A et al. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. Hypertension 2002 Feb;39(2 Pt 2):316-22 (full text)

[62] Berni A, Ciani E, Bernetti M et al. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. Journal of human hypertension 2012 Dec;26(12):723-30

[63] Bolduc JP, Oliva VL, Therasse E et al. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension: a cost-benefit analysis. AJR. American journal of roentgenology 2005 Mar;184(3):931-7

[64] Li JC, Yuan Y, Qin W et al. Evaluation of the tardus-parvus pattern in patients with atherosclerotic and nonatherosclerotic renal artery stenosis. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine 2007 Apr;26(4):419-26

[65] Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA et al. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2005 May;25(5):932-43 (full text)

[66] Burdick L, Airoidi F, Marana I et al. Superiority of acceleration and acceleration time over pulsatility and resistance indices as screening tests for renal artery stenosis. Journal of hypertension 1996 Oct;14(10):1229-35

[67] van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The New England journal of medicine 2000 Apr 6;342(14):1007-14 (full text)

[68] Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. American heart journal 2006 Jul;152(1):59-66

[69] Textor SC Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated but underrated? Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2008 Apr;19(4):656-9 (full text)

[70] Bommarit S, Cliche A, Therasse E et al. Renal artery revascularization: predictive value of kidney length and volume weighted by resistive index. AJR. American journal of roentgenology 2010 May;194(5):1365-72