

## Efecto de la finerenona sobre la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética. ¿Grandes esperanzas en tiempos difíciles?

Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al; for the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:884-94.

Análisis crítico: **Beatriz Fernández-Fernández, Alberto Ortiz Arduán**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2016;8(1):20-25

### ■ Objetivos e importancia del ensayo

Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM), añadidos a un inhibidor del sistema renina-angiotensina (iSRA), incrementan la reducción de proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica, pero son infrutilizados por riesgo de deteriorar la función renal, provocar hiperpotasemia y por el desconocimiento sobre los efectos a largo plazo sobre la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1-3</sup>.

El nuevo antagonista no esteroideo de receptor mineralocorticoide (ANERM), la finerenona (BAY94-8862), muestra una selectividad para el receptor mineralocorticoide mayor que la espironolactona y una afinidad superior a la eplerenona en estudios preclínicos<sup>3</sup>.

En el ensayo clínico ARTS (Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study)<sup>4</sup>, la finerenona en dosis de 2,5 a 10 mg/día redujo la albuminuria en pacientes con ERC y fallo renal, con una menor incidencia de hiperpotasemia que la espironolactona.

Con esta premisa se diseña ARTS-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN), cuyo objetivo primario es evaluar la seguridad y eficacia de 7,5, 10, 15 y 20 mg orales al día de finerenona, durante 90 días, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria > 30 mg/g en tratamiento con iSRA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 [ARA2])<sup>3</sup>.

La variable principal de valoración (*primary end-point*) medida fue la ratio de albuminuria-creatinina (UACR) tras 90 días de tratamiento comparado con la medida basal.

Los objetivos de seguridad fueron cambios en el potasio sérico desde la situación basal y filtrado glomerular estimado.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, fase 2B diseñado para comparar el

efecto de la finerenona en dosis desde 1,25 a 20 mg una vez al día con placebo, añadido al tratamiento con iSRA (clinicaltrials.gov: NCT1874431). Ensayo realizado en 148 centros, desde junio de 2013 hasta febrero de 2014, completando el estudio en agosto de 2014. De 1.501 pacientes cribados, 823 fueron aleatorizados y 821 recibieron finerenona.

Los pacientes elegibles se aleatorizaron en proporciones iguales, recibiendo finerenona 1,25 a 10 mg/día o placebo combinado con iSRA durante 90 días. Los pacientes que recibieron finerenona en dosis de 15 y 20 mg al día se añadieron según la recomendación de un comité de monitorización de datos independiente tras evaluar los datos de seguridad del estudio.

La aleatorización se adaptó para alcanzar grupos proporcionalmente equilibrados, con unos 75 pacientes en cada grupo de tratamiento para el análisis completo (intención a tratar modificado). Se presupuso un máximo de 90 pacientes por grupo para aumentar los datos totales de seguridad en pacientes con albuminuria "muy elevada" (figura 1). La aleatorización se estratificó en función de la región y la magnitud de la albuminuria (elevada si UACR 30-300 mg/g o muy elevada si  $\geq 300$  mg/g).

### ■ Pacientes

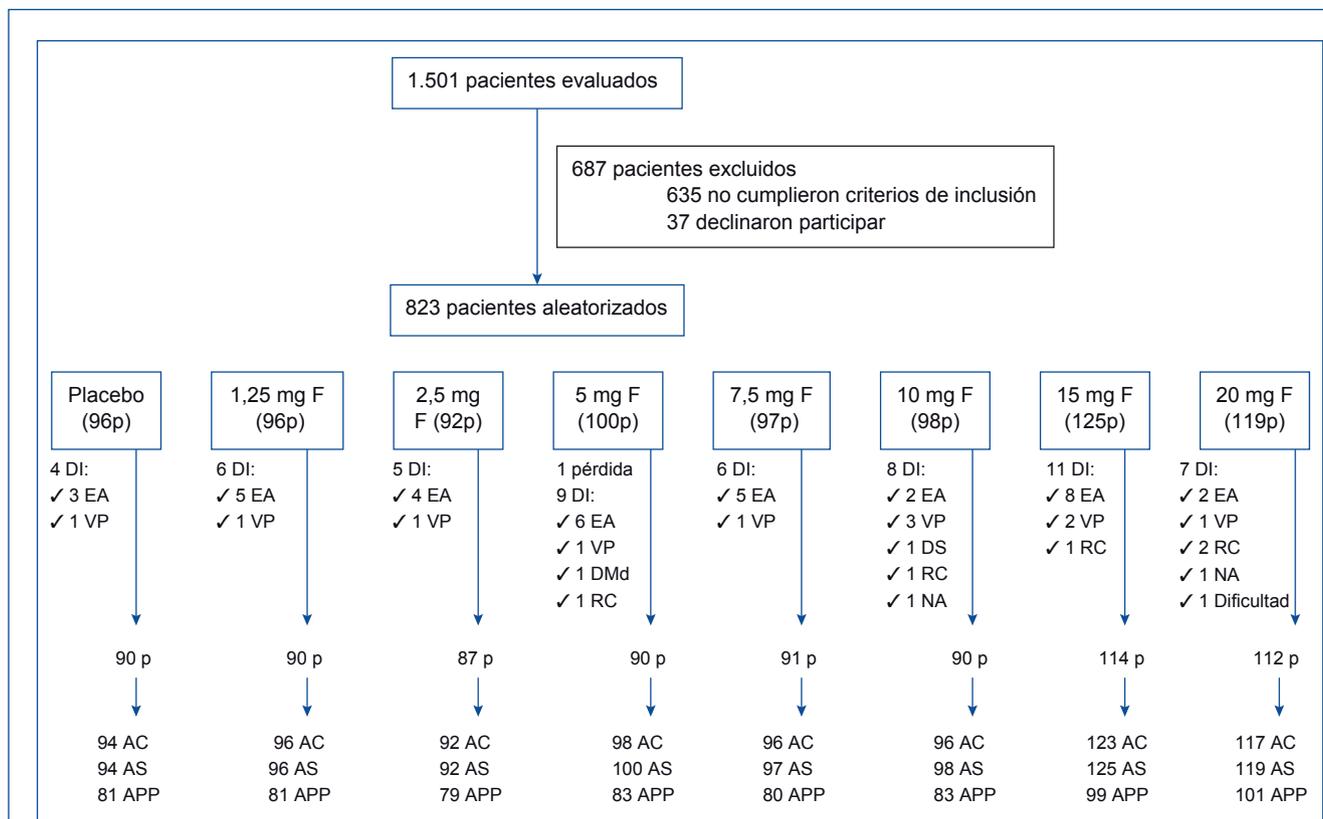


#### ■ Criterios de inclusión

Diabetes mellitus tipo 2, albuminuria (ratio de albuminuria-creatinina  $\geq 30$  mg/g), filtrado glomerular estimado (FGe) > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), tratamiento con iSRA, potasio sérico  $\leq 4,8$  mmol/l (cribado), si FGe (CKD-EPI) 30-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tras tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio en visita de cribado sin precisar ajustes desde 4 semanas antes.

#### ■ Criterios de exclusión

Recibir eplerenona, espironolactona, inhibidor de la renina o diurético ahorrador de potasio que no se pudiera discontinuar en el período de preinclusión o de tratamiento.



**Figura 1.**

AC: conjunto de análisis completo; APP: conjunto de análisis por protocolo; AS: conjunto de análisis de seguridad; DI: discontinuación en la intervención; DS: decisión del *sponsor*; EA: eventos adversos; DMd: decisión médica; NA: no adhesión; RC: retirada de consentimiento informado; VP: violación de protocolo.

### ■ Intervenciones

Los participantes se asignaron aleatoriamente a finerenona, una dosis diaria, o placebo durante 90 días de la siguiente manera:

- Grupos de tratamiento: 1,25 mg/día, n = 96; 2,5 mg/día, n = 92; 5 mg/día, n = 100; 7,5 mg/día, n = 97; 10 mg/día, n = 98; 15 mg/día, n = 125, y 25 mg/día, n = 119.
- Grupo placebo (n = 94).

### ■ Estadística

El análisis de seguridad incluyó todos los pacientes aleatorizados que habían tomado al menos una dosis del fármaco del estudio y que tenían datos tras el tratamiento (figura 1).

El conjunto de análisis completo consideró a todos los pacientes incluidos en el análisis de seguridad que tenían valores basales y al menos un valor posbasal de UACR.

El análisis por protocolo se definió como todos los pacientes en el conjunto de análisis completo que tuvieron un valor válido de UACR en el día 90 sin desviación mayor del protocolo.

Los datos de seguridad se evaluaron en el conjunto de análisis de seguridad. Todos los análisis se realizaron utilizando el tratamiento actual de cada paciente. El

estudio tuvo potencia estadística para demostrar un efecto dependiente de la dosis de la variable principal de valoración (*end-point*) primaria.

Se supuso para placebo una ratio de UACR entre la visita 5 y la visita basal de 0,91-0,95, mientras la disminución esperada del UACR con el incremento de la dosis de finerenona se esperaba en una ratio de 0,64 a 0,46 para 15 mg de finerenona.

El tamaño muestral de 75 pacientes en cada grupo de tratamiento válidos para el análisis completo proveería un poder de al menos el 83 % para demostrar un efecto dependiente de la dosis de la variable primaria para 7 grupos de tratamiento (dosis hasta 15 mg/día) usando el contraste lineal  $L7' = (4,714; 3,714; 2,714; 0,716; -1,286; -3,286; -7,286)$  con un nivel de significación de 0,05 (1 cola), suponiendo una desviación estándar común de 1,25 en la escala logarítmica y un contraste real del UACR transformado logarítmico de al menos 3,937.

Se esperaba que el poder aumentara en el caso del grupo 8 de tratamiento (dosis de 20 mg/día). Así, teniendo en cuenta que se habían añadido dosis de 15 mg y 20 mg/día de finerenona, se requerían en total 600 pacientes.

Asumiendo un fallo de cribado de hasta un 50 %, se adscribieron unos 1.500 pacientes en el ensayo clínico

ARTS-DN, 823 se aleatorizaron entre los grupos de tratamiento (estimando una tasa de abandono del 10 %). Se planeó aumentar el tamaño muestral si menos del 35 % de los pacientes aleatorizados se diagnosticaran de "albuminuria muy elevada"; por ello, realmente se aleatorizaron más de 670 pacientes.

El logaritmo de la UACR se asumió como normalmente distribuido, por lo que el efecto del tratamiento que observaba el cambio en la UACR se evaluó en términos de la relación con la situación basal.

Para el análisis primario, la dosis de dependencia se evaluó adecuándose un modelo de análisis de covarianza a la relación entre el logaritmo de UACR en el día 90 y el basal, incluyendo los factores de grupo de tratamiento, región y tipo de albuminuria y el logaritmo de UACR basal como covariable anidada dentro del tipo de albuminuria y prueba de contraste lineal preespecificado en 1 cola de nivel de significación de 0,05. Se realizaron comparaciones subsiguientes con pares jerárquicos con placebo. Mediante el método de última observación realizada (*last observation carried forward* o LOCF), el valor más alto de UACR de la medida de discontinuación prematura y la medida de seguimiento se utilizaron para atribuirlos a los valores perdidos en el día 90.

Los análisis de sensibilidad por el método LOCF se realizaron para la variable de eficacia primaria repitiendo el análisis primario para otros métodos de atribución, incluyendo un análisis de casos observados (solo pacientes

con valores de UACR disponibles en el día 90), un enfoque LOCF en el tratamiento (incluyendo datos previos a la visita de retirada prematura), un análisis de observación basal prospectivo (atribuyendo el valor basal para los datos perdidos), un valor medio atribuible (imputando el valor de la variable principal de eficacia por el valor medio de los mínimos cuadrados del análisis de eficacia primaria), una atribución al azar (imputando el valor de la variable primaria de eficacia por un número aleatorio desde una distribución normal con mínimos cuadrados, media y varianza de la estadística descriptiva) y una imputación múltiple *post hoc*.

Se calculó un análisis del modelo de covarianza para la ratio del logaritmo de UACR en el día 90 con los mismos factores que para el análisis primario más factores para la interacción entre el grupo de tratamiento y la región y entre el grupo de tratamiento y el tipo de albuminuria. Como análisis *post hoc* se calcularon en todos los grupos de tratamiento los coeficientes de correlación de Pearson entre la ratio de UACR en el día 90 y la basal, el cambio en la tensión arterial sistólica desde el basal al día 90 y el cambio en FGe desde el basal al día 90. Un análisis *post hoc* examinó la proporción de pacientes con una disminución UACR  $\geq 30\%$ ,  $\geq 40\%$  y  $\geq 50\%$  del valor basal en cada visita.

Los pacientes con ERC estadio 3 también se analizaron para evaluar cambios en el potasio sérico y la FGe. Además, se realizó análisis *post hoc* de iSRA basal y las dosis de IECA y ARA2 se categorizaron.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

De 1.501 pacientes seleccionados, 823 pacientes se aleatorizaron y 764 pacientes completaron el tratamiento (93 %) (figura 1). La edad media fue de 64,2 años y el 78 % de los pacientes eran varones.

Basalmente, 301 pacientes (36,7 %) de los tratados tenían albuminuria muy elevada (UACR > 300 mg/g) y 328 (40 %) tenían FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Un 45 % de los pacientes recibían IECA y un 25 % recibían iSRA por debajo (2,6 %) o en la dosis mínima recomendada (24,8 %), según las recomendaciones de las guías KDOQI<sup>5</sup>.

### Variable principal de estudio (*primary end-point*)

El análisis de covarianza demostró una relación entre las dosis estudiadas y la UACR, variable principal de estudio. La media de las ratios de UACR corregidas para placebo en el día 90 frente a la basal de finerenona a las dosis de 7,5, 10, 15 y 20 mg/día fue 0,79 (intervalo de confianza [IC] del 90 % 0,68-0,91; p = 0,0004); 0,76 (IC 90 % 0,65-0,88; p = 0,001); 0,67 (IC 90 % 0,68-0,91; p = 0,004) y 0,62 (IC 90 % 0,54-0,72; p < 0,001), respectivamente. La menor ratio se observó en el día 60 y aumentó discretamente el día 90 en el grupo tratado con 10 mg. Los resultados del análisis *post hoc* mediante imputación múltiple no se diferenciaron de los del método LOCF.

### Variable secundaria de estudio (*secondary end-point*)

La variable secundaria preespecificada de ratio de UACR corregida con placebo basalmente frente a 30, 60 y 90 días descendió para los grupos de 7,5, 15 y 20 mg/día. La ratio inferior se observó en el día 60 y aumentó discretamente el día 90 para el resto de los grupos.

A pesar de que el test exploratorio de interacción entre la región o magnitud de la albuminuria al cribado y grupo de tratamiento según cambios en la UACR no indicó interacción, hubo un menor efecto de tratamiento en el grupo de albuminuria "muy elevada" en comparación con el de albuminuria "elevada".

Se observó un descenso de UACR de al menos el 50 % desde el basal al día 90 en el 13,6 % de los pacientes en el grupo de placebo y en 17,2 %, 17,2 %, 33,6 % y 40,2 % en los grupos de finerenona de 7,5, 10, 15 y 20 mg/día.

### Variables de eficacia y seguridad

**Filtrado glomerular estimado (FGe).** Los valores fueron  $-1,8$  (IC 95 %  $-4,4$ - $0,8$ ) ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ;  $-2,6$  (IC 95 %  $-5,1$  a  $-0,04$ ) ml/min/ $1,73\text{ m}^2$ ;  $-2,2$  (IC 95 %  $-4,6$ - $0,2$ ) ml/min/ $1,73\text{ m}^2$  y  $-2,4$  (IC 95 %  $-4,9$ - $0,0$ ) ml/min/ $1,73\text{ m}^2$  en finerenona 7,5, 10, 15 y 20 mg/día, respectivamente.

Los cambios producidos en el grupo de finerenona fueron reversibles tras 30 días de completarse el tratamiento en la evaluación del seguimiento (día 120). La incidencia de descenso de FGe  $> 40$  % tras el basal fue similar en el grupo de placebo y el de finerenona 1,25, 7,5, 10, 15 y 20 mg/día, no observándose ningún caso en el grupo de 2,5 y 5 mg/día. No hubo descensos del FGe superiores al 57 %.

### Eventos adversos

No hubo diferencias significativas en la incidencia global de eventos adversos y eventos adversos serios entre los grupos de finerenona y placebo; tampoco las hubo entre las distintas dosis de finerenona, ocurriendo eventos adversos serios en el 1,5 % de los pacientes que recibieron finerenona.

De los 821 pacientes en tratamiento, solo 12 (1,5 %) tuvieron incrementos en el potasio sérico por encima de 5,6 mmol/l, lo que llevó a una discontinuación del fármaco.

La incidencia global para los grupos de 7,5 a 20 mg/día (grupos en los que se observó cambio significativo de la UACR) fue de 1,8 %.

En un análisis *post hoc* en pacientes con enfermedad renal estadio 3 al inicio, la incidencia de potasio sérico  $\geq 5,6$  mmol/l fue 2,7 %, 5,4 %, 4,1 % y 6,3 % en los grupos con finerenona 1,25, 7,5, 15 y 20 mg/día, respectivamente, sin casos en el grupo placebo, ni en los grupos de 2,5, 5 y 10 mg/día. No hubo casos de niveles de potasio sérico  $> 6$  mmol/l.

Con respecto a la tensión arterial, la diferencia en las medias de mínimos cuadrados corregidos por placebo en la tensión arterial sistólica desde el basal al día 90 en los grupos con finerenona 7,5, 10, 15 y 20 mg/día fue de  $-2,8$  (IC 95 %  $-6,5$  a  $-0,8$ ) mmHg;  $0,1$  (IC 95 %  $-3,5$  a  $-3,8$ ) mmHg;  $-5,1$  (IC 95 %  $-8,5$  a  $-1,7$ ) mmHg y  $-4,7$  (IC 95 %  $-8,2$  a  $-1,3$ ) mmHg, respectivamente. El análisis *post hoc* mostró correlación transversal no significativa entre todos los grupos de tratamiento entre el UACR y el cambio en la tensión arterial sistólica o cambio en el FGe desde el basal al día 90 de tratamiento.

## ■ COMENTARIOS DE LOS AUTORES. DISCUSIÓN

Análisis retrospectivos realizados en diversos ensayos clínicos demuestran una relación entre la cuantía de la reducción de la albuminuria y la progresión de la nefropatía diabética y la reducción de los eventos cardiovasculares<sup>3,6,7</sup>. Añadir antagonistas esteroideos de receptores mineralocorticoides (AERM) al tratamiento convencional con iSRA reduce la albuminuria, pero existe déficit de estudios prospectivos que evalúen los efectos a largo plazo de los ARM en la progresión de la ERC secundaria a nefropatía diabética, por el riesgo de hiperpotasemia y deterioro de la función renal<sup>2,8,9</sup>.

El ensayo ARTS-DN evalúa los efectos de la finerenona combinada con iSRA en la nefropatía diabética, evaluando las dosis óptimas<sup>3</sup>. Al inicio del estudio todos los pacientes recibían iSRA.

La finerenona redujo significativamente, entre el 21 % y el 38 % en los grupos de tratamiento de 7,5 a 20 mg al día<sup>3</sup>, el UACR a los 90 días de tratamiento (dosis dependiente).

Existen datos contradictorios con respecto al incremento de incidencia de hiperpotasemia en pacientes con nefropatía diabética que recibían AERM e iSRA comparados con iSRA solos, con datos que indican incremento de los niveles de potasio sérico con espironolactona<sup>8,9</sup>, mientras que otros estudios muestran reducción media de UACR con baja incidencia de hiperpotasemia con eplerenona<sup>10</sup>.

En la nefropatía diabética avanzada, VA NEPHRON-D y ALTITUDE mostraron que la combinación de dos iSRA, aunque redujeran la albuminuria, causaban hiperpotasemia y disminución de la función renal<sup>11,12</sup>.

En el ensayo ARTS-DN, el 1,8 % de los pacientes tratados con dosis de 7,5 a 20 mg/día tuvieron hiperpotasemia, mientras que no la hubo en ningún paciente con placebo. De los tres casos de hiperpotasemia  $> 6$  mmol/l, dos ocurrieron con dosis de 1,25 mg de finerenona y uno con dosis de 15 mg. La falta de descenso significativo de FGe puede favorecer la menor incidencia de hiperpotasemia; además, se excluyeron pacientes con valores de potasio  $> 4,8$  mmol/l en el cribado<sup>1,3</sup>.

La reducción significativa de UACR en los pacientes que recibieron finerenona, combinado con un perfil de seguridad similar a los que recibían placebo, lleva a los autores a proponer estudios de mayor duración, con evaluación del impacto sobre el FGe.

Hubo una pobre reducción de la tensión arterial en la dosis más elevada de finerenona tanto en el ARTS<sup>4</sup> como en el ARTS-DN<sup>3</sup>. Otros estudios han mostrado descensos de la tensión arterial tras 3 meses con AERM<sup>2</sup>. Este efecto en la tensión arterial podría estar relacionado con la capacidad de los ARM para cruzar la barrera hematoencefálica, actuando como ARM centrales<sup>13</sup>, lo que no ocurriría con la finerenona, que no se ha encontrado en el cerebro de modelos animales en estudios experimentales<sup>14</sup>.

Aunque se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado, con amplio número de pacientes y pocas pérdidas, es un estudio de dosis, por lo que carece de grupo control activo, como limitación principal. El 60 % de los pacientes tenía FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lo que implica una limitación, por menor riesgo de hiperpotasemia. Además, la albuminuria no es válida como marcador subrogado para eventos renales como tiempo hasta la llegada a diálisis. El estudio tiene una duración corta y no permite la valoración de los efectos a largo plazo de la finerenona en la progresión de la ERC o la evaluación de los efectos antifibróticos y antiinflamatorios.

Los autores concluyen que entre los pacientes con nefropatía diabética, añadir finerenona al tratamiento con IECA o ARA2 produce una mejoría de la UACR en comparación con el placebo. Se necesitarán más ensayos que comparen la finerenona con otras medicaciones.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides añadidos a iSRA han demostrado previamente descender la mortalidad en pacientes con fallo cardíaco<sup>14,15</sup>.

Es bien sabido que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina disminuye la albuminuria tanto en pacientes con nefropatía diabética como en aquellos con otras enfermedades renales<sup>16,17</sup>, pero el efecto a largo plazo no se conoce, y existe riesgo de hiperpotasemia en pacientes diabéticos bajo tratamiento con espironolactona y eplerenona.

La finerenona es un antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide altamente selectivo, con una distribución distinta en los órganos. En las ratas, la finerenona disminuye el daño estructural y funcional con menos alteraciones electrolíticas que la eplerenona<sup>18</sup>; ya en el ensayo ARTS, los pacientes con fallo cardíaco disminuyeron tanto la albuminuria como el BNP, con menos aumento de potasio<sup>4,19</sup>. Por tanto, el ensayo ARTS-DN corrobora el hallazgo de su predecesor, descendiendo la albuminuria, tanto en niveles altos como muy altos de excreción de albúmina urinaria, con un buen perfil de seguridad, pocos efectos adversos y buena tolerancia del fármaco.

Dentro del análisis estadístico del ensayo se ha añadido un procedimiento de imputación múltiple, que ha demostrado ser la mejor opción para solventar el problema de los datos perdidos. El problema de estos métodos es que son poco robustos, con selección de las variables de análisis muy rígida, y no siempre resuelven la estructura de los datos cuando existen variables de confusión. De hecho, aunque los datos perdidos son frecuentes en la investigación clínica, estos métodos pueden inducir sesgo en el análisis de datos, disminuyendo el poder del estudio, aunque en este caso los autores se aseguran un poder adecuado; habría que realizar mayores estudios para asegurar conclusiones certeras<sup>20</sup>.

Con respecto al riesgo de hiperpotasemia, no parece que en este caso se trate de un efecto dependiente de la dosis, como suele ocurrir en los AERM, sino que el riesgo se mantiene bajo tanto en dosis bajas como en las más elevadas.

No obstante, el riesgo de hiperpotasemia es superior en diabéticos y en pacientes con baja tasa de filtrado glomerular, por lo que el uso de AERM no está permitido en la enfermedad renal crónica avanzada<sup>21</sup>.

En este caso, basalmente alrededor del 40 % de los pacientes tenían FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, restringiéndose además los niveles basales de potasio sérico, que debían ser < 4,8 mmol/l.

El estudio tiene una duración corta, y es complejo predecir el componente multifactorial de la hiperpotasemia, que puede no solo estar relacionado con la disminución de las pérdidas renales, sino también con la disposición transcelular y la homeostasis extrarrenal de potasio<sup>19,22</sup>.

Por tanto, aunque el estudio *post hoc* en pacientes con deterioro de la función renal no mostró empeoramiento de la función renal ni aumento de la hiperpotasemia, se necesita un mayor tiempo de seguimiento para determinar la aparición de efectos secundarios graves en población con ERC avanzada.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La finerenona ha mostrado ser segura y eficaz en pacientes con nefropatía diabética en tratamiento con iSRA, consiguiendo descensos significativos de la albuminuria sin incrementar sustancialmente los niveles de potasio sérico ni deteriorar la función renal.

Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados de larga duración para confirmar si la eficacia y seguridad se mantienen a largo plazo y también para evaluar un posible efecto sobre la progresión de la ERC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014;34:333-9.
2. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007004.
3. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:884-94.
4. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013;34:2453-63.
5. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Supl 2):S12-154.
6. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
7. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011;32:1493-9.
8. Mavranakas TA, Gariani K, Martin PY. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2014;25:173-6.
9. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641-50.
10. 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.
11. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
12. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
13. Gómez-Sánchez EP, Gómez-Sánchez CE. Central regulation of blood pressure by the mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2012;350:289-98.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
15. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* 2000;57:1408-11.
16. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:944-53.
17. Rossing K, Schjoed 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.
18. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69-78.
19. Esteras R, Pérez-Gómez MV, Rodríguez-Osorio L, Ortiz A, Fernández-Fernández B. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function. *Ther Adv Drug Saf* 2015;6:166-76.
20. Newgard CD, Lewis RJ. Missing Data: How to best account for what is not known. *JAMA* 2015;314:940-1.
21. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.
22. Preston RA, Afshartous D, Garg D, Medrano S, Alonso AB, Rodríguez R. Mechanisms of impaired potassium handling with dual renin-angiotensin-aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Hypertension* 2009;53:754-60.