



# ¿Hay un lugar para el bloqueo de la aldosterona en la nefropatía diabética?

A. J. Pérez Pérez

Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Xeral.

## INTRODUCCIÓN

En el documento de Consenso 2002 sobre «Pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética (ND) en España» se establecen importantes prevenciones para el uso de diuréticos de acción distal en este colectivo de pacientes<sup>1</sup>. En la fase de insuficiencia renal estas cautelas alcanzan el grado de contraindicación formal con plena justificación. Con función renal conservada, el peligro se debe a que su asociación al tratamiento de los diabéticos hipertensos con/sin albuminuria a base del empleo de un IECA o ARaII de acuerdo a la mejor evidencia actual, puede propiciar también hiperkalemia marcada. Sin embargo, hay ahora novedades que pueden llevar a revisar este planteamiento. Así, es un hecho que el bloqueo aldosterónico asociado a bloqueantes de Angiotensina II (Angio II), tratamiento natural de la insuficiencia cardíaca —un escenario de fuerte activación del sistema renina-angiotensina (SRA)—, ha demostrado una clara mejoría de la supervivencia en cardiópatas con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (< 0,35) en dos grandes estudios aleatorizados bien diseñados como son el RALES<sup>2</sup> (Randomized Aldactone Evaluation Study) y el EPHEUS<sup>3</sup> (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study). Aún más, en otros estudios más modestos en cuanto a la muestra de pacientes, se ha demostrado recientemente una sustanciosa reducción de la masa ventricular izquierda al emplear esta estrategia también en cardiópatas isquémicos<sup>4</sup> o hipertensivos<sup>5,6</sup> con función sistólica conservada (FEVI > 0,40). Ello ha puesto de relieve el importante papel de la Aldosterona en la fisiopatología cardiovascular de estos problemas clínicos. De hecho, y pasando al terreno de la hipertensión arterial (HTA), el empleo de Espironolactona (ESPRL) o Eplerenona —un

nuevo bloqueante selectivo con una potencia del 50% respecto a ESPRL y menos efectos secundarios<sup>7</sup>—, ya figura en las recomendaciones del 7º informe JNC para el tratamiento de la HTA de pacientes cardiópatas, coronarios o no, con disfunción sistólica<sup>8</sup>.

## EL FENÓMENO DE «ESCAPE DE ALDOSTERONA»

La base racional que justifica esta asociación radica en el hecho de que IECA, pero también ARaII, solos o incluso combinados, no impiden el llamado fenómeno de «escape de Aldosterona». Este hecho se conocía ya desde hace tiempo para los IECA y es la deducción natural de los resultados de los grandes ensayos antes citados. Pero este fenómeno también se ha demostrado fehacientemente en otro estudio en cardiópatas (RESOLVD: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) donde se advirtió un rebote de Aldosterona a las 43 semanas de un bloqueo dual con enalapril y candesartan<sup>9</sup>. Los mecanismos que explican este «escape» incluyen<sup>10,11</sup>: 1) producción de Angiotensina II (y Aldosterona) por vías alternas, o bloqueo insuficiente de la enzima convertidora (ECA) por baja dosis de IECA; 2) papel de la genética: el genotipo DD de la ECA lo favorece; 3) implicación de reguladores de segundo orden como la kalemia y ACTH, o de otros descritos menos conocidos, y 4) papel que la activación de los receptores AT<sub>2</sub>, que ocurre durante el bloqueo con ARaII, puede tener en ese escape como se ha demostrado en ratas espontáneamente hipertensas propensas al ictus (SHR-SP)<sup>12</sup>. Este fenómeno indica que Aldosterona es una hormona «vieja» (que permitió sobrevivir a los anfibios cuando pasaron del mar a tierra) y «tenaz», dispuesta a no dejarse neutralizar más que haciéndolo de forma directa. Por otra parte, los efectos indeseables de Aldosterona no se circunscriben sólo a las consecuencias sobre el corazón (insuficiencia cardíaca, arritmias) derivadas de su acción epitelial sobre el túbulo renal (retención hidrosalina, pérdida de potasio y magnesio). Hoy se atribuye a Aldosterona efectos protrombóticos mediados por el PAI-1 y acciones tó-

**Correspondencia:** Dr. A. J. Pérez Pérez  
Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología  
CHUVI. Hospital Xeral. Servicio Galego de Saúde  
Pizarro, 22  
36204 Vigo (Pontevedra)  
E-mail: javier.perez.perez@sergas.es

xicas directas sobre los vasos sanguíneos, corazón, riñón y cerebro<sup>13,14</sup>. Algunas de estas acciones han sido atribuidas antes a Angio II en exclusiva, y otras pueden sustanciarse por los efectos de Aldosterona sobre la disfunción endotelial (balance endotelina-óxido nítrico) como ha sido sugerido recientemente por Farquharson y Schiffrin<sup>15,16</sup>.

Centrándose en el caso de la HTA en diabéticos, debemos además tener presentes dos consideraciones, a saber, que los objetivos de control recomendados (< 130/80 mmHg) son más ambiciosos que los indicados para no diabéticos (< 140/90 mmHg), y en segundo lugar, que el control tensional estricto se consigue en un porcentaje muy reducido (el 9,5% en nuestro país según el estudio Controlpres 2003)<sup>17</sup>, tan sólo la cuarta parte del obtenido en no diabéticos. Estas circunstancias determinan que, en la práctica, podamos considerar que los diabéticos se comportan de hecho como hipertensos refractarios, es decir, pacientes que no se controlan habitualmente con tres fármacos, uno de los cuales es clásicamente una tiazida a baja dosis o indapamida. Varias experiencias recientes han puesto de relieve que precisamente Aldosterona puede ser el elemento clave de resistencia al control y que su bloqueo puede ser una opción lógica a considerar seriamente<sup>18-20</sup>, de modo que no debería excluirse ninguna estrategia de combinación que nos aproximen al ideal del control tensional estricto, o que aporten ventajas de organoprotección.

#### **EXPERIENCIAS CLÍNICAS DE BLOQUEO DE ALDOSTERONA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

La combinación del bloqueo de Aldosterona al de la Angiotensina II ha demostrado estas ventajas no sólo en el órgano cardíaco sino también en el riñón. El estudio EPHEsus<sup>3</sup> en lo referente al corazón, ha demostrado que el uso de eplerenona añadido a un IECA tiene beneficio sobre la mortalidad también en el subgrupo de los pacientes diabéticos (n = 2.122), que representaron el 32% del total. Con respecto al riñón, en ratas con nefrosclerosis inducida por radiación, Brown ha conseguido reducir la TAS, el índice de esclerosis renal y la proteinuria al coadministrar ESPRL y un ARAII, apreciando una estrecha relación de estos beneficios con la reducción del PAI-1<sup>21</sup>. En humanos, y concretamente en diabéticos tipo 2 (DM2) hipertensos con microalbuminuria, se ha evaluado el efecto de uso de enalapril, eplerenona o la combinación de ambos (estudio 4E-Microalbuminuria)<sup>22</sup>. En cada rama del estudio se pudo añadir amlodipino y tiazidas para conseguir una TAD < 90 mmHg. Pues bien, para similar control tensio-

nal, en el grupo aleatorizado a la combinación de enalapril 10 mg y eplerenona 50-200 mg (n = 67) se redujo sinérgicamente la proteinuria (-74%; 95% IC, 67%-79%) respecto a lo conseguido en el grupo (n = 74) asignado a eplerenona (-62%; 95% IC, 53%-69%) o en el grupo (n = 74) asignado a enalapril (-45%, 95% IC, 32%-55%), sosteniéndose la tesis de que el bloqueo de Aldo es nefroprotector, y que su efecto es aditivo al obtenido de usar un IECA en la ND tipo 2. No hubo problemas de ginecomastia aunque sí más casos de hiperkalemia superior a 6 mEq/l cuando se usó este nuevo agente (eplerenona n = 8, enalapril n = 2, combinación n = 8), quedando por determinar si dosis menores de eplerenona pueden conservar este efecto beneficioso sin alterar la kalemia. Un resultado similar se ha visto en un pequeño grupo de 8 pacientes (5 con DM tipo 2), que presentaban proteinuria persistente superior a 1 g/día pese a seguir tratamiento durante un año con enalapril<sup>23</sup>. Al añadir ESPRL 25 mg/día, experimentaron una reducción de la proteinuria del 54% al cabo de 4 semanas sin haberse modificado el aclaramiento renal. Una parte del efecto puede deberse en este caso a una reducción de la TAM de 10 mm Hg como se reconoció con posterioridad. También en diabéticos tipo 2 con nefropatía incipiente que habían sido tratados a lo largo de 40 semanas con trandolapril a dosis tituladas de 0,5 a 2 mg/día para conseguir una TA < 130/80 mmHg, se apreció en 18 de los 45 pacientes (40%) un pobre beneficio sobre la proteinuria. Correspondían a los que tenían escape de Aldosterona pese al bloqueo de la ECA. Cuando se asoció ESPRL (25 mg/día) se asistió a una reducción significativa de la proteinuria y del índice de masa ventricular izquierda sin mediar una mejoría adicional de las cifras de la TA<sup>24</sup>. Con esta dosis, no hubo cambios apreciables de la kalemia con respecto a monoterapia con el IECA. En otro estudio en una población similar de 46 diabéticos tipo 2 con datos de nefropatía e HTA controlada previamente con atenolol y tiazidas tras 12 semanas de tratamiento, se ha demostrado un beneficio superior sobre la proteinuria al añadir ESPRL (100 mg/día) respecto si en su lugar se añadía cilazapril (5 mg/día) durante 24 semanas. Cuando se combinaron ambos agentes (ESPRL 50 mg/día y cilazapril 2,5 mg/día) durante otras 24 semanas se apreció entonces un beneficio aún superior<sup>25</sup>. El efecto fue independiente de los valores de TA alcanzados. Durante el seguimiento (semanas 36 a 60), 7 pacientes fueron retirados del estudio por hiperkalemia, atribuible a la mayor dosis de ESPRL en este caso. En diabéticos tipo 1 con nefropatía se ha demostrado que el «fenómeno de escape» también ocurre bajo tratamiento con un ARAII<sup>26</sup>. Así, en un

colectivo de 63 pacientes tratados con losartan 100 mg/día durante 35 meses en el Steno Diabetes Center, se produjo escape de Aldosterona en 26 de ellos (41%). Para una reducción similar de la TA, la albuminuria se redujo algo más en los pacientes que no tenían escape, sin llegar a la significación, pero de forma notable se pudo demostrar que estos pacientes experimentaban una menor reducción del filtrado glomerular (-2,4 ml/min/año) que los que tenían escape o «rebote» de Aldosterona (-5 ml/min/año), lo que permitió deducir a los autores —de reconocida autoridad en ND— que «el bloqueo aldosterónico debería ser considerado en pacientes diabéticos con renoprotección subóptima tras el bloqueo de Angio II». En esta experiencia el polimorfismo I/D del gen de la ECA no demostró jugar un papel en el escape al contrario de lo observado en otra casuística con bloqueo dual de Angio II por el mismo grupo de trabajo<sup>27</sup>. En otra experiencia de 22 pacientes con glomerulopatía no diabética tratados 6 meses con candesartan a dosis tituladas para conseguir una TA de 130/85 mmHg se ha demostrado una reducción adicional de la proteinuria del 15% al cabo de otros 6 meses de añadir ESPRL 25 mg/día. Este hecho se acompañó

de un descenso paralelo significativo de las cifras de TA sistólica y diastólica. Y algo más, el beneficio sobre la proteinuria fue todavía mayor (reducción del 40%) en el subgrupo de pacientes (12 de los 22, el 54,5%) en los que Aldosterona se incrementó (escape) pese al bloqueo con el ARAII<sup>28</sup>. Por su parte, Sato acaba de publicar una experiencia similar en 32 pacientes de los cuales 17 tenían DM tipo 2. En este caso el beneficio adicional sobre la reducción de la proteinuria, persistente tras 10 meses con trandolapril, fue más significativo en los diabéticos (-46%) que en los no diabéticos (-29%) al añadir ESPRL y no cabe atribuir ese efecto, en esta ocasión, a una reducción mayor de las cifras de TA. El grupo con DM tipo 2 tuvo además un descenso significativo del colágeno tipo IV urinario a diferencia del resto de los pacientes<sup>29</sup>. Estas experiencias, resumidas en la tabla I, aunque tienen limitaciones de tamaño muestral y ausencia de aleatorización en su mayoría, ofrecen una línea de información de gran interés clínico para mejorar la proteinuria refractaria en pacientes ya tratados con un IECA y/o un ARAII, y una base racional para acometer estudios a una mayor escala. Resultados preliminares con esta táctica pueden llegar del sub-

**Tabla I.** Estudios clínicos de combinación de bloqueo de angiotensina II + bloqueo de aldosterona

Autor (año)	Ref.	N.º pacientes (n)	Dosis máx. mg/día	Seguimiento con ESPRL o eplerenoma	Resultados
Epstein 2002* (4E-MAU)	22	215 con DM2	Enalapril 10 Eplerenona 50 a 200	24 sem	↓ adicional proteinuria Enal: -45%, Eple: -62% Enal + Eple: -74%
Chrysostomou 2001	23	8 (5 con DM2)	Enalapril (ND) ESPRL 25	4 sem	↓ adicional proteinuria del -54%  ↓ adic. TAM 10 mmHg
Sato 2003	24	45 con DM2 (40% escape)	Trandolapril 0,5 a 2 ESPRL 25	24 sem	↓ adicional proteinuria ↓ HVI
Rachmani* 2004	25	46 con DM2	Cilazapril 2,5 ESPRL 50	24 sem	↓ adicional proteinuria de -34 a -52%
Nitta 2004	28	22 con GNC no diabéticos (54,5% escape)	Candesartan 8 a 16 ESPRL 25	6 meses	↓ adicional TAS y TAD ↓ adicional proteinuria de -15% (-40% si escape)
Sato 2005	29	32 (17 con DM2 y 15 otra GNC)	Trandolapril 0,5 a 2 ESPRL 25	12 sem	↓ adicional proteinuria (-46% en DM2 y -29% en el resto.) ↓ Colágeno urinario tipo IV sólo en DM2

\* Estudios aleatorizados; 4E-MAU: Estudio 4E-microalbuminuria; ESPRL: espironolactona. DM2: diabetes mellitus tipo 2; GNC: glomerulonefritis crónica; HVI: hipertrofia ventricular izq. TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media. ND: no definido.

grupo de pacientes diabéticos incluidos en un macroestudio ya en marcha de cardiopatas con función sistólica conservada (TOPCAT).

Este es el pensamiento que está siendo considerado de forma creciente por varios expertos como una opción lógica en escenarios de evidente activación del SRA<sup>5-7,26,30-32</sup>. A este respecto, el SRA está claramente activado en diabéticos que han evolucionado a insuficiencia cardíaca y renal franca, y este hecho también se aprecia coincidiendo con complicaciones retinianas o neuropáticas. En situaciones menos avanzadas o en ausencia de estas complicaciones, las concentraciones de ARP, Angio II y Aldosterona pueden ser normales o incluso reducidas. No obstante, estos resultados heterogéneos deben interpretarse en función del capital de sodio de cada paciente, y además se debe tener presente que el SRA hístico puede activarse de forma diferente al plasmático<sup>30,33</sup>. En este sentido se ha apreciado que la ARP no predice la respuesta hemodinámica a los bloqueantes de Angio II. Esto sugiere que es la producción intrarrenal de Angio II, mejor que la Angio II circulante, el factor más importante en la predicción de los efectos renoprotectores de estas drogas<sup>34</sup>. Ello explicaría que el bloqueo de Angio II sea útil al margen de cómo estén los niveles séricos citados, algo de lo que ya hay evidencia en insuficiencia cardíaca, y que también puede deducirse del beneficio apreciado en la ND incluso en fases precoces (estudios IRMA-2 y MARVAL) o muy precoces (estudio BENEDICT).

### PRECAUCIONES CON EL BLOQUEO SIMULTÁNEO DE ANGIO II Y ALDOSTERONA

Con todo, la táctica de bloqueo simultáneo de Angio II y Aldosterona implica riesgos<sup>35</sup> y obligaciones<sup>36</sup>. La hiperkalemia es el principal motivo de inquietud si bien su ocurrencia es el testigo inequívoco —en ausencia de insuficiencia renal— de que el SRA está bien bloqueado. En este sentido, las precauciones que hay que tomar para adoptar esta estrategia pueden concretarse en los siguientes puntos que deben tenerse muy presentes: 1) Debe evitarse el uso de ESPRL si la kalemia es > 5 mEq/l o la creatinina (Cr) sérica > 1,6 mg/dl, aunque en ancianos es preferible calcular el aclaramiento de Cr mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la de Levey (ClCr > 50 ml/min permiten su uso); 2) Hay que evitar el uso simultáneo de otros agentes con potencial hiperkalemizante (AINE, trimetoprim, etc.); 3) Se debe monitorizar la kalemia estrictamente en el período inicial y cada 2-3 meses, o más estrechamente de

darse circunstancias variables. Valores de 5,0-5,5 mEq/l obligan a reducir dosis, y los superiores a 5,5 mEq/l a suspender ESPRL, y 4) en asociación a IECA o ARAlI no debe superarse la dosis de 25 mg/día de ESPRL o su equivalente de eplerenona a partir de que se disponga de este agente y sea autorizado para este cometido.

En resumen, aunque el tratamiento universalmente aceptado de la ND se basa en el bloqueo de Angio II mediante IECA o ARAlI, hay ahora datos que ponen de manifiesto que el beneficio obtenido puede estar menoscabado por el fenómeno de «escape» de Aldosterona, presente incluso con el bloqueo dual de aquel péptido. Ello puede justificar que estos pacientes, especialmente sin buen control de la TA, o con proteinuria persistente tras el bloqueo de Angio II, y *que tengan función renal normal*, merezcan ser considerados candidatos a implementar su tratamiento con bloqueantes de Aldosterona a dosis bajas. Estudios apropiados de gran tamaño nos dirán si se cumplen estas expectativas y si esta combinación es segura, aunque, *con las precauciones debidas*, podemos ya considerar esta opción individualmente para casos refractarios de la práctica actual o bien para colectivos identificables que responden clásicamente mal al bloqueo del SRA, como son los obesos, los pacientes diabéticos de raza negra o aquellos con el genotipo DD de la ECA y que reúnen las circunstancias clínicas antes indicadas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Castela A: GEENDIAB, SEN. Documento de consenso sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 22: 521-530, 2002.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: the effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-717, 1999.
3. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, Bittman F, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, for the Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators: eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321, 2003.
4. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ischii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatari T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M: Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 107: 2559-2565, 2003.
5. Pitt B, Reichek N, Willenbrock, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH: Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients

## BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA EN NEFROPATÍA DIABÉTICA

- with essential hypertension and left ventricular hypertrophy (The 4E-left ventricular hypertrophy study). *Circulation* 108: 1831-1838, 2003.
6. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH: Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 110: 558-565, 2004.
  7. Epstein M: Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1984-1992, 2003.
  8. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
  9. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Roleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 100: 1056-1064, 1999.
  10. Sato A, Saruta T: Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens* 16: 781-788, 2003.
  11. Lakkis J, Lu WX, Weir MR: RAAS escape: a real clinical entity that may be important in the progression of cardiovascular and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 5: 408-417, 2003.
  12. Naruse M, Tanabe A, Sato A, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K: Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor antagonist therapy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 40: 28-33, 2002.
  13. Struthers AD: Aldosterone induced vasculopathy: a new reversible cause of cardiac death. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2: 211-214, 2001.
  14. Epstein M: Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 37: 677-688, 2001.
  15. Farquharson CAJ, Struthers AD: Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction and suppresses vascular angiotensin I / angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 101: 594-597, 2000.
  16. Schiffrin EL: The many targets of aldosterone. *Hypertension* 43: 938-940, 2004.
  17. Coca Payeras A: Evolución del control de la hipertensión arterial en atención primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hypertension* 22: 5-14, 2005.
  18. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM: Is aldosterone the missing link in refractory Hypertension?: aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J Hum Hypertension* 16: 153-158, 2002.
  19. Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M: The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 15: 333-339, 2002.
  20. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA: Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 16: 925-930, 2003.
  21. Brown NJ, Nakamura S, MA L, Nakamura I, Donnert E, Freeman M, Vaughan DE, Fogo AB: Aldosterone modulates plasminogen activator inhibition-1 and glomerulosclerosis *in vivo*. *Kidney Int* 58: 1219-1227, 2000.
  22. Epstein M, Buckalew V, Altamirano J, Roniker B, Krause S, Kleiman J: Eplerenone reduces proteinuria in type II diabetes mellitus: implications for aldosterone involvement in the pathogenesis of renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 39 (Supl. A): 249A, 2002.
  23. Chrysostomou A, Becker G: Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345: 925-926, 2001 (The authors reply: *N Engl J Med* 346: 456-457, 2002).
  24. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T: Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 41: 64-68, 2003.
  25. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, Ravid M: 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* 21: 471-475, 2004.
  26. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving H-H: Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 47: 1936-1939, 2004.
  27. Jacobsen P, Parving H-H: Beneficial impact on cardiovascular risk factors by dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 66 (Supl. 92): S108-S110, 2004.
  28. Nitta K, Uchida K, Nihei H: Spironolactone and angiotensin receptor blocker in nondiabetic renal diseases. *Am J Med* 117: 444-445, 2004.
  29. Sato A, Hayashi K, Saruta T: Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 18: 44-49, 2005.
  30. Davies J, Struthers A: The potential benefits of aldosterone antagonism in type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 3: 150-155, 2002.
  31. Cooper M, Boner G: Dual blockade of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabet Med* 21: 15-18, 2004.
  32. Hollenberg NK: Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 66: 1-9, 2004.
  33. Hollenberg NK, Stevanovic R, Agarwal A, Lansang MC, Price DA, Laffel LMB, Williams GH, Fisher ND: Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. *Kidney Int* 65: 1435-1439, 2004.
  34. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De Oliveira JM, Laffel LM, Passan DR, Williams GH, Hollenberg NK: The paradox of the low renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10: 2382-2391, 1999.
  35. Schepkens H, Vanholder R, Billiow JM, Lameire N: Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 110: 438-441, 2001.
  36. Pérez Pérez AJ: Oportunidades clínicas del bloqueo aldosterónico en la hipertensión arterial. *Hypertension* 20: 335-339, 2003.