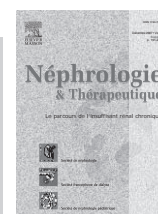




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique : actualités

Slowing chronic renal failure progression: an update

V. Esnault

Néphrologie, Hôpital Pasteur, Pavillon S, 30 avenue de la Voie Romaine, 06002 Nice, France

MOTS CLÉS

Système rénine
angiotensine
aldostérone ;
Inhibiteur de l'enzyme
de conversion ;
Antagoniste des
récepteurs de
l'angiotensine II ;
Diurétiques ;
Anti-aldostérone ;
Protéinurie ;
Progression ;
Insuffisance rénale
chronique

Résumé Différentes stratégies permettent de stabiliser ou au moins de ralentir la perte de fonction rénale chez la plupart des patients jusqu'à un stade évolué de leur néphropathie. Le blocage du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est d'autant plus bénéfique que la protéinurie du patient est initialement plus élevée, et le niveau de protéinurie résiduelle sous traitement permet de prédire l'évolution ultérieure de la fonction rénale. Les modalités d'un blocage optimal du SRAA ont été étudiées : association d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA2), fortes doses d'ARA2, renforcement des doses de diurétiques de l'anse ou anti-aldostérone. Le moment de la prise des agents bloquant le SRAA pourrait avoir un impact sur leur efficacité anti-protéinurique. Par ailleurs, d'autres classes thérapeutiques ont sans doute un effet néphroprotecteur surajouté : statines, thiazolidinediones, vitamine D, et peut-être allopurinol, pentoxifylline et agent stimulant l'érythropoïèse. Enfin, de nouvelles voies thérapeutiques restent à explorer avec les inhibiteurs de la rénine, les agonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 2 et du récepteur Mas de l'angiotensine- (1-7), les antagonistes des récepteurs ET_A de l'endothéline-1, des inhibiteurs du TGFβ (pirfenidone) et des anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs non néphrotoxiques.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Renin angiotensin
system;
Angiotensin converting
enzyme inhibitor;
Angiotensin receptor
blocker;
Diuretic;
Anti-aldosterone;
Proteinuria;
Albuminuria;
Chronic renal failure;
Progression

Abstract Several strategies may help to halt or at least slow the degradation of renal function until late in the course of the disease. The more elevated is proteinuria, the more effective are renin-angiotensin system (RAS) blockers. Furthermore, the level of residual proteinuria at follow-up predicts the rate of decline of renal function. The optimal strategy for RAS blockade remains debated : association of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB), ultrahigh doses of ARB, increased dosage of furosemide or aldosterone blockers. The time of RAS blocker administration may change their antiproteinuric effect. Nevertheless, several other agents may have additional nephroprotective effects including statines, thiazolidinediones, vitamine D, and may be allopurinol, pentoxifylline and erythropoietins. In the future, we may also use renin inhibitors, agonists of angiotensin II type 2 receptor, agonists of Mas receptor for angiotensin- (1-7), ET_A receptor blockers, TGFβ blockers (pirfenidone) and non nephrotoxic anti-inflammatory drugs.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Correspondance.

Adresse e-mail : esnault.v@chu-nice.fr

Introduction

Il est possible de ralentir la progression d'une insuffisance rénale grâce au contrôle de l'hypertension artérielle et au blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA2). Le blocage du SRAA est d'autant plus bénéfique que la protéinurie du patient est plus élevée [1]. Ces interventions thérapeutiques sont bénéfiques jusqu'à un stade avancé de l'insuffisance rénale [2], et même en dialyse pour permettre de maintenir une meilleure fonction rénale résiduelle [3], gage d'un meilleur pronostic cardiovasculaire. Cependant, même dans des études rigoureuses imposant un suivi protocolé jugé optimal, des patients arrivent au stade du traitement de suppléance de la fonction rénale. Il faut donc envisager un renforcement de nos stratégies de néphroprotection. L'objectif est de ralentir l'aggravation de l'insuffisance rénale, voir de stabiliser la fonction rénale de nos patients. Cependant, comme le niveau de protéinurie résiduelle sous traitement d'une population de patients prédit la vitesse de perte de débit de filtration glomérulaire dans cette population [4], de nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent tester leur impact sur la protéinurie avant d'être évaluées par des études à grande échelle. Nous allons discuter successivement comment optimiser le blocage du SRAA, puis les autres thérapeutiques déjà disponibles qui pourraient avoir un effet néphroprotecteur, et enfin nous concluerons sur les perspec-

tives futures ouvertes par une amélioration de notre connaissance de la physiopathologie de la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Comment optimiser le blocage du SRAA ?

Association IEC - ARA2

Une méta-analyse des études randomisées ayant comparé une association IEC-ARA2 à des monothérapies par IEC ou ARA2 [5] n'a rapporté que 14 études [6-19]. Il faut noter que le résultat d'une recherche Medline est différente si l'on utilise les termes « angiotensin converting enzyme » ou « angiotensin-converting enzyme », « inhibition » ou « inhibitor », angiotensin receptor « antagonist » ou « blocker » ou encore « RAS dual blockade ». Une recherche plus approfondie rapporte 10 études supplémentaires (Tableau 1). La méta-analyse montre que les associations IEC+ ARA2 entraînent une baisse significative de la pression artérielle par rapport aux monothérapies IEC (-4,7 mmHg, IC95 % [-6,50 ; -2,87] pour la systolique et -3,8 mmHg, IC95 % [-6,74 ; -0,94] pour la diastolique), ou ARA2 (-3,8 mmHg [-5,29 ; -2,35] pour la systolique et -3,7 mmHg [-6,92 ; -0,39] pour la diastolique). Seules trois études semblent montrer une baisse de la protéinurie sous l'association IEC-ARA2 qui soit indépendante de la baisse de pression artérielle [10,15,17], mais aucune de ces trois études n'a comparé l'association IEC-ARA2 à la moitié de la dose des monothérapies pour réellement documenter un effet synergique. De plus, l'auteur de la plus

Tableau 1. Études ayant comparé des monothérapies par IEC ou ARA2 à une association IEC-ARA2, soit à la même dose que chacune des monothérapies (IEC+ ARA2), soit à la moitié de la dose des monothérapies $\frac{(IEC + ARA2)}{2}$

IEC+ ARA2 versus IEC	Stergiou 2000* [6] Agarwal 2001* [7] Berger 2002* [8] Rossing 2002* [9], 2003* [10] Jacobsen 2002* [11], 2003* [12]	Kuriyama 2002 [20] Kincaid-Smith 2002 [21]
IEC+ ARA2 versus IEC versus ARA2	Mogensen 2000* [13] Azizi 2000* [14] Ferrari 2002* [15] Jacobsen 2003* [16] Nakao 2003* [17] Morgan 2004* [18]	Tutuncu 2001 [22] Segura 2003 [23] Horita 2004 [24] Matos 2005 [25]
$\frac{IEC + ARA2}{2}$ versus IEC versus ARA2	Weir 2001* [19]	Ruilope 2000 [26] Russo 2001 [27] Campbell 2003 [28] Esnault 2005 [29]

*revue dans Doulton, Hypertension 2006 [5]

intéressante des études (263 patients suivis sur une période de trois ans) n'a pas permis l'accès à sa base de données pour que les données concernant la protéinurie puissent être incluses dans cette méta-analyse [17]. Il aurait pourtant été intéressant de pouvoir analyser les données de cette publication qui montrent une très remarquable et surprenante identité des niveaux de pression artérielle obtenus avec l'association IEC-ARA2 à pleine dose et chacune des deux monothérapies, ainsi qu'une diminution plus importante de la protéinurie et moins de doublement de la créatininémie ou de nécessité de traitement de suppléance avec l'association IEC-ARA2 [17]. La conclusion des auteurs de la méta-analyse était prudente puisqu'ils ne recommandaient pas d'associer IEC-ARA2 en routine avant que d'autres études contrôlées ne soient disponibles [5].

Parmi les 10 études oubliées par la récente méta-analyse [20-29], deux ne montrent pas de supériorité de l'association par rapport aux deux monothérapies [22,25]. La première a inclus un petit nombre de patients micro-albuminuriques en trois groupes parallèles de 10 à 12 malades chacun, traités par de très faibles doses d'IEC (enalapril 5 mg/j) et d'ARA2 (losartan 50 mg/j) [22]. La deuxième était une étude croisée visant à analyser l'échappement à l'aldostérone, avec la protéinurie en critère secondaire [25]. Cinq malades sur 20 n'ont malheureusement pas terminé l'étude. Cependant, les auteurs concluent que seule l'association IEC-ARA permettait d'obtenir à la fois une baisse de la protéinurie, du taux d'aldostérone et du TGFβ1 urinaire [25]. Par ailleurs quatre études oubliées dans la méta-analyse ont comparé l'association IEC-ARA2 à demi-dose à chacune des monothérapies à pleine dose [26-29]. Leurs résultats sont contrastés. Une seule étude suggère un réel effet synergique de l'association IEC-ARA2 [28]. Les autres suggèrent plutôt un effet additif en partie lié à un effet antihypertenseur [26,27,29].

Rôle de la restriction sodée et du traitement diurétique associés au blocage du SRAA

L'augmentation des apports sodés diminue l'efficacité anti-hypertensive mais aussi l'effet anti-protéinurique des IEC [30]. Une étude épidémiologique récente confirme le rôle clé des apports sodés, puisque les deux seuls facteurs prédictifs indépendant de la protéinurie dans une population générale sont la pression artérielle et la natriurèse [31]. Il est intéressant de noter qu'une étude d'intervention récente ayant randomisé une réduction des apports protéiques suggère que l'essentiel de l'effet néphroprotecteur de ces régimes est lié à la réduction concomitante de la ration sodée [32].

Si nous sommes maintenant convaincus qu'une hyperhydratation extracellulaire diminue l'efficacité anti-protéinurique des agents bloquant le SRAA, il faut reconnaître que l'évaluation clinique de l'hydratation de nos patients est difficile. Nous avons montré que l'augmentation des doses de diurétiques permet d'obtenir une baisse supplémentaire de la protéinurie chez des patients recevant une association d'IEC-ARA2 [29]. De plus, si des patients reçoivent déjà une association IEC-ARA2 à demi-dose, la stratégie la plus efficace pour réduire la protéinurie n'est pas l'augmentation des doses d'IEC et d'ARA2, mais l'augmentation des doses de diurétique [33].

Faut-il préférer un traitement anti-aldostérone à un traitement diurétique de l'anse ?

Des études ont comparé l'effet anti-protéinurique et néphroprotecteur de diurétiques anti-aldostérone au placebo, ou à des traitements antihypertenseurs bloquant ou pas le SRAA (Tableau 2) [34-41]. Les études contre placebo étaient pour deux d'entre elles des études croisées avec deux périodes

Tableau 2. Études analysant l'effet néphroprotecteur des médicaments bloquant l'aldostérone

Spironolactone > placebo	Rossing Schjoedt Bianchi	Diab Care 2005 [34] Kidney Int 2006 [35] Kidney Int 2006 [36]
Eplérenone > Amlodipine	White	Hypertension 2003 [37]
Eplérenone = Enalapril Eplérenone > Enalapril Spironolactone > Cilazapril	Pitt Williams Chrysostomou	Circulation 2003 [38] Am J Cardiol 2004 [39] Diabet Med 2004 [40]
Spironolactone versus Ramipril versus Irbesartan	Rachmani	CJASN 2006 [41]

de traitement de 2 mois chacune [34,35], ou pour la troisième une étude en deux bras parallèles sur un an [36]. Les deux études croisées montrent des résultats très similaires avec une baisse de la protéinurie de 32 à 33 % sous spironolactone par rapport au placebo [34,35]. Cependant, la spironolactone entraîne aussi une baisse de la pression artérielle systolique de 6 à 10 mmHg et surtout une baisse de poids de 1,2 à 1,4 kg, signant son activité diurétique (Tableau 3) [34, 35]. Il reste donc incertain que l'action anti-protéinurique de la spironolactone à court terme soit liée à son action anti-aldostérone spécifique et non pas à une simple activité diurétique, comme dans nos études de renforcement des doses de furosemide [29,33]. L'étude en deux groupes parallèles spironolactone versus placebo [36], ayant duré un an, est plus riche d'enseignement et soulève d'autres interrogations. À court terme, l'effet anti-protéinurique est comparable à celui obtenu dans les études croisées, mais la protéinurie continue de baisser progressivement au-delà du troisième mois. De plus, après une perte initiale de DFG, la fonction rénale est stabilisée dans le groupe spironolactone, alors qu'elle se dégrade de façon linéaire dans le groupe placebo, et après un an de traitement, la fonction rénale est meilleure dans le groupe recevant l'anti-aldostérone (Tableau 3) [36]. Il est donc possible que la spironolactone ait une action néphroprotectrice spécifique. Cependant, une conclusion définitive reste difficile en l'absence d'étude comparant une anti-aldostérone à un renforcement du traitement diurétique de classe différente.

Une étude a testé trois renforcements thérapeutiques à partir d'un traitement de base par IEC à demi dose (ramipril 5 mg/j) [41]. L'ajout d'une demi dose d'ARA2 (irbesartan 150 mg/j) avait un effet modeste sur la protéinurie. Par contre, l'ajout de 25 mg/j de spironolactone entraînait une baisse très significative de la protéinurie. La trithérapie ramipril-irbesartan-spironolactone avait un effet

identique à la bithérapie ramipril-spironolactone, montrant que l'étape clé du renforcement thérapeutique était l'ajout du diurétique anti-aldostérone [41]. Cependant, cette observation à court terme est à rapprocher de l'effet obtenu avec l'augmentation des doses de furosémide [29,33], et ne permet pas de conclure que le bénéfice est lié à une action antialdostérone.

Augmentation des doses d'ARA2 au-delà de leur AMM

Quatre études ont testé l'augmentation des doses d'ARA2 au-delà de la fourchette prévue par leur AMM [42-45]. L'irbesartan 900 mg/j [42], le candesartan 64 mg/j [43], le valsartan 640 mg/j [44] et le telmisartan 160 mg/j [45] ont un effet anti-protéinurique supérieur à la dose maximale préconisée dans leur AMM, sans action anti-hypertensive supplémentaire majeure. Ces observations suggèrent que des doses plus importantes d'ARA2 sont sans doute nécessaires pour bloquer le SRAA intra-rénal, alors que les doses usuelles sont suffisantes pour avoir l'effet systémique antihypertenseur. Une révision des libellés d'AMM sera nécessaire avant de pouvoir utiliser en routine ces fortes doses d'ARA2. Par ailleurs, le bénéfice d'une association IEC-ARA2 devra être confirmé avec ces fortes doses d'ARA2. Le rapport risque/bénéfice de ces différentes stratégies reste à évaluer au long court.

Chronobiologie du blocage du SRAA

Le SRAA a une régulation nyctémérale et est mis au repos pendant la nuit. Chez les sujets normaux, la pression artérielle et la protéinurie baissent la nuit. Si le caractère *dipper* a été bien étudié pour la pression artérielle, nous manquons de données concernant la protéinurie. Une étude récente montre que le valsartan, un ARA2 de demi vie relativement courte, a une action anti-protéinurique supérieure

Tableau 3. Valeurs sous spironolactone versus placebo de la protéinurie (Δ protéinurie), de la pression artérielle systolique (Δ PAS), du débit de filtration glomérulaire (Δ DFG) et du poids (Δ poids).

	Durée de traitement	Δ protéinurie (%)	Δ PAS (mmHg)	Δ DFG (ml/mn/1,73m ²)	Δ Poids (kg)
Études croisées (baisse sous spironolactone versus placebo)					
Rossing 2005 [34]	8 semaines	- 33	- 10	- 3	- 1,4 kg
Schjoedt 2006 [35]	2 mois	- 32	- 6	- 3	- 1,2 kg
Groupes parallèles (différences versus valeurs basales : spironolactone/placebo)					
Bianchi 2006 [36]	1 an	- 58 /+5	- 6/-1,4	-3,8/-5,8	?

quand il est administré le soir [46]. L'importance de la baisse de la protéinurie était corrélée à l'amplitude de la baisse de pression artérielle nocturne [46]. Ce nouveau concept de « mise au repos » des glomérules la nuit va être prochainement étudié par deux études prospectives multicentriques françaises. Dans la première nous recueillerons des échantillons d'urines le matin au lever et à la fin d'un après-midi sans activité sportive notable, et nous rechercherons des corrélations entre les événements cardiovasculaires d'une part et la protéinurie nocturne, la protéinurie diurne et le rapport protéinurie nocturne/diurne (*proteinuria dipper*). La deuxième étude sera multicentrique randomisée, et comparera différentes stratégies de répartition des prises d'ARA2 et de diurétique, et des ARA2 de demi vie différente. Tous les centres français intéressés par ces problématiques sont encouragés à me contacter pour participer à ces études.

Autres classes thérapeutiques déjà disponibles pour une meilleure néphro-protection

Statines

Deux méta-analyses ont examiné le potentiel néphroprotecteur des statines [47,48]. La première conclut à un bénéfice modeste en termes de ralentissement

de la perte de DFG [47]. Les analyses de sous-groupes montrent une hétérogénéité entre les statines, avec un bénéfice confirmé seulement pour l'atorvastatine [47]. L'effet sur la protéinurie est encore plus faible, et seulement significatif si l'on analyse ensemble tous les modes d'expression de la protéinurie, et en particulier les études ayant calculé les rapports protéinurie/créatininurie [47]. La deuxième étude confirme ces données, et montre que le bénéfice n'est significatif que si les sujets sont protéinuriques [48]. En effet, si l'albuminurie de base est inférieure à 30 mg/24 h, la protéinurie est inchangée (+ 2 %, IC95 % (-32 %, + 35 %)). En revanche, si la protéinurie de base est entre 30 et 300 mg/24 h, la protéinurie baisse de 48 % (IC95 % (-71 %, -25 %)), et si la protéinurie est supérieure à 300 mg/24 h, elle baisse de 47 % (IC95 % (-67 %, -26 %)) [48].

Thiazolidinediones

Seize études ont analysé l'effet des thiazolidinediones (glitazones) sur la protéinurie des sujets diabétiques (Tableau 4) [49]. Elles montrent globalement une action anti-protéinurique de ces traitements antidiabétiques oraux indépendamment de leur action hypoglycémiant. Si l'on restreint l'analyse aux trois études ayant inclus chacune au moins 600 patients avec un suivi supérieur à un an, l'importance de la baisse de la protéinurie est entre 10 et 19 % [49].

Tableau 4. Étude de néphroprotection utilisant une thiazolidinedione.

Auteurs	n	Durée	Baisse albuminurie
Sironi 1997	40	8 semaines	+11 %
Imano 1998	30	12 semaines	-39 %
Nakamura 2000	45	3 mois	-66 %
Nakamura 2001a	32	1 an	-67 % (mA)/0 % (MA)
Nakamura 2001b	28	6 mois	-59 %
Lebovitz 2001	493	26 semaines	-14 % (4 mg) / -22 % (8 mg)
Bakris 2003	129	1 an	-30 %
Aljabri 2004	62	16 semaines	-44 %
Yanagawa 2004	40	12 semaines	-45 %
Hanefeld 2004	639	1 an	-15 %
Schernthaner 2004	1 199	1 an	-19 %
Matthews 2005	630	1 an	-10 %
Agarwal 2005	44	4 mois	-7 %
Sarafidis 2005	20	6 mois	-35 %
Pistrosch 2005	19	12 semaines	-66 %
Bakris 2006	389	32 semaines	-23 %

Vitamine D

L'apport de vitamine D chez les sujets déficitaires entraîne une baisse de la protéinurie qui serait liée à un effet anti-rénine [50]. Le bénéfice de cet apport de vitamine D est observé aussi dans le sous-groupe des patients recevant un agent bloquant le SRAA [50].

Allopurinol

L'action néphroprotectrice de l'allopurinol est plus controversée. Si plusieurs études expérimentales sont positives dans différents modèles expérimentaux, chez l'homme, seule une étude récente prospective randomisée ouverte montre une moindre augmentation de la créatininémie au terme d'un an de traitement par allopurinol [51]. Curieusement, cet effet néphroprotecteur était associé à un meilleur contrôle tensionnel sans baisse de la protéinurie. Il n'y avait pas de différence entre le nombre de traitements antihypertenseurs administrés en ouvert dans les deux groupes, mais l'étude ne rapportait pas les doses utilisées [51].

Pentoxifylline

Une étude récente suggère un effet modeste (12 %) de la pentoxifylline sur la protéinurie [52].

Correction de l'anémie

L'anémie est un facteur de progression identifié dans les études expérimentales animales, et suggéré par les analyses de registre, mais rarement confirmé par les études d'intervention prospectives randomisées [53].

Perspectives thérapeutiques

De nouvelles voies de blocage du SRAA pourraient être utilisées. Les premiers inhibiteurs non peptidique de la rénine (Aliskirène), efficaces par voie orale, seront prochainement disponibles, mais d'autres voies restent à explorer : agent bloquant le récepteur de la (pro) rénine, enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2, agonistes du récepteur AT2 de l'angiotensine II et du récepteur Mas de l'angiotensine- (1-7).

Les antagonistes des récepteurs ET_A de l'endothéline-1 semblent avoir un effet additif aux agents bloquant le SRAA au prix d'une rétention hydrosodée, qui pourrait sans doute être contrôlée par une majoration du traitement diurétique. Cependant, il

n'est pas sûr que la balance efficacité/tolérance de ces produits permettra leur utilisation, car ils semblent aussi entraîner céphalées et augmentation des transaminases.

Le blocage du TGFβ ou d'autres facteurs de croissance pourrait être envisagé pour certaines néphropathies particulièrement agressives. La pir-fénidone a une action anti-TGFβ et une activité anti-oxydante en inhibant la NADPH-oxydase, et son développement débute la phase III. Par contre, le développement de l'Imatinib, agent bloquant le TGFβ et le PDGF-D va sans doute être arrêté en raison d'une cardiotoxicité. Enfin, le BMP7, antagoniste des principaux effets négatifs du TGFβ, ouvre encore d'autres perspectives thérapeutiques.

L'inflammation participant à la progression des lésions glomérulaires et tubulaires, des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés avec succès dans différents modèles expérimentaux chez l'animal. L'acide salicylique à forte dose inhibe aussi le NF-κB, un facteur de transcription clé pour la synthèse de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Le salsalate, dimère d'acide salicylique a, outre une activité anti-inflammatoire, un effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline. Des études débutent dans le diabète, et un effet connexe pourrait être une activité néphroprotectrice. Par ailleurs, la néphropathie diabétique bénéficiera sans doute des glycosaminoglycans par voie orale, pour recharger négativement la membrane basale glomérulaire, puisque ces produits sont en phase III.

Toutes ces perspectives thérapeutiques plus ou moins proches ne doivent pas nous faire perdre de vue qu'il est actuellement déjà possible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez de nombreux patients en optimisant l'administration des agents bloquant le SRAA en association avec des diurétiques, et en parallèle du contrôle de l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires en particulier avec une statine.

Références

- [1] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
- [2] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131-40.
- [3] Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 2003;139:105-12.

- [4] de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
- [5] Doultou TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880-6.
- [6] Stergiou GS, Skeva, II, Baibas NM, Roussias LG, Kalkana CB, Achimastos AD, et al. Additive hypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:937-41.
- [7] Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;59:2282-9.
- [8] Berger ED, Bader BD, Ebert C, Risler T, Erley CM. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 2002;20:739-43.
- [9] Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
- [10] Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:2268-74.
- [11] Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1019-24.
- [12] Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-80.
- [13] Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Bmj* 2000;321:1440-4.
- [14] Azizi M, Linhart A, Alexander J, Goldberg A, Menten J, Sweet C, et al. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:1139-47.
- [15] Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20 : 125-30.
- [16] Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:992-9.
- [17] Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
- [18] Morgan T, Anderson A, Bertram D, MacInnis RJ. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5:64-71.
- [19] Weir MR, Smith DH, Neutel JM, Bedigian MP. Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: relation to salt intake. *Am J Hypertens* 2001;14:665-71.
- [20] Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, Horiguchi M, Hayashi H, Kobayashi H, et al. Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2002; 25:849-55.
- [21] Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:597-601.
- [22] Tutuncu NB, Gurlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol* 2001;38:157-61.
- [23] Segura J, Praga M, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003;4:43-7.
- [24] Horita Y, Tadokoro M, Taura K, Suyama N, Taguchi T, Miyazaki M, et al. Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res* 2004;27:963-70.
- [25] Matos JP, de Lourdes Rodrigues M, Ismerim VL, Boasquevisque EM, Genelhu V, Francischetti EA. Effects of dual blockade of the renin angiotensin system in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol* 2005;64:180-9.
- [26] Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000;18:89-95.
- [27] Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:18-25.
- [28] Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63:1094-103.
- [29] Esnault VL, Ekhlās A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:474-81.
- [30] Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5.
- [31] [31]van de Wal RM, Gansevoort RT, van der Harst P, Boomsma F, Thijs Plokker HW, van Veldhuisen DJ, et al. Predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced reduction of urinary albumin excretion in nondiabetic patients. *Hypertension* 2006;48:870-6.
- [32] Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:245-51.
- [33] Esnault VL, Ekhlās A, Nguyen JM. An increase in diuretic dosage on top of ACEI and ARB dual blockade better decrease proteinuria than up titration of combined ACEI and ARB. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:804A.
- [34] Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy:

- a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106-12.
- [35] Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536-42.
- [36] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116-23.
- [37] White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021-6.
- [38] Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy : the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.
- [39] Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004;93:990-6.
- [40] Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004;21:471-5.
- [41] Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256-62.
- [42] Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-8.
- [43] Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038-45.
- [44] Hollenberg K, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G. The Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) study: albuminuria response to high-doses of valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:158A.
- [45] Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, Lopez V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1074-9.
- [46] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Lopez JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2005;46:960-8.
- [47] Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
- [48] Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-24.
- [49] Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006;70:1223-33.
- [50] Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823-8.
- [51] Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
- [52] Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2119-26.
- [53] Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753-60.