Maastricht University

Diagnostic and therapeutic strategies in renal artery stenosis

Citation for published version (APA):

van Onna, M. (2007). *Diagnostic and therapeutic strategies in renal artery stenosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20071130mo

Document status and date:
Published: 01/01/2007

DOI:
10.26481/dis.20071130mo

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 24 Apr. 2024

Summary

Renovascular hypertension is considered to be the second most common cause of secondary hypertension. About one percent of all individuals with elevated blood pressure in the general population has a stenosis in one or more of their renal arteries. The presence of renal artery stenosis may lead to renovascular hypertension and renal dysfunction. Restoration of renal artery patency may, at least potentially, reverse hypertension and prevent (further) deterioration of kidney function. The relatively high prevalence of renal artery stenosis contrasts with our rather poor understanding of the interrelationships between renal artery lumen reduction, renal perfusion pressure and renal blood flow on the one hand and their alleged consequences hypertension and renal dysfunction, on the other. The studies that form the main body of this thesis investigated diagnostic ((**chapter 2 and 3**), pathophysiological (**chapters 4, 5 and 6**) and therapeutic (**chapter 7**) aspects of renal artery stenosis. These studies were designed and conducted to assess whether these aspects could 1) distinguish patients with renal artery stenosis from with moderate to severe hypertension without such a lesion and 2) shed light on the pathophysiology of renal artery stenosis and/or renovascular hypertension. The current chapter summarizes main findings from these studies.

In **chapter 2**, we assessed the predictive power of established clinical clues[1,2] and traditional cardiovascular risk factors for the diagnosis of renal artery stenosis in our cohort. We found that the majority of clinical clues had only limited predictive value. Six predictors were identified: age, pulse pressure, current or past smoking behaviour, onset of hypertension within two years, extra-renal atherosclerosis and a difference in kidney lengths. A model incorporating these six predictors achieved an optimism-corrected area under the receiver-operating characteristic curve of 0.75. Hence, even though the value of established clinical clues for prediction of renal artery stenosis in common clinical practice is low, the number of patients undergoing renal angiography may be reduced with our model. Of course, before the use of our model can be recommended for clinical practice, the model should be validated in other population(s).

In **chapter 3**, we investigated the hypothesis that the precision of predictions by the model presented in **chapter 2** could be increased by replacing crude measurements of the predictors pulse pressure and extra-renal atherosclerosis by more refined counterparts (24-hour ambulatory pulse pressure and intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery and/or aortic pulse wave velocity (PWV) respectively). Each of the newly considered predictors was related to renal artery stenosis, and they were also interrelated. Somewhat to our surprise, however, none of these more sophisticated measurements improved the predictive accuracy of the model. Our results, with respect to PWV and IMT, corroborate findings in populations at high risk as well as at low risk with respect to various manifestations of cardiovascular disease. IMT and PWV seem to

have no additional value in the prediction of cardiovascular disease over and above easily obtainable traditional risk factors.

In **chapter 4**, we report a study on the association of four polymorphisms in candidate genes with atherosclerotic renal artery disease. It concerns the angiotensinogen Met235Thr, the angiotensin converting enzyme insertion/deletion, the angiotensin II type 1 receptor A1166C and the eNOS Glu298Asp polymorphisms. In this chapter, normotensive and hypertensive patients without a history of cardiovascular disease from a family practice served as external controls. No differences were found with respect to the polymorhisms in genes of the renin-angiotensin system. The Asp-allele of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism on the other hand, was associated with atherosclerotic renal artery stenosis with an odds ratio (95% confidence interval) of 1.44 (1.00-2.09) versus hypertensives with angiographically-proven patent arteries, of 1.89 (1.24-2.87) versus hypertensive family practice controls and of 2.09 (1.29-3.38) versus normotensive family practice controls. However, this allele differed also significantly between patients with patent renal arteries and both normotensive and hypertensive controls. Since atherosclerotic renovascular disease is generally viewed upon as a local manifestation of systemic atherosclerotic disease our data support earlier observations in this respect. The absence of atherosclerotic lesions in renal arteries, namely, does not at all exclude the presence of atherosclerosis elsewhere in the vascular system and, indeed, nearly a quarter of the patients whose arteries turned out to be patent (after angiography) had experienced signs of extrarenal atherosclerosis. Moreover, it is likely that normotensive and hypertensive patients in a general care practice have lower amounts of (extra-renal) atherosclerosis than patients in an outpatient clinic of a secondary/tertiary referral hospital who are suspected of having renal artery stenosis. Thus, we hypothesize that the Asp-allele of the eNOS Glu298Asp polymorphism predisposes to (systemic) atherosclerosis.

In **chapter 5**, we studied selective renal blood flow in the patients in our cohort without any renal artery abnormality. We found clear-cut left-right differences (“asymmetry”) in 51% of the patients. Subjects with and without asymmetry did not differ in age, body mass index, blood pressure, creatinine clearance, renal volume or activity of the renin-angiotensin system. Preliminary data suggest that there may be a relation between asymmetry and renal sympathetic nerve activity, which might point to the fact that the differences may be, at least partially, functional. The presence of asymmetry coincided with an increased rate of false-positive results on renal scintigraphy, a screening test for renal artery stenosis that is largely abandoned nowadays because of unfavourable test characteristics. The fact that asymmetry of renal blood flow is a frequent finding in severe hypertension underscores the importance of studying the function of both kidneys separately, since it cannot be assumed that they are functionally equal.

In **chapter 6**, we assessed selective renal blood flow in patients with unilateral atherosclerotic renal artery disease of varying severity (15-100% stenosis). Higher grades of luminal reduction coincided with an increased difference in mean renal blood flow (MRBF) between the stenosed kidney and the contralateral kidney. However, in half of the patients with high grade stenosis, flow through the kidneys was similar or even higher in the kidney with the stenosis than in the contralateral one. Further, patients with asymmetry had greater activity of the renin-angiotensin system regardless of the degree of stenosis. The great majority of patients with high grade disease underwent revascularisation. The decrease in mean arterial pressure after this procedure was similar in both groups, but only in patients with symmetry this was accompanied by a reduction of pulse pressure.

In **chapter 7**, we performed a meta-analysis of all available evidence on the effect of revascularisation on intermediate renal outcome as measured by a change of creatinine. Review of 29 published series, with a total of 3701 subjects, indicated that although average change of creatinine after intervention differed greatly between the individual studies, renal patency restoration in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and hypertension may lead to a small, yet statistically significant, benefit with respect to renal function. It is however unlikely that intervention will lead to major improvement of renal function.

In **chapter 8** the results of the studies mentioned above are discussed and put in perspective.

References

1. Detection, evaluation, and treatment of renovascular hypertension. Final report. Working Group on Renovascular Hypertension. *Arch Intern Med*. 1987;147:820-9.
2. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med*. 1992;117:845-53.

Samenvatting

Van alle personen met hypertensie (‘hoge bloeddruk’) in de algemene bevolking heeft ongeveer één procent een stenose (‘vernauwing’) in een of meer van hun nierarteriën (‘nierslagaderen’). De aanwezigheid van zo’n nierarteriestenose kan leiden tot (renovasculaire) hypertensie en vermindering van de nierfunctie. Het is mogelijk de doorgankelijkheid van de aangedane nierarterie te herstellen, met als doel de bloeddrukregulatie te verbeteren en te voorkomen dat de nierfunctie (verder) verslechtert.

De relatief hoge prevalentie van nierarteriestenose staat in scherp contrast met de hiaten in onze kennis van enerzijds de relaties tussen afname van het lumen van de nierarterie, de perfusiedruk en de nierdoorbloeding en anderzijds de uiteindelijke consequenties, te weten hypertensie en afname van de nierfunctie. De studies welke in dit proefschrift worden beschreven, bestudeerden diagnostische (**hoofdstukken 2 en 3**), pathofysiologische (**hoofdstukken 4, 5 en 6**) en therapeutische (**hoofdstuk 7**) aspecten van nierarteriestenose. Deze studies werden opgezet en uitgevoerd om te weten te komen of met behulp van deze aspecten: 1. in een ziekenhuispopulatie van patiënten met matig tot ernstige hypertensie een onderscheid kan worden gemaakt tussen degenen met een nierarteriestenose en degenen die deze afwijking niet hebben en 2. meer inzicht verkregen kan worden in de pathofysiologie van nierarteriestenose en renovasculaire hypertensie.

In het **tweede hoofdstuk** wordt de studie beschreven waarin de waarde van veel gebruikte klinische kenmerken[1,2] en de traditionele cardiovasculaire risicofactoren werd bepaald bij het voorspellen van het vóórkomen van nierarteriestenose. De analyses lieten zien dat de overgrote meerderheid van deze wijd aanvaarde klinische kenmerken nagenoeg geen voorspellende waarde hadden. Het vóórkomen van nierarteriestenose bleek wel samen te hangen met de volgende zes variabelen: leeftijd, polsdruk, roken of in het verleden gerookt hebben, recent (<2 jaar) ontstaan van hypertensie, atherosclerose in andere vaatbedden en een verschil in lengte tussen de twee nieren. Een model met deze zes variabelen behaalde een gecorrigeerde oppervlakte onder de receiver-operating characteristic curve van 0.75. Aldus lijkt het met behulp van dit model mogelijk een redelijke uitspraak te doen over welke patiënten een zeer lage kans hebben op een nierarteriestenose en bij gebruik van het model kan het aantal patiënten dat een nierangiografie moet ondergaan sterk gereduceerd worden. Echter, voordat dit model in de praktijk gebruikt kan worden, moet het gevalideerd worden in andere populaties.

In het **derde hoofdstuk** hebben we getracht het model dat gepresenteerd werd in **hoofdstuk 2** te verbeteren door verfijndere technieken te gebruiken om de polsdruk en extra-renale atherosclerose te kwantificeren. Hiervoor gebruikten we respectievelijk

ambulante bloeddrukregistratie en metingen van intima-media dikte (IMT; a. carotis communis) en pulse wave velocity (PWV; traject a. carotis communis – a. femoralis). Alhoewel deze metingen gerelateerd waren aan het vóórkomen van nierarteriestenose, verbeterden ze de voorspellingen van het model uit hoofdstuk twee niet. Dit is in lijn met recente studies waarin IMT en PWV cardiovasculaire ziekten niet beter lijken te voorspellen dan veel eenvoudiger te bepalen traditionele risicofactoren.

In **hoofdstuk 4** werd de associatie tussen nierarteriestenose op basis van atherosclerose en vier genetische polymorfismen in kandidaat-genen getoetst. Het betroffen polymorfismen in de angiotensinogeen (Met235Thr), the angiotensin converting enzyme (insertion/deletion), the angiotensine II type 1 receptor (A1166C) and the eNOS (Glu298Asp) genen. Normotensieve en hypertensieve patiënten uit een huisartspraktijk dienden als extra controle groepen. Er werd geen associatie gevonden tussen de bestudeerde polymorfismen in de genen van het renine-angiotensine systeem. Het Asp-allel van het eNOS Glu298Asp polymorfisme was geassocieerd met atherosclerotische nierarteriestenose: met een odds ratio (95% betrouwbaarheids-interval) van 1.44 (1.00-2.09) versus patiënten met hypertensie en middels angiografie bewezen gave arteriën, van 1.89 (1.24-2.87) versus patiënten met hypertensie in een huisartspraktijk en van 2.09 (1.29-3.38) versus patiënten zonder hypertensie in een huisartspraktijk. Echter, dit allel was eveneens significant vaker aanwezig bij patiënten met hypertensie en middels angiografie bewezen gave arteriën dan bij patiënten in de huisartspraktijk (zowel met als zonder hypertensie). Een kwart van de patiënten welke een nierangiografie ondergingen en geen nierarteriestenose bleken te hebben had elders in het lichaam uitingen van atherosclerose. Mogelijk is het Asp-allel of the eNOS Glu298Asp polymorfisme niet zo zeer specifiek geassocieerd met atherosclerotische nierarteriestenose als wel met atherosclerose sec.

In het **vijfde hoofdstuk** bestudeerden we de nierdoorbloeding van beide nieren afzonderlijk bij patiënten in het angiografiecohort zonder afwijkingen van de nierarteriën. Bij 51% van deze patiënten vonden we duidelijke verschillen (asymmetrie) tussen de twee nieren. Patiënten met en zonder asymmetrie verschilden niet in leeftijd, body mass index, bloeddruk, geschatte creatinine klaring, niervolume of de mate van activiteit van het renine-angiotensine systeem. Mogelijk is er wel een relatie tussen asymmetrie en renale sympaticus activiteit, en dit is een aanwijzing dat deze verschillen deels of geheel functioneel zouden kunnen zijn. Patiënten met een asymmetrische nierdoorbloeding hadden vaker een vals-positieve uitkomst bij nierscintigrafie, een screeningstest welke op basis van onvoldoende diagnostische nauwkeurigheid weinig meer gebruikt wordt. Het frequente voorkomen van aanzienlijke verschillen in nierdoorbloeding tussen de twee nieren onderstreept het belang van het bestuderen van beide nieren afzonderlijk aangezien niet op voorhand aangenomen kan worden dat ze vanuit functioneel opzicht gelijk zijn.

In **hoofdstuk 6** werd selectief de nierdoorbloeding gemeten bij patiënten met een unilaterale atherosclerotische nierarteriestenose, welke in ernst varieerde tussen de 15 en 100%. Hieruit bleek dat de mate van stenosering een duidelijke relatie had met het voorkomen van asymmetrie in nierdoorbloeding tussen de twee nieren. Echter, patiënten met een ernstige nierarteriestenose hadden niet vaker asymmetrie in nierdoordoorbloeding dan patiënten zonder nierarteriestenose. Opmerkelijk was dat bij ongeveer de helft van de patiënten met een ernstige stenose er een betere doorbloeding was van de nier met de stenose dan de nier zonder de stenose. De overgrote meerderheid van patiënten met een ernstige stenose onderging revascularisatie. Hoewel bij patiënten met symmetrie en asymmetrie een gelijke daling van de gemiddelde bloeddruk gezien werd, daalde alleen bij patiënten met symmetrie ook de polsdruk.

Hoofdstuk 7 beschrijft een meta-analyse van 29 studies (met in totaal 3701 patiënten) naar het effect van revascularisatie bij atherosclerotische nierarteriestenose op de nierfunctie op de middellange termijn. Hieruit concludeerden we dat het niet waarschijnlijk is dat revascularisatie zal leiden tot een belangrijke verbetering van de nierfunctie.

De bovengenoemde studies worden in perspectief geplaatst in **hoofdstuk 8.**

References

1. Detection, evaluation, and treatment of renovascular hypertension. Final report. Working Group on Renovascular Hypertension. *Arch Intern Med*. 1987;147:820-9.
2. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med*. 1992;117:845-53.