

O papel do rim na hipertensão essencial – Correlações e abordagem terapêutica

José Gastão Rocha de Carvalho, Renato Valente de Almeida

Resumo

O papel do rim na gênese e na manutenção da hipertensão essencial vem ganhando importância nos últimos anos. Já foi demonstrada a relação entre a elevação da pressão arterial e um aumento proporcional na excreção urinária de sódio e água, a chamada relação pressão/natriurese. Sabe-se que na hipertensão essa relação está desviada para a direita, mas outros mecanismos também estão implicados, tais como modificações hemodinâmicas em nível de circulação medular

renal e participação de vários hormônios como endotelina-1, bradicinina, óxido nítrico e angiotensina II. A hipertensão também é causa importante de doença renal terminal, sendo essencial a abordagem terapêutica da doença com fármacos que limitem a hipertensão glomerular, entre eles, os inibidores da enzima conversora da angiotensina. A melhor forma de tratar a disfunção renal na presença de hipertensão consiste no controle adequado e efetivo dos níveis pressóricos e, quando necessário, intervenção dietética e controle da dislipidemia e da hiperglicemia.

Palavras-chave: Rim; Hipertensão essencial; Hipertensão glomerular.

Recebido: 04/04/01 – Aceito: 26/07/01

Rev Bras Hipertens 8: 291-6, 2001

A hipertensão arterial é um dos principais problemas de saúde pública em razão de sua alta prevalência na população adulta e produtiva. Em um levantamento recente nos Estados Unidos, estimou-se que aproximadamente 50 milhões de indivíduos (1/4 da população adulta) eram portadores de hipertensão, e a porcentagem de pacientes hipertensos tratados e controlados aumentou de 16% no início da década de 1970 para 65% entre 1988 e 1994, representando um custo assistencial de 37,2 bilhões de dólares ao ano¹. Apesar do grande volume de

pesquisas dedicadas aos aspectos etiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos da hipertensão², sua verdadeira etiologia ainda é desconhecida na grande maioria dos casos.

Correlações e fisiopatologia

Na hipertensão arterial, o rim exibe um comportamento ambivalente, podendo ao mesmo tempo ser a causa da hipertensão ou sofrer seus efeitos lesivos, o que contribui, à medida que a

lesão evolui, para manter o “círculo vicioso de Klahr” que propicia a progressão da lesão até os estágios de insuficiência renal terminal³. Por outro lado, além de sua função excretora, o rim exerce importantes funções hormonais capazes de influenciar o sistema cardiovascular como um todo, bem como é importante determinante do comportamento farmacológico dos medicamentos, modificando sua absorção, distribuição, concentração e meia-vida plasmática.

O conceito de que a hipertensão arterial essencial poderia ser uma

Correspondência:

Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
Rua Pedro Demeterco, 984
CEP 81530-320 – Jardim das Américas – Curitiba, PR
Fone/Fax: (41) 224-4711

doença renal primária foi postulado por Richard Bright em 1831. No ano de 1963, Lendinghan & Cohen⁴ e Borst & Borst de Geus⁵ demonstraram respectivamente, em animais e em humanos, o papel da função excretora renal na regulação da pressão sanguínea e a presença de fluido em excesso na hipertensão. Essa evolução culminou com a proposta de Guyton e colaboradores de que a hipertensão não ocorre na presença de rins normais e de que alguma forma de disfunção renal seria essencial para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão arterial^{6,7}.

Na concepção de Guyton, existe uma correlação entre elevação na pressão sanguínea e aumento proporcional na excreção urinária de sal e água, fenômeno chamado de relação pressão/natriurese⁸. Em condições normais, uma pequena mudança na pressão de perfusão é necessária para causar um aumento na excreção urinária de sódio e água, a fim de restabelecer a normotensão. Em outras palavras, o conceito de hipertensão arterial essencial envolveria também a noção de que o rim necessita de uma pressão arterial mais elevada que aquela convencionalizada como normal para manter um volume adequado de espaço extracelular. Na hipertensão arterial, essa curva está desviada para a direita. Esse reajuste da relação pressão/natriurese compensa o aumento na excreção urinária de sódio e água quando a pressão arterial se eleva. Assim sendo, a pressão sanguínea permanece elevada como consequência do reajuste dos mecanismos de controle para um nível mais elevado de pressão arterial^{7,8}.

Os mecanismos envolvidos na alteração da relação pressão/natriurese são a elevação da pressão hidrostática dos capilares peritubulares, que por sua vez diminui a reabsorção de sódio, bem como as modificações hemodinâmicas em nível de circulação

medular renal⁹. Devido à excreção urinária aumentada de sódio, o volume do espaço extracelular e o volume plasmático diminuem, a fim de restabelecer a normotensão. Quando ocorre o reajuste desse mecanismo, a resistência vascular renal aumenta, refletindo vasoconstrição das arteríolas eferentes, possivelmente dependente do estímulo do sistema renina-angiotensina – em especial a angiotensina II causando vasoconstrição. Esse aumento na resistência vascular renal causa diminuição no fluxo plasmático renal e aumento na fração de filtração, com conseqüente expansão no volume do espaço extracelular. A elevação adicional da pressão arterial, finalmente atingindo um certo nível reajustado, restabeleceria o equilíbrio de volume e de sódio, mas à custa de uma pressão permanentemente elevada¹⁰. Esse reajuste, além de ocorrer na hipertensão essencial, já foi demonstrado em duas formas de hipertensão secundária (aldosteronismo primário e hipertensão renovascular)¹¹, com o uso de fármacos anti-hipertensivos eficazes (diuréticos, inibidores da enzima conversora e antagonistas do cálcio)^{12,13,14} e em modelos experimentais (SHR, LYON, DAHL-S)¹⁵.

Outro fato relevante que tem sido explorado para demonstrar a importância da função renal na gênese da hipertensão é a demonstração de que a circulação medular interna não é auto-regulada. Desse modo, o fluxo sanguíneo papilar se relaciona linearmente à pressão de perfusão renal na faixa de 80-160 mmHg, o mesmo acontecendo com capilares de *vasa recta*¹⁶. Aumento do fluxo sanguíneo medular conduz paralelamente ao aumento da pressão hidrostática intersticial renal, que parece correlacionar-se com a elevação da pressão capilar de *vasa recta* na medula renal – componente inibidor da reabsorção de fluido tubular – tendo como consequência a perda

do gradiente osmótico medular¹⁷. O somatório desses fenômenos conduz à inibição da reabsorção de sódio no túbulo proximal e alça de Henle, sendo responsável pelo maior componente da resposta pressão/natriurese¹⁸.

Assim, o excesso de volume intravascular é um fator patogênico maior na hipertensão renal parenquimatosa, justificando as abordagens terapêuticas que visam reduzir a ingestão de sódio e/ou uso de diuréticos de alça e, nas fases terminais da doença renal, o emprego de tratamento dialítico para remoção do excesso de volume. Todavia, outros fatores têm sido implicados na fisiopatologia da hipertensão em pacientes renais (Tabela 1), principalmente nas fases terminais da doença¹⁹.

Entre os agentes que podem ter participação na gênese da hipertensão arterial em nível renal, tem sido proposto que o aumento da endotelina²⁰, em especial a endotelina-1 – hormônio vasoconstritor que resulta de lesão hipertensiva ao endotélio vascular –, pode conduzir à piora da vasoconstrição e da hipertensão²¹. Demonstrou-se também que a bradicinina pode promover a excreção de sódio e água por redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex para a medula renal²², efeito comprovado com a inibição da cininase II pelo captopril ou com sua reversão pelo uso de antagonista do receptor de cinina²³, e com a injeção direta de bradicinina no interstício medular de ratos²⁴. Por outro lado, a disfunção endotelial, relacionada talvez à inibição da síntese de óxido nítrico, pode contribuir para hipertensão em doença renal. Em ratos, inibição da síntese de óxido nítrico causa hipertensão sistêmica, vasoconstrição renal, hipoperfusão e alterações glomerulares, com demonstração de aumento na atividade simpática renal²⁵. Recentemente, grande atenção tem sido dedicada ao fato de que na insuficiência renal ocorre retenção de derivados metilados

Tabela 1 – Patogênese da hipertensão em doença renal terminal

- Excesso de volume e de sódio
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Sistema adrenérgico e atividade vasodepressora
- Substâncias vasodepressoras de origem endotelial
- Substâncias vasoconstritoras de origem endotelial
- Eritropoietina
- Paratormônio e íons divalentes
- Peptídeo atrial natriurético
- Alterações estruturais arteriais
- Hipertensão arterial preexistente
- Outros:
 - Anemia
 - Fístula arteriovenosa
 - Vasopressina
 - Serotonina
 - Função tireoideana
 - Peptídeo relacionado ao gene de calcitonina

(Modificado, ref. 19)

de L-arginina, que possuem a capacidade de inibir o óxido nítrico sintetase, com contribuição à hipertensão de doença renal²⁶.

Adicionalmente, a angiotensina II exerce importante efeito na regulação do balanço de sódio e da pressão arterial através de suas propriedades vasoconstritoras e de estímulo da secreção adrenal de aldosterona. Talvez seja possível que o sistema renina-angiotensina intrínseco presente no tecido renal possa estar envolvido em alguns estados fisiopatológicos. Além dos efeitos mencionados, a angiotensina II pode estar envolvida na gênese da fibrose renal²⁷, bem como ser mediadora da lesão renal por seus efeitos diretos em células epiteliais tubulares e fibroblastos intersticiais que apresentam receptores para angiotensina II²⁸. Esses efeitos poderiam eventualmente ser mediados pelo fator de crescimento tumoral beta (β -TGF)²⁹. Em consequência, os agentes que interferem nas ações da AII, como os inibidores da enzima conversora e os antagonistas de AII, podem exibir outras ações que não somente em

nível vascular, justificando assim os efeitos renoprotetores adicionais.

Em qualquer indivíduo com doença renal, principalmente quando manifestada por insuficiência renal crônica, a procura de uma doença ou de um fator reversível do tipo hipertensão, obstrução ou infecção deve ser a primeira preocupação clínica (Tabela 2). Também se deve buscar a possibilidade de agudização de insuficiência renal crônica prévia decorrente de alteração hemodinâmica ou uso de medicamento nefrotóxico – em especial os inibidores da enzima conversora da angiotensina. Sabe-se que, mesmo com o controle terapêutico adequado, a partir de um determinado nível de insuficiência

renal crônica pode ocorrer deterioração progressiva da função renal, o que explica o crescimento na incidência anual de doença renal terminal resultante da nefroesclerose³⁰. Essa complicação é observada com maior frequência e gravidade na população de raça negra, na qual a prevalência de doença renal terminal por nefroesclerose é 16 a 17 vezes maior que na raça branca³¹. Essa disparidade pode ser consequência da maior prevalência e gravidade da hipertensão e de fatores socioeconômicos e culturais que levem a menor controle da pressão arterial na população de raça negra³². Também é possível que os negros apresentem maior suscetibilidade renal aos efeitos deletérios da hipertensão, bem como diferenças renais na homeostase do sódio³³.

Entre as possíveis razões para o aumento da doença renal terminal pela nefroesclerose, existem algumas possibilidades, descritas a seguir:

1. nefroesclerose hipertensiva seria uma doença renal primária: a hipertensão é baseada em um mecanismo renal primário, de maneira que o tratamento seria capaz de proteger o sistema cardiovascular, mas não impediria a progressão do comprometimento renal³⁴;

2. uso de fármacos que não reduzem a pressão intraglomerular: a hipertensão capilar glomerular está implicada na gênese da doença renal e parece relacionar-se com a glomerulosclerose progressiva, que é associa-

Tabela 2 – Efeitos agravantes reversíveis na insuficiência renal

- Depleção de espaço extracelular
- Infecção (sistêmica e urinária)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Drogas nefrotóxicas ou com efeito hemodinâmico renal adverso
- Obstrução urinária
- Hipertensão grave
- Gestação
- Hipotensão
- Alterações metabólicas: urato, íons divalentes

da com arterioesclerose de vasos peritubulares, levando a deterioração progressiva da função renal³⁵;

3. controle inadequado de níveis de pressão arterial: na deterioração progressiva da função renal, a hipertensão que ocorre em 90% dos casos é resultante da hipervolemia decorrente da retenção de sal e água, e, mesmo com o controle da hipervolemia, em 10% dos casos não ocorre o controle da hipertensão arterial, pois nesses casos há predominância do sistema renina-angiotensina como fator causal da hipertensão³⁶;

4. papel da proteinúria: é capaz de promover cronificação da doença renal tanto pela redução da massa de néfrons quanto pelo aumento da geração de angiotensina II, que interferem com o aumento na expressão do gene do fator de crescimento beta-1 (hipertrofia das células tubulares/síntese de colágeno IV), como também sinalizam a ativação dos genes que codificam endotelina, quemoquinas e citocinas (fibrogênese)³⁷.

Estratégia terapêutica

Assim sendo, a estratégia terapêutica na presença de insuficiência renal terminal, devida ou não à nefroesclerose, visa estabilizar ou alentar a progressão da doença renal terminal e deve englobar todos os fatores patogênicos potencialmente envolvidos, inclusive os chamados promotores de lesão renal, listados na tabela 3, incluindo tabagismo, pelos efeitos adversos renais em hipertensão essencial, nefropatia diabética e doença renal primária não-diabética³⁸. As principais medidas terapêuticas concentram-se no tratamento anti-hipertensivo com redução da pressão intraglomerular, controle dos níveis glicêmicos, se indicado, restrição de sódio, de proteína, de potássio, controle da hiperfosfatemia e da dislipidemia.

1. *Restrição dietética de proteínas* – Apesar do efeito consistente em modelos animais, em estudo recente, a restrição protéica de 0,8 g/kg/dia em pacientes com índice de filtração glomerular (IFG) menor que 25 ml/min conferiu apenas pequeno benefício, notado principalmente em pacientes com proteinúria, negros e naqueles com doença renal rapidamente progressiva³⁹. Há necessidade de acompanhamento nutricional, que visa detectar deficiências de nutrientes e seus conseqüentes efeitos na morbidade e na mortalidade⁴⁰.

2. *Controle do balanço de sódio* – Restrição dietética de sódio individualizada para cada paciente, uma vez que doentes renais crônicos podem não o excretar suficientemente no caso de ingestão elevada ou ficar depletados se a intervenção dietética for muito intensa. Os diuréticos de alça são essenciais em pacientes com índice de filtração glomerular menor que 20 ml/min.

3. *Controle do balanço de potássio* – Restrição na ingestão de potássio a níveis menores que 60 mEq/dia, se o IFG for menor que 20 ml/min, ou até maior no caso da utilização de fármacos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora ou antagonistas da angiotensina II.

4. *Controle da hiperfosfatemia* – Restrição da ingestão de fósforo a uma média de 700 mg/dia e uso de quelantes

de fósforo como o hidróxido de alumínio ou sais de cálcio, não somente para prevenção e controle da osteodistrofia renal como também na prevenção dos efeitos deletérios do fosfato na progressão da doença renal⁴¹.

5. *Tratamento efetivo da dislipidemia* – O aumento de colesterol e triglicerídeos é freqüente na doença renal parenquimatosa e insuficiência renal e já foram bem estabelecidas relações entre colesterol e aterosclerose, rejeição crônica em transplantes e disfunção endotelial⁴². A intervenção se baseia no uso dos inibidores da redutase HMG-CoA (estatinas) além de ajuste nutricional, supressão do tabagismo, redução de peso e, eventualmente, exercícios físicos programados.

6. *Tratamento anti-hipertensivo efetivo* – Influencia favoravelmente a hemodinâmica glomerular. Pela avaliação dos fatores envolvidos na progressão da doença renal, a opção natural de tratamento visa a intervenção nos efeitos da angiotensina II, seja com o uso de inibidores da enzima conversora ou com antagonistas de AII, fármacos esses que modificam a hemodinâmica glomerular, possuem efeito antiproteinúrico e são protetores da função renal (AII → fator de crescimento das células glomerulares e mesangiais)^{43,44}. Um estudo recente demonstrou os benefícios dessas drogas não só em pacientes hipertensos como

Tabela 3 – Fatores promotores de lesão renal

• Hipertensão arterial sistêmica
• Hipertensão intraglomerular
• Proteinúria
• Dislipidemia
• Conteúdo protéico da dieta
• Conteúdo de fosfato da dieta
• Coagulação intraglomerular
• Nefrite intersticial
• Níveis glicêmicos elevados
• Tabagismo
• Peptídeos, fatores de crescimento, hormônios, citocinas

também em portadores de nefropatia diabética, observando-se⁴⁵: 1. declínio mais lento do IFG em pacientes tratados com IECA do que em pacientes tratados com outros medicamentos, independentemente do efeito anti-hipertensivo; 2. diminuição dos riscos em relação a morte, diálise ou transplante; 3. redução da proteinúria e prevenção da progressão da microalbuminúria para proteinúria clínica. Apesar das possíveis diferenças dos efeitos hemodinâmicos

glomerulares dos antagonistas do cálcio, seus efeitos protetores dependem principalmente da redução sistêmica da pressão arterial, com redução secundária da pressão intraglomerular⁴⁶.

Em conclusão, pelos mecanismos aqui revisados de hipertensão arterial como doença renal primária, há indicações de que realmente é possível alentecer ou mesmo estabilizar a perda de função renal em pacientes com

hipertensão e nefroesclerose pelo controle adequado da pressão arterial com medicamentos capazes de alterar as propriedades hidráulicas glomerulares. Em virtude de outros fatores implicados na gênese da doença renal, a abordagem deve ser multifatorial e multiprofissional, envolvendo abordagem nutricional complexa, modificação do perfil lipídico e, terminalmente, a utilização de métodos substitutivos da função renal.

Abstract

The role of the kidney in essential hypertension – Inter-relationship and therapeutic approach

The role of kidneys in the genesis and maintenance of essential hypertension has been demonstrated in a number of studies over the last years. There exists a relationship between a rise in the blood pressure and a proportionate increase in the urinary excretion of sodium and water, the so-called pressure-natriuresis curve. It has been shown that in hypertension this curve is shifted to the right, but there are

other mechanisms involved such as hemodynamic changes in the renal medullary circulation and the role of hormones like endothelin-1, bradikinin, nitric oxid and angiotensin II. Hypertension is also an important cause of end-stage renal disease what makes essential its proper treatment by the use of drugs that prevent glomerular hypertension, among them, the angiotensin converting enzyme inhibitors. The best way to treat renal dysfunction in the presence of hypertension is an adequate and effective control of high blood pressure, and, if necessary, dietary intervention, control of dyslipidemia and high blood glucose levels.

Keywords: Kidney; Essential hypertension; Glomerular hypertension.

Rev Bras Hipertens 8: 291-96, 2001

Referências

1. Morbidity and mortality: 2000 Chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. National Institutes of Health. *National Heart, Lung and Blood Institute* 17-49, 2000.
2. Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1992 Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Archives of Internal Medicine* 153: 154-83, 1993.
3. Klahr S. The kidney in hypertension. Villain and victim. *New England Journal of Medicine* 320(11): 731, 1989.
4. Lendingham JM, Cohen RD. The role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension. *Lancet* 2: 979-81, 1963.
5. Borst JGG, Borstde Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulation homeostasis. *Lancet* 1: 677-82, 1963.
6. Guyton AC. Physiologic regulation of arterial pressure. *American Journal of Cardiology*: 8: 401-7, 1961.
7. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation: small volume but large pressure changes. *Hypertension* 19: 12-8, 1992.
8. Guyton AC. Renal function curve – a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 10: 1-6, 1987.
9. Cowley AW, Mattson DL, Lu S, Roman RJ. The renal medulla and hypertension. *Hypertension* 25(2): 663-73, 1995.
10. Cowley AW, Roman RJ. The role of kidney in hypertension. *Journal of the American Medical Association* 275: 1581-9, 1996.
11. Kimura G, Saito F, Kojima S et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension* 10: 11-5, 1987.
12. Saito F, Kimura G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship. *Hypertension* 27: 914-8, 1996.
13. Kline RL, Mercer PF. Effect of captopril and hidralazine on arterial pressure urinary output relationship in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 10: 590-4, 1987.
14. Fenoy FJ, Kauker ML, Milicic J, Roman RJ. Normalization of pressure-natriuresis by nisoldipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 19: 49-55, 1992.

15. Brenner BM, Garcia DL, Anderson L. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *American Journal Of Hypertension* 1(4): 335-47, 1988.
16. Roman RJ, Cowley AW, Garcia-Estan J, Lombard JH. Pressure-diuresis in volume-expanded rats: cortical and medullary hemodynamics. *Hypertension* 12: 168-76, 1988.
17. Roman RJ. Pressure diuresis in volume expanded: tubular reabsorption in superficial and deep nephrons. *Hypertension* 12: 177-83, 1988.
18. Haas JA, Granger JP, Knox FG. Effect of renal perfusion pressure on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons. *American Journal of Physiology* 250: F425-F429, 1986.
19. Campese V. Pathophysiology of renal hypertension. In: Izzo JL, Black HR (eds.). *Hypertension Primer*, 2nd ed. Council on High Blood Pressure Research, 1999.
20. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* 332: 411-5, 1988.
21. Levi ER. Endothelins. *New England Journal of Medicine* 333: 356-63, 1995.
22. Stein JH, Congbalay RC, Karsh DL et al. The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in the dog. *Journal of Clinical Investigation* 51: 1709-21, 1972.
23. Fenoy FJ, Scicli G, Carretero O, Roman RJ. Effect of angiotensin II and a kinin receptor antagonist on the renal hemodynamic response to captopril. *Hypertension* 17: 1038-47, 1991.
24. Mattson DL, Cowley AW. Kinin action on renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension* 6: 961-5, 1993.
25. Baylis C, Mitsuka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *Journal of Clinical Investigation* 90: 278-81, 1992.
26. Dananberg J, Sider RS, Grekin RJ. Sustained hypertension induced by orally administered nitro L-arginine. *Hypertension* 21: 359-63, 1993.
27. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a hypertrophogenic cytokine for proximal tubular cells. *Kidney International* 39: S100-S107, 1993.
28. Ruiz-Ortega, Egido G. Angiotensin II modulates cell growth related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney International* 52(6): 1497-510, 1997.
29. Border WA, Noble NA. Interactions of transforming growth factor beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31: 181-8, 1988.
30. Laffayette RA. Preventing disease progression in chronic renal failure. *American Family Physician* 1783-91, 1995.
31. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pate BA. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine* 306: 1276-9, 1982.
32. Relman AS. Race and end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine* 306(21): 1290-1, 1982.
33. Dustan HP, Curtis JJ, Luke RG, Rostand SG. Systemic hypertension and the kidney in black patients. *American Journal of Cardiology* 73: 173-7, 1987.
34. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF et al. The hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats. *Clinical Science and Molecular Medicine* 45(1): S135-S136, 1973.
35. Anderson S. Progression of chronic renal disease: role of systemic and glomerular hypertension. *American Journal of Kidney Diseases* 13: 8-12, 1989.
36. Weidmann P, Berreta-Piccoli C, Steffen F et al. Hypertension in end-stage renal failure. *Kidney International* 9: 294-301, 1976.
37. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the tale of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *New England Journal of Medicine* 307: 652-9, 1982.
38. Righetti M, Sessa A. Cigarette smoking and kidney involvement. *Journal of Nephrology* 14: 3-6, 2000.
39. Klahr S, Levey A, Beck GJ et al., for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *New England Journal of Medicine* 330: 877-84, 1994.
40. Avram MM, Mittman N. Malnutrition in uremia. *Seminars in Nephrology* 14: 238-44, 1994.
41. Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney International* 29: 658-66, 1986.
42. Mittmann N, Avram MM. Dyslipidemia in renal disease. *Seminars in Nephrology* 16: 202-13, 1996.
43. Savage S, Schrier R. Progressive renal insufficiency. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Advances in Internal Medicine* 37: 85-101, 1991.
44. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hypertrophy has a greater impact on glomerulosclerosis than the adaptative hyperfunction in remnant nephrons. *Kidney International* 33: 327 (abstract), 1988.
45. Neuringer JR, Levey AS. Strategies to slow the progression of renal disease. *Seminars in Nephrology* 14: 261-73, 1994.
46. Omata K, Kanazawa M, Sato T et al. Therapeutic advantage of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal disease. *Kidney International* 49(55): S57-S62, 1996.