

## ¿Se puede optimizar el bloqueo del sistema renina angiotensina en las nefropatías proteinúricas?

G. Fernández Juárez

Unidad Nefrología. Fundación Hospital Alcorcón.

Nefrología 2008; 28 (4) 381-384

En múltiples modelos experimentales, la angiotensina II ha demostrado ser la piedra angular de la progresión renal en las nefropatías proteinúricas, por su papel sobre la hemodinámica glomerular (aumenta la resistencia de la arteriola eferente) pero también por su capacidad proinflamatoria y profibrótica al estimular la síntesis de TNF $\alpha$ , IL-6, y citoquinas como MCP-1 e IP-10<sup>1</sup>. En los últimos años también se ha relacionado con las proteínas que forman la unión del diafragma de los podocitos (nefrina, podocina, Zo-1, CD2AP y Neph-1)<sup>2</sup>.

De hecho el tratamiento farmacológico que inhibe su síntesis (inhibidores de la enzima de conversión: IECAs) o que bloquea su acción (antagonistas del receptor AT1; ARAs) ha demostrado enlentecer la progresión de la insuficiencia renal tanto para nefropatías proteinúricas diabéticas<sup>3,4,5</sup> como no diabéticas<sup>6</sup>, más allá del efecto esperable por el descenso de la presión arterial sistémica.

En los últimos años hemos conocido muchos más detalles de la fisiología del bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Además en un futuro próximo se comercializarán nuevas familias farmacológicas capaces de actuar en otros puntos limitantes de su cascada (inhibidores de la renina) y con actividad posiblemente sinérgica a los ya conocidos. Esto abre nuevas puertas terapéuticas que nos permitirán optimizar su utilización y alcanzar lo que se ha denominado remisión parcial o completa para estas patologías. Aunque aun lejos de estos

ambiciosos objetivos, en la actualidad podemos plantear algunas medidas capaces de sobrepasar los objetivos esperables tras la simple prescripción de un fármaco bloqueante del sistema renina angiotensina.

### EFICACIA DEL BLOQUEO DEL SRAA EN INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA

El tratamiento con IECAs y ARAs está infrutilizado en paciente con nefropatías proteinúricas cuando su FG (filtrado glomerular) decae por debajo de 30-20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, amparado en la creencia de su escaso beneficio terapéutico y por los potenciales efectos secundarios asociados, fundamentalmente la hiperpotasemia.

En el estudio REIN<sup>7</sup>, el efecto renoprotector del ramipril estuvo presente aun en los pacientes con FG más bajos (11-33 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Recientemente se ha publicado un ensayo clínico que incluye pacientes con nefropatías crónicas proteinúricas avanzadas (Cr 3,1-5 mg/dl; proteinuria > 0,3 g/24 horas)<sup>8</sup>. El empleo de benazepril redujo el riesgo de alcanzar el objetivo combinado propuesto (duplicar creatinina, diálisis o muerte) en un 43% frente al grupo tratado con hipotensores no inhibidores del SRAA (tiempo medio de seguimiento 3,4 años). También redujo la excreción urinaria de proteínas (50 vs 20% p < 0,001). La hiperpotasemia (K > 6 mEq/l) ocurrió en 11 pacientes (11%), 8 fueron tratados con medidas dietéticas, diuréticos perdedores de potasio y mejorando el equilibrio ácido base. Los tres pacientes restantes abandonaron el estudio por este motivo. El potasio medio fue más elevado en el grupo tratado con benazepril comparado con placebo, aunque las diferen-

cias medias no excedieron 0,5 mEq/l. No hubo diferencias en la hemoglobina media ni en las dosis de eritropoyetina humana recombinante.

### DOSIS ÓPTIMAS NEFROPROTECTORAS

La mayor parte de los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la progresión renal han empleado la dosis de IECAs y ARAs recomendadas en ficha técnica y que representan las dosis óptimas para el control de la tensión arterial, aunque posiblemente están por debajo de las dosis óptimas nefroprotectoras. Forclaz y cols.<sup>9</sup> observaron que la dosis habitual de telmisartán (80 mg/día) conseguía el bloqueo de tan solo el 40% del receptor AT1. Al duplicar la dosis se conseguía el 57%.

En el estudio IRMA<sup>4</sup> el efecto renoprotector del irbesartán fue dosis dependiente, si bien no se estableció la dosis óptima. Los mismos autores se propusieron evaluar si dosis supratrapéuticas conseguían una reducción más intensa de la albuminuria frente a la dosis estándar<sup>10</sup>. Así, 52 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, fueron tratados secuencialmente con 300, 600 y 900 mg/día de irbesartán. Todas las dosis consiguieron reducir la microalbuminuria. La reducción media fue del 52% (IC 95% 46% a 57%), 49% (IC 95% 43 a 54%) y 59% (IC 95% 54 a 63%) (p < 0,01) respectivamente. La mayor reducción de microalbuminuria con dosis máximas de irbesartán se consiguió precisamente en aquellos pacientes que redujeron menos la albuminuria con la dosis inicial de 300 mg al día. En otro ensayo clínico<sup>11</sup>, dosis elevadas de telmisartán (80 mg cada 12 horas) consiguió un descenso significativamente más intenso de la proteinuria que dosis stan-

**Correspondencia:** Gema Fernández Juárez  
Unidad Nefrología  
Fundación Hospital Alcorcón  
gmfernandez@fhacorcon.es

dar y redujo la pérdida de Filtrado glomerular estimado cuando se comparó con pauta de 80 mg/24 horas en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas biopsiadas. No hubo diferencias en el control tensional durante el seguimiento.

Recientemente se ha publicado el estudio ROAD<sup>12</sup>, en el se compararon dosis estándar de IECAs (benazepril 10 mg/día) y ARAs (losartán 50 mg/día) a dosis óptimas anti-proteinúricas, que fueron estimadas individualmente. Para ello los pacientes fueron tratados con dosis crecientes de benazepril (10, 20, 40 mg/día) y losartán (50, 10, 200 mg/día). Se consideró dosis óptima a aquella que consiguió un mayor descenso de proteinuria, sin aumentar > 30% de creatinina sérica ni TAs < 120 mmHg a pesar de haber suspendido el resto de medicación hipotensora. La dosis óptima media para benazepril fue 20 mg/día (rango 10-40 mg/día) y 100 mg/día para losartán (rango 50-200 mg/día). En ambos grupos farmacológicos, las dosis óptimas redujeron significativamente la progresión de la enfermedad renal cuando se compararon a dosis convencionales, aun después de ajustar por TA, proteinuria y FG basal. No hubo diferencias entre los IECAs y ARAs, ni a dosis estándar ni a dosis óptimas.

Estos resultados nos recuerdan el importante valor predictivo de la proteinuria y de su respuesta al tratamiento, en la evolución de estos pacientes, aunque deja sin resolver la cuestión de si dosis por encima de las anti-proteinúricas aportan algún beneficio nefroprotector adicional.

### TRATAMIENTO COMBINADO

Existen vías alternativas que no requieren la participación de la renina y de la enzima de conversión para la síntesis de angiotensina II. Por tanto, la síntesis de angiotensina II y aldosterona puede ocurrir aún bajo tratamiento con IECAs, es el llamado «fenómeno de escape». Aproximadamente el 40% de la angiotensina sintetizada en el riñón, ocurre por vías independientes a la ECA<sup>13</sup>. Estudios experimentales indican que la quimasa o la catepsina G pueden estar relacionadas.

El bloqueo de la unión de la angiotensina II a los receptores AT1, inhibe la mayor parte de las acciones de esta molécula: secreción de aldosterona, vasoconstricción, reabsorción de Na y agua, efec-

tos profibróticos y proinflamatorios y por otro lado sobreestimula la expresión de las acciones ligadas al receptor AT2: vasodilatación. Sin embargo, estudios recientes adjudican a los receptores AT2 un papel activo en la progresión de la ERC. En un modelo de daño renal (nefrectomía subtotal), el bloqueo de los AT2 redujo la proteinuria, la expresión de nefrina y de osteopontina y el infiltrado monocitario-macrocelular en un grado similar a valsartán<sup>14</sup>. Estudios posteriores han confirmado que solo el bloqueo de ambos receptores o los IECAs abortan de manera eficaz la cascada inflamatoria iniciada por la angiotensina II<sup>15</sup>.

Por todo la combinación de ambos fármacos ofrecería un bloqueo más eficaz del SRAA y añadiría los beneficios particulares de cada uno de ellos. Los IECAs reducen la degradación de las bradiquininas. Se sabe que las quininas contribuyen significativamente al descenso de TA atribuido a los IECAs. Estudios con el antagonista del receptor B2 de bradiquinina en humanos revelaron que hasta un 30-50% del descenso de la TA observada tras una única dosis de IECAs está mediado por estas moléculas<sup>16</sup>. El aumento de quininas también promueve algunos de los efectos indeseables de los IECAs tales como: tos, edema angioneurótico...

Desde el punto de vista clínico, la combinación de ambos fármacos también ha demostrado más capacidad nefroprotectora que la monoterapia. En el estudio COOPERATE<sup>17</sup> realizado en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas (n = 263), tras tres años de seguimiento sólo el 11% de los pacientes tratados con losartán (100 mg/día) + trandolapril (3 mg/día), duplicaron creatinina o alcanzaron ERC estadio 5, frente al 23% de los pacientes tratados con monoterapia a las mismas dosis. Cabría sin embargo, preguntarse si el beneficio observado procede del efecto sinérgico de la combinación o de recibir una mayor dosis farmacológica. En el estudio de Luño y cols.<sup>18</sup> se comparó en pacientes con nefropatías glomerulares el tratamiento con monoterapia (lisinopril 40 mg/día candesartán 32 mg/día) frente al tratamiento combinado a mitad de dosis (lisinopril + candesartán 20 + 16 mg/día). Tras 6 meses de seguimiento esta última opción consiguió un descenso de la proteinuria significativamente mayor que cualquiera de las monoterapias.

En nefropatías diabéticas no disponemos de tanta evidencia. En el estudio CALM<sup>19</sup> se incluyeron 199 pacientes con nefropatía incipiente que fueron tratados aleatoriamente con lisinopril (20 mg/día) o candesartán (16 mg/día) durante 12 semanas. Posteriormente, un tercio de los pacientes fue tratado con la combinación a la misma dosis otras 12 semanas y los otros dos tercios mantuvieron el tratamiento con monoterapia. En el primer ciclo de tratamiento la reducción de la microalbuminuria fue de 30% (IC 95% 15 a 42%) y 46% (35 a 56%) para candesartán y lisinopril respectivamente. Tras 24 semanas la combinación redujo la microalbuminuria un 50% (IC 95% 36% a 61%) que supuso un 34% (IC 95% 3% a 55%) adicional frente al candesartán y un 18% (IC 95% 20 a 44%) frente a lisinopril.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que muestra que el tratamiento combinado es seguro, y consigue una mayor reducción de la excreción urinaria de proteínas que la monoterapia. Se estimó un descenso medio adicional de 440 mg/día (IC 95% 289 a 591 mg/día) sobre la monoterapia. En pacientes diabéticos la combinación consiguió un descenso menor (210 mg/día IC 95% 84 a 336 mg/día) que en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas (582 mg/día IC 95% 371 a 793 mg/día)<sup>20</sup>. En cuanto a la seguridad, la combinación supuso un ascenso estadísticamente significativo, aunque de escasa relevancia clínica de la kaliemia (ascenso medio 0,11 mEq/l IC 95% 0,05 a 0,17 mEq/l).

Aunque en población algo distinta a la que nos ocupa (pacientes de alto riesgo vascular con función renal preservada (creatinina media 1,2 mg/dl) y solo 13% con microalbuminuria, en el estudio ONTARGET<sup>21</sup> (n = 25.620) el tratamiento combinado a pesar de conseguir cifras tensionales más bajas que la monoterapia (2,4/1,4 mmHg), no redujo la mortalidad cardiovascular. Tampoco redujo la progresión de la enfermedad renal. Por el contrario, sí hubo más incidencia de hiperpotasemia (p < 0,001), hipotensión sintomática y pacientes que hubieron de abandonar el estudio por deterioro de función renal (RR 1,58 p < 0,001). Será muy interesante poder disponer de los datos del subestudio referido a pacientes con patología renal proteinúrica.

## OTRAS POSIBLES COMBINACIONES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSIONA ALDOSTERONA

### Antagonistas del receptor mineralcorticoide

A los diuréticos no se les había atribuido ningún efecto nefroprotector más allá del asociado a la reducción de la tensión arterial. En los últimos años se ha comenzado a hablar del papel de la aldosterona en la progresión de la enfermedad renal<sup>22</sup>. La aldosterona ha mostrado inducir inflamación, disfunción endotelial, esclerosis glomerular y daño tubular mediado por la inhibición de la expresión del activador del plasminógeno, estimulación del TGF $\beta$  y la sobreexpresión de los receptores de la angiotensina 2, en distintos modelos experimentales<sup>23</sup>.

En ensayos clínicos, la asociación de un inhibidor de los receptores mineralcorticoide a un IECA o ARA ha conseguido una reducción adicional de la proteinuria<sup>24</sup>. Así en un estudio realizado sobre 268 pacientes con nefropatía diabética incipiente tipo 2 que ya estaban en tratamiento con enalapril, fueron aleatorizados a recibir placebo, eplerenona 50 mg/día o eplerenona 100 mg/día durante 12 semanas<sup>25</sup>. El tratamiento con eplerenona pero no el placebo redujo la albuminuria respecto a la basal. A las 12 semanas de tratamiento, la reducción fue del 7,4% en el grupo placebo, 41% en el grupo de eplerenona 50 mg/día y 48% en el grupo de eplerenona 100 mg/día. No hubo más incidencia de hiperpotasemia moderada ( $K > 5,5$  mEq/l) ni intensa ( $K > 6$  mEq/l) entre los tres grupos, si bien los todos los paciente incluidos tenían función renal preservada (eFG Ccroft  $> 70$  ml/min).

Estos resultados pueden explicarse fisiopatológicamente por el llamado «fenómeno de escape» de la aldosterona. Sato y cols.<sup>26</sup> encontraron niveles de aldosterona plasmática aumentados ( $> 40\%$ ) en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía incipiente tras 40 semanas de tratamiento con un IECA. Más recientemente se ha confirmado resultados similares en pacientes con diabetes tipo 1 y en tratamiento con ARAs. El fenómeno de escape de la aldosterona ocurrió en  $> 40\%$  de los pacientes y se asoció a una pérdida más rápida de filtrado glomerular<sup>27</sup>.

Otro asunto más debatido es si la inhibición del receptor mineralcorticoide en

monoterapia podría ser beneficioso. Teóricamente el antagonista de la espironolactona puede inducir elevación secundaria de la renina y presumiblemente también de la angiotensina II como otros diuréticos<sup>28</sup>. Esta reacción podría exagerar el efecto deletéreo de esta molécula.

Lamentablemente aun no disponemos de estudios a largo plazo en los que se evalúe el papel de estos fármacos y sus posibles combinaciones sobre la evolución renal y en los que se incluyan pacientes con distintos grados de enfermedad renal crónica.

### Inhibidores de la renina

En los últimos años se ha estudiado la posibilidades de un nuevo grupo farmacológico que bloquee otro de los pasos limitantes de la cascada del SRRA: los inhibidores no peptídicos de la renina. El aliskiren presenta un perfil de farmacológico adecuado y su administración consigue reducir la actividad de renina plasmática y los niveles urinarios de aldosterona durante al menos cuarenta y ocho horas<sup>29</sup>, con una potencia hipotensora similar a la de los ARAs<sup>30</sup>.

Desde un punto de vista teórico, estos fármacos serían un complemento adecuado para otros fármacos bloqueantes del SRRA. Tanto los IECAs como los ARAs estimulan la secreción reactiva de la renina porque rompen el feedback por el que la angiotensina II inhibe la secreción de renina en el riñón. Sabemos que la renina puede conducir a un aumento de la angiotensina II por su generación mediante vías alternativas independientes de la ECA, tales como las díptidasas. De hecho la combinación de aliskiren y valsartán consiguió una reducción de cifras tensionales significativamente mayor que la monoterapia de cada uno de los fármacos<sup>31</sup>.

En modelos animales de daño renal, la inhibición de la renina en combinación con otros ARAs ha ofrecido resultados prometedores<sup>32,33</sup>. En un estudio reciente, 599 pacientes hipertensos con nefropatía diabética instaurada fueron tratados con losartán a la dosis máxima nefroprotectora recomendada (100 mg/día) y posteriormente aleatorizados a recibir aliskiren (300 mg/día) o placebo. Los tratados con el inhibidor de la renina redujeron la excreción urinaria de albúmina un 20% adicional (IC 95% 9-30  $p < 0,0001$ )<sup>34</sup>.

### Triplas terapias

Actualmente disponemos de la posibilidad farmacológica de bloquear el SRRA en cuatro puntos distintos. Como se ha descrito, fisiopatológica y clínicamente, casi todas las combinaciones posibles presentan sinergia al menos en los objetivos intermedios (excreción urinaria de proteínas) y es posible que también muchos de ellos en los finales (progresión de la enfermedad renal). Cabría preguntarse sobre la superioridad de alguna de ellas en general o en situación particulares: diabetes, obesidad...

En un ensayo clínico, doble ciego y controlado se comparó el tratamiento con IECAs en monoterapia, IECAs y ARAs, IECAs y espironolactona y la combinación de los tres en 41 pacientes con nefropatía proteinúricas ( $> 60\%$  paciente diabéticos). La combinación IECAs y espironolactona consiguió una reducción del 41% mayor que la alcanzada con la monoterapia de IECAs y 26% mayor que la alcanzada con la combinación IECAs y ARAs tras 3 meses de tratamiento. La triple terapia no superó el descenso observado con la combinación IECAs y espironolactona. Resultados similares se obtuvieron a los 6 meses y fueron independientes al control tensional<sup>35</sup>.

### CONCLUSIONES

Los múltiples ensayos clínicos aparecidos en los últimos nos han permitido determinar las situaciones clínicas en las que los fármacos que bloquean el SRRA tienen efecto renoprotector: nefropatías proteinúricas vs no proteinúricas<sup>36</sup>, así como determinar que un bloqueo más completo conlleva un mayor enlentecimiento de la progresión renal. No está claro sin embargo, qué pauta terapéutica consigue este objetivo. Se han planteado varios acercamientos a este propósito: monoterapia a dosis elevadas, distintas combinaciones... sin que hasta ahora tengamos evidencia suficiente para recomendar ninguna de ellas frente al resto. Es muy posible que la proteinuria sea un marcador intermedio, precoz de extraordinario valor pronóstico, de forma que la dosis óptima sea aquella que consiga una reducción máxima de la misma, aunque también desconocemos si dosis superiores aportan algún efecto beneficioso adicional o solo efectos secundarios.

Sin duda, son necesarios más ensayos clínicos en esta línea aunque con objeti-

vos más pretenciosos e incluyendo pacientes con distintos grados de enfermedad renal que nos ayuden a elegir la terapia combinada adecuada en cuanto a eficacia pero también en cuanto a seguridad y tolerancia en cada situación.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernández Presa MA, Lorenzo O, Plaja JJ, Egido J. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol* 1998; 161: 430-439.
2. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG, Coplon NS, Sun L, Meyer TW. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 342-348.
3. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
5. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, Berl T, Pohl M, Lewis J, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. For the collaborate study group. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
6. The GINSEN Group. Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
7. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end stage renal disease. When to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832.
8. Hou FF, Zhang Z, Zhang GH, Xie C, Chen PY, Zhang WR, Jian JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety benazepril for advance chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 12: 131-140.
9. Forclaz A, Maillard M, Nussberg J, Brunner HR, Murnier M. Angiotensin II receptor blockade. Is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003; 41: 31-36.
10. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen Br, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-1198.
11. Aranda P, Segura J, Rulope L, Aranda FJ, Frutos A, López V, López Novales E. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of Telmisartan Hypertensive nondiabetic Nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1074-1079.
12. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang WR, Liang M, Guo ZJ, Jiang JP. Renopro-

- tection of Optimal antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1889-1898.
13. Hollenberg NK. Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system and the kidney: differential responses to angiotensin converting enzyme and renin inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (Supl.): S239-S242.
14. Cao Z, Bonet F, Cándido R, Nesteroff SP, Burns WC, Kawachi H, Shimizu F, Carey RM, Gasparo M, Cooper ME. Angiotensin Type 2 receptor antagonism confers Renal Protection in a Rat model of Progressive Renal Injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1773-1787.
15. Esteban V, Lorenzo O, Ruipérez M, Suzuki Y, Mezzano S, Blanco J, Kretzoles M, Sugaya T, Egido J, Ruiz Ortega M. Angiotensin, via AT1 and AT2 receptor and NF-KappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1514-1529.
16. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin receptor blockade on the response to angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; 339: 1285-1295.
17. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Rayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitors in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
18. Luño J, Barrio V, Goicoechea M, González C, García de Vinuesa S, Gómez F, Bernis C, Espinosa M, Ahijado E, Gómez J, Escalada P. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int Suppl* 2002; 82: S47-S52.
19. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulindependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
20. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll G, Jaffey J, Clark H. Combination therapy with an Angiotensin Receptor Blocker and an ACE inhibitor in Proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20.
21. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
22. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-688.
23. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator or progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hypertensions* 2001; 19: 829-842.
24. Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy : effect on proteinuria, blood pres-

- sure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24: 2285-2292.
25. Epstein M, William Gh, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 21: 940-951.
26. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-68.
27. Schojoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin angiotensin aldosterone system in diabetic nephropathy is associate with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47: 1936-1939.
28. Hesse B, Nielsen I, Lund-Jacobsen H. The early effects of intravenous furosemide on central haemodynamics venous tone and plasma renin activity. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 551-555.
29. Azizi M, Menard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Riviere A, Vaidyanathan S, Camisasca RP. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3126-3133.
30. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-1143.
31. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-229.
32. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebler A, Dechend R, Gratz P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569-576.
33. Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, Park JK, Fiebler A, Henke N, Dechend R, Gratz P, Luft FC, Muller DN. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res* 2005; 97: 716-724.
34. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg N, Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.
35. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Double-Blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone Receptor antagonist Spironolactone in Patients who have persistent proteinuria and are on long term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 256-262.
36. Rahman M, Pressel S, Davis B, Nwachuku C, Wright J, Whelton P, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt J, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high risk hypertensive patients treated with a angiotensin converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs diuretic. *Arch Inter Med* 2005; 165: 936-946.