

Hipertensão secundária à nefropatia – diagnóstico e tratamento

Roberto Jorge da Silva Franco

Resumo

Aproximadamente metade das causas secundárias de hipertensão arterial são atribuídas a doenças do parênquima renal. Embora as glomerulonefrites sejam consideradas importantes, com o aumento da expectativa de vida dos diabéticos, a nefropatia diabética passou a ser causa de destaque. A avaliação da função renal através da dosagem da creatinina sérica e o exame de urina convencional, para investigar a presença de proteinúria, são métodos de diagnóstico simples e eficientes. Diagnóstico precoce da nefropatia, com dosagem

de microalbuminúria, deve ser incentivado como rotina laboratorial, principalmente em se tratando da nefropatia diabética. O tratamento medicamentoso da hipertensão secundária a doenças do parênquima renal envolve o uso de combinação de anti-hipertensivos, sendo necessário, muitas vezes, o emprego de, no mínimo, três classes de medicamentos. Destacam-se entre os fármacos os inibidores da enzima conversora e, mais recentemente, os antagonistas de receptores AT₁ da angiotensina II, pelo potencial adicional desses agentes de proteção renal e de retardar a evolução da nefropatia para insuficiência, independentemente do efeito anti-hipertensivo.

Palavras-chave: Hipertensão arterial secundária; Doenças do parênquima renal; Nefropatia; Nefropatia diabética; Microalbuminúria.

Recebido: 11/02/02 – Aceito: 26/03/02

Rev Bras Hipertens 9: 141-147, 2002

Incidência e mecanismos de hipertensão

A forma mais freqüente de hipertensão secundária é causada por doença crônica do parênquima renal, responsável por 5% de todas as causas de hipertensão. A tabela 1 mostra a incidência de hipertensão nas doenças renais mais comuns.

No passado, a maior causa de hipertensão arterial nas doenças do parênquima renal eram as glomerulonefrites. Atualmente, com o aumento da expectativa de vida dos

diabéticos, a nefropatia diabética passa a ser a principal causa de doença parenquimatosa que evolui para insuficiência renal terminal².

Os principais mecanismos responsáveis pela hipertensão arterial na nefropatia crônica foram abordados com detalhe no primeiro artigo deste periódico. Resumidamente, dentre estes diversos mecanismos, podemos destacar o sal, causando aumento do sódio permutável³, seu acúmulo na parede vascular⁴, e expansão do volume extracelular, principalmente o intravascular. Estas alterações resultam em um tipo

de hipertensão dependente de volume com aumento inicial do débito cardíaco, auto-regulação e posterior aumento da resistência periférica como mecanismo de manutenção. O sistema renina-angiotensina encontra-se, geralmente, estimulado na insuficiência renal moderada, especialmente nas condições em que a volemia está diminuída como, por exemplo, durante os estados nefróticos, com proteinúria acentuada⁵. Em razão da insuficiência renal, os níveis de noradrenalina encontram-se aumentados, expressando um aumento da atividade do sistema ner-

Correspondência:

Roberto J. S. Franco
Centro de Hipertensão Arterial
Disciplina de Nefrologia
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
CEP 18618-000 – Botucatu, SP
Tel.: (14) 6822-2969
E-mail: rjfranco@fmb.unesp.br

Tabela 1 – Incidência de hipertensão arterial sistêmica nas doenças renais mais comuns (Brenner e Rector, 1992)¹

Tipo de doença renal	% hipertensão arterial
Glomeruloesclerose segmentar e focal	75-80
Glomerulonefrite membranoproliferativa	65-70
Nefropatia diabética	65-70
Glomerulonefrite membranosa	40-50
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	35-40
Glomerulonefrite por IgA	30
Glomerulonefrite de lesões mínimas	25-30
Doença renal policística	60
Nefropatia intersticial crônica	35

voso simpático⁶. A endotelina exerce papel significativo no desenvolvimento da hipertensão arterial de pacientes transplantados, tratados com ciclosporina, mas também na insuficiência renal crônica⁷. Além disso, o rim é capaz de produzir substâncias vasodilatadoras tais como prostaglandinas, cininas, medulipina com papel incerto como mecanismo de hipertensão, uma vez que diferentes autores encontraram valores baixos, normais ou elevados dessas substâncias. Entretanto, está demonstrado que a administração de antiinflamatórios não-hormonais causam aumento da pressão arterial com redução da excreção urinária das prostaglandinas em pacientes hipertensos com insuficiência renal⁸. O peptídeo natriurético atrial está elevado na insuficiência renal, favorecendo a excreção de sódio, relaxamento da musculatura lisa vascular e inibição da liberação de renina. Também, tem sido descrito a presença de níveis aumentados de inibidores da síntese de óxido nítrico no soro de pacientes urêmicos⁹.

Hipertensão na nefropatia diabética

No diabetes tipo 1 a hipertensão pode ser considerada como o início da nefropatia e está associado ao aparecimento da proteinúria e insuficiência renal, com a perda renal da capacidade

de regulação da volemia, pela perda de néfrons, conseqüência da progressiva glomeruloesclerose. No diabetes tipo 2 a ocorrência da hipertensão não é necessariamente correlacionada com a nefropatia, mas sim com o tempo de evolução da doença, podendo estar presente antes das manifestações clínicas do diabetes, nos estágios de intolerância à glicose. A causa da hipertensão está associada a resistência à insulina, com aumento da reabsorção de sódio e água renal, à hiperatividade simpática e disponibilidade do sódio intracelular.

Diagnóstico de hipertensão secundária à nefropatia crônica

Alguns pontos relevantes devem ser enfatizados para o diagnóstico da hipertensão na insuficiência renal crônica, conforme a tabela 2. Pacientes com doença renal parenquimatosa geralmente apresentam queda da função renal, proteinúria ou hematúria. Doença do parênquima renal é causa comum de hipertensão secundária, geralmente não reversível. As evidências clínicas são facilmente detectáveis com a realização do exame de urina e função renal como creatinina e uréia. Proteinúria, avaliada pelo *dipstick*, pode ser confirmado pelo método convencional do ácido sulfosalicílico, porque o método do *dipstick* somente detecta

albumina, enquanto o ácido sulfosalicílico precipita qualquer proteína urinária, inclusive cadeias leves presentes nos estados de disproteinemia. Quando a proteinúria é observada, avaliação quantitativa de 24 horas deve ser obtida, porque proteinúria acima de 150 mg nas 24 horas representa proteinúria significativa e sinal de nefropatia estabelecida. Estudos com ultra-som são úteis no diagnóstico e a biópsia renal pode ser ocasionalmente necessária.

Hipertensão, de grau moderado a severo, geralmente acompanha as doenças do parênquima renal. Deve ser lembrado que, no início, reduções significantes do *clearance* de creatinina podem não refletir alterações na creatinina ou uréia séricas. No adulto de estatura próximo à média da população, creatinina acima de 1,5 mg/dL pode significar perda de 40% da função renal avaliada pelo *clearance*. Em pacientes idosos, creatinina acima de 1,4 mg/dL pode significar perda de função renal similar ao de meia-idade, em virtude de este apresentar menor massa muscular.

Diagnóstico da nefropatia diabética

A evidência clínica inicial da nefropatia diabética é o aparecimento de excreção urinária de albumina em níveis baixos, porém anormais (≥ 30 mg/dia ou $20 \mu\text{g}/\text{min}$), referida como microalbuminúria. Considera-se o paciente, nessas condições, como portador de nefropatia incipiente. Sem nenhuma intervenção específica, aproximadamente 80% de portadores de diabetes tipo 1 que evoluem para microalbuminúria têm aumentos de 10% a 20% da taxa anual de excreção urinária de albumina até o estágio seguinte de nefropatia estabelecida ou albuminúria $\geq 300\text{mg}/24 \text{ h}$ ou $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$, ou proteinúria evidenciada pelo exame de urina tipo I. O tempo para essa evolução

Tabela 2 – Diagnóstico da hipertensão secundária à nefropatia

História clínica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes familiares de doença renal (rins policísticos, doença de Alport) 2. Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> Data do diagnóstico da hipertensão Antecedentes de diabetes Sintomas de hematúria, edema, proteinúria, litíase Sintomas de arteriopatia periférica, cardiopatia isquêmica Acidente vascular cerebral Administração crônica de analgésicos, antiinflamatórios não-hormonais 3. Exame físico: <ul style="list-style-type: none"> Medida da PA deitado e em pé Peso e altura Palpação do pescoço e ausculta das carótidas Ausculta pulmonar e cardíaca Abdome: sopros e massas abdominais Membros: palpação de pulsos e edema Fundo de olho: grau de retinopatia
Exames complementares	<ol style="list-style-type: none"> 1. Função renal: determinação da creatinina e <i>clearance</i> de creatinina <ul style="list-style-type: none"> Urina: quantificação de proteínas na urina (micro ou macroproteinúria) Sedimento urinário: micro-hematúria 2. Morfologia renal: ultra-sonografia renal 3. Função e morfologia renal: urografia, cintilografia e fluxo renal isotópico 4. Doença sistêmica ou viral com marcadores de envolvimento renal <ul style="list-style-type: none"> Complemento Crioglobulinemia Anticorpo antinúcleo e anti-DNA Imunoglobulinas ANCAS Sorologia para vírus B ou C 5. Vascularização renal: cintilografia, arteriografia renal 6. Estudo histológico renal: biópsia renal

varia entre 10 e 15 anos, com aparecimento de hipertensão no período. A evolução seguinte será a perda gradual da função renal, durante os anos subsequentes com variação individual entre 2 e 20 ml/min/ano. Insuficiência renal terminal ocorre em 50% dos pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia estabelecida após 10 anos e 75% após 20 anos.

Proporção maior de portadores de diabetes tipo 2 apresenta microalbu-

minúria e nefropatia estabelecida logo após o diagnóstico do diabetes, porque a detecção do diabetes não foi feita anteriormente, apesar de estar presente, ou porque albuminúria tem menos especificidade para indicar nefropatia diabética. Sem haver intervenção específica, de 20% a 40% dos diabéticos tipo 2 com microalbuminúria progredem para nefropatia estabelecida, mas, após 20 anos do início do quadro, apenas 20% evoluem para insuficiência

renal terminal. A partir do momento que a função renal começa a diminuir, a velocidade de perda da função renal é também variável de um indivíduo para outro, mas, no geral, não apresenta diferença substancial entre o portador de diabetes tipo 1, na mesma condição. Porém, é importante ser enfatizado que o elevado risco de morte por doença coronariana na população idosa com diabetes tipo 2 pode ser prevenida, se a microalbuminúria for detectada e adequadamente tratada, nos estágios iniciais da nefropatia, antes da progressão para insuficiência renal. Como as intervenções e a terapêutica para doença arterial coronariana têm evoluído, maior número de portadores de diabetes tipo 2 irão sobreviver, pela melhora da expectativa de vida, e terão mais chance de desenvolver insuficiência renal.

Além da microalbuminúria ser o marco inicial da nefropatia, é também um fator preditivo importante de morbidade e mortalidade cardiovascular tanto para o diabético tipo 1 como para o tipo 2. Portanto, a detecção de microalbuminúria é um indicador para o rastreamento de possível doença vascular e intervenção agressiva. Nesse sentido é importante reduzir todos os fatores de risco cardiovascular, destacando-se a redução do LDL-colesterol, a terapêutica anti-hipertensiva, interrupção do hábito de fumar e a instituição da prática de exercícios físicos, entre outros. Algumas evidências preliminares sugerem que a redução da colesterolemia pode diminuir a proteinúria. A tabela 3 define as anormalidades na excreção urinária de albumina.

Tratamento não-farmacológico na hipertensão secundária à nefropatia

O tratamento não-farmacológico é de extrema importância para o controle

Tabela 3 – Definição de anormalidades na excreção urinária de albumina

Coleta de 24 h	Coleta no período (4 h ou noturna)	Amostra
Categoria	(mg/24 h)	(μ g/min)
Normal	< 30	< 20
Microalbuminúria	30-299	20-199
Proteinúria	\geq 300	\geq 200

Em razão da variabilidade da excreção urinária de albumina, 2 a 3 amostras coletadas, no período de 3-6 meses, devem ser anormais para considerar que o paciente tenha ultrapassado o limiar do diagnóstico clínico.

Exercício nas últimas 24 horas, infecção, febre, insuficiência cardíaca congestiva, hiperglicemia acentuada, hipertensão severa, piúria e hematúria podem aumentar os níveis de excreção de albumina na urina acima dos valores basais normais.

de hipertensão na insuficiência renal, conforme resumido na tabela 4. As restrições na dieta dependem do grau de insuficiência renal. Restrição de sódio é quase obrigatório limitando-se o máximo em 3 a 5 g/dia. A ingestão protéica diária depende do grau de insuficiência renal e, em média, deve ser recomendada nos limites de 0,8 a 1,2 g/kg/dia. A restrição de fósforo está relacionada à ingestão protéica na dieta. O seu aumento produz diminuição do cálcio plasmático, com possibilidades do aparecimento de calcificações e hiperparatireoidismo secundário.

Lipídeos, colesterol e triglicérides aumentam na maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica, particularmente se houver síndrome nefrótica associada, sendo necessário prescrever-se a restrição. É aconselhável a prática de atividade física moderada e a redução e abolição do hábito de fumar.

Tratamento medicamentoso

A princípio, independentemente do anti-hipertensivo a ser utilizado, qualquer medicamento que controle a pressão arterial fornece proteção renal e retarda a evolução para insuficiência renal. Entretanto, no momento atual algumas classes, individualmente ou em associações, são especialmente indicadas na presença de insuficiência renal,

quando é evidente, por oferecerem proteção ao rim, independentemente da redução da PA. A tabela 5 mostra as classes dos anti-hipertensivos isoladas ou em associação, utilizadas no tratamento da hipertensão secundária à nefropatia.

A maioria dos pacientes portadores de nefropatia apresenta edema ou retenção de sal e água, para os quais os diuréticos são precisamente indicados. Com função renal normal os tiazídicos são preferidos, caso contrário, quando ela estiver alterada, os diuréticos de alça devem ser utilizados. Os diuréticos de ação distal, amiloride, triantereno e aldactone devem ser

utilizados com limitações em razão do risco de hiperpotassemia.

Os inibidores da enzima conversora são a classe de maior aplicação para tratar a hipertensão na presença de insuficiência renal, particularmente de causa glomerular acompanhada de proteinúria maciça. Dois são os efeitos fundamentais – redução da pressão sistêmica e pressão intraglomerular –, porque diminuem os níveis de angiotensina II que age predominantemente sobre a arteríola eferente.

A combinação entre inibidores da enzima conversora e antagonistas de canais de cálcio tem mostrado bons resultados. Por atuarem sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e cálcio intracelular, têm efeito antiproteinúrico mais intenso que cada componente individualmente.

Betabloqueadores podem ser usados com segurança em portadores de insuficiência renal por também inibirem o sistema renina-angiotensina-aldosterona e não causar alterações na filtração glomerular e fluxo plasmático renal.

Os alfabloqueadores também têm sido amplamente utilizados, não somente pelos efeitos anti-hiperten-

Tabela 4 – Tratamento não-medicamentoso da hipertensão secundária à nefropatia

Restrição de sódio 3-5 g/dia	Restrição de dietas ricas em colesterol
Restrição protéica 0,8-1,2 g/kg/dia	Restrição de álcool e fumo
Restrição de fósforo	Aumento do teor de cálcio na dieta
Restrição de potássio	Atividade física moderada

Tabela 5 – Tratamento medicamentoso da hipertensão secundária à nefropatia

Isolada	Associada
Inibidor da enzima conversora	Inibidor da enzima conversora + diurético
Antagonista de receptor AT ₁ da angiotensina II	Antagonista de receptor AT ₁ da angiotensina II + diurético
Antagonista de canais de cálcio	Inibidor da enzima conversora + antagonista de canais de cálcio
Diurético	Inibidor da enzima conversora + antagonista de receptor AT ₁ da angiotensina II
Betabloqueador	Betabloqueador + diurético
Alfabloqueador	

sivos, mas pelo efeito na micção em portadores de hipertrofia prostática.

Os efeitos de proteção renal com retardo da evolução para insuficiência renal, independentemente do efeito anti-hipertensivo, foram comprovados no diabético tipo 1 hipertenso ou normotenso com graus variáveis de micro ou macroalbuminúria.

Três grandes estudos¹⁰⁻¹², multicêntricos, placebo-controlado, examinaram o efeito renoprotetor do antagonista de receptor AT₁ da angiotensina II em hipertensos diabéticos tipo 2, já tratados com outros anti-hipertensivos, exceto inibidores da enzima conversora, ou um antagonista de cálcio, quando o representante dessa classe, amlodipina, esteve envolvido na comparação. Os objetivos buscados foram o papel desses fármacos no desenvolvimento ou na progressão da nefropatia.

No estudo de Parving et al.¹⁰, 590 pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos com microalbuminúria foram, tratados com irbesartana nas doses de 150 mg e 300 mg e comparados a placebo, com seguimento de 2 anos. O desfecho primário, definido como início da nefropatia diabética, isto é, aparecimento da microalbuminúria, ocorreu aproximadamente em apenas 5% no grupo que recebeu irbesartana 300 mg ($p < 0,001$), contra 10% com a dose de 150 mg ($p < 0,08$), comparado a 15% no placebo. Concluiu-se que o antagonista AT₁ da angiotensina II teve efeito de renoproteção, independentemente do efeito na redução da pressão arterial.

Lewis et al.¹¹ estudaram 1.715 pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos com nefropatia que foram tratados com irbesartana, amlodipina ou placebo, durante 2,6 anos. O tratamento com irbesartana 300 mg reduziu os desfechos compostos primários (duplicação dos valores basais iniciais de creatinina sérica, desenvolvimento de insuficiência renal terminal ou óbito) em 20% comparado a placebo e 23% *versus* amlodipina. O risco de duplicar

a creatinina foi 33% menor com irbesartana comparado a placebo e 37% menor contra amlodipina. O risco relativo de insuficiência renal crônica foi reduzido em 23% com irbesartana comparado aos outros dois grupos. As diferenças não podem ser devidas à redução da pressão arterial.

Brenner et al.¹² estudaram 1.513 diabéticos tipo 2, a maioria hipertensos, todos com nefropatia estabelecida, comparando losartan 100 mg e placebo durante 3,4 anos sobre a progressão da doença renal. Houve redução de 16% no risco composto primário (duplicação dos valores basais iniciais de creatinina sérica, desenvolvimento de insuficiência renal terminal ou óbito). O risco de duplicar a creatinina foi reduzido em 25%, e em 28% quanto à evolução para insuficiência renal crônica. Também nesse estudo as diferenças não foram devidas à diminuição da pressão arterial.

Particularidades no tratamento da nefropatia diabética

Recomendações gerais (nível de evidência A)

Para redução do risco e para retardar a progressão da nefropatia, é importante otimizar o controle pressórico e glicêmico.

Segundo a opinião de especialistas, é importante investigar anualmente a presença de microalbuminúria nos diabéticos tipo 1, após 5 anos de doença, e pacientes com diabetes tipo 2 na época do diagnóstico.

Tratamento

São recomendações, com nível de evidência A, que diabéticos com microalbuminúria/nefropatia devem ser tratados, preferencialmente, com inibi-

dores da enzima conversora ou antagonista de receptor AT₁ da angiotensina II. Os hipertensos ou normotensos com diabetes tipo 1 com micro ou macroalbuminúria devem receber a mesma recomendação como tratamento inicial de escolha. Nas mesmas condições, para os diabéticos tipo 2, os inibidores da enzima conversora ou os antagonistas de receptor AT₁ da angiotensina II são a escolha inicial. Se uma das classes não for tolerada, a outra passa a ser a substituta.

Com nível de evidência B, no momento da instalação da nefropatia estabelecida, com a presença de proteinúria no exame convencional de urina, deve-se iniciar a restrição de proteínas para $\leq 0,8$ g/kg/dia. Reduções adicionais podem ser úteis para diminuir o declínio da função renal em alguns pacientes selecionados. Combinação de inibidores da enzima conversora e antagonista de receptor AT₁ da angiotensina II pode diminuir a albuminúria mais intensamente que cada agente isolado.

Trata-se de consenso entre especialistas que, no uso de inibidores da enzima conversora ou antagonistas de receptor AT₁ da angiotensina II, deve-se, monitorar os níveis de potássio sérico para avaliar a possibilidade de hiperpotassemia. Considerar também encaminhamento para especialista na área, quando a filtração glomerular, avaliada eventualmente pelo *clearance* de creatinina, for menor que 70 ml/min/1,73 m², creatinina sérica $> 2,0$ mg/dL (> 180 μ mol/L), ou houver dificuldades no tratamento da hipertensão ou hiperpotassemia. Nas situações de intolerância a inibidores da enzima conversora e antagonista de receptor AT₁ da angiotensina II, considerar o uso de antagonistas de cálcio não-diidropiridínicos.

Dados recentes¹³ demonstraram que em diabéticos somente 11% dos pacientes obtiveram o controle pressórico recomendado como alvo de tratamento, ou seja, $< 130/85$ mmHg. Muitas razões podem ser atribuídas à

falha para a obtenção do controle ideal, como fatores culturais, educacionais, étnicos e religiosos do paciente e o temor dos efeitos colaterais, a falta de compreensão dos benefícios da redução da pressão arterial (PA) e a negligência do médico.

Análise de três¹⁴⁻¹⁶ grandes estudos prospectivos demonstraram que menores níveis de pressão arterial resultam em reduções dramáticas dos eventos cardiovasculares e retardo na progressão da insuficiência renal. Estes fatos levaram a National Kidney Foundation¹⁴ a publicar um novo algoritmo de tratamento para hipertensos e diabéticos. A estratégia de tratamento, passo a passo, para obter a pressão arterial alvo em pacientes com doença renal e diabetes, era baseada na prática de se iniciar, até recentemente, com monoterapia, com um único anti-hipertensivo, e aumentar a dose até a obtenção do controle pressórico.

A figura 1 sumariza esse algoritmo que tem os seguintes destaques:

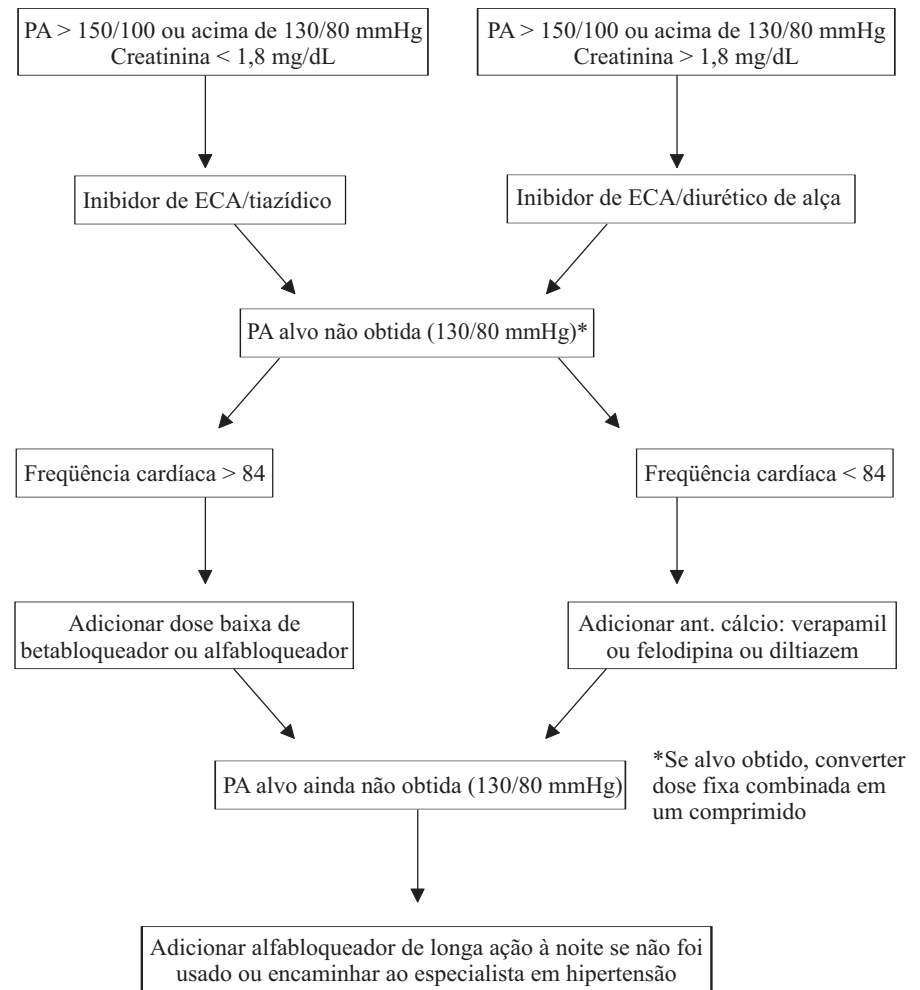
1. Todos os pacientes devem iniciar o tratamento se PA > **130/85 mmHg**. A pressão-alvo de tratamento é < **130/80 mmHg**. Se o paciente tiver a pressão arterial com valores < **15/10 mmHg**, mas acima do alvo 130/80 mmHg, deve-se iniciar monoterapia com inibidor da ECA. Se PA for > **15/10 mmHg** acima do alvo, iniciar tratamento com a combinação de inibidor da ECA e diurético tiazídico, aumentado-se a dose do inibidor da ECA, se necessário, até a dose

máxima permitida para a obtenção da PA alvo.

2. Se a PA ainda não estiver controlada, adicione antagonista de canal de cálcio; recomenda-se derivado não-dihidropiridínico, diltiazem ou verapamil, se proteinúria for > 300 mg/dia.

3. Quando a PA alvo for obtida, substitua por combinação fixa de drogas múltiplas num mesmo comprimido ou inibidor da ECA e diurético ou inibidor da ECA e antagonista de cálcio, para melhorar a adesão e diminuir o custo do medicamento.

Figura 1 – Algoritmo de tratamento do hipertenso diabético



Abstract

Hypertension secondary to nephropathy – diagnosis and treatment

Approximately one half of the secondary causes of arterial hypertension is due to renal parenchymal diseases. Although the glomerulonephritis are important, with the increasing life expectancy of diabetes, the diabetic nephropathy is now considered the main cause. The evaluation of renal function by determination of serum creatinine and conventional urinalysis to detect proteinuria are simple and efficient methods. Microalbuminuria, a marker of early

nephropathy, should be included in the routine medical practice mainly in diabetic nephropathy. The pharmacological treatment of the arterial hypertension secondary to renal parenchymal diseases involve association of antihypertensive drugs, frequently including at least three classes of drugs. Angiotensin converting enzyme inhibitors are the most widely used drugs and recently the angiotensin receptor antagonists seems to have the same application. These antihypertensives have additional advantages of renal protection and properties that slow the renal progression on the renal disease to end stage renal failure, by mechanisms independent of any blood pressure-lowering effect.

Keywords: Secondary arterial hypertension; Renal parenchymal diseases; Nephropathy; Diabetic nephropathy; Proteinuria; Microalbuminuria.

Rev Bras Hipertens 9: 141-147, 2002

Referências

- Smith MC, Dunn MJ. Hypertension in renal parenchymal disease. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, pp. 2081-102.
- Whelton, PK, Klag MJ. Hypertension as risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* 1989; 13 (suppl I): 1-19.
- Davies DL, Schalekamp MA, Beevers DG et al. Abnormal relation between exchange sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension and hypertension with chronic renal failure. *Lancet* 1973; 1: 683-6.
- Simon G. Increased vascular wall sodium in hypertension: Where is it, how does it get there and what does it do there? *Clin Sci* 1990; 78: 533-40.
- Warren DG, Ferris TF. Renin secretion in renal hypertension. *Lancet* 1970; 1: 159-62.
- Lazarus JM, Hampers CL, Lowrie EG, Merrill JP. Baroreceptor activity in normotensive and hypertensive uremic patients. *Circulation* 1973; 47: 1015-21.
- Shichiri M, Hirate Y, Ando K et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15: 493-6.
- Smith MC, Dunn MJ. The role of prostaglandins in human hypertension. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: A32-A39.
- Blaine EH. Role of atriopeptin in blood pressure regulation. *Am J Med Sci* 1988; 31: 293-8.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870-8.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-60.
- Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
- American Diabetes Association. Consensus development on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin I et al. Special report. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes. A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 641-61.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. The HOT study group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. End-stage renal disease in African American and white men. 16-years MRFIT findings. *JAMA* 1997; 1293-8.