kraće vrijeme oporavka bolesnika do pune aktivnosti, bolji kozmetički učinak te smanjenje postoperacijske bolnosti. Uzimajući u obzir sve navedeno, laparoskopska adrenalektomija jest metoda izbora u kirurškom liječenju tumora nadbubrežne žlijezde.

Upravo je u liječenju hormonski aktivnih tumora nadbubrežne žlijezde važan multidisciplinarni pristup bolesniku te je nužna uska suradnja internista i kirurga u dijagnostici bolesti, preoperativnoj pripremi, kao i kasnijem praćenju bolesnika.

LITERATURA

1. *Gagner M, Lacroix A, Bolte E.* Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 1992;327:1033.
2. *Buell JF, Alexander HR, Norton JA, Yu KC, Fraker DL.* Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Anterior versus posterior surgical approach. Ann Surg 1997;225:63–8.
3. *Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairomore TC, DeBenedetti MK, Quasebarth MA.* Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. Surgery 2001;130:629–35.
4. *Cirillo RL, Bennett WF, Vitellas KM, Poulos AG, Bova JG.* Pathology of the adrenal gland: imaging features. Am J Roentgenol 1998;170: 429–35.
5. *Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA i sur.* Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. Urology 2006;67:693–6.
6. *Chan JE, Meneghetti AT, Meloche RM, Panton ONM.* Prospective comparison of early and late experience with laparoscopic adrenalectomy. Am J Surg 2006;191:682–6.
7. *Ku Jh, Yeo WG, Kwon TG, Kim HH.* Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumors: Analysis of surgical aspects based on histological types. Int J Urol 2005;12:1015–21.
8. *Ramacciato G, Paolo M, Pietromaria A i sur.* Ten years of laparoscopic adrenalectomy: lesson learned from 104 procedures. Am Surg 2005; 71:321–5.
9. *Acosta E, Pantoja JP, Gamino R, Rull JA, Herrera MF.* Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease. Surgery 1999;126:1111–6.
10. *Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, Soper NJ, Quasebarth MA, Moley JF.* Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. J Am Coll Surg 1996;183:1–10.
11. *van Heerden JA, Young WF, Grant CS, Carpenter PC.* Adrenal surgery for hypercortisolism – surgical aspects. Surgery 1995;117:466–72.
12. *Gagner M, Breton G, Pharand D.* Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytoma? Surgery 1996;120:1076–80.
13. *Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT i sur.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 2003;78:1501–4.
14. *Stephens FD, Dunphy JE, Hunt TK.* The effect of delayed administration of corticosteroids on wound contraction. Ann Surg 1971;173: 214–18.
15. *Tanaka M, Tokuda N, Koga H, Kimoto Y, Naito S.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open adrenalectomy and comparison of laparoscopic surgery for pheochromocytoma versus other adrenal tumors. J Endourol 2000;14:427–31.
16. *Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM.* Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. J Urol 2003;169:32–5.

KLINIČKE OSOBITOSTI BOLESNIKA S RENOVASKULARNOM HIPERTENZIJOM

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RENOVASCULAR HYPERTENSION

MARKO NIKOLIĆ, DUŠKO KUZMANIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ, MARIO LAGANOVIĆ, TAJANA ŽELJKOVIĆ VRKIĆ, BORKA PEZO NIKOLIĆ*

Deskriptori: Renovaskularna hipertenzija – dijagnoza, etiologija; Arterioskleroza – komplikacije; Stenoza bubrežne arterije – komplikacije, etiologija; Fibromuskularna displazija – komplikacije; Hipertenzija – dijagnoza

Sažetak. Cilj je rada usporediti vrijednosti relevantnih kliničkih varijabli u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom (RVH) i esencijalnom hipertenzijom (EH) u dijagnostičkom postupku. U bolesnika s RVH odredili smo razlike između onih sa stenozom zbog aterosklerotske bolesti (ATH) i onih s fibromuskularnom displazijom (FMD). Dijagnoza RVH postavljena je na temelju nalaza renalne angiografije, kojom smo definirali vrstu stenoze (ATH ili FMD). Skupina bolesnika sastojala se od 108 bolesnika s RVH-ATH (46 m/62 ž) prosječne dobi 53 godine, 16 bolesnika s FMD (3 m/13 ž) prosječne dobi 49 godina te 106 bolesnika s EH (61 m/45 ž) prosječne dobi 38 godina. Bolesnici s RVH-ATH značajno su se razlikovali ($p<0,05$) od bolesnika s EH u zastupljenosti spolova (u RVH-ATH značajno više žena) te ostalim kliničkim pokazateljima, npr., imali su manju tjelesnu masu i visinu, bili su stariji, češće su uzimali antihipertenzive, a AH se javljala u kasnijoj dobi i bila je težih stadija. U skupini RVH-ATH žene su bile češći pušači cigareta te je u njih bila statistički značajno češće prisutna hiperkolesterolemija ($p<0,05$) čime bi se mogla objasniti veća učestalost ženskog spola u skupini bolesnika s RVH-ATH. U naših bolesnika s RVH-FMD također je statistički značajno ($p<0,05$) učestaliji ženski spol, ali je trajanje AH u većeg broja bolesnika kraće od 5 godina, uz manje serumske vrijednosti kreatinina i triglicerida u odnosu na RVH-ATH. Naši rezultati u skladu su s rezultatima drugih autora koji su pokazali kako klinički pokazatelji mogu biti korisni u probiru bolesnika za

*** Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.; doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; mr. sc. Mario Laganović, dr. med.; Tajana Željković Vrkić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (Marko Nikolić, dr. med.), **Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Borka Pezo Nikolić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Nikolić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb, e-mail: marko.nikolic2@zg.t-com.hr

Primljeno 28. rujna 2006, prihvaćeno 11. listopada 2006.

daljnju dijagnostičku obradu. To potvrđuje važnost temeljite anamneze, kliničkog pregleda i ciljanih laboratorijskih pretraga. Na taj se način ne može jasno postaviti ili isključiti dijagnoza RVH, ali to može biti korisno u probiru bolesnika s AH za daljnju bolničku obradu, tj. renalnu angiografiju, a i pri donošenju odluke o načinu liječenja bolesnika s RVH.

Descriptors: Hypertension, renovascular – diagnosis, etiology; Arteriosclerosis – complications; Renal artery obstruction – complications, etiology; Fibromuscular dysplasia – complications; Hypertension – diagnosis

Summary. The aim of our study was to show the value of comparing clinical parameters in patients with renovascular hypertension (RVH) and essential hypertension (EH). We examined the differences between renovascular hypertension patients with atherosclerosis (ATH) and those with fibromuscular dysplasia (FMD). The diagnosis of renovascular hypertension was established on the basis of renal angiography finding, which also defined the type of stenosis (ATH or FMD). Our patient group included 108 patients with atherosclerotic RVH (46 male / 62 female, median age 53 yrs), 16 patients with FMD (3 male / 13 female, median age 49 yrs), and 106 patients with EH (61 male / 45 female, median age 38 yrs). In comparison with patients with EH, patients with atherosclerotic RVH were found to be more frequently of female gender with lower body weight and height, older, and more frequently on therapy with antihypertensives. Their hypertension was of later onset and more severe stage. All those differences were statistically significant ($P<0.05$). When analysis by genders was performed, women were more frequently smokers and had higher serum cholesterol levels, which is an explanation for higher proportion of female gender in atherosclerotic RVH patients. In patients with fibromuscular dysplasia a higher proportion of female gender was also present, but in comparison with ATH patients their hypertension was more often of a less than 5 years duration and they had lower serum creatinine and triglyceride levels. Our results are in agreement with the results of other authors who showed clinical parameters to be useful in screening of patients for further diagnostic procedure. This stresses the importance of good history, physical examination and well-chosen laboratory tests. They can't clearly establish or exclude the diagnosis of renovascular hypertension, but this approach could more easily point out those hypertensive patients who require a thorough work-up. Clinical parameters could furthermore help in determining the type of treatment of RVH.

Liječ Vjesn 2006;128:386–392

Arterijska hipertenzija (AH) glavni je nezavisni čimbenik kardiovaskularnog (KV) obolijevanja i smrtnosti u razvijenim zemljama, ali i u zemljama u razvoju.[1,2] Ateroskleroza, bolest velikih krvnih žila, glavni je etiološki faktor koronarne arterijske bolesti i cerebrovaskularnog inzulta, koji su u zapadnim društvima i uz znatno poboljšanu primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju još uvijek uzroci oko 50% smrti.[3–7] Vrijednosti arterijskog tlaka (AT) >140/90 mmHg smatrane su hipertenzivnima, prevalencija u Europi iznosi između 35–55%;[8–11] a prema rezultatima hrvatske studije (Cro study of hypertension – EHUH) u Hrvatskoj iznosi 45%.[12] Renovaskularna hipertenzija (RVH) čest je uzrok sekundarne hipertenzije, a izvješća o učestalosti variraju od 1 do 3% u svih hipertoničara, pa do čak 30% u selekcioniranih bolesnika s AH. Uzrok povišenog AT je hemodinamski značajna stenoza (>75% lumena), koja se smatra »kritičnom«.[13–17] Najčešći uzrok stenoze renalne arterije su aterosklerotske promjene (ATH) (80–90%), osobito u starijih osoba, dok se u 10–20% bolesnika nalazi fibromuskularna displazija (FMD).[18–22] ATH stenoza renalne arterije (RAS) smatra se dijelom generalizirane vaskularne aterosklerotske bolesti te je povezana s dva glavna klinička entiteta, ishemijskom nefropatijom i AH. Postoji i mogućnost renovaskularne stenoze, bez prethodnih dvaju entiteta, a tu se najčešće radi o hemodinamski neznačajnoj stenozi.[23–25] »Screening« angiografijom u potencijalnih donatora bubrega ustanovljeno je da takve lezije mogu biti asimptomatske te su detektirane u 3–6% normotenzivnih osoba.[26–28] Na RAS je važno posumnjati te je potvrditi ili isključiti jer se može uspješno izliječiti, a ako se ne tretira, dovodi do renovaskularne bolesti ili ishemijske nefropatije koja je važan uzrok kronične bubrežne insuficijencije u odraslih osoba.[29]

Procjenjuje se da približno 15%[30–32] do čak 33% bolesnika iznad 65 godina u Europi[33] na programu kronične hemodijalize ima renalnu vaskularnu bolest kao glavni uzrok bubrežne insuficijencije. Imajući u vidu sve navedene činjenice, uz socijalno-ekonomske reperkusije ovoga patološkog entiteta te uz spoznaju da je stenoza renalne arterije potencijalno izlječiv uzrok sekundarne hipertenzije,[34–37] u svom radu primarno smo htjeli istražiti kliničke osobitosti (demografske, kliničke, laboratorijske) bolesnika s RVH u usporedbi s bolesnicima s EH. Također smo usporedili bolesnike s ATH stenozom s onima s FMD. Razlike u kliničkim osobitostima mogle bi odrediti opseg i usmjerenje daljnjih dijagnostičkih postupaka.

Ispitanici i metode

U ovom radu korišteni su retrospektivni, a dijelom prospektivni podaci Zavoda za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1996. do 2006. godine. U rad su uključena 124 bolesnika s angiografski dokazanom stenozom renalne arterije te time postavljenom dijagnozom RVH. Prema angiografskom nalazu bolesnici su razvrstani u one s ATH (108 bolesnika), odnosno FMD (16 bolesnika). U drugoj skupini bilo je 106 bolesnika s EH kojima je dijagnoza postavljena nakon isključenja sekundarnih uzroka AH.

U svih je bolesnika nakon mjerenja AT živinim manometrom (tri mjerenja u tri različita dana u sjedećem položaju[38]) učinjen klinički pregled te uzeta anamneza. Utvrđena je dob, tjelesna masa, visina te je izračunan indeks tjelesne mase (ITM) po formuli [TT(kg)/TV (m^2)]. U anamnestičkom upitniku obraćena je pozornost na obiteljsku anamnezu hipertenzije, dob pojavljivanja AH (ispod 40 godina kao rana te iznad 40 godina kao kasna pojava hipertenzije), trajanje AH u godinama (odnosno od kada je prvi put postavljena dijagnoza do sadašnjeg boravka u Klinici), podjela trajanja AH po skupinama (do 5 godina, od 6 do 20 godina, više od 20 godina), ocijenjena težina arterijske hipertenzije po stadijima (0– vrijednosti tlaka unutar referentnih vrijednosti za normotenziju zbog uzimanja antihipertenziva, a prije su bile hipertenzivne; I. stadij 140–159/90–99 mmHg; II. stadij 160–179/100–109 mmHg; III. stadij ≥180/≥110 mmHg, ISH – izolirana sistolička hipertenzija ≥140/<90 mmHg). Određen je srednji AT prema formuli [sistolički tlak +2X dijastolički tlak] / 3 i tlak pulsa [sistolički – dijastolički], vri-

Tablica 1. *Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika s renovaskularnom aterosklerotskom hipertenzijom (RVH-ATH) i hipertenzijom (EH)*

Table 1. *Comparison of demographic, clinical and laboratory parameters in patients with atherosclerotic renal artery hypertension and essential hypertension*

	Bolesnici s aterosklerotskom RVH/ Patients with atherosclerotic RVH (n=108)	Bolesnici s EH/ Patients with EH (n=106)	p
Žene/Females (n/%)	62 / 57,4	45 / 42,4	p = 0,0403
Dob (g.)/Age (years)	53 (25 – 83)	38 (15 – 53)	p < 0,0001
TM (kg)/Weight (kg)	77 (50 – 105)	82 (454 – 125)	p = 0,0025
TV (cm)/Height (cm)	168 (150 – 185)	175 (150 – 200)	p = 0,0008
ITM/BMI (kg/m^2)	26,6 (20,5 – 36,6)	27,7 (18,7 – 45,7)	NS
Pušenje/Smoking (n/%)			
Da/Yes	63/58,3	53/50	NS
Ne/No	36/33,3	27/25,4	NS
Bivši/Ex	9/8,3	26/24,5	p = 0,0056
Uzima antihipertenzive (n)/Use of antihypertensive drugs	106 (98,2%)	59 (56,2%)	p < 0,0001
Uzima ACEI /Use of ACEI (n)	47 (43,9%)	23 (21,9%)	p = 0,0011
Trajanje AH (mjeseci)/Duration AH (months)	132 (12 – 588)	12 (1 – 300)	p < 0,0001
Kasna pojava AH (>40 g.)/Late onset AH (>40 y) (n/%)	96/89,7	48 /45,3	p < 0,0001
Stadiji AH/ Stage of AH (n/%)			
0	8/7,4	2/ 1,9	NS
1	15/13,9	42/39,6	NS
2	40/37,0	43/40,6	NS
3	41/37,9	19/17,9	p < 0,0001
ISH	4/3,7	0/0	NS
Trajanje AH (g)/Duration of AH(y) (n/%)			
<5	31/28,7	89/83,9	NS
6–20	45/41,7	14/13,2	p < 0,0001
>20	26/24,1	2/1,9	p < 0,0001
Obiteljska anamneza AH/poz./Family history of AH (n/%)	64 /59,3	91 /85,8	p < 0,0001
Arterijski tlak/Arterial pressure (mmHg)			
ST/SBP	170 (123 – 217)	150 (120 – 193)	p < 0,0001
DT/DBP	102 (78–130)	100 (77–130)	NS
Srednji art. tlak (mmHg)/Mean blood pressure (mmHg)	125,6 (96,7–154,4)	118,5 (91,3–147,0)	p = 0,0004
Tlak pulsa (mmHg)/Pulse pressure (mmHg)	65 (33–112)	50 (28–80)	p < 0,0001
Puls (broj otkucaja u min)/Heart rate (beat per minute)	76 (52–120)	72 (56–120)	NS
Kreatinin (μmol/L)/Creatinine (μmol/L)	117 (56–660)	90 (51–129)	p < 0,0001
Renalna insuficijencija/Renal insufficiency (n/%)	48/44,4	2/2,5	p < 0,0001
GUK (mmol/L)/Glucose (mmol/L)	5,2 (4,0 –21,0)	5,4 (4,2–15,3)	p = 0,0460
Šećerna bolest/Diabetes mellitus (n/%)	14/13	13/18,8	NS
Trigliceridi (mmol/L)/Triglycerides (mmol/L)	1,92 (0,46–5,50)	1,46 (0,30–8,94)	p < 0,0001
Hipertrigliceridemija/Hypertriglyceridemia (n/%)	67/65,7	32/40,5	p = 0,0013
Kolesterol (mmol/L)/Total cholesterol (mmol/L)	5,9 (3,3 – 11,0)	5,4 (3,5 – 8,8)	p = 0,0832
Hiperkolesterolemija/Hypercholesterolemia (n/%)	74/72,6	48 /60,0	NS

AH – arterijska hipertenzija/arterial hypertension; ST – sistolički tlak; SBP – systolic blood pressure; DT – dijastolički tlak; DBP – diastolic blood pressure; NS – nesignifikantno/non-significant; Sve vrijednosti izražene su kao medijan (raspon) ako nije drugačije navedeno/ All values are median (range) unless otherwise stated; Razlike između skupina određene su Mann-Whitneyevim u-testom/ Continuous variables were compared using Mann-Whitney u-test; Razlike između kategorizacijskih skupina analizirane su χ^2-testom / Categorical variables were analyzed using χ^2-test

jednosti izraženih u mmHg. Izmjeren je puls (broj udara u minuti), uzeti anamnestički podaci o pušenju (bolesnici podijeljeni u tri katagorije: pušač, nepušač, bivši pušač), uzimanju antihipertenziva te posebno ACE-inhibitora. Za procjenu oštećenja ciljnih organa učinjen je pregled očne pozadine, elektrokardiogram uz utvrđivanje hipertrofije lijeve klijetke te biuret (24-satna proteinurija). Od laboratorijske obrade određene su vrijednosti serumskog kreatinina, ukupnog kolesterola, triglicerida i glukoze standardnim enzimatskim metodama uz pomoć originalnih/gotovih kit kemikalija na Olympus System Regent 800. Bolesnici su bili još dodatno podijeljeni u dvije skupine prema vrijednostima laboratorijske obrade s obzirom na gornje granice normala za pojedini spol na one urednih i patoloških vrijednosti. Statistička obrada napravljena je na PC računalu u programu Statistica 6,0, a kao granica statističke značajnosti uzet je p=0,05. Kvantitativni podaci prikazani su medijanom i pripadajućim rasponom, a kategorizacijski podaci prikazani su na tablicama u apsolutnom broju i postotku. Razlike frekvencija kategorizacijskih varijabli s obzirom na skupine testirane su χ^2-testom. Razlike kvantitativnih varijabli između pojedinih skupina (RVH-ATH : RVH-FMD i RVH-ATH : EH) obrađene su neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom. Za procjenu rizičnosti pojedinih varijabli za nastanak neke bolesti (RVH-ATH u odnosu na RVH-FMD ili EH) korištena je logistička regresija. Testirana je normalnost distribucije varijabli korištenih u toj analizi. Varijable koje nisu bile normalno distribuirane logaritmirane su i korištene kao takve.

Rezultati

Od 124 bolesnika sa stenozom kao uzrokom sekundarne hipertenzije 108 je imalo RVH-ATH, a 16 RVH-FMD. Od 108 bolesnika s RVH-ATH bilo je 46 muškaraca prosječne dobi 54 godine (raspona 34–83 godine) te 62 žene prosječne

Tablica 2. *Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika renovaskularnom aterosklerotskom hipertenzijom (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD)*

Table 2. *Comparison of demographic, clinical and laboratory parameters in patients with atherosclerotic renal artery hypertension and fibromuscular dysplasia*

	Bolesnici s aterosklerotskom RVH/ Patients with atherosclerotic RVH (n=108)	Bolesnici s fibromuskularnom RVH/ Patients with fibromuscular RVH (n=16)	p
Dob (g.)/Age (y)	53 (25 – 83)	51 (15 – 67)	p = 0,0623
Trajanje AH (mjeseci)/Duration of AH (months)	132 (0 – 588)	36 (0 – 312)	p = 0,0023
Arterijski tlak (mmHg)/Blood pressure (mmHg)			
ST/SBP	171 (123 – 216)	169 (140 – 203)	NS
DT/DBP	103 (78 – 130)	108 (83 – 127)	p = 0,0376
Tlak pulsa (mmHg)/Pulse pressure (mmHg)	65 (33 – 112)	59 (47 – 82)	p = 0,2786
Srednji arterijski tlak/ Mean arterial pressure (mmHg)	125,6 (96,6 – 154,4)	127,2 (87,7 – 152,2)	NS
Puls (br. otkucaja/min)/Heart rate (beats/min)	76 (52 – 120)	80 (60 – 100)	NS
GUK (mmol/L)/Glucose (mmol/L)	5,25 (4,0 – 21)	4,9 (4,1 – 17,9)	NS
Trigliceridi (mmol/L)/Triglycerides (mmol/L)	1,91 (0,49 – 5,50)	1,33 (0,57 – 2,94)	p = 0,0002
Kolesterol (mmol/L)/Cholesterol (mmol/L)	5,9 (3,3 – 11,0)	6,1 (3,6 – 8,5)	NS
Kreatinin (μmol/L)/Creatinine(μmol/L)	117 (56 – 660)	81 (69 – 168)	p <0,0001
Proteinurija (mg/24h)/Proteinuria (mg/24h)	90,0 (0 – 5900)	73,5 (5 – 1540)	NS
ITM/BMI (kg/m^2)	26,6 (20,5 – 36,6)	26,9 (18,4 – 29,3)	NS

AH – arterijska hipertenzija/arterial hypertension; ST – sistolički tlak; SBP – systolic blood pressure; DT – dijastolički tlak; DBP – diastolic blood pressure; NS – nesignifikantno/non-significant; Sve vrijednosti izražene su kao medijan (raspon) ako nije drugačije navedeno / All values are median (range) unless otherwise stated; Razlike između skupina određene su Mann-Whitneyevim u-testom / Continuous variables were compared using Mann-Whitney u-test; Razlike između kategorizacijskih skupina analizirane su χ^2-testom / Categorical variables were analyzed using χ^2-test

dobi 52 godine (raspona 25 do 83 godine). Od 16 bolesnika s RVH-FMD bila su 3 muškarca i 13 žena prosječne dobi 49 godina (raspona 15–64 godine). U skupini od 106 bolesnika s EH bio je 61 muškarac prosječne dobi 37 godina (raspona od 18 do 53 godine) i 45 žena prosječne dobi 40 godina (raspona 15–52 godine).

Tablica 3. *Klinički pokazatelji koji upućuju na aterosklerotsku renovaskularnu hipertenziju (RVH-ATH) u odnosu na esencijalnu hipertenziju (EH) u cijeloj skupini ispitanika*

Table 3. *Clinical characteristics indicating atherosclerotic renovascular hypertension compared to patients with essential hypertension in whole group of patients*

	OR	95%-tni interval pouzdanosti 95% confidence limits		P
		donja/ lower	gornja/ upper	
Spol / Gender				
Muškarci/Males	0,547	0,32	0,94	0,0304
Žene/Females	1,827	1,06	3,15	0,0304
Dob (g.)/Age(y)	1,178	1,13	1,23	<0,0001
Kasna pojava AH (>40g)/ Late onset of AH (>40y)	10,545	5,05	22,02	<0,0001
AH u obiteljskoj anamnezi/ Family history of AH	0,240	0,12	0,47	<0,0001
Trajanje AH/Duration of AH				
<5 g./y	0,076	0,04	0,15	<0,0001
6–20 g./y	5,223	2,62	10,41	<0,0001
>20 g./y	17,853	4,07	78,24	0,0002
Težina AH/Stage of AH	1,727	1,25	2,38	0,0009
ST/SBP (mmHg)	1,047	1,03	1,07	<0,0001
SAT/MAP (mmHg)	1,045	1,02	1,07	0,0005
TP/PP (mmHg) – log	59,422	15,56	226,88	<0,0001
Azotemija/Azotemia	30,800	7,12	133,14	<0,0001
Kolesterol/Cholesterol	1,225	0,97	1,54	NS
Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia	2,812	1,53	5,18	0,0010
Pušenje/Smoking	0,714	0,41	1,22	NS
Antihipertenzivna terapija/ Antihypertensive treatment	41,322	9,60	177,87	<0,0001
ACE-inhibitori/ ACE inhibitors	2,793	1,53	5,10	0,0009

U prvom dijelu istraživanja usporedili smo demografske, kliničke i laboratorijske varijable u bolesnika s renovaskularnom aterosklerotskom hipertenzijom (RVH-ATH) i esencijalnom hipertenzijom (EH). Analiza je učinjena za cijelu skupinu bolesnika (oba spola zajedno) te odvojeno po spolovima. Kvantitativne varijable prikazane su medijanom i pripadajućim rasponom, a kategorizacijske u apsolutnom broju i postotku.

Rezultati usporedbe bolesnika s RVH-ATH i EH prikazani su na tablici 1. Vidljiva je statistički značajna razlika ($p<0,05$): s obzirom na spol ($p=0,0403$); dob bolesnika ($p<0,0001$); tjelesnu težinu ($p=0,0025$) i visinu ($p=0,0008$); status pušenja ($p=0,0056$); uzimanje antihipertenzivne terapije ($p<0,0001$) i posebno ACE-inhibitora ($p=0,0011$); trajanje arterijske hipertenzije (AH) ($p<0,0001$); pojavu AH nakon 40. godine života (kasna pojava) ($p<0,0001$); težinu AH po stadijima ($p<0,0001$); trajanje AH po skupinama ($p<0,0001$); prema pozitivnoj obiteljskoj anamnezi ($p<0,0001$); vrijednostima sistoličkog tlaka ($p<0,0001$); tlaku pulsa ($p<0,0001$); srednjem arterijskom tlaku (SAT) ($p=0,0004$); serumskim vrijednostima kreatinina i triglicerida ($p<0,0001$), patološkim vrijednostima kreatinina ($p<0,0001$) i triglicerida ($p=0,0013$) s obzirom na spol te serumskim vrijednostima glukoze ($p=0,0460$).

Analizom istih tih varijabli u bolesnika razvrstanih prema spolu utvrdili smo statistički značajnu razliku ($p<0,05$) u spomenu tim varijablama s tim da je u ženskih bolesnica u odnosu na muške bolesnike razlika prisutna i u serumskim ($p=0,0274$) i patološkim vrijednostima kolesterola ($p=0,0116$) te u statusu pušenja ($p=0,0082$). Rezultati logističke regresije za kliničku procjenu rizičnosti pojedine varijable za pojavu renovaskularne hipertenzije na podlozi aterosklerotske stenoze (RVH-ATH) u odnosu na esencijalnu hipertenziju (EH) za cijelu skupinu bolesnika prikazani su na tablici 3, a po spolovima na tablici 4.

Tablica 4. *Klinički pokazatelji koji upućuju na aterosklerotsku renovaskularnu hipertenziju (RVH-ATH) u odnosu na esencijalnu hipertenziju (EH) prikazano prema spolu*

Table 4. *Clinical characteristics indicating atherosclerotic renovascular hypertension compared to patients with essential hypertension according to gender*

	Žene/Females				Muškarci/Males			
	OR	95% interval pouzdanosti/ 95% confidence interval		p	OR	95% interval pouzdanosti/ 95% confidence interval		p
Dob (g)/Age(y)	1,156	1,09	1,23	<0,0001	1,209	1,12	1,30	<0,0001
Kasna pojava AH (>40g)/ Late onset of AH (>40y)	5,300	2,03	13,83	0,0008	23,681	6,48	86,50	<0,0001
AH u obiteljskoj anamnezi/ Family history of AH	0,154	0,05	0,49	0,0019	0,286	0,12	0,69	0,0060
Trajanje AH/Duration of AH								
<5 g/y	0,044	0,02	0,13	<0,0001	0,131	0,05	0,33	<0,0001
6–20 g/y	6,067	2,20	16,73	0,0006	4,250	1,60	11,27	0,0040
>20 g/y					7,676	1,54	38,36	0,0136
Težina AH/Stage of AH	1,692	1,07	2,68	0,0253	1,635	1,03	2,60	0,0378
ST/SBP (mmHg)	1,041	1,02	1,07	0,0006	1,051	1,02	1,08	<0,0001
SAT/MAP (mmHg)	1,042	1,01	1,08	0,0224	1,044	1,01	1,08	0,0189
TP/PP (mmHg) – log	33,158	5,14	213,79	<0,0001	88,173	12,25	634,60	<0,0001
Azotemija/Azotemia	22,973	2,87	183,70	0,0035	43,000	5,30	349,10	0,0006
Hiperkolesterolemija/ Hypercholesterolemia	3,608	1,40	9,29	0,0084	0,903	0,38	2,16	NS
Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia	3,000	1,21	7,42	0,0181	2,579	1,09	6,08	0,0309
Pušenje/Smoking	1,904	0,76	4,75	NS	1,274	0,56	2,92	NS
Antihipertenzivna terapija/ Antihypertensive treatment					16,824	3,66	77,24	0,0004
ACE-inhibitori/ACE inhibitors	2,970	1,24	7,12	0,0152	2,544	1,08	6,01	0,0335

Po istom principu učinjena je usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika s renovaskularnom arterijskom hipertenzijom (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD).

Sve varijable prikazane na tablici 2. su kvantitativne te su prikazane medijanom i pripadajućim rasponom. Od kategorizacijskih varijabli vidljiva je statistički značajna razlika ($p<0,05$): u trajanju arterijske hipertenzije (AH) u mjesecima ($p=0,0023$); vrijednostima dijastoličkog tlaka ($p=0,0376$); serumskim vrijednostima triglicerida ($p=0,0002$) i serumskim vrijednostima kreatinina ($p<0,0001$). Od kvalitativnih varijabli RVH-FMD je bila češća u žena ($p=0,0197$), što se vidi na slici 1. Također u statistički većem broju bolesnika s RVH-FMD ($p=0,0072$) AH je trajala kraće od 5 godina, a u onih s RVH-ATH duže od 20 godina. To je vidljivo na slici 2. Razlika je prisutna i u većim serumskim vrijednostima kreatinina ($p< 0,0001$) i triglicerida ($p=0,0002$) u bolesnika s RVH-ATH u odnosu na RVH-FMD. Logističkom regresijom procijenjena je rizičnost pojedine varijable za nastanak fibromuskularne displazije kao uzroka stenoze (RAS-FMD) u odnosu na aterosklerotsku stenozu (RAS-ATH), te posljedično renovaskularnu hipertenziju (RVH). Na tablici 5. prikazane su samo statistički značajnom razlikom ($p<0,05$).

Tablica 5. *Klinički pokazatelji koji upućuju na renovaskularnu hipertenziju uzrokovanu fibromuskularnom stenozom (RVH-FMD) u odnosu na aterosklerotsku stenozu (RVH-ATH) u cijeloj skupini ispitanika*

Table 5. *Clinical characteristics indicating renovascular hypertension caused by fibromuscular dysplasia compared to atherosclerotic stenosis in whole group of patients*

	OR	95%-tni interval pouzdanosti 95% confidence interval		p
Spol /Gender				
Muškarci/Males	0,238	0,06	0,87	0,0304
Žene/Females	4,204	1,15	15,39	0,0304
Dob (godine)/ Age (year)	0,952	0,92	0,99	0,0138
Trajanje AH <5 g./ Duration of AH <5 y	4,602	1,61	13,11	0,0046
Azotemija/ Azotemia	0,139	0,03	0,64	0,0115
Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia	0,224	0,08	0,64	0,0056

Rasprava

Prema različitim podacima učestalost renovaskularne hipertenzije (RVH) kreće se u rasponu od 3 do 30% ovisno o osobinama ispitane populacije (opća populacija, bolesnici s koronarnom ili perifernom vaskularnom bolešću). U odabiru dijagnostičkog postupka nije razborito izvoditi renalnu angiografiju kao probirni test u detekciji RVH zbog invazivnosti i troškova, osim ako ne postoje uvjerljivi parametri koji govore njoj u prilog. Međutim, renalna angiografija i nadalje ostaje »zlatni standard« u postavljanju dijagnoze RVH. U dijagnostičkom postupku danas još nema dovoljno osjetljivih ili specifičnih testova koji bi sami za sebe mogli koristiti u postavljanju dijagnoze. Kaptoprilska renografija s osjetljivošću i specifičnošću koja varira od 43 do 93% između različitih laboratorija, uz ograničenja kod renalne insuficijencije i hipertenzije neovisne o reninu razlog je što je mnogi autori odbijaju kao metodu probira za RVH.[25] Uz današnje skupe, visokoosjetljive i specifične neinvazivne tehnike uz njihova ograničenja u upotrebi (MR angiografija, CT spiralna angiografija, kolor dopler renalnih arterija) interes liječnika ponovno je usmjeren temeljitijoj prosudbi kliničkih varijabli u optimalnoj procjeni daljnje obrade suspektne renovaskulane stenoze. Naime, CT s kontrastom je limitiran kod bolesnika s postojećom renalnom insuficijencijom zbog potencijalne nefrotoksičnosti. MR angiografija ograničena je u vizualizaciji intrarenalnih arterija koje se mogu dobro prikazatii kolor doplerom renalnih arterija No, kolor

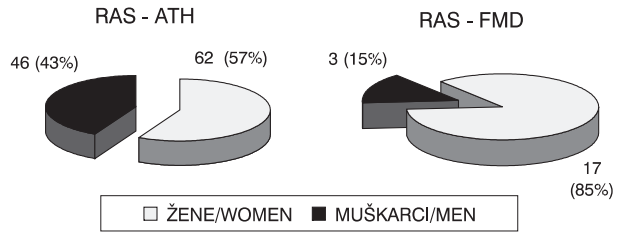
dopler je najviše ovisan o iskustvu liječnika koji ga izvodi te o karakteristikama bolesnika – adipozitetu i meteorizmu koji otežavaju pregled.[39–44]

Svojim radom koji je obuhvatio 124 bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom (RVH): 108 aterosklerotskom (RVH-ATH) i 16 s fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD) te 106 s esencijalnom hipertenzijom (EH) usporedbom kliničkih karakteristika bolesnika htjeli smo razlučiti najvažnije pretkazatelje određene bolesti koji će biti temelj selekciji bolesnika u daljnjem smjeru obrade, liječenja i prognoze. U literaturi ima niz studija s tom idejom,[45–54] ali recentno najveći interes pobudila je DRASTIC studija[45] gdje se na osnovi kliničkih karakteristika bolesnika predvidjela vjerojatnost stenoze uz 68%-tnu osjetljivost i 87%-tnu specifičnost, a što je približno prema podacima iz literature za kaptoprilsku renalnu scintigrafiju. Naša studija po dizajnu je također usporediva i sa studijom Bijlstre i sur.[47] koja je pokazala da je u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, tj. ako usprkos primjeni triju antihipertenzivnih lijekova perzistiraju vrijednosti više od 170/105 mmHg, to jedan od bitnih kriterija daljnje obrade sumnje na RVH.

Analizom kliničkih pokazatelja potvrdili smo njihovo značenje u postavljanju sumnje na RVH, što je prikazano na tablici 1. U našoj studiji bolesnici su bili prosječne dobi 53 godine u RVH-ATH, a 38 godina u EH, za razliku od DRASTIC studije[45] gdje su bili prosječne dobi 57 godina u RVH-ATH, a 50 godina u EH, dok su u radu Bijlstre i sur.[47] bili prosječne dobi 50 godina u RVH-ATH, a 46 godina u EH. To govori o komparabilnim grupama ispitanika. U naših bolesnika ženski je spol za 80% bio češće zahvaćen s RVH-ATH, što je u skladu s DRASTIC studijom[45] gdje je za 20% dominantniji ženski spol s RVH-ATH, a različito s Bijlstrom i sur.[47] gdje je češće bio zahvaćen muški spol. Kod nas EH je bila češća u muškog spola, dok je u studiji Bijlstre i sur.[47] bilo nešto više žena s EH, ali ne statistički značajno.

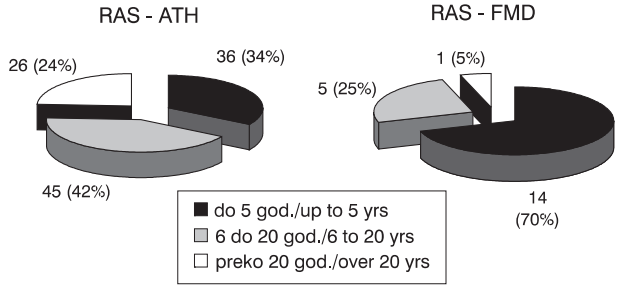
Literaturni podaci[15,55] govore u prilog češćoj RAS u muškaraca, ali naši su rezultati razumljivi s obzirom na statistički značajan ($p<0,05$) veći broj aktivnih pušačica cigareta te više serumske i patološke vrijednosti kolesterola, a to su dva bitna kardiovaskularna rizika.

EH u prosjeku počinje u 4. desetljeću (u nas prosjek 38 godina), a RVH u 6. desetljeću (u nas prosjek 53 godine) uz tendenciju bolesnika manjem indeksu tjelesne mase (ITM), što je u skladu sa drugim studijama.[45,47] Naši bolesnici s RVH-ATH manje su tjelesne mase i visine s obzirom na češći ženski spol te češće uzimaju antihipertenzive i ACE-inhibitore, što je objašnjivo s obzirom na refraktornu hipertenziju u tih bolesnika s hiperreninemijom kao posljedicom aktivacije renin-angiotenzinskog sustava. Najrizičniji čimbenici (tablica 3) za RVH-ATH u odnosu na EH su parametri vezani uz vrijednosti i osobitosti arterijskog tlaka: statistički značajno ($p<0,05$) više vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka, tlaka pulsa i srednjeg arterijskog tlaka u RVH-ATH, uz AH dužeg trajanja, kasne pojave (nakon 40. godine života), težih stadija, češćeg trajanja dužeg od 20 godina, češće negativne obiteljske anamneze, a što je također u skladu s drugim studijama.[45,47] Od laboratorijskih parametara uz navedenu hiperkolesterolemiju u bolesnica (tablica 4) te hipertrigliceridemiju u oba spola, najrizičniji čimbenik za RVH-ATH jesu povišene serumske te patološke vrijednosti kreatinina s obzirom na gornju granicu normale dopuštene prema spolu. To je razumljivo ako uzmemo u obzir sve gore navedene parametre vezane uz osobitosti AH u RVH-ATH, a u skladu s drugim studijama.[45,47]



Slika 1. *Distribucija bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom aterosklerotske geneze (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD) s obzirom na spol*

Figure 1. *Gender distribution of patients with atherosclerotic and fibromuscular dysplasia in etiology of renovascular hypertension*



Slika 2. *Distribucija bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom aterosklerotske geneze (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD) s obzirom na trajanje arterijske hipertenzije u godinama*

Figure 2. *Duration of hypertension in patients with atherosclerotic and fibromuscular dysplasia in etiology of renovascular hypertension*

Po istom principu učinjena je usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika s RVH-ATH i RVH-FMD. Rezultati su prikazani na tablici 2. Naša skupina bolesnika s RVH-FMD iznosila je svega 16 bolesnika, ali je i u studiji DRASTIC[45] bilo svega 17 bolesnika, a u Bijlstre i sur.[47] 25 bolesnika. Stoga su te studije vrlo komparabilne s našom po broju ispitanika, a i slične po rezultatima. U naših bolesnika s RVH-FMD statistički je značajno ($p<0,05$) češći ženski spol (slika 1) i trajanje AH kraće od 5 godina (slika 2), uz manje serumske vrijednosti kreatinina i triglicerida u odnosu na RVH-ATH. Uz to su naši bolesnici s RVH-FMD bili nešto mlađi i s manje kardiovaskularnih incidenata, ali ne statistički značajno u odnosu na RVH-ATH. Taj je rezultat u skladu s DRASTIC studijom,[45] a slično s rezultatima Bijlstre i sur.[47] čiji su bolesnici s RVH-FMD bili statistički značajno ($p<0,05$) mlađi i manje konzumenti cigareta u odnosu na RVH-ATH.

Zaključak

Klinički pokazatelji mogu biti jednako osjetljivi i specifični kao kaptokrilska renalna scintigrafija što je pokazala DRASTIC studija,[45] a i naši rezultati govore tomu u prilog. To nas upozorava na golemu važnost dobroga kliničkog pregleda, anamneze i ciljanih laboratorijskih parametara i u dijagnostičkom algoritmu RVH, kao i u svim drugim granama kliničke medicine. Na taj se način ne može postaviti ili isključiti dijagnoza renovaskularne hipertenzije, ali se između velikog broja bolesnika s arterijskom hipertenzijom u općoj populaciji mogu lakše i točnije izdvojiti bolesnici za daljnju bolničku obradu. Osim toga, klinički pokazatelji bit će od velike koristi u terapijskom pristupu bolesnicima s renovaskularnom hipertenzijom.

LITERATURA

1. *Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB.* Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. Kidney Int 2001;60:1490–7.
2. *Jelaković B, Kuzmanić D.* Arterijska hipertenzija i hipotenzija. U: Vrhovec B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 566–83.
3. *Vasan R, Larson M, Leip E i sur.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345:1291–927.
4. *Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W.* An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991;83:356–62.
5. *Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP i sur.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987–1003.
6. *Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998;19:1434–503.
7. *Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society of Hypertension. Eur Heart J 1994;15:1300–31.
8. *Chobanian A, Bakris G, Black H i sur.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. J Am Assoc 2003; 289:3560–72.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011–53.
10. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/ International Society of Hypertension meeting. J Hypertens 1993;11: 905–18.
11. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151–83.
12. *Jelaković B, Željković T, Pećin I, Jovanović A, Podobnik D.* Epidemiology of hypertension in CRO. EHUH study. J Hypertens 2006;24Suppl 4:S242.
13. *Wilcox CS.* Renovascular Hypertension. U: Massry SG, Glassock RJ, ur. Textbook of nephrology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001, str. 1159–68.
14. *Gifford RW.* Renovascular Hypertension. U: The Merck manual of diagnosis and therapy. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999, str. 1646–8.
15. *McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG.* Renal artery stenosis. Br Med J 2000;320:1124–7.
16. *Safian RD, Textor SC.* Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:431–42.
17. *Garovic VD, Textor SC.* Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005;112:1362–74.
18. *Bofinger A, Hawley C, Fisher P, Daunt N, Stowasser M, Gordon R.* Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia. J Hum Hypertens 2001; 15:185–90.
19. *Lüscher TF, Lie JT, Stanson AW i sur.* Arterial fibromuscular dysplasia. Mayo Clin Proc 1987;62:931–52.
20. *Bofinger AM, Hawley CM, Fisher PM i sur.* Increased severity of multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia in smokers. J Hum Hypertens 1999;13:517–20.
21. *Kaplan NM.* Renovascular Hypertension. U: Kaplan NM, ur. Kaplan's Clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002, str. 381–403.
22. *Sang CN.* Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia. A case-control study. Hypertension 1989;14:472–9.
23. *Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P.* Atherosclerotic renal artery stenosis: Epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. J Am Soc Nephrol 2002;13:S179–S183.
24. *Dworkin LD.* Controversial treatment of atherosclerotic renal vascular disease. Hypertension 2006;48:350–6.
25. *Krumme B, Mann JFE.* Atherosclerotic renal artery stenosis in 2001 – are we less confused than before? Nephrol Dial Transplant 2001; 16:2124–7.
26. *Cragg AH, Smith TP, Thompson BH i sur.* Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors: longterm clinical follow-up. Radiology 1989;172:145–7.
27. *Neymark E, LaBerge JM, Hirose R i sur.* Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect of donor surgery. Radiology 2000;214:755–60.
28. *Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann I, Frenzel H, Berger M.* Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus – an autopsy study. Ann Intern Med 1991;229:489–92.
29. *Kuzmanić D.* Što je ishemijska nefropatija? Etiologija, patofiziologija, patohistologija. U: Zbornik radova »Simpozij ishemijska nefropatija«. Zagreb: Nefrologija danas 2001:1–12.
30. *Preston RA, Epstein M.* Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. J Hypertens 1997; 15:1365–77.
31. *Scoble JE, Maher ER, Hamilton G.* Atherosclerotic renovascular disease causing renal failure – a case for treatment. Clin Nephrol 1989; 31:119–22.
32. *Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT.* Renal vascular diseases causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. Am J Kidney Dis 1994;24:622–9.
33. *Gómez Campanderá FJ, Luño J, García de Vinuesa S, Valderrábano F.* Renal vascular disease in the elderly. Kidney Int 1998;54:Suppl 68: S73–S77.
34. *Martin LG, Rundback JH, Sacks D i sur.* Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty, and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults. J Vasc Interv Radiol 2002;13:1069–83.
35. *Textor SC.* Ishemic Nephropathy: Where are we now? J Am Soc Nephrol 2004;15:1974–82.
36. *Textor SC.* Progressive hypertension in a patient with »incidental« renal artery stenosis. Hypertension 2002;40:595–600.
37. *O'Rorke JE, Richardson WS.* Evidence based management of hypertension. What to do when blood pressure is difficult to control. Br Med J 2001;322:1229–32.
38. *Jelaković B, Laganović M.* Mjerenje arterijskog tlaka – više od tehnike. Liječ Vjesn 2000;122:183–6.
39. *Pedersen EB.* New tools in diagnosing renal artery stenosis. Kidney Int 2000;57:2657–77.
40. *Krumme B, Blum U, Schwertfeger E i sur.* Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. Kidney Int 1996: 50:1288–92.
41. *Radermacher J, Chavan A, Bleck J i sur.* Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:410–7.
42. *Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG.* Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1608–14.
43. *Wilhelm K, Wilsmann-Theis D, Sommer T, Leutner C, Textor J, Schild H.* CT- Angiographie hämodynamisch relevanter Nierenarterienstenosen. Fortschr Röntgenstr 2000;172:161–7.
44. *Krumme B, Blum U.* Imaging of renal artery stenosis. Curr Opin Urol 1998;8:77–82.
45. *Krijnen P, van Jaarsfeld BC, Steyerberg EW, Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH, Habbema JDF.* Ann Int Med 1998;129:705–11.
46. *Van Jaarsveld BC, Derkx FH, Krijnen P i sur.* Hypertension resistant to two-drug treatment' is a useful criterion to select patients for angiography: the »Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative« (DRASTIC) study. Contrib Nephrol 1996;119:54–8.
47. *Bijlstra PJ, Postma CT, de Boo T, Thien T.* Clinical and biochemical criteria in the detection of renal artery stenosis. J Hypertens 1996;14: 1033–40.
48. *Mann SJ, Pickering TG.* State of the art: 1992. Ann Intern Med 1992; 117:845–53.
49. *Pickering TG.* Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. Indications for therapy. Circulation 1991;83Suppl2:1147–54.
50. *Van Jaarsveld BC, Derkx FH, Schalekamp MA.* Renovascular hypertension: selecting patients for diagnostic angiography and predicting the outcome of therapeutic intervention. J Nephrol 1995;8:5–11.
51. *Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH.* Prediction of renovascular hypertension. Comparison of the clinical diagnostic indices. Am J Hypertens 1988;1:301–4.
52. *Svetkey LP, Helms MJ, Dunnick NR, Klotman PE.* Clinical characteristics in screening for renovascular disease. South Med J 1990;83:743–7.
53. *Dunnick NR, Sfakianakis GN.* Screening for renovascular hypertension. Radiol Clin North Am 1991;29:497–510.
54. *Pickering TG.* The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension. Clin Chem 1991;37:1831–7.
55. *Losito A, Parente B, Cao PG, Jeffery S, Afzal AR.* ACE gene polymorphism and survival in atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis 2000;35:211–5.