

LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE

COMMENT Y METTRE UN FREIN ?

M. Laforce, 55 ans, vient vous voir pour un suivi. C'est la première fois en deux ans ! Il a cessé ses antihypertenseurs depuis plusieurs mois. Heureusement, il prend toujours ses insulines. Aujourd'hui, sa pression artérielle est de 165 mmHg/95 mmHg. Par ailleurs, vous constatez que son obésité abdominale a évolué. Ses analyses récentes mettent en évidence une néphropathie chronique de légère à modérée, sa créatininémie atteignant 125 $\mu\text{mol/l}$ (DFGe: 55 ml/min/1,73 m²), ainsi qu'une protéinurie équivalant à 600 mg/24 h. Il y a deux ans, sa créatininémie était de 115 $\mu\text{mol/l}$. Vous expliquez ces résultats à M. Laforce qui se dit prêt à tout pour éviter l'évolution de son état. Par où commencer ?

Annie-Claire Nadeau-Fredette

		VRAI	FAUX
1.	L'hypertension artérielle et la protéinurie sont les principaux facteurs de risque d'évolution de la néphropathie chronique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	En cas de néphropathie chronique, la pression artérielle la plus basse possible est souhaitable afin de prévenir les accidents cardiovasculaires et l'évolution de la maladie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Lorsque la protéinurie est inférieure à 500 mg/j et que la pression artérielle se trouve dans les valeurs cibles, il n'est pas nécessaire d'augmenter le traitement antihypertenseur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Pour une baisse équivalente de la pression artérielle, tous les antihypertenseurs ont le même effet antiprotéinurique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Il est avantageux d'associer deux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone en présence d'hypertension.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	La modification des habitudes de vie peut avoir un effet considérable sur l'évolution de la néphropathie chronique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Un patient sous IECA ne doit jamais interrompre temporairement son traitement avant d'en aviser son médecin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	En présence de néphropathie chronique de stade 3b (DFGe: 30 ml/min/1,73 m ² – 45 ml/min/1,73 m ²) et d'albuminurie modérée (30 mg/24 h – 300 mg/24 h), un suivi de la fonction rénale doit avoir lieu au moins trois fois par année.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La D^{re} Annie-Claire Nadeau-Fredette, néphrologue, effectue actuellement une formation complémentaire en dialyse autonome au Toronto General Hospital, à Toronto, et au Princess Alexandra Hospital, à Brisbane, en Australie. Elle se joindra ensuite à l'équipe de néphrologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, à Montréal.

TABLEAU I | FACTEURS LIÉS À L'ÉVOLUTION DE LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE¹

Facteur	Mesure visée ou cible
Maîtrise de la pression artérielle	Voir les cibles spécifiques dans le <i>tableau II</i> ⁴
Maîtrise de la protéinurie	< 500 mg/j ou diminution de la protéinurie initiale
Maîtrise de la dyslipidémie	Taux de cholestérol LDL ≤ 2 mmol/l ou une diminution de moitié du niveau de base
Régulation de la glycémie	Taux d'HbA _{1c} ≤ 7%*
Alimentation faible en sodium	< 1500 mg – 2000 mg de sodium/j (65 mmol/j – 90 mmol/j)
Exercice physique / maîtrise du poids	4 – 7 fois/semaine 30 min – 60 min d'exercice cardiovasculaire modéré
Arrêt du tabagisme	Cesser (ou réduire) le tabac
Aliments à forte teneur protéique	Éviter un apport protéique > 1,3 g/kg/j [†]
Insuffisance rénale aiguë	Éviter les AINS, les agents de contraste, les antibiotiques néphrotoxiques, l'hypovolémie

* En présence de risques considérables d'hypoglycémie, il faut viser un taux d'HbA_{1c} plus élevé. † Chez certains patients, une baisse de l'apport protéique (< 0,8 g/kg/j) peut être considérée.

1. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET LA PROTÉINURIE SONT LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE D'ÉVOLUTION DE LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE. VRAI.

L'évolution d'une néphropathie chronique est intrinsèquement liée à la prise en charge de la néphropathie sous-jacente, comme la levée de l'obstruction dans une néphropathie obstructive ou la régulation des glomérulonéphrites par des immunodépresseurs. Toutefois, chez tous les patients atteints de néphropathie chronique, la maîtrise des deux principaux facteurs de risque, soit l'hypertension artérielle et la protéinurie, constitue le meilleur outil pour limiter la détérioration de la fonction rénale¹.

Les mesures liées à la prévention des maladies cardiovasculaires sont également importantes afin de limiter l'évolution de la néphropathie chronique. En cas de diabète, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) cible ne doit pas dépasser 7%, conformément aux recommandations de l'Association canadienne du diabète. Un objectif plus élevé peut toutefois être considéré en présence d'un risque considérable d'hypoglycémie². La maîtrise de la glycémie est essentielle, tant pour limiter l'évolution de la néphropathie que pour les autres complications microvasculaires.

Chez tous les patients atteints de néphropathie chronique, la maîtrise des deux principaux facteurs de risque, soit l'hypertension artérielle et la protéinurie, constitue le meilleur outil pour limiter la détérioration de la fonction rénale.

De plus, les patients souffrant de néphropathie chronique ont généralement un « risque cardiovasculaire élevé » quant aux cibles de traitement de la dyslipidémie, particulièrement lorsque leur DFGe est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou qu'ils présentent une protéinurie. Un traitement hypolipémiant doit donc être entrepris la plupart du temps en tentant d'atteindre un taux de cholestérol LDL d'au plus 2 mmol/l ou une diminution d'au moins 50 % des taux de cholestérol LDL initiaux³.

La modification des facteurs de risque liés aux habitudes de vie, tels que le tabagisme, l'obésité, l'alimentation et la sédentarité, joue aussi un rôle dans l'évolution de la fonction rénale.

Enfin, en présence de néphropathie chronique modérée ou avancée, la correction de l'acidose métabolique peut ralentir la détérioration de la fonction rénale. Les néphrologues considèrent souvent la prescription de suppléments de bicarbonate de sodium lorsque le taux de bicarbonates plasmatiques demeure en deçà de 22 mmol/l. Le *tableau I*¹ résume les principaux facteurs liés à l'évolution de la néphropathie chronique.

2. EN CAS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE, LA PRESSION ARTÉRIELLE LA PLUS BASSE POSSIBLE EST SOUHAITABLE AFIN DE PRÉVENIR LES ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES ET L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE. FAUX.

La première étape pour freiner l'évolution de la néphropathie chronique est la régulation de la pression artérielle. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'atteindre la valeur la

plus basse que peut tolérer le patient. Les plus récentes lignes directrices du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) proposent une valeur inférieure à 140 mmHg/90 mmHg en cas de néphropathie chronique non diabétique⁴. La recommandation repose sur l'analyse des résultats d'importantes études à répartition aléatoire qui n'ont pu montrer d'effets positifs d'une pression artérielle plus basse sur l'évolution de la néphropathie ni sur la survenue d'accidents cardiovasculaires^{5,6}.

Les objectifs diffèrent en cas de diabète. En effet, les lignes directrices du PECH préconisent moins de 130 mmHg/80 mmHg, que le patient souffre ou non de néphropathie chronique⁴. Selon une étude à répartition aléatoire récente⁷, une cible plus basse (< 120 mmHg) n'offrait aucun avantage cardiovasculaire, sauf une légère réduction des accidents vasculaires cérébraux, au prix cependant d'une forte hausse des effets indésirables des antihypertenseurs (hypotension, syncope, arythmie, hyperkaliémie, insuffisance rénale).

Il faut toutefois savoir que certaines cibles divergent légèrement d'un grand organisme international à l'autre et pourraient éventuellement être revues. De plus, il est primordial d'adapter le traitement antihypertenseur à chacun. En effet, certains patients ne pourront tolérer une pression inférieure à 140 mmHg sans présenter de symptômes d'hypotension. Chez les personnes de plus de 80 ans, il est souvent plus sûr d'atteindre une pression artérielle systolique de moins de 150 mmHg et de la mesurer en position debout afin d'éviter l'hypotension orthostatique⁸. Enfin, il ne faut pas non plus abaisser la pression artérielle diastolique sous 60 mmHg dans la population générale et sous 65 mmHg en présence de maladie coronarienne⁹. Les cibles de pression artérielle sont résumées dans le *tableau II*⁴.

3. LORSQUE LA PROTÉINURIE EST PLUS BASSE QUE 500 mg/j ET QUE LA PRESSION ARTÉRIELLE CORRESPOND AUX VALEURS CIBLES, IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'AUGMENTER LE TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR. VRAI.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, la protéinurie constitue un facteur crucial de mauvais pronostic dans la néphropathie chronique. Par contre, aucune cible thérapeutique précise n'est actuellement recommandée. En effet, bien qu'une diminution soit associée à une évolution plus lente de la néphropathie, le degré optimal n'a pas encore été établi. Ainsi, une baisse considérable de la protéinurie par rapport au niveau de base et une atteinte des cibles de pression artérielle suffisent le plus souvent¹. Cependant, en cas de protéinurie importante persistante (> 1000 mg/24 h), il est raisonnable de maximiser le traitement antihypertenseur au-delà des cibles usuelles afin de la réduire davantage. Les équivalences entre protéinurie et albuminurie sont présentées dans le *tableau III*¹.

TABLEAU II CIBLES DE PRESSION ARTÉRIELLE⁴

Contexte clinique	Cible de pression artérielle
Population générale	< 140 mmHg/90 mmHg
Personnes non diabétiques atteintes de néphropathie chronique*	< 140 mmHg/90 mmHg
Diabétiques (avec ou sans albuminurie)	< 130 mmHg/80 mmHg
Patients de 80 ans et plus atteints d'HTA systolique	< 150 mmHg (pression systolique)

* Chez les patients souffrant d'une protéinurie non diabétique importante (> 500 mg/j - 1000 mg/j), une cible inférieure peut être considérée (< 130 mmHg/80 mmHg).

4. POUR UNE BAISSÉ ÉQUIVALENTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE, TOUS LES ANTIHYPERTENSEURS ONT LE MÊME EFFET ANTIPROTÉINURIQUE. FAUX.

La majorité des médicaments antihypertenseurs réduisent indirectement la protéinurie grâce à la baisse de la pression artérielle. Certaines classes agissent néanmoins de façon indépendante.

C'est le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA), qui possèdent le meilleur effet antiprotéinurique. Ainsi, leur capacité à abaisser la pression intraglomérulaire entraîne une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire. L'effet antiprotéinurique des IECA/ARA est associé à un ralentissement de l'évolution de la néphropathie diabétique, de la néphropathie chronique et de la protéinurie¹⁰ (> 500 mg/24 h). Par contre, les avantages de ces agents par rapport à ceux des autres classes d'antihypertenseurs n'ont pas été établis chez les patients atteints de néphropathie chronique sans protéinurie¹¹.

Les autres médicaments de la famille des inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, soit les antagonistes de l'aldostérone et l'aliskirène, un inhibiteur direct de la rénine (IDR), ont également un effet antiprotéinurique distinct. L'association avec les IECA/ARA commande néanmoins la prudence en raison du risque d'hyperkaliémie¹².

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) sont les médicaments qui possèdent le meilleur effet antiprotéinurique.

TABLEAU III

ÉQUIVALENCE DES DIFFÉRENTES MESURES D'ALBUMINURIE ET DE PROTÉINURIE

	Albuminurie (mg/24 h)	Protéinurie (mg/24 h)	Rapport albumine/ créatinine urinaire (mg/mmol)	Rapport protéine/ créatinine urinaire (mg/mmol)
Valeur normale	< 30	< 150	< 3	< 15
Augmentation modérée	30 – 300	150 – 500	3 – 30	15 – 50
Augmentation importante	> 300	> 500	> 30	> 50

Tableau présentant les valeurs approximatives. L'excrétion de créatinine peut varier en fonction de l'âge, du sexe, de la race et de l'alimentation. Le taux d'albuminurie par rapport à la protéinurie peut aussi changer selon le type de néphropathie.

Source : Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements* 2013 ; 3 (1) : 1-150. Site Internet : www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Date de consultation : juillet 2013). Adaptation autorisée.

De plus, il est déconseillé de prescrire un inhibiteur direct de la rénine et un IECA/ARA.

Enfin, les antagonistes des canaux calciques non dihydropyridiniques (diltiazem, vérapamil) possèdent aussi un effet antiprotéinurique indépendant, qui est toutefois moindre que celui des IECA/ARA. Les répercussions cliniques ont cependant été peu étudiées. Le diltiazem et le vérapamil peuvent parfois constituer d'autres solutions en cas de protéinurie importante (> 500 mg/24 h) lorsque les IECA/ARA sont mal tolérés. Par contre, ces médicaments ne devraient normalement pas être combinés à des bêtabloquants à cause de leur incidence sur la fréquence cardiaque¹³.

5. IL EST AVANTAGEUX D'ASSOCIER DEUX INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE EN PRÉSENCE D'HYPERTENSION. FAUX.

L'association d'inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (IECA, ARA et IDR) contre l'hypertension ou la protéinurie n'est généralement pas recommandée. En effet, plusieurs études ont révélé une augmentation des complications cardiovasculaires et rénales, notamment une évolution plus rapide vers l'insuffisance rénale terminale et un risque accru d'hyperkaliémie en présence de néphropathie chronique^{12,14}.

6. LA MODIFICATION DES HABITUDES DE VIE PEUT AGIR CONSIDÉRABLEMENT SUR L'ÉVOLUTION DE LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE. VRAI.

La modification des habitudes de vie joue souvent un rôle primordial dans l'évolution de la néphropathie chronique, principalement grâce à une réduction de la pression artérielle.

L'apport quotidien en sodium ne doit pas dépasser de 1500 mg/j à 2000 mg/j (65 mmol/j – 90 mmol/j), principalement en cas d'hypertension ou de protéinurie¹⁴. Une

moins grande consommation de sel par un patient hypertendu peut abaisser la pression artérielle systolique de 5 mmHg à 10 mmHg selon la race¹⁵. De plus, la protéinurie peut également être réduite par une restriction de l'apport sodique, indépendamment de l'effet de cette mesure sur la pression artérielle.

L'abandon du tabagisme, la perte de poids en cas d'obésité ainsi que l'exercice physique régulier chez les personnes sédentaires agissent probablement sur la fonction rénale. Le changement des habitudes de vie cause une réduction globale du risque cardiovasculaire, notamment de la pression artérielle, de la glycémie, de la dyslipidémie et de la résistance vasculaire. Bien que les preuves directes d'une amélioration de la fonction rénale soient plus rares, les lignes directrices internationales en néphrologie prescrivent la modification des habitudes de vie, ne serait-ce que pour les bienfaits cardiovasculaires généraux qu'elle entraîne¹.

Enfin, chez les patients atteints de néphropathie chronique modérée ou grave ou de protéinurie importante, un apport protéique élevé (> 1,3 g/kg/j) est à éviter. Une baisse de l'apport protéique est normalement associée à une moins grande accumulation de déchets métaboliques et de toxines urémiques ainsi qu'à une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire. Une restriction plus importante (0,8 g/kg/j) est parfois mise de l'avant, mais demeure un peu plus controversée. Un suivi nutritionnel étroit est alors recommandé afin de limiter les risques de malnutrition¹.

7. UN PATIENT SOUS IECA NE DOIT JAMAIS INTERROMPRE TEMPORAIREMENT SON TRAITEMENT AVANT D'EN AVISER SON MÉDECIN. FAUX.

Les patients atteints de néphropathie chronique ont plus de risque que la population générale de souffrir d'insuffisance rénale aiguë, ce qui accélère le déclin de la fonction rénale. L'altération, par certains antihypertenseurs, des mécanis-



mes rénaux permettant l'adaptation aux stressors (ex. : hypovolémie et néphrotoxiques) et une réserve rénale plus limitée constituent les principaux facteurs contribuant à cette vulnérabilité. C'est pourquoi il est essentiel d'éviter les agents néphrotoxiques (AINS, certains antibiotiques, produits de radiocontraste, etc.)¹. Ce sujet sera abordé plus en détail dans l'article de la D^{re} Renée Lévesque intitulé : « Pilules, granules et molécules dans la néphropathie chronique... prescrire ou proscrire ? ».

De plus, l'hypovolémie doit être surveillée de près. Il n'est pas rare de voir un déclin aigu de la fonction rénale dans un contexte d'infection associée à des diarrhées et à des vomissements ou simplement par manque d'apport alimentaire et hydrique. Les patients prenant des inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone ou des diurétiques sont particulièrement à risque en cas d'hypovolémie. Ils devraient donc, le plus souvent, cesser leur IECA de façon temporaire en présence d'un syndrome hypovolémique grave. Ils doivent appeler leur médecin traitant dès que possible pour qu'il réévalue la situation.

8. EN PRÉSENCE DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE DE STADE 3b (DFGe : 30 ml/min/1,73 m² – 45 ml/min/1,73 m²) ET D'ALBUMINURIE MODÉRÉE (30 mg/24 h – 300 mg/24 h), UN SUIVI DE LA FONCTION RÉNALE DOIT AVOIR LIEU AU MOINS TROIS FOIS PAR ANNÉE. VRAI.

Il est essentiel d'adapter le suivi d'un patient souffrant de néphropathie chronique à son contexte médical global. Ainsi, le suivi rénal en cas de néphropathie diabétique associée à une insuffisance cardiaque doit être plus serré qu'en cas de polykystose rénale de stade initial. De plus, la fréquence s'accroît également avec l'intensité de la protéinurie. Bien qu'aucune recette ne convienne à tous, le nombre minimal de visites de suivi peut souvent être établi en fonction du DFGe et de la protéinurie (tableau IV)¹. Il ne faut pas oublier qu'un changement de médicament, une insuffisance rénale aiguë ou une détérioration d'une autre composante de la santé nécessitent des évaluations supplémentaires de la fonction rénale.

CONCLUSION

Et si nous revenions à M. Laforce maintenant. Afin de ralentir l'évolution de sa néphropathie chronique, quelques mesures s'imposent. D'abord, vous lui prescrivez une modification de ses habitudes de vie, notamment une diminution de sa consommation de sel et de son poids, une augmentation de l'exercice physique et, bien sûr, une bonne régulation

TABLEAU IV

SURVEILLANCE ANNUELLE DE LA FONCTION RÉNALE CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE*

Stade	DFGe (ml/min/1,73 m ²)	Albuminurie < 300 mg/j	Albuminurie ≥ 300 mg/j ou protéinurie ≥ 500 mg/j
1	≥ 90	1 visite de suivi	2 visites de suivi
2	60–89	1 visite de suivi	2 visites de suivi
3a	45–59	1–2 visites de suivi	3 visites de suivi
3b	30–44	2–3 visites de suivi	3 visites de suivi
4	15–29	3 visites de suivi	4 visites de suivi
5	< 15	4 visites de suivi	4 visites de suivi

* Ces recommandations ne servent qu'à titre indicatif.

Surveillance minimale recommandée. Le suivi doit toujours être adapté à l'état médical du patient.

Source : Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements* 2013; 3 (1): 1-150. Site Internet : www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Date de consultation : juillet 2013). Adaptation autorisée.

glycémique. Puisque M. Laforce est diabétique et présente une protéinurie, vous commencez par un IECA pour réduire sa pression artérielle à moins de 130 mmHg/80 mmHg. En terminant, vous lui dites qu'il doit rester à l'affût des symptômes d'hypotension et vous lui rappelez l'importance d'un suivi médical régulier. Cette fois, il est déterminé à préserver ses reins et promet d'appliquer vos conseils. Il prend immédiatement son prochain rendez-vous. Bien joué! //

Date de réception : le 25 juillet 2013

Date d'acceptation : le 7 octobre 2013

La D^{re} Annie-Claire Nadeau-Fredette n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements* 2013; 3 (1): 1-150. Site Internet : www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Date de consultation : juillet 2013).

La modification des habitudes de vie joue souvent un rôle primordial dans l'évolution de la néphropathie chronique, principalement grâce à une réduction de la pression artérielle.

SUMMARY

Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease.

The main factors associated with chronic kidney disease (CKD) progression are hypertension and proteinuria. In general, the blood pressure target should be < 140/90 mmHg in patients with CKD, but the recommended target for patients with diabetes is < 130/80 mmHg. Blood pressure reduction usually leads to an improvement in proteinuria. However, angiotensin conversion enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) should be used as first-line treatments in hypertensive patients with albuminuria or proteinuria since these medications also have an independent effect on proteinuria. Other factors preventing CKD progression include glycemic and lipid control, reduction of salt intake, smoking cessation, physical exercise, weight reduction and avoidance of a high-protein diet. Monitoring of CKD should be tailored to the degree of clearance dysfunction and proteinuria, ranging from once a year for mild CKD to more than four times a year for advanced CKD.

2. Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes* 2013 ; 37 (suppl. 1) : S31-S34.
3. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et coll. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013 ; 29 (2) : 151-67.
4. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P et coll. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2013 ; 29 (5) : 528-42.
5. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T et coll. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (10) : 918-29.
6. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et coll. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 (9463) : 939-46.
7. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 ; 362 (17) : 1575-85.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et coll. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (18) : 1887-98.
9. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et coll. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006 ; 144 (12) : 884-93.
10. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et coll. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 ; 65 (6) : 2309-20.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 (5) : 337-414.
12. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et coll. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (23) : 2204-13.
13. Wuhl E, Schaefer F. Managing kidney disease with blood-pressure control. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 (8) : 434-44.
14. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK et coll. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (15) : 1547-59.
15. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (11) : CD004022.