

QUELLE EST LA CIBLE OPTIMALE DE PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LES SUJETS AVEC UNE MALADIE RÉNALE ?

par

L. M. RUILOPE, C. CAMPO, J. SEGURA et J. L. RODICIO*

Le rein et l'hypertension artérielle sont étroitement liés. Un défaut d'élimination du contenu de l'alimentation en sodium semble expliquer l'augmentation initiale de la pression artérielle et diverses anomalies rénales primitives peuvent être à l'origine de formes héréditaires d'hypertension artérielle [1]. Cependant la cause la plus plausible du défaut d'excrétion rénale du sodium est la vasoconstriction rénale [2] qui pourrait représenter non pas un défaut intrinsèque du rein mais la réponse du rein à l'hypertension artérielle [3]. La vasoconstriction rénale est fonctionnelle aux stades initiaux de la maladie où elle peut être supprimée par les bloqueurs des canaux calciques (CCB) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) [4, 5, 6]. D'autre part, les formes primitives et secondaires de maladie rénale s'accompagnent d'une élévation progressive de la pression artérielle (PA) et la grande majorité des patients en insuffisance rénale terminale (IRT) se présentent avec une hypertension artérielle [7].

La présence d'une hypertension artérielle, qu'elle soit essentielle ou secondaire à une maladie rénale, contribuera tout d'abord à augmenter le risque cardiovasculaire et ensuite à entraîner des lésions rénales et/ou à augmenter la vitesse de progression de l'insuffisance rénale déjà existante. Donc, en présence d'une insuffisance rénale, le contrôle de la PA est nécessaire aussi bien pour la prévention primaire des événements et de la mort cardiovasculaires que pour retarder le début et/ou la progression de l'insuffisance rénale jusqu'à l'IRT. Dans ces conditions, une cible tensionnelle adéquate doit tenir compte de ces deux objectifs.

* Unidad de Hipertension, Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Espagne.

PRÉVALENCE ET PERTINENCE DES LÉSIONS RÉNALES DANS L'HYPERTENSION ESSENTIELLE

Dans la dernière décennie, la néphro-angiosclérose a été reconnue comme une cause très fréquente d'IRT [8, 9]. Cela a conduit à conclure que l'atteinte rénale dans l'hypertension artérielle devait être fréquente et qu'une protection rénale de meilleure qualité devait être obtenue chez les malades avec hypertension artérielle. Ces conclusions étaient en désaccord apparent avec les données publiées dans quelques séries de patients chez lesquels la fonction rénale a été analysée avec des critères adéquats pour le contrôle de la pression artérielle [10, 11] et dans lesquelles moins de 2 p. 100 des malades se sont présentés avec une insuffisance rénale discrète, diagnostiquée par des valeurs élevées de créatinine sérique. La limite supérieure de la créatinine sérique pour affirmer la présence d'une insuffisance rénale débutante a été récemment établie à 15 mg/l pour les hommes et 14 mg/l pour les femmes [12, 13]. L'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) a inclus plus de 18 000 patients âgés de plus de 50 ans, la moitié d'entre eux n'étant pas traités à l'entrée dans l'étude. Les valeurs de créatinine sérique à l'état basal ont révélé qu'une insuffisance rénale débutante (valeurs supérieures à 15 mg/l) était présente chez seulement 2,6 p. 100 du total [14]. Cette valeur est relativement faible mais importante si nous considérons la haute prévalence de l'hypertension artérielle dans la population générale. Cependant la prévalence réelle de l'insuffisance rénale légère dans la population des hypertendus pourrait avoir été sous-estimée dans l'étude HOT d'après ce qui a été récemment décrit dans la population de la Framingham Heart Study où des valeurs élevées de la créatinine sérique ont été trouvées chez environ 8 p. 100 des hommes et des femmes [12]. Une prévalence élevée d'insuffisance rénale débutante (10,5 p. 100) marquée par une créatinine sérique supérieure à 14 mg/l a également été décrite dans la population incluse dans l'étude HOPE [15]. Cette étude a compris un total de 9 297 patients avec un risque cardiovasculaire élevé parmi lesquels 50 p. 100 seulement étaient hypertendus et 35 p. 100 diabétiques. En outre, pour cette publication, nous avons revu les caractéristiques cliniques de la population hypertendue suivie à notre unité d'hypertension à Madrid. Comme cela est montré dans la figure 1, la prévalence de l'insuffisance rénale débutante est supérieure à ce qui a été trouvé dans l'étude HOT. Si on se fie aux concentrations de créatinine sérique, 7,6 p. 100 des patients ont une diminution de la fonction rénale et 1 patient sur 5 a une diminution de la clearance de la créatinine (< 60 ml/min). Ces patients se présentent avec un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé du fait d'une élévation de la PA et/ou d'autres facteurs de risque associés, selon les recommandations récemment publiées [16, 17]. La prévalence de l'insuffisance rénale débutante appréciée selon les valeurs de la créatinine sérique est identique dans notre unité à ce qu'elle est dans l'étude HOPE qui a inclus des patients avec des niveaux de risque similaires.

D'autre part, il est bien connu que la créatinine sérique est un indicateur médiocre de la capacité de filtration rénale, et la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un index bien plus fiable [18]. Malheureusement nous disposons rarement d'une méthode précise pour estimer le DFG en pratique clinique. Cela a conduit à l'utilisation de différentes formules pour estimer la clearance de la créatinine [12, 20] pour mieux interpréter la présence d'une insuffisance rénale débutante dans l'hypertension essentielle. Nous avons utilisé la formule de Cockcroft et Gault [19] et une valeur inférieure de 60 ml/l dans l'étude HOT où nous avons

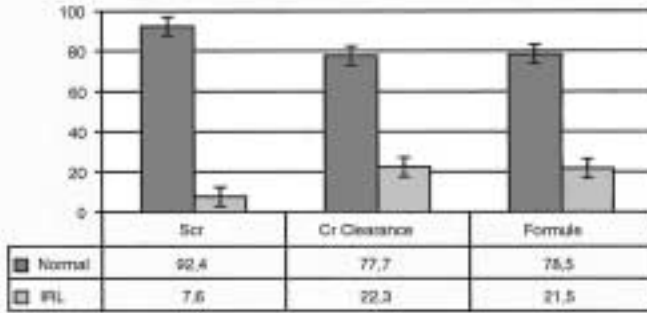


FIG. 1. — Fréquence (en p. 100) de l'insuffisance rénale légère dans la population de patients hypertendus suivis dans notre unité d'hypertension.

Scr = créatinine sérique ; Cr = créatinine ; formule = formule de Cockcroft-Gault ; IRL = insuffisance rénale légère (voir le texte pour les définitions).

trouvé une prévalence d'insuffisance rénale débutante par ce critère de 12,3 p. 100 [14]. En utilisant une méthodologie identique, les données de l'étude NHANES III, une étude transversale menée entre 1988 et 1994, a conduit à montrer que la présence d'une clearance de la créatinine estimée basse est aussi significativement plus élevée qu'on pourrait s'y attendre dans la population générale [20].

On a trouvé que la présence d'une augmentation de la créatininémie (> 17 mg/l) à l'entrée était un prédicteur très puissant pour la mortalité de toute cause, dans les 5 et 8 ans qui suivent, dans l'étude Hypertension Detection and Follow-up Program [21]. L'association de la créatininémie avec la mortalité a été rapportée dans plusieurs autres études [22, 23, 24, 25] où il a été montré que la créatininémie était un prédicteur aussi puissant que la présence de l'insuffisance cardiaque. Les données de l'étude HOT [14] ont confirmé la pertinence de la créatininémie de façon prédictive, en démontrant que des valeurs supérieures à 15 mg/l sont associées à un risque cardiovasculaire élevé, en particulier mortalité cardiovasculaire ou non. Des données similaires ont été extraites de l'analyse de l'étude HOPE [15]. Une valeur prédictive positive pour les événements et la mort cardiovasculaires a également été observée pour des valeurs de la clearance de la créatinine inférieure à 60 ml/min dans l'étude HOT [14]. Une telle prévalence élevée d'évènements et de mort accompagnant la présence d'une insuffisance rénale débutante survient en présence d'un « excellent » contrôle de la pression artérielle, au moins pour la protection cardiovasculaire dans l'étude HOT. De plus, on a montré que la créatininémie était le prédicteur le plus puissant, bien supérieur à tous les autres facteurs de risque associés [26]. À la fois dans la population générale [12] et dans l'hypertension essentielle [27] le risque cardiovasculaire élevé a été interprété comme secondaire à l'association de l'insuffisance rénale débutante aux autres facteurs de risque cardiovasculaire. Le tableau I montre les caractéristiques cliniques du groupe des hypertendus essentiels se présentant avec une insuffisance rénale débutante dans notre unité, comparé aux patients avec une fonction rénale préservée ; comme on peut le voir, la plupart des facteurs de risque associés sont plus fréquents lorsque l'insuffisance rénale débutante est présente.

TABLEAU I. — CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES D'UN GROUPE DE 2 482 PATIENTS SUIVIS PENDANT PLUS D'UN AN DANS NOTRE UNITÉ D'HYPERTENSION À L'HÔPITAL DU 12 OCTOBRE À MADRID.

	CRÉATININE SÉRIQUE		CLEARANCE CRÉATININE		FORMULE COCKCROFT-GAULT	
	NORMALE	INSUFFISANCE RÉNALE	NORMALE	INSUFFISANCE RÉNALE	NORMALE	INSUFFISANCE RÉNALE
n	2 482	204	2 088	598	2 107	579
Âge (années)	57 ± 14	67 ± 12**	56 ± 14	65 ± 13**	55 ± 14	70 ± 10**
Poids (kg)	76 ± 14	75 ± 13	78 ± 14	72 ± 13**	79±14	67 ± 11**
PAS (mmHg)	156 ± 23	165 ± 31**	155 ± 23	163 ± 25**	155±23	165 ± 26**
PAD (mmHg)	95 ± 13	95 ± 18	95 ± 13	94 ± 14	95±12	94 ± 16
Cholestérol total	223 ± 43	230 ± 45*	221 ± 42	232 ± 46**	221±42	232 ± 46**
LDL cholestérol	147 ± 38	154 ± 40*	147 ± 37	152 ± 39**	145 ± 37	153 ± 39**
Acide urique	5,7 ± 1,6	7,9 ± 2,0**	5,8 ± 1,7	6,3 ± 2,0**	5,7±1,6	6,6 ± 2,0**
Glucose	109 ± 33	116 ± 36**	108 ± 30	116 ± 41**	108±29	117 ± 43**
Potassium	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,6**	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,5**	4,2±0,4	4,3 ± 0,5*

* p < 0,05

** p < 0,01

La pertinence de la protéinurie pour le pronostic cardiovasculaire dans la population générale a été décrite dans la Framingham Heart Study [28]. La prévalence de la protéinurie dans l'hypertension essentielle oscille entre 4 et 7 p. 100 dans différentes séries, et est associée avec une prévalence plus élevée des événements et de la mort cardiovasculaires [29]. L'étude INSIGHT récemment publiée [30], a comparé la capacité d'une dihydropiridine à action prolongée et d'un diurétique pour diminuer les événements et la mort cardiovasculaires chez des hypertendus essentiels, avec au moins un facteur de risque associé. Dans cette étude, la protéinurie a été considérée pour la première fois comme un facteur de risque associé. L'analyse de la puissance prédictive des différents facteurs de risque a montré que la protéinurie était le plus puissant. La présence d'une microalbuminurie, qui constitue l'expression rénale d'une dysfonction endothéliale généralisée, est également corrélée avec un risque cardiovasculaire accru [31].

Toutes ces données indiquent que la prévalence de l'insuffisance rénale débute dans la population générale aussi bien que chez les hypertendus essentiels est plus élevée qu'on le pensait auparavant. Ces résultats montrent également que

l'atteinte rénale dans la maladie cardiovasculaire est un prédicteur très puissant d'un pronostic cardiovasculaire plus mauvais et ainsi renforce le besoin de maintenir la fonction rénale aussi proche que possible de la normale de façon à éviter une mauvaise évolution, à la fois du rein et du système cardiovasculaire.

CONSÉQUENCES RÉNALES DU CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

En l'absence de traitement antihypertenseur, l'atteinte rénale était très fréquente dans l'hypertension artérielle primitive. Perera [32] a suivi une série de 500 malades non traités ayant une hypertension essentielle, jusqu'à leur mort. Cet auteur décrit la présence d'une protéinurie chez 42 p. 100 d'entre eux, et d'insuffisance rénale chez 18 p. 100, alors que 7 p. 100 seulement développent une hypertension maligne. De façon intéressante, l'espérance de vie des malades avec une atteinte rénale était seulement de 5 à 7 ans, montrant bien la pertinence de l'atteinte rénale dans la maladie cardiovasculaire pour prédire le risque de mort.

Le pronostic de la fonction rénale s'est amélioré de façon très significative avec l'utilisation du traitement pharmacologique bien que le premier essai dans lequel l'évolution de la fonction rénale ait été examiné, le Hypertension Detection and Follow-up Program, ait montré une augmentation progressive des valeurs de la créatinine sérique [21]. L'idée d'un contrôle plus strict de la pression artérielle s'est dégagée avec une cible tensionnelle inférieure à 140/90 mmHg, comme celle obtenue par le groupe d'Alderman à New York qui montrait que moins de 2 p. 100 des malades avaient une augmentation de la créatininémie [11]. Confirmant ces résultats, dans l'étude HOT, moins de 1 p. 100 des malades se présentaient avec une insuffisance rénale progressive, définie par une augmentation de la créatininémie atteignant des valeurs supérieures à 20 mg/l à la fin de l'étude [14]. Cependant une augmentation de ce paramètre de plus de 30 p. 100 par rapport à la valeur de base a été observée chez 7,8 p. 100 des malades [14]. On a besoin d'études au cours desquelles l'évolution de la fonction rénale est suivie, comportant une estimation adéquate du DFG parce que l'évolution de la créatininémie sous-estime largement l'évolution réelle de la fonction rénale. Une chute progressive et non détectée du DFG peut survenir en présence d'un contrôle adéquat de la pression artérielle. À cet égard, les données de l'étude INSIGHT ont montré certaines différences subtiles mais intéressantes entre les deux traitements comparés : une chute plus importante de la clearance estimée de la créatinine a été observée chez les malades traités par diurétique par rapport à ceux recevant la dihydropiridine [30].

LA CIBLE TENSIONNELLE SELON LES RECOMMANDATIONS. PEUT-ON L'ATTEINDRE ET À QUEL COÛT ?

Les recommandations de JNC-VI et celles de l'OMS-ISH [16, 17], sont concordantes pour indiquer qu'en présence d'insuffisance rénale, la PA doit être abaissée à des valeurs inférieures à 130/85 mmHg ; cette cible est même plus basse, inférieure à 125/75 mmHg, si l'insuffisance est accompagnée d'une protéinurie supérieure à 1 g/jour. Il est bien connu qu'en présence d'une insuffisance rénale chronique avancée, le contrôle de la pression artérielle est très

difficile et nécessite plusieurs classes d'antihypertenseurs dans la grande majorité des cas [7]. Comme l'avait montré l'étude HOT, la présence d'une insuffisance rénale débutante n'empêche pas d'atteindre une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg dans l'hypertension essentielle, bien qu'il faille utiliser plus de médicaments [33]. Il n'y a pas de donnée disponible concernant la possibilité d'abaisser la pression artérielle jusqu'à la cible souhaitable en présence d'une insuffisance rénale.

Dans une étude récemment effectuée [34], nous avons testé l'hypothèse que, pour atteindre cette nouvelle cible tensionnelle en présence d'une insuffisance rénale, un seuil plus bas de pression artérielle et un début plus précoce du traitement pharmacologique sont nécessaires. Dans cette étude, nous avons comparé en double aveugle la capacité de trois différentes monothérapies (bêtabloquant, CCB, IEC) et la combinaison de deux d'entre eux (CCB + IEC) pour abaisser la PA chez des malades avec une maladie rénale primitive et une protéinurie > 1 g/jour. Nous avons inclus des malades avec une pression artérielle de base (après une période de placebo de 4 semaines) autour de 140/90 mmHg. Comme on peut le voir dans le tableau II, la pression artérielle s'est abaissée à des valeurs moyennes autour de l'objectif tensionnel attendu chez les malades avec insuffisance rénale et une protéinurie supérieure à 1 g/jour. De façon intéressante, le bon effet sur la PA a été atteint dans la grande majorité des malades à l'aide d'une titration adéquate de la monothérapie, un diurétique étant nécessaire chez seulement 15 p. 100 des patients. Ces résultats indiquent que si le traitement est mis en œuvre tôt, l'objectif tensionnel attendu peut être atteint facilement.

TABLEAU II. — ÉVOLUTION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET DE LA PROTÉINURIE DANS L'ÉTUDE PROCOPA (N = 119 PATIENTS AVEC MALADIE RÉNALE PRIMITIVE).

		AVANT	6 MOIS	P
Aténolol	PAS mmHg	138 ± 22	122 ± 15	< 0,0005
	PAD mmHg	89 ± 14	77 ± 10	< 0,0005
	Protéinurie en g/24 heures	4,7 ± 3,4	4,2 ± 4,2	0,088
Vérapamil	PAS mmHg	135 ± 18	128 ± 18	< 0,0005
	PAD mmHg	84 ± 12	77 ± 8	< 0,0005
	Protéinurie en g/24 heures	4,7 ± 2,3	4,8 ± 3,3	0,629
Trandolapril	PAS mmHg	138 ± 16	126 ± 12	< 0,0005
	PAD mmHg	89 ± 11	79 ± 7	< 0,0005
	Protéinurie en g/24 heures	5,0 ± 3,2	3,0 ± 2,8	< 0,0005
Vérapamil + Trandolapril	PAS mmHg	140 ± 20	125 ± 13	< 0,0005
	PAD mmHg	90 ± 10	78 ± 8	< 0,0005
	Protéinurie en g/24 heures	4,1 ± 2,8	1,9 ± 1,4	< 0,0005

LA MAÎTRISE STRICTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE SE COMPARE-T-ELLE AU BLOCAGE DE L'ANGIOTENSINE DANS LE CONTRÔLE DE LA PROTÉINURIE ?

Un autre aspect intéressant est la relation entre le contrôle de la pression artérielle systémique et la baisse de la protéinurie. Il est bien connu que le contrôle de la pression artérielle avec n'importe quel traitement peut être accompagné d'une chute significative de la protéinurie [7]. En outre, quand la pression artérielle moyenne (équivalente à la pression de perfusion rénale) est abaissée d'une valeur moyenne de 20 mmHg, l'IEC ne semble pas avoir un avantage particulier pour réduire la protéinurie, par rapport aux autres traitements [35]. En d'autres termes, une pression artérielle systémique élevée peut, en présence d'une autorégulation rénale déficiente, être transmise aux glomérules et déclencher ainsi le passage de protéines à travers la barrière glomérulaire [36]. Dans ces conditions, la baisse de la pression systémique est parallèle à la chute de la protéinurie, indépendamment du type de médicament antihypertenseur utilisé.

D'autre part, on a montré que les IEC étaient capables d'abaisser la protéinurie, en l'absence de modification de la pression artérielle systémique [35]. La question reste ouverte de savoir si un strict contrôle tensionnel, par exemple la cible tensionnelle recommandée aujourd'hui en présence d'une insuffisance rénale et d'une protéinurie, obtenu par n'importe quel moyen serait suffisant pour entraîner une baisse de la protéinurie comparable à celle obtenue avec un IEC ou un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine. Les données de notre travail précédemment citées [34] semblent indiquer, comme le montrent les résultats illustrés dans le tableau II, que, à des taux similaires de contrôle tensionnel obtenu, l'aténolol et le verapamil diffèrent très significativement du trandolapril, seul ou en association, par leurs capacités à abaisser la protéinurie. Bien que ces données demandent à être confirmées, elles indiquent qu'une cible tensionnelle plus basse nécessite un IEC comme première étape du traitement si notre but est de contrôler simultanément la pression artérielle et la protéinurie.

En résumé, l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle évoluent parallèlement. De nouvelles cibles de la tension artérielle ont été établies à 130/85 mmHg et 125/75 mmHg, selon le niveau de protéinurie, inférieur ou supérieur à 1 g/jour. Un seuil de pression artérielle nouveau et plus bas (supérieur à 130/85 mmHg) pour mettre en œuvre un traitement pharmacologique, est nécessaire en présence d'insuffisance rénale de façon à faciliter le strict contrôle de la pression artérielle qui est nécessaire. L'insuffisance rénale est accompagnée, depuis ces stades initiaux, par une augmentation marquée du risque cardiovasculaire ; la créatininémie, la clearance estimée de la créatinine et la présence d'une protéinurie sont des prédicteurs très puissants d'un mauvais pronostic cardiovasculaire. C'est pourquoi il est nécessaire de considérer que la protection à la fois du rein et du système cardiovasculaire sont obtenus avec un strict contrôle tensionnel qui en outre semble nécessiter le blocage des effets de l'angiotensine II quand la protéinurie est supérieure à 1 g/jour.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOOLFSON RG, DE WARDENER HE. Primary renal abnormalities in hereditary hypertension. *Kidney Int*, 1996; **50**: 717-731.
2. RUILOPE LM, LAHERA V, RODICIO JL ET AL. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension*, 1994; **23**: 3-9.
3. FOLKOW B. Kidneys in primary hypertension initiators, stabilizers, or/and victim aggravators? *Blood Pressure*, 1994; **3**: 212-215.
4. BLACKSHEAR JL, GARNIC D, WILLIAMS GH ET AL. Exaggerated renal vasodilator response to calcium entry blockade in first-degree relatives of essential hypertensive subjects. *Hypertension*, 1987; **9**: 384-389.
5. MONTANARI A, VALLISA D, RAGNI G ET AL. Abnormal renal responses to calcium entry blockade in normotensive offspring of hypertensive patients. *Hypertension*, 1988; **12**: 498-505.
6. RAMIREZ AJ, GIMENEZ MI, GALLO G ET AL. Renal sodium handling abnormalities in hypertensive and normotensive patients with a family history of hypertension. *J Hypertens*, 1989; **7** (suppl 6): S178-S179.
7. LOCATELLI F, MARCELLI D, CORNELLI M ET AL. Proteinuria and blood pressure as casual components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1996; **11**: 461-467.
8. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. US Renal Data System: annual data report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1989.
9. RUILOPE LM, ALCAZAR JM, RODICIO JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens*, 1992; **10** (suppl 7): S85-S90.
10. WEISSTUCH JM, DWORKIN LD. Does essential hypertension cause end-stage renal failure? *Kidney Int*, 1992; **41** (suppl 36): S33-S37.
11. MANDHAVAN S, STOCKWELL D, COHEN H ET AL. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet*, 1995; **345**: 749-751.
12. CULLETON BF, LARSON MG, WILSON PWF ET AL. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*, 1999; **56**: 2214-2219.
13. LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB ET AL. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999; **130**: 461-470.
14. RUILOPE LM, SALVETTI A, JAMERSON K ET AL. Renal function and intensive lowering of blood pressure in the hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol*, 2001; **12**: 218-225.
15. MANN JFE, GERSTEIN HC, POGUE J ET AL. Renal insufficiency as predictor of cardiovascular outcomes and impact of ramipril: The HOPE randomization trial. *Ann Intern Med*, 2000 (*in press*).
16. THE SIXTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1997; **157**: 2413-2428.
17. GUIDELINES SUBCOMMITTEE. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999; **11**: 905-918.
18. ZANCHETTI A, STELLA A. Cardiovascular disease and the kidney: an epidemiologic overview. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; **33** (suppl 1): S1-S6.
19. COCKROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; **16**: 31-41.
20. CLASE CM, KIBERD BA. Prevalence of renal insufficiency in non-diabetic adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*, 2000; **11**: 58A (abstract).
21. SHULMAN NB, FORD CE, HALL WD ET AL. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension*, 1989; **13** (suppl 1): I-80-I-93.
22. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, PERRY IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*, 1997; **28**: 557-563.

23. MATTS JP, KARNEGIS JN, CAMPOS CT ET AL. Serum creatinine as an independent predictor of coronary heart disease mortality in normotensive survivors of myocardial infarction. *J Fam Pract*, 1993; **36**: 497-503.
24. FRIEDMAN PJ. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *J Intern Med*, 1991; **229**: 175-179.
25. FRIED LP, KRONMAL RA, NEWMAN AB ET AL. Risk factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 1998; **279**: 585-592.
26. ZANCHETTI A, HANSSON L, ON BEHALF OF THE HOT INVESTIGATORS. The incidence of cardiovascular events in the hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: effects of additional risk factors. *J Hypertens*, 1999; **17** (suppl 3): S86 (abstract).
27. RUILOPE LM. The kidney as part of the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; **33** (suppl 1): S7-S10.
28. KANNEL WB, STAMPFER MJ, CASTELLI WP ET AL. The prognostic significance of proteinuria. *Am Heart J*, 1984; **108**: 1347-1352.
29. SAMUELSSON O. Hypertension in middle-aged man: management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand*, 1985; **702** (suppl): 1-79.
30. BROWN MJ, PALMER CR, CASTAIGNE A ET AL. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. *Lancet*, 2000; **356**: 366-372.
31. AGRAWAL B, BERGER A, WOLF K ET AL. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens*, 1996; **14**: 223-228.
32. PERERA GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis*, 1955; **1**: 33-42.
33. RUILOPE LM, HANSSON L, ZANCHETTI A, FOR THE HOT STUDY GROUP. Renal aspects of the HOT study. *J Nephrol*, 1996; **9**: 147-151.
34. THE PROCOPA STUDY GROUP. Dissociation between strict blood pressure control and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. (*soumis*).
35. WEIDMAN P, SCHNEIDER M, BOHLEN L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated metaanalysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1995; **10** (suppl 9): 39-45.
36. RUILOPE LM, CAMPO C, RODICIO JL. Blood pressure control, proteinuria and renal outcome in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998; **7**: 145-148.