

Aldosteron, zaviralci aldosteronskih receptorjev in kronična ledvična bolezen

Aldosterone, aldosterone receptor blockers and chronic kidney disease

Sebastjan Bevc

Klinika za interno medicino, Oddelek za dializo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Sebastjan Bevc,
dr. med., specialist internist
Klinika za interno medicino, Oddelku za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5
2000 Maribor

Ključne besede:

aldosteron, zaviralci aldosteronskih receptorjev, kronična ledvična bolezen

Key words:

aldosterone, aldosterone receptor blockers, chronic kidney disease

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 838–44

Prispelo: 14. okt. 2010,
Sprejeto: 26. jan. 2011

Izvleček

Kronična ledvična bolezen (KLB) je svetovni zdravstveni problem in eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke, boleznin in umrljivost. Uporaba zdravil renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), zaviralcev angiotenzinske konvertaze in/ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev je v zadnjih desetletjih pomembno doprinesla k uspešnejši obravnavi bolnikov s KLB. Kljub uspešnosti zdravljenja z omenjenimi zdravili pa se napredovanje KLB pri večini bolnikov ne ustavi in potrjuje domnevo, da pri razvoju KLB pomembno sodelujejo tudi mehanizmi, povezani z delovanjem aldosterona, in mehanizmi, neodvisni od delovanja RAAS.

V prispevku avtor predstavlja vlogo in pomen aldosterona ter zaviralcev aldosteronskih receptorjev pri bolnikih s KLB.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem and an important risk factor for cardiovascular events, morbidity and mortality. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers contribute to a better evaluation of patients with CKD. Despite good efficacy of mentioned drugs, progressive decline of kidney function was observed, suggesting a hypothesis that both aldosterone activity related mechanism and some RAAS independent mechanisms may result in progressive kidney failure.

The author of the article described the role of aldosterone and aldosterone receptor blockers in patients with CKD.

Uvod

Posledice kronične ledvične bolezni (KLB) se poleg ledvične odpovedi odražajo skoraj na vseh organskih sistemih. Najpomembnejši zaplet so srčno-žilne bolezni.^{1,2} V želji po boljši obravnavi in skrbi za bolnike s KLB, še preden ti postanejo odvisni od dialize, so nastale smernice o vrednotenju, klasifikaciji in zdravljenju KLB, ki jih je razvilo združenje Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI).³ Smernice priporočajo zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s pomočjo zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACEI) ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev (ARB), ki so prva izbira antihipertenzivnega zdravljenja bolnikov s proteinurijo in KLB. ACEI in ARB znižujejo tlak v glomerulu, sistemski krvni tlak, izločanje proteinov ter zavirajo

prehod KLB v končno ledvično odpoved, ki zahteva nadomestno dializno zdravljenje ali presaditev ledvic. Žal kljub ustreznemu jemanju ACEI in/ali ARB pri številnih bolnikih opažamo, da se KLB poslabšuje, zato so v zadnjih letih raziskave usmerjene tudi v razjasnitev vloge in pomena aldosterona ter njegovih zaviralcev pri razvoju napredovanja KLB.

Aldosteron

Aldosteron, steroidni hormon, je najpomembnejši mineralokortikoid, ki ga v glavnem izloča glomerulozni sloj skorje nadledvičnice. Odkrili so ga leta 1954 in ga poimenovali elektrokortin.⁴ Njegova biosinteza poteka iz holesterola. Encim, aldosteronsko sintazo, pa so potrdili tudi na epitelnih in gladkomišičnih celicah srca, žil, možganov,

na podocitih glomerulov in na mrežnici. Aldosteron se v ledvicah veže na mineralokortikoidne receptorje v citosolu glavnih celic zbiralc in povzroči povečano izločanje kalija v svetlino ter povečano reabsorpcijo natrija v celice zbiralc.⁵ Mineralokortikoidne receptorje so našli tudi v srcu, žilah, jetrih, celicah beta trebušne slinavke in glomerulnih mezangijskih celicah.⁴ Zadrževanje natrija v telesu povzroči zadrževanje vode, kar poveča volumen zunajcelične tekočine. Dražljaji za sproščanje aldosterona so zmanjšana prostornina krvi, hiponatremija, hiperkalemija, hiperglikemija, angiotenzin II in adeno-kortikotropni hormon. Izločanje aldosterona zavira atrijski natriuretični peptid, ki se sprošča v kri ob povečanju prostornine zunajcelične tekočine.⁵⁻⁷

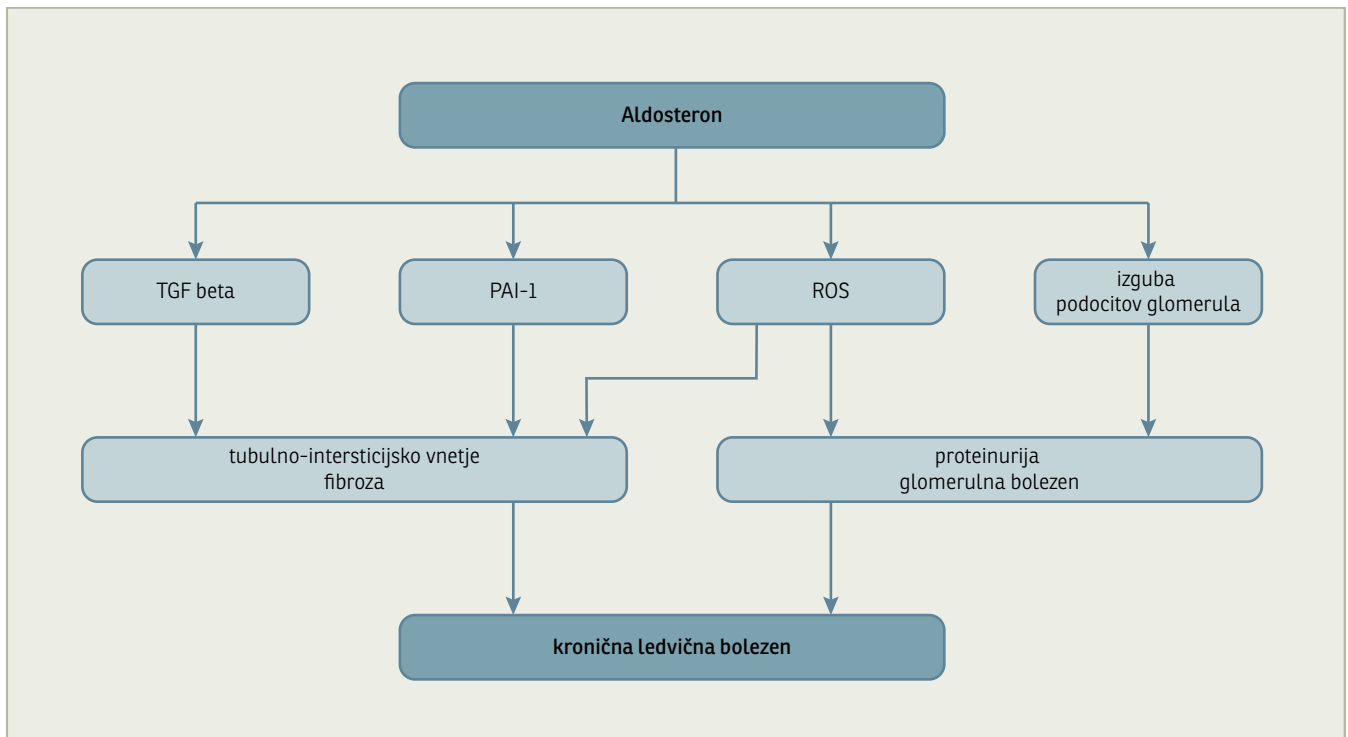
Prve bazične raziskave so potrdile klasično steroidno delovanje aldosterona preko aldosteronskega receptorja v citosolu, vstop kompleksa v jedro, vezavo z jetrno DNA ter gensko transkripcijo in translacijo v proteinsko molekulo.⁸ Rezultati raziskav zadnjih let so prinesli nove dokaze o delovanju aldosterona. Ob klasični, z aldosteronom spodbujeni genski transkripciji in posledični sintezi proteinov, so odkrili tudi negensko delovanje aldosterona.⁹ Negensko delovanje aldosterona obsega uravnavanje znotrajceličnih kationov, celičnega volumna, redukcijskega in metabolnega statusa ter relaksacije na ravni endotela. Učinki genskega delovanja aldosterona se praviloma pojavijo v obdobju 30 minut do 1 ure po sproščanju, višek delovanja pa dosežejo v nekaj urah, kar je posledica njegove lipofilne strukture ter dejstva, da sinteza proteinskih molekul v citosolu poteka relativno počasi. Nasprotno pa naj bi učinek negenskega delovanja aldosterona, ki vključuje receptorje na plazemski membrani različnih celic, nastopil v nekaj minutah.^{4,9}

Aldosteron in kronična ledvična bolezen

Pri obravnavi bolnikov s KLB sta krvni tlak in izguba proteinov s sečem pomembni komponenti ledvične funkcije. Povišan krvni tlak in proteinurija pripomoreta h glomerulosklerozi, intersticijskem vnetju, fibrozi in tubulni atrofiji, vse to pa vodi v

brazgotinjenje in pospešen upad ledvične funkcije. Pri tem igra pomembno vlogo sistem RAAS. Angiotenzin II namreč povečuje intraglomerularni kapilarni tlak, s svojim vazokonstriktornim učinkom pa povečuje tudi tlak v sistemskem obtoku.¹⁰ Poleg hemodinamskih učinkov deluje angiotenzin II tudi na glomerulno membrano z uravnavanjem kontrakcij nožic podocitov ter s tem posledično uravnava izločanje proteinov s sečem. Povezujejo pa ga tudi s spodbujevalnim učinkom na množenje celic in na nastajajočo fibrozo.¹¹

Na podlagi rezultatov raziskav z zaviralci RAAS smernice priporočajo zaviranje RAAS s pomočjo ACEI ali ARB, ki sta prva izbira antihipertenzivnega zdravljenja pri obravnavi bolnikov s proteinurijo in KLB,¹² žal pa pri številnih bolnikih opazujemo nadaljnje slabšanje ledvične funkcije. Slabši varovalni učinek zaviralcev RAAS za ledvice ugotavljajo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, če bolezen ob pridruženih KLB začnemo zdraviti šele, ko je KLB že napredovala.^{13,14} Čeprav ACEI in ARB zavirajo ter zmanjšajo učinkovitost angiotenzina II in tudi aldosterona, pa so raziskave pokazale, da se je raven serumskega aldosterona pri nekaterih bolnikih povišala.¹⁵ Fenomen so poimenovali »pobeg aldosterona« in ga poskušali razjasniti s povečanim izločanjem aldosterona zaradi hiperkaliemije, ki jo je povzročilo zdravljenje z ACEI in/ali ARB.¹⁵ Prav pobeg aldosterona naj bi bil kriv za pospešeno fibrozo v različnih organih, vključno z ledvico.¹⁶ Znano je, da reaktivne kisikove spojine, spodbujene s strani aldosterona, in nalaganje zunajceličnih proteinov (fibronektin, kolagen tipa I, III, IV) sodelujejo v postopku brazgotinjenja, ki nastane v razvoju glomerulne in tubulointersticijske poškodbe. Transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF beta) je citokin, ključen za razvoj fibroze, diferenciacijo in pomnožitev fibroblastov, njegovo aktivnost v ledvici pa spodbuja aldosteron. Rezultat delovanja TGF-beta je pomnožitev številnih zunajceličnih proteinov, vključno z mezangijskimi, endotelnimi in tubulnimi celicami.^{17,18} Kje natančno v ledvici poteka nastajanje TGF beta, spodbujenega z aldosteronom, ostaja uganka, znano pa je, da TGF beta in aldoste-



Slika 1: Mehanizmi delovanja aldosterona na razvoj KLB.
PAI-1: zaviralec aktivatorja plazminogena 1
TGF beta: transformirajoči rastni dejavnik beta
ROS: reaktivne kisikove spojine

ron delujeta sinergistično na izražanje zaviralca aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1), ki je močan zaviralec fibrinolize in vzdrževalec zunajceličnega matriksa.^{19,20} Znana je tudi vloga aldosterona pri pospeševanju apoptoze celic proksimalnega tubula.²¹ Aldosteron naj bi posredno deloval tudi na izgubo števila podocitov glomerula, saj so pri bolnikih s KLB našli pozitivno povezavo med povišanimi vrednostmi serumske koncentracije aldosterona in proteinurijo²² (Slika 1).

Omenjene raziskave so potrdile vlogo aldosterona pri razvoju in hitrejšem napredovanju KLB ter sprožile raziskovanje zaviralcev aldosteronske aktivnosti.

Zaviralci aldosteronskih receptorjev in kronična ledvična bolezen

V klinični praksi zaviralce aldosteronskih receptorjev najpogosteje uporabljamo pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščenja in jetrne ciroze.^{7,23} Danes sta na voljo dve vrsti zaviralcev aldosteronskih receptorjev: neselektivni (spironolakton) in novejši, selektivni (eplerenon). Imata klinično primerljiv učinek, a razlike v pogostosti pojavljanja nekaterih neželenih učinkov.

V zadnjih dveh desetletjih so rezultati številnih raziskav na živalskih modelih potrdili varovalni učinek uspešne zavore delovanja aldosterona na ledvice. Odstranitvi nadledvičnic, ki so glavni izvor aldosterona, je pri miših sledil porast glomerulne filtracije.²⁴ Prav tako so z delnimi nefrektomijami ob zdravljenju z zaviralci aldosteronskih receptorjev (spironolakton) dosegli zmanjšanje glomerulne skleroze, ob dodatnem zdravljenju z ARB pa je bilo zmanjšanje še bolj izrazito.²⁵ Živalski modeli so se izkazali tudi v hipotezi o uporabi spironolaktona pri zniževanju proteinurije, zmanjševanju sinteze kisikovih radikalov, zaščiti pred kronično nefrotoksičnostjo pri uporabi ciklosporina A in preprečevanju srčnega oksidativnega stresa, povezanega s KLB.^{26,27}

Raziskavam na živalih so sledile klinične raziskave na bolnikih. Fenomen pobega aldosterona, povišane vrednosti serumskega aldosterona in posledične klinične manifestacije potrjujejo nepopolno zavoro RAAS z uporabo ACEI in/ali ARB. Različne raziskave so namreč pokazale, da lahko pri 10–50 % bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci RAAS, v času enoletnega spremljanja izmerimo povišano koncentracijo aldosterona v serumu.^{28,29} Pobeg aldosterona se je pojavil neodvisno od tipa in odmerka zaviral-

cev RAAS in je statistično značilno povečal proteinurijo. Na drugi strani pa je uporaba spironolaktona proteinurijo zmanjšala, ne da bi vplivala na krvni tlak.³⁰ Opisani učinek zaviralcev aldosteronskih receptorjev je privedel do razmišljanja, da bi lahko z dodajanjem zaviralcev aldosteronskih receptorjev ACEI in/ali ARB prispevali k zaščiti ledvic. Sato in sod.³¹ so v raziskavi zajeli 45 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in z začetno ledvično odpovedjo. Zdravljenju bolnikov z ACE, pri katerih je bil prisoten pobeg aldosterona, so po 40 tednih dodali nizek odmerek spironolaktona (25 mg dnevno oralno) in v opazovalnem obdobju 12 tednov potrdili pozitiven učinek na zmanjšanje proteinurije. Isti avtor je s sodelavci dve leti pozneje objavil raziskavo, v kateri je analiziral učinek zaviralcev spironolaktona kot dodatno zdravljenje proteinurije pri 32 bolnikih s KLB in proteinurijo, večjo od 0,5 g/dan. Pomembnejše zmanjšanje proteinurije je ugotavljal pri bolnikih s pridruženo sladkorno boleznijo v primerjavi z bolniki, ki sladkorne bolezni niso imeli.³⁰ Bianchi s sod.³² je pri 42 bolnikih s KLB ugodno delovanje na zmanjšanje proteinurije opazil že 4 tedne po dodatku nizkega odmerka spironolaktona (25 mg dnevno oralno) pri zdravljenju z ACEI in ARB. Učinek je s prenehanjem uživanja zaviralca aldosteronskih receptorjev izzvenel, proteinurija pa se je vrnila na raven pred pričetkom zdravljenja z zaviralcem aldosteronskih receptorjev. Isti avtorji so objavili tudi raziskavo, v kateri so proučevali 168 bolnikov s KLB. Razdelili so jih v dve skupini: na bolnike, zdravljen z ACEI in/ali ARB, in bolnike, pri katerih so v zdravljenje z ACEI in/ali ARB dodali nizke odmerke spironolaktona (25 mg dnevno oralno).²² Po enoletnem vodenju bolnikov so potrdili pomembnejše znižanje proteinurije in upočasnitev upada glomerulne filtracije v skupini bolnikov, ki so jih zdravili tudi z zaviralcem aldosteronskih receptorjev.²² Do podobnih zaključkov je prišel tudi Furumatsu s sod., ki je v enakem opazovalnem obdobju pri 32 bolnikih s KLB brez sladkorne bolezni primerjal učinek spironolaktona kot dodatno zdravljenje k dvojni blokadi RAAS z ACEI in ARB, ter učinek diuretika Henlejeve zanke ali tiazidnega diuretika, do-

danega zdravljenju z ACEI in ARB. Dokazal je večjo učinkovitost zaviralcev aldosteronskih receptorjev kot dodatnega zdravljenja dvojni zavori RAAS v primerjavi z učinkovitostjo diuretikov Henlejeve zanke ali tiazidnih diuretikov.³³ Poleg omenjenih raziskav z neselektivnim zaviralcem aldosteronskih receptorjev pa v literaturi najdemo tudi raziskavo Epsteina s sod., ki je pri sladkornih bolnikih s KLB proučil učinek selektivne zavore delovanja aldosterona z eplerenonom na zmanjšanje albuminurije.³⁴ V raziskavi je sodelovalo 268 bolnikov, ki so bili naključno zdravljeni s tremi različnimi protokoli. Rezultati so pokazali statistično značilno zmanjšanje albuminurije pri bolnikih, ki so poleg zdravljenja z ACEI prejeli še 50 ali 100 mg eplerenona oralno, v primerjavi s tistimi, ki so jih zdravili samo z ACEI. Do zmanjšanja albuminurije je prišlo že po 4 tednih kombiniranega zdravljenja z ACEI in eplerenonom. Ko so bolnike nato zdravili še s kalcijevim antagonistom, so opazili dodaten upad krvnega tlaka, dodatnega zmanjšanja albuminurije pa niso potrdili. Na podlagi navedenega so učinek selektivnega zaviralca aldosterona na zmanjšanje albuminurije pripisali mehanizmu, neodvisnemu od zmanjšanja sistemskega krvnega tlaka.³⁴

V raziskavah Arima s sod.⁹ in Schiffrina s sod.³⁵ so raziskovalci opisali mehanizme, s katerimi bi lahko razložili pozitivni proteinurični učinek trojne zavore RAAS (ACEI, ARB, zaviralci aldosteronskih receptorjev). Prišli so do zaključkov, da dodatno zdravljenje z zaviralcem aldosteronskih receptorjev zavre vazokonstriktorni učinek aldosterona, ki je močnejši na eferentni kot na aferentni arterioli glomerula. Zaviralci aldosteronskih receptorjev pa lahko povzročijo tudi blokada intenzivnega aldosteronskega spodbujevalnega učinka angiotenzina II. Ob vseh pozitivnih rezultatih omenjenih raziskav je potrebno omeniti, da pri bolnikih z membransko glomerulopatijo in nefrotskim sindromom pozitivnega učinka na zmanjšanja proteinurije ob dodatku zaviralcev aldosteronskih receptorjev (spironolaktona) polnim odmerkom ACEI niso ugotavljali.³⁵

Zdravljenje z zaviralci aldosteronskih receptorjev ima tudi neželene stranske učinke. Pojavijo se lahko motnje v elektrolitskem

ravnovesju (hiperkalemija, hiponatremija), antitestosteronski učinki (ginekomastija, impotenca in atrofija testisov pri moških, motnje menstruacijskega cikla in prekomerna poraščenost pri ženskah), alergijske reakcije, neželeni učinki na živčni sistem in motnje delovanja prebavil. Pojav ginekomastije je eden od vzrokov za prenehanje jemanja zaviralcev aldosteronskih receptorjev. Znano je, da ima eplerenon 100-krat manjšo afiniteto za vezavo na progesteronske in androgenske receptorje kot spironolakton.³⁴ Pojav ginekomastije pri bolnikih s KLB, ki so prejeli spironolakton, je Bianchi s sod. potrdil pri 7 % bolnikov.²² Nasprotno pa Epstein s sod. pri bolnikih s KLB, zdravljenimi z eplerenonom, ginekomastije ni ugotovil.³⁴ Od elektrolitskih motenj je najpomembnejša hiperkaliemija.^{36,37} Ker bolniki s KLB predstavljajo populacijo s povečanim tveganjem za nastanek hiperkaliemije, lahko nepremišljena prekomerna uporaba zaviralcev aldosteronskih receptorjev privede do neželenih kliničnih učinkov. Navaneethan s sod. je leta 2009 objavil prispevek, v katerem je analiziral pojavnost hiperkaliemije (koncentracija serumskega kalija, večja od 5,5 mmol/l) ob zdravljenju z neselektivnimi in s selektivnimi zaviralci aldosteronskih receptorjev pri bolnikih s KLB, že zdravljenih z ACEI in/ali ARB.³⁸ Ob dodajanju zaviralcev aldosteronskih receptorjev (spironolakton, eplerenon) že uvedenem zdravljenju s ACEI in ARB se je sicer povišala koncentracija serumskega kalija, vendar statistično neznatno. Večina bolnikov, pri katerih so opazili porast serumske koncentracije kalija po dodatku zaviralca aldosteronskih receptorjev, je imela ocenjeno glomerulno filtracijo med 30 in 60 ml/min/1.73m². Zaključili so, da je ob trojni zavori RAAS potrebno pozornejše nadzorovanje vrednosti koncentracije serumskega kalija, še posebej pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo, manjšo od 30 ml/min/1.73 m².³⁷

Na podlagi rezultatov omenjenih raziskav smernice K/DOQI, v poglavju o uporabi zdravil za zmanjševanje krvnega tlaka pri bolnikih s KLB navajajo, da je potrebno pazljivo uporabljati zaviralce aldosteronskih receptorjev pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo, manjšo od 30 ml/min/1.73m²,

pri bolnikih, ki že prejemajo ACEI ali ARB, in pri bolnikih z dodatnim tveganjem za hiperkaliemijo.^{3,39} Kot indikacijo za uporabo zaviralcev aldosteronskih receptorjev pri bolnikih s KLB smernice K/DOQI navajajo vztrajajočo hipokaliemijo ali odporno hipertenzijo (povišan krvni tlak ob zdravljenju z vsaj tremi antihipertenzivnimi zdravili v največjih odmerkih), medtem ko sprejetih strokovnih priporočil ali smernic za uporabo zaviralcev aldosteronskih receptorjev za zmanjševanje proteinurije in upočasnitev napredovanja KLB ni.³⁹

Zaključek

Aldosteron igra pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju KLB, zato je ugoden učinek uporabe zaviralcev aldosteronskih receptorjev kot dodatnega zdravljenja ob že znani uporabi zaviralcev RAAS na zmanjšanje proteinurije in upočasnitev napredovanja KLB pričakovana fiziološka posledica. Na podlagi rezultatov raziskav, ki so nam na voljo, lahko zaključimo, da je dodatno zdravljenje z zaviralci aldosteronskih receptorjev v nizkih odmerkih (spironolakton 25 mg oralno in eplerenon 50 mg oralno) ob rednem nadzorovanju koncentracije serumskega kalija za bolnike s KLB 1., 2. in 3. stopnje povsem varno.

V prihodnosti lahko pričakujemo raziskave, ki se bodo spopadle s vprašanji o vlogi in pomenu zdravljenja z neselektivnimi in s selektivnimi zaviralci aldosteronskih receptorjev pri preprečevanju upada glomerulne filtracije, prehodu mikroalbuminurije v normoalbuminurijo, preprečevanju prehoda KLB v končno stopnjo ledvične odpovedi in nenazadnje tudi o vplivu zdravljenja z zaviralci aldosteronskih receptorjev na preživetje bolnikov s KLB.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Jožetu Drinovcu, dr. med., za spodbudo in napotke pri pripravi prispevka.

Literatura

- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–47.
- Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Pečovnik-Balon B, Dvoršak B. Srčno-žilne bolezni in kronična ledvična odpoved. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 145–52.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–246.
- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw, Schindler O, et al. Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid. *Experientia* 1954; 10: 132–3.
- Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci* 2007; 113: 267–78.
- Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 45: 584–90.
- Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1132–40.
- Asher C, Wald H, Rossier BC, Garty H. Aldosterone-induced increase in the abundance of Na channel subunits. *Am J Physiol Cell* 1996; 271: 605–11.
- Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Abe T, Satoh F, et al. Non-genomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2255–63.
- Aros C, Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens* 2002; 20: 45–53.
- Macconi D, Abbate M, Morigi M, Angioletti S, Mister M, Buelli S, et al. Permselective dysfunction of podocyte-podocyte contact upon angiotensin II unravels the molecular target for renoprotective intervention. *Am J Pathol* 2006; 168: 1073–85.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Anti-hypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1–290.
- Parving HH, Lehnert H, Broecker-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–78.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis BJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 850–60.
- Shiigai T, Shichiri M. Late escape from the anti-proteinuric effect of ACE inhibitors in non-diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 477–83.
- Del Vecchio L, Procaccio M, Vigano S, Cusi D. Mechanism of disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 42–9.
- Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int* 2006; 70: 1914–19.
- Juknevičius I, Segal Y, Kren S, Lee R, Hostetter TH. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F1059–62.
- Yuan J, Jia R, Bao Y. Aldosterone upregulates population of plasminogen activator inhibitor-1 by renal mesangial cells. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 180–88.
- Huang W, Xu C, Kahng KW, Noble NA, Border WA, Huang Y. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2008; 11: 462–66.
- Patni H, Mathew JT, Luan L, Franki N, Chander PN, Singhal PC. Aldosterone promotes proximal tubular cell apoptosis: role of oxidative stress. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1065–71.
- 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.
- Ružič Medvešček N, Pitamic S. Antagonisti aldosteronskih receptorjev in srčno popuščanje. *Slov Kardiol* 2010; 7: 30–35.
- Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326–33.
- Aldinger JC, Kanjanbuch T, Ma LJ, Brown NJ, Fogo AB. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3306–14.
- Michea L, Villagran A, Urzua A, Kunsmann S, Venegas P, Carrasco L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuated cardiac hypertrophy and prevents oxidative stress in uremic rats. *Hypertension* 2008; 52: 295–300.
- Feria I, Pichardo I, Juarez P, Ramirez V, Gonzales MA, Uribe N, et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 2003; 63: 43–52.
- Bomback AB, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract* 2007; 3: 486–92.
- Horita Y, Taura K, Taguchi T, Furusu A, Kohno S. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2006; 11: 462–66.
- Sato A, Hayashi K, Satura T. Antiproteinuric effect of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 44–9.
- Sato A, Hayashi K, Naruse M, Satura T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64–8.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 45–51.
- Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, Mikami S, Kaneko T, Okada N, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-

- diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *hypertens Res* 2008; 31: 59–67.
34. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 940–51.
 35. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptor in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1522–27.
 36. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 319–30.
 37. Cortinovis M, Perico N, Cattaneo D, Remuzzi G. Aldosterone and progression of kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3: 133–43.
 38. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542–51.
 39. <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines>