

Ver original en página 304

## Nefroangiosclerosis. La cenicienta de la enfermedad renal crónica

R. Marín<sup>1</sup>, M. Gorostidi<sup>2</sup>, B. Diez-Ojea<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología e Hipertensión. Centro Médico de Asturias. Oviedo. Asturias. <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. <sup>3</sup> Sección de Nefrología. Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias

Nefrología 2010;30(3):275-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Apr.10329

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ERC) ha experimentado un cambio notable en las dos últimas décadas. Restringida inicialmente a patologías de incidencia baja como las nefropatías clásicas (glomerulopatías, enfermedades quísticas, nefropatías intersticiales) y a un ámbito especializado de atención médica (nefrología), la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje significativo de la población debido al envejecimiento y a tres trastornos altamente prevalentes como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la enfermedad vascular. Múltiples pacientes atendidos por múltiples especialidades, entre las que destaca la Atención Primaria, presentan ERC. Los pacientes con ERC terminal incluidos en programas de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y trasplante se consideran la parte visible del iceberg del problema de salud pública que constituye la ERC en la población.

El término nefroangiosclerosis, nefrosclerosis o nefropatía hipertensiva suele aplicarse a la ERC que complica la HTA esencial. En la práctica, la nefrosclerosis es una entidad con perfiles clínicos poco concretos, que agrupa a los pacientes hipertensos con ERC en los que no se aprecian causas reconocibles de otra patología<sup>1-3</sup>.

En la nefroangiosclerosis, la lesión microscópica más característica es la hialinosis de las arteriolas aferentes. Las alteraciones vasculares producirían vasoconstricción, isquemia glomerular (retracción del ovillo con esclerosis focal o global) y, en algunas zonas, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Otros autores señalan que la hialinización de las arteriolas aferentes provocaría inicialmente vasodilatación, hipertrofia glomerular y, a largo plazo, lesiones de glomerulosclerosis

que favorecerían la aparición de proteinuria y la progresión de la enfermedad. Estas alteraciones son mucho más frecuentes y graves en pacientes de raza negra<sup>4-7</sup>.

Su relación causal con la HTA esencial es todavía objeto de debate. No parece evidente que la HTA esencial tratada pueda conducir a la ERC terminal<sup>8-10</sup>. Por esta razón, algunos autores han postulado que las alteraciones estructurales renales podrían preceder a la HTA y que la nefrosclerosis sería un proceso intrínseco de la microvasculatura renal preglomerular con pérdida de la capacidad de autorregulación. Esta anomalía daría como resultado una excesiva vasoconstricción preglomerular<sup>3,7</sup> o una vasodilatación persistente de la arteriola aferente<sup>5,6</sup>. Un flujo plasmático renal crónicamente alterado conduciría a largo plazo a la HTA y a la insuficiencia renal.

La nefropatía vascular constituye tanto en EE.UU. como en Europa y en España la segunda causa más frecuente de ERC terminal. Sin embargo, esta apreciación en muy pocos casos tiene confirmación histológica. El diagnóstico de nefrosclerosis suele hacerse por exclusión ante la ausencia de datos de otro tipo de nefropatía y por una situación clínica indicativa (edad avanzada, HTA de largo tiempo de evolución, hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal inicialmente ligera y proteinuria inferior a 0,5-1 g/24 h). Al igual que ocurre con la nefropatía diabética, casi nunca se recurre a la biopsia renal para asegurar el diagnóstico. Esta actitud puede ser razonable en muchos casos pero es, sin duda, una fuente de falsos diagnósticos<sup>11,12</sup>.

Comparada con las nefropatías glomerulares primarias o con la nefropatía diabética, la progresión de la insuficiencia renal es lenta en la mayoría de casos, sobre todo en la raza caucásica. La función renal puede continuar estable durante largos períodos de tiempo si se controla de manera adecuada la HTA. Sin embargo, en una proporción no bien determinada de casos, probablemente pequeña, la enfermedad progresa

**Correspondencia:** Rafael Marín

Unidad de Nefrología e Hipertensión.

Centro Médico de Asturias. Oviedo. Asturias.

[rmarini@senefro.org](mailto:rmarini@senefro.org)

hasta alcanzar la ERC terminal<sup>12,13</sup>. En pacientes con insuficiencia renal, la nefropatía vascular es la causa más frecuente de consultas hospitalarias en los servicios de nefrología de nuestro país. Hasta un 39% de casos tienen esta etiología, superando a la nefropatía diabética (20%) o a la nefropatía glomerular (14%)<sup>14</sup>. Pese al exiguo porcentaje de pacientes que presentan una progresión, su elevada prevalencia justifica que sea la segunda causa de ERC terminal.

No están bien reconocidos los factores de progresión de la enfermedad, lo que dificulta la aplicación de medidas preventivas. Habitualmente se citan la raza negra, el grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, el nivel de presión arterial sistólica (PAS) y el grado de proteinuria<sup>15-17</sup>. En el estudio AASK, los pacientes que tenían una proteinuria inferior a 0,3 g/24 horas y que habían recibido un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA), ramipril, presentaban una progresión más lenta. En este mismo estudio, la edad mayor de 70 años fue un factor que se relacionó de forma inversa con la progresión de la insuficiencia renal<sup>18,19</sup>.

En la raza blanca sólo algunos casos, quizá genéticamente predispuestos, presentan una evolución clínica desfavorable. La progresión de la enfermedad puede verse favorecida por la presencia concomitante de lesiones ateroscleróticas en la aorta y arterias renales principales y de procesos como la diabetes tipo 2, la hiperuricemia y la dislipemia. En cuanto a la edad de llegada a ERC terminal, en afroamericanos oscila entre los 45 y los 64 años, mientras que en norteamericanos de origen caucásico es superior a los 65 años<sup>2,3</sup>.

En la última década, la enfermedad está siendo diagnosticada en pacientes con edad superior a los 65-70 años y afecciones vasculares en otras localizaciones. En estos casos la nefrosclerosis podría ser la manifestación en las arteriolas renales de una aterosclerosis difusa<sup>20</sup>. También se ha señalado que la presencia de una enfermedad cardiovascular concomitante es un factor de progresión de la insuficiencia renal. Elsayed et al., en 13.826 sujetos incluidos en el Atherosclerosis Risk in Communities Study y en el Cardiovascular Health Study, comprobaron que la enfermedad cardiovascular basal predecía el desarrollo de ERC (HR = 1,75; p <0,001)<sup>21</sup>.

La publicación en el presente número de la revista NEFROLOGIA de un original sobre nefrosclerosis debe ser bienvenida, dado el escaso número de publicaciones sobre el tema, ya que, pese a su elevada prevalencia, la nefrosclerosis es la cenicienta de las enfermedades renales<sup>22</sup>. Robles et al.<sup>23</sup> realizan un análisis retrospectivo de 479 pacientes con nefropatía hipertensiva atendidos en una consulta externa de nefrología durante 17 años consecutivos (1991-2007). Dicha consulta se encarga de un área de salud de aproximadamente 650.000 habitantes y en ese período se atendieron 5.071 pacientes con afecciones no especificadas, por lo que no es posible conocer la prevalencia global de la

enfermedad. El diagnóstico se realizó basándose en criterios clínicos, salvo en 60 pacientes (12,5%) quienes, por tener una proteinuria superior a 1 g/24 horas, fueron sometidos a biopsias. La edad media de los pacientes fue de 66 años, y el 57% de ellos eran hombres. Se refiere en el artículo que un 34% tenían diabetes mellitus. El objetivo básico del estudio fue examinar la incidencia evolutiva de la enfermedad a lo largo de tres períodos consecutivos de aproximadamente 5 años de duración cada uno. Los autores verifican que la incidencia media de la nefrosclerosis fue de 44 casos por millón de población (pmp) y que se registró un aumento progresivo de aquélla desde 31,8 casos pmp en el período 1991-1995 a 32,1 pmp en 1996-2000 y 54,4 pmp en 2001-2006. La edad media de los pacientes mostró una curva «en J» (69, 65 y 67 años, respectivamente). Un total de 53 pacientes (11,1%) iniciaron tratamiento renal sustitutivo. La mortalidad antes de la llegada a dicho tratamiento fue del 4, 16 y 19%, respectivamente. Los autores llegan a la conclusión de que la incidencia de la enfermedad ha crecido en los últimos años pese a que los cuidados terapéuticos preventivos en el período más reciente fueron teóricamente mejores.

En las últimas dos décadas la continua prolongación en la esperanza de vida y también la creciente permisividad para la entrada de pacientes con ERC en estadio 5 en los programas de diálisis ha permitido que los pacientes mayores de 65 años representen el colectivo más importante en estos programas. La nefropatía vascular, la diabetes y la ERC de etiología no filiada, en la que predominan los pacientes mayores de 65 años, son las causas predominantes de ERC terminal<sup>24</sup>. Es probable que un porcentaje importante de casos de causa no filiada correspondan a nefropatías hipertensivas. Por tanto, la prevalencia real de este proceso no se conoce. Como ocurre con el trabajo comentado, la inclusión de pacientes suele hacerse exclusivamente por criterios clínicos que, por otra parte, no son uniformes entre los distintos estudios. La correlación clínico-patológica es menos evidente que la descrita con los pacientes con nefropatía diabética.

En nefrosclerosis los marcadores clínicos son menos consistentes que los descritos en los diabéticos con nefropatía establecida (presencia de retinopatía diabética, proteinuria superior a 1 g/24 h e insuficiencia renal) (tabla 1)<sup>25</sup>. No obstante, es posible que una gran proporción de pacientes con ERC en estadios 3-4 y con una edad superior a 70-75 años que son atendidos en las consultas externas de nefrología correspondan a casos de nefrosclerosis<sup>14</sup>.

Tampoco se conoce el porcentaje de pacientes que evolucionan hasta la ERC terminal. Como la enfermedad apenas progresa, en muchos casos es probable que los pacientes con mejores condiciones clínicas sean dados de alta y, por tanto, perdidos para el seguimiento. Esto puede explicar la diferencias en la progresión entre el trabajo de Robles et al. (11,6 %) y un estudio prospectivo y multicéntrico desarrollado en nuestro país que ha excluido basalmente los casos de nefro-

**Tabla 1.** Diagnóstico de nefrosclerosis. Datos clínicos de sospecha

1. Historia familiar de HTA
2. Sexo hombre y edad superior a 55 años
3. Historia de HTA esencial, no maligna, de largo tiempo de evolución
4. Presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo
5. Daño vascular aterosclerótico a otros niveles: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular
6. Ausencia de diabetes mellitus
7. Nivel de creatinina inicial entre 1,3 y 2,0 mg/dl. Filtrado glomerular estimado inicial 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Proteinuria inferior a 1,0 g/24 horas. Ausencia de microhematuria
8. La progresión de la insuficiencia renal es, habitualmente, infrecuente o lenta
9. Dislipidemia e hiperuricemia asociadas
10. Riñones simétricos y ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía
11. La enfermedad es predominante en la raza negra

HTA: hipertensión arterial.

esclerosis «histórica» y ha incluido sólo los casos incidentes (n = 430) a lo largo de un año. Los resultados preliminares, tras 2 años de seguimiento, muestran que la progresión sólo se ha verificado en el 3,9% de los pacientes, destacando como marcadores de progresión la presencia de niveles basales más altos de PAS y un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares asociados<sup>26</sup>.

Dos estudios recientes han supuesto una nueva aproximación a la etiopatogenia de la enfermedad, al menos en la raza afroamericana. El estudio de Kao et al., que incluyó a 1.372 pacientes, reveló una intensa relación entre la presencia de ERC terminal secundaria a nefrosclerosis hipertensiva en individuos no diabéticos, y algunos polimorfismos del gen *MYH9*, situado en el cromosoma 22, que codifica la cadena pesada de una proteína no muscular de la miosina IIA<sup>27</sup>. El estudio de Kopp et al. refirió idéntica asociación entre los citados polimorfismos de este gen y la presencia de glomerulosclerosis segmentaria y focal (GNSF) de origen idiopático o secundaria a infección por el VIH<sup>28</sup>. En otro trabajo, Freedman et al. han corroborado la presencia de los polimorfismos del gen *MYH9* en 696 sujetos afroamericanos con nefropatía hipertensiva y ERC terminal comparados con 948 individuos controles sin ERC<sup>29</sup>. Los citados polimorfismos del gen *MYH9* son menos frecuentes en raza caucásica, pero apenas han sido estudiados y no es posible determinar si también pueden ser marcadores de la enfermedad. Parece que en fases iniciales la miosina IIA se sitúa sobre todo en localización podocitaria y causa alteraciones en su estructura. Recientemente se ha descrito el papel de la pérdida de podocitos y de su disfunción en la patogenia de la enfermedad<sup>29-31</sup>.

A raíz de estos trabajos, algunos Editoriales han señalado que la nefrosclerosis debería dejar de ser considerada como una enfermedad secundaria a la HTA esencial. Al menos en la raza negra parece ser una enfermedad con base genética. Los polimorfismos de este gen serían marcadores de enfermedad

renal diversa que tal vez se agrupe en un mismo grupo histológico, el de la GNSF. Esta entidad podría incluir, además de la forma idiopática y de la forma colapsante observada en la infección por el VIH, a la nefropatía hipertensiva, que sería una enfermedad primitiva renal. Se especula que la terapéutica podría ser abordada con nuevas perspectivas e incluir algo más que el bloqueo del sistema renina-angiotensina y el control estricto de la presión arterial<sup>32-35</sup>.

Sin embargo, existen todavía muchas incógnitas alrededor de estos hallazgos. Los estudios referidos se han realizado en pacientes con diagnóstico de nefrosclerosis no apoyado en la realización de biopsias renales. El diagnóstico clínico de nefrosclerosis puede ocultar casos de HTA maligna, nefropatía isquémica, nefropatía ateroembólica por colesterol y de algunos tipos de nefropatía glomerular primaria. Se señala la oportunidad de reevaluar los casos del estudio AASK, que es el único con elevado número de pacientes y con biopsia renal en todos ellos<sup>15,17</sup> y, también, la necesidad de diseñar estudios prospectivos para reconocer la relación de dicho polimorfismo con la progresión de la enfermedad.

En la raza caucásica casi todo está por hacer. No hay estudios que apoyen si éstos u otros polimorfismos del gen *MYH9* podrían estar implicados en la enfermedad. No sabemos si la nefrosclerosis que se describe en la raza afroamericana con un apoyo histológico de GNSF, valores de proteinuria importantes y alteraciones en el gen *MYH9*, sea el mismo tipo de proceso que el que se observa más habitualmente en la raza caucásica: pacientes de edad avanzada, comorbilidad vascular importante, proteinuria mínima y progresión infrecuente de la ERC; cabe la posibilidad de que este proceso fuese simplemente una magnificación del envejecimiento renal.

Por último, debe señalarse que algunos trabajos desarrollados hace más de una década verificaron una relación directa entre la nefrosclerosis y el genotipo DD del gen de la ECA en

raza caucásica. El alelo D parecía ser predominante en pacientes hipertensos con nefroangiosclerosis y podría ser un marcador de progresión. Aunque el número de pacientes evaluados fue pequeño, los estudios incluyeron apoyo histológico y grupos control de hipertensos sin afectación renal<sup>36,37</sup>.

En resumen, parece necesario que en el futuro se diseñen estudios prospectivos y con tiempos de seguimiento prolongados que nos permitan conocer la verdadera naturaleza de la enfermedad y delimitar la proporción de casos que progresan hasta la ERC en estadio 5. El análisis de los marcadores

de progresión deberá incluir tanto los marcadores clínicos clásicos como los marcadores genéticos ahora descritos y podría ser razonable que, al menos un subgrupo de la población elegido al azar, tuviese confirmación histológica de la enfermedad. Ésta sería la base para reconocer si los tratamientos renoprotectores y cardioprotectores hasta ahora prescritos, como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, hipolipemiantes, antiagregantes, etc., tienen un papel preventivo real. También para aclarar si el objetivo de reducción de la presión arterial a valores inferiores a 130/80 mmHg es efectivo en esta enfermedad y para investigar otras posibles dianas terapéuticas.

## CONCEPTOS CLAVE

1. La nefroangiosclerosis corresponde a la ERC de pacientes con HTA esencial en los que no se aprecian otras causas de patología renal.
2. La nefrosclerosis constituye la segunda causa más frecuente de ERC terminal y la primera en las consultas hospitalarias de Nefrología de nuestro país.
3. La relación causal con la HTA esencial es todavía objeto de debate.
4. La progresión de la insuficiencia renal es infrecuente en la mayoría de casos de raza caucásica.
5. No están bien reconocidos los factores de progresión. Habitualmente se citan la raza negra, el grado de insuficiencia renal al diagnóstico, el nivel de PA sistólica, el grado de proteinuria y el grado de comorbilidad cardiovascular asociada.
6. Para prevenir la progresión de la enfermedad no existe evidencia de que un objetivo de PA <130/80 mmHg sea más efectivo que un objetivo <140/90 mmHg. El tratamiento con bloqueantes del SRA debe ocupar el primer escalón terapéutico, aunque su efectividad sólo está demostrada en los casos con proteinuria (cociente albúmina/creatinina >300 mg/g). El efecto renoprotector de los agentes hipolipemiantes y antiagregantes está por dilucidar.
7. En la raza afroamericana se ha demostrado una relación de la enfermedad con polimorfismos del gen MYH9. No existen estudios en raza caucásica.
8. Son necesarios estudios de diseño prospectivo y con soporte histológico para reconocer los marcadores clínicos y genéticos que condicionan la progresión en la raza blanca.

ERC, enfermedad renal crónica; HTA, hipertensión arterial; PA, presión arterial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luft FC. Hypertensive nephrosclerosis: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:147-54.
2. Marín R, Gorostidi M, Fernández-Vega F, Álvarez-Navascués R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int* 2005;68(Suppl 99):S52-S56.
3. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2271-8.
4. Marcantoni C, Ma L-J, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002;62:172-80.
5. Hill GS, Heudes D, Jacquot C, Gauthier E, Bariéty J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006;69:823-31.
6. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-8.
7. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 2006;70:1383.
8. Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3084-90.
9. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et

- al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-51.
10. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-8.
  11. Zucchelli P, Zuccalà A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1998;54(Suppl 68):S55-S59.
  12. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling JR. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1801-7.
  13. Toto RB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 2003;64:2331-41.
  14. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez, M Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens* 2006;24:395-402.
  15. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-28.
  16. Vikse BE, Aasarød K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:517-23.
  17. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 2002;288:2421-31.
  18. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Kusek JW, Lewis JB, Wang X, et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med* 2008;168:832-9.
  19. Norris KC, Greene T, Kopple J, Lea J, Lewis J, Lipkowitz M, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928-36.
  20. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1616-22.
  21. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1130-6.
  22. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(Suppl 2):S61-S63.
  23. Robles NR, Romero B, Bureo N, Macías R, Sánchez Casado E, Cubero JJ. Enfermedad vascular hipertensiva: evolución de la incidencia en el período 1991-2007 y supervivencia antes de la enfermedad renal terminal. *Nefrología* 2010;30(3):304-9
  24. Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Enfermos Renales. Diálisis y Trasplante 2007. Disponible en: <http://www.senefro.org> (acceso 18-03-2010).
  25. Marín Iranzo R, Fernández-Vega P, Álvarez-Navascués R. Nefroesclerosis. En: Hernando Avendaño L (ed.). *Nefrología Clínica* (3.ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008;261-71.
  26. Marín R, Fernández-Vega F, Díez B, Ibrik AO, Esque Panavara J, Espinel E, et al. Progresión de la enfermedad renal crónica en nefroesclerosis. Datos evolutivos. Estudio PRONEFROS. *Nefrología* 2009;29(Supl 2):43.
  27. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185-92.
  28. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008;40:1175-84.
  29. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, Divers J, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 2009;75:736-45.
  30. Freedman BI, Kopp JB, Winkler CA, Nelson GW, Rao DC, Eckfeldt JH, et al. Polymorphisms in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are associated with albuminuria in hypertensive african americans: The HyperGEN Study. *Am J Nephrol* 2009;29:626-32.
  31. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai K, Chow K, Li PK, et al. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2009;22:300-6.
  32. Freedman BI, Sedor JR. Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2047-51.
  33. Murea M, Freedman BI. Essential hypertension and risk of nephropathy: a reappraisal. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print].
  34. Rao M, Balakrishnan VS. The genetic basis of kidney disease risk in African Americans: MYH9 as a new candidate gene. *Am J Kidney Dis* 2009;53:579-83.
  35. Singh N, Nainani N, Arora P, Venuto RC. CKD in MYH9-Related Disorders. *Am J Kidney Dis* 2009;54:732-40.
  36. Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998;53:1743-47.
  37. Mallamaci F, Zuccalà A, Zoccali C, Testa A, Gaggi R, Spoto B, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangiosclerosis. *Am J Hypertens* 2000;13:433-7.