

ALDOSTERONE E DANNO RENALE: IMPLICAZIONI CLINICHE

L. Del Vecchio¹, S. Sitia²

¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A. Manzoni", Lecco

²Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Milano

Aldosterone and kidney damage: clinical implications

In addition to data regarding its effects on the heart, brain and blood vessels, extensive evidence has emerged about the contribution of aldosterone to kidney damage. This has mainly been studied in the setting of experimental models of salt-sensitive hypertension but has been confirmed also in other animal models. The evidence is supported by a clear causal relationship between aldosterone infusion and development of kidney damage and its reversal after aldosterone blockade. Since 2001, clinical data have been obtained on the antiproteinuric effect of aldosterone antagonists added to ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers. Unfortunately, the long-term findings are still scanty, except for those obtained in two one-year studies. Altogether, this therapeutic approach appears relatively safe and effective; however, larger studies on patients with a wider range of chronic kidney disease severities and longer follow-up are needed to confirm it. (G Ital Nefrol 2009; 26: 347-54)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Aldosterone,
Diabetes,
Eplerenone,
Chronic kidney
disease,
Proteinuria,
Spironolactone

PAROLE CHIAVE:

Aldosterone,
Diabete,
Eplerenone,
Nefropatia
Cronica,
Proteinuria,
Spironolattone

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Lucia Del Vecchio
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale "A. Manzoni"
Via dell'Eremo, 9
23900 Lecco
e-mail: luciadelveccio@yahoo.com

INTRODUZIONE

La nefropatia cronica rappresenta una patologia sempre più rilevante dal punto di vista sociale ed economico. Questa sindrome complessa coinvolge diversi organi, ed il suo trattamento richiede, da un lato un intervento multidisciplinare, dall'altro un approccio politerapeutico, volto a correggere, per quanto possibile, i fattori implicati nella progressione del danno renale e nello sviluppo di patologia cardiovascolare.

Dato che ipertensione arteriosa e proteinuria sono i principali fattori di rischio di progressione delle nefropatie verso l'uremia terminale, la terapia antipertensiva ed il blocco del sistema renina-angiotensina rappresentano ancora oggi la principale strategia terapeutica a disposizione del nefrologo, oltre ad un'eventuale terapia mirata della nefropatia sottostante. Tale approccio è supportato da numerose evidenze sperimentali, che hanno con chiarezza dimostrato l'importante ruolo patogenetico dell'angiotensina II, principale mediatore del sistema.

Negli ultimi anni diversi dati sperimentali e clinici

hanno portato a riconsiderare il ruolo dell'aldosterone. Oltre agli effetti classici di regolazione del riassorbimento di sodio a livello delle cellule epiteliali del tubulo distale e del colon, quest'ormone è implicato anche nella pato-fisiologia del danno cardiaco e renale.

ALDOSTERONE E DANNO RENALE: EVIDENZA SPERIMENTALE

Il ruolo patogenetico dell'aldosterone nelle nefropatie è supportato da nuove acquisizioni sulla fisiologia dell'ormone e da una relazione di causa-effetto tra aumentati livelli di aldosterone e comparsa di danno d'organo (Tab. I).

La prima evidenza indiretta dell'azione lesiva dell'aldosterone a livello renale risale a più di 15 anni fa: nel modello sperimentale di ratto sottoposto a riduzione del parenchima renale l'adrenalectomia era in grado di migliorare significativamente la funzionalità renale e gli indici istopatologici (1), questo si confermava anche dopo infusione di glucocorticoidi ad alte dosi. Nel

TABELLA I - DATI A SUPPORTO DELL'AZIONE NEGATIVA DELL'ALDOSTERONE A LIVELLO RENALE

- L'aldosterone è sintetizzato anche dal rene
- Il recettore per i mineralcorticoidi è espresso a livello di glomeruli, vasi preglomerulari, cellule mesangiali, fibroblasti
- L'infusione di aldosterone rende inefficace gli ACE-inibitori
- L'infusione di aldosterone causa proteinuria
- Gli antagonisti dell'aldosterone prevengono o migliorano le nefropatie sperimentali
- Nell'uomo gli antagonisti dell'aldosterone riducono la proteinuria

1996 Greene et al. (2) hanno ottenuto la prima evidenza diretta dell'azione dell'aldosterone nello stesso modello sperimentale: dopo infusione di elevate dosi di aldosterone il trattamento con ACE-inibitori o sartanici diventava inefficace nel prevenire o fare regredire il danno renale.

Queste evidenze iniziali sono state corroborate dalla dimostrazione dell'esistenza di un sistema di produzione locale di aldosterone a livello renale e di recettori per i mineralcorticoidi (MR) in altri sedi del parenchima renale, oltre che lungo l'epitelio del tubulo distale, dove l'aldosterone regola il riassorbimento di sodio e la secrezione di potassio.

Già qualche anno fa Xue et al. (3) hanno dimostrato l'espressione locale dell'aldosterone sintasi CYP11B2 e la produzione di aldosterone, sia in ratti normali che adrenalectomizzati. Tale produzione viene regolata dall'angiotensina II, da un ridotto apporto di sale e, in presenza di diabete, anche dai livelli di glicemia e insulina e dal recettore AT1. Diverse strutture renali sono implicate nella sintesi di aldosterone, dimostrata a livello glomerulare (4-6) ed in colture di cellule mesangiali (7) o di fibroblasti di origine renale (8).

Tale produzione aumenta in condizioni patologiche. In ratti diabetici, sottoposti ad adrenalectomia, il contenuto renale di aldosterone è maggiore del 488% rispetto ai controlli non diabetici; la somministrazione di un inibitore della sintasi dell'aldosterone riduce significativamente tale quota (9).

I meccanismi molecolari che mediano l'azione lesiva dell'aldosterone a livello renale sono ancora poco noti ma, come a livello cardiaco, coinvolgono probabilmente l'induzione di ROS e l'aumentata espressione di molecole infiammatorie (Fig. 1).

A conferma di ciò, in ratti trattati con aldosterone e sale, il danno glomerulare è associato ad un aumento dei livelli tissutali di ROS; sia la terapia con eplerenone che quella antiossidante riducono marcatamente le lesioni glomerulari e normalizzano i livelli di ROS (10). L'aldosterone peraltro è in grado di indurre diret-

tamente la produzione di radicali liberi a livello delle cellule mesangiali che, a loro volta, aumentano l'attività della NADPH ossidasi (11). Questo sarebbe a supporto dell'ipotesi che l'aldosterone stimolerebbe la formazione di ROS attraverso meccanismi mediati dalla NADPH ossidasi.

Oltre a questo, l'infusione di aldosterone comporta una marcata risposta infiammatoria a livello del parenchima renale, con coinvolgimento soprattutto delle cellule mononucleate ed aumentata espressione di diverse citochine proinfiammatorie, come l'osteopontina, la proteina 1 con azione chemiotattica sui monociti (MCP-1), l'interleuchina 6 e 1b (12); all'opposto, gli antagonisti dell'aldosterone sono in grado di attenuare l'infiltrazione leucocitaria e i livelli di citochine (12). L'aldosterone potrebbe avere anche effetti proliferativi diretti, come dimostrato dall'attivazione delle "mitogen-activated protein kinases" (MAPKs), importanti mediatori di segnali di crescita e differenziazione cellulare, in ratti trattati con aldosterone (10).

L'aldosterone ha anche un'importante azione profibrotica. Studi *in vitro* su cellule mesangiali e tubulari hanno dimostrato che esso è in grado d'indurre un aumento significativo della produzione di collagene di tipo 1 e 4 mediata dal "connective tissue growth factor" (13). *In vivo*, l'infusione di aldosterone in ratti sottoposti a nefrectomia comporta un aumento dei livelli di TGF-beta 1 nelle aree fibrotiche (14); viceversa, l'iniezione di anticorpi anti TGF-beta 1 attenua il danno renale in un altro modello sperimentale (15). D'altro canto, anche il "plasminogen activator inhibitor-1" (PAI-1), inibitore del sistema fibrinolitico con azione pro-fibrotica, potrebbe contribuire al danno renale mediato dall'aldosterone (16-18). Recentemente, Chun et al. (19) hanno dimostrato che sarebbe l'aldosterone, e non l'angiotensina II, il principale promotore dell'espressione di queste due molecole in ratti sottoposti ad adrenalectomia.

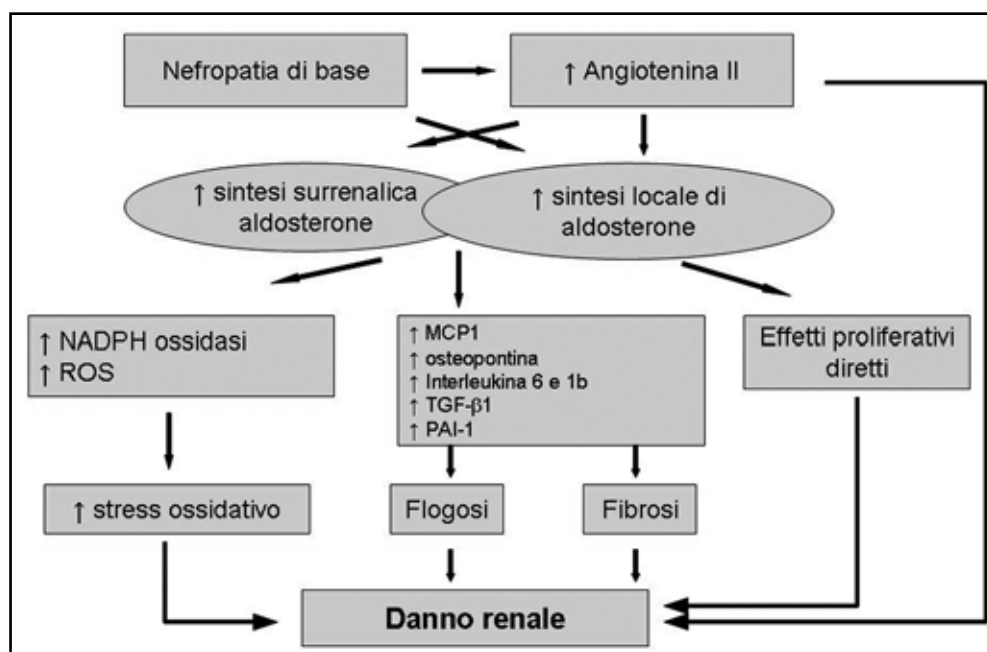
Infine, studi recenti hanno legato l'aldosterone al danno podocitario, verosimilmente mediato dallo stress ossidativo (20, 21).

TEST DI VERIFICA

1) In quali organi, oltre al surrene, è stata documentata la produzione di aldosterone?

- a. Cuore
- b. Cervello
- c. Rene
- d. Vasi
- e. Tutti i precedenti.

Fig. 1 - Meccanismi patogenetici del danno renale indotto dall'aldosterone.



2) In ratti diabetici sottoposti ad adrenalectomia il contenuto di aldosterone nel rene è aumentato all'incirca del:

- a. 20%
- b. 50%
- c. 200%
- d. 400%
- e. 500%.

3) A livello renale l'aldosterone determina:

- a. Aumento dell'IGF
- b. Inibizione dell'osteopontina
- c. Aumento del TGF-beta 1
- d. Inibizione del PAI-1
- e. Aumento della trombospondina.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

GLI ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE NEI MODELLI ANIMALI

Dato l'ovvio legame fisiologico tra aldosterone e omeostasi idrosalina, la maggior parte degli studi sperimentali, volti ad indagarne le azioni lesive sul parenchima renale, sono stati effettuati in modelli animali d'ipertensione arteriosa (Fig. 2). Nel modello sperimentale d'ipertensione indotta dal sale e dal deoxicor-

ticosterone acetato (DOCA), l'eplerenone, antagonista selettivo del MR, è in grado di bloccare la comparsa di fibrosi interstiziale (12). Nello stesso modello sperimentale è stato recentemente mostrato come l'attenuazione del danno tubulo interstiziale da parte dello spironolattone avvenga in parte mediante un'azione di riduzione dell'apoptosi delle cellule endoteliali dei capillari peritubulari (19); la densità di questi ultimi è di estrema importanza per garantire un adeguato apporto di nutrienti ed ossigeno alle cellule tubulari. Il ratto spontaneamente iperteso a rischio di ictus (SHRSP) è un altro modello animale d'ipertensione arteriosa; a differenza del precedente, gli ACE-inibitori o i sartanici sono in grado di prevenire il danno renale. In ratti SHRSP la terapia con spironolattone per uno o quattro mesi previene la comparsa di proteinuria e attenua il danno renale (20). Gli stessi Autori hanno sottoposto ad infusione di aldosterone ratti SHRSP già in terapia con ACE-inibitore, determinando la ricomparsa della proteinuria (21). Questo supporterebbe l'ipotesi che parte degli effetti positivi degli ACE-inibitori siano mediati dall'inibizione della sintesi di aldosterone. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel ratto L-NAME (22) e nel ratto Dahl sodio-sensibile (17).

In tutti questi modelli sperimentali, la dieta ipersodica ha un ruolo importante nell'induzione dell'ipertensione. Tuttavia, è ormai chiaro che l'aldosterone ha un ruolo patogenetico nel danno renale, indipendentemente dal bilancio sodico. A supporto di questa ipotesi, in un ceppo di ratto SHRSP che sviluppa ipertensione maligna senza l'intervento di una dieta ipersodica è stato documentato un aumento della densità dei MR a

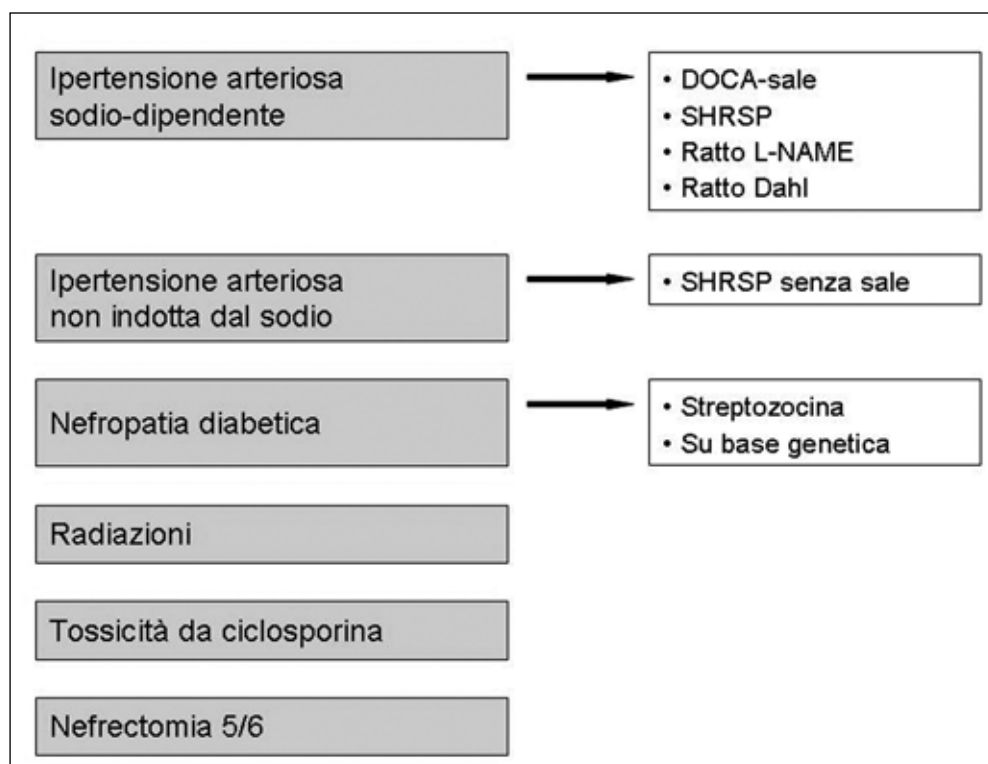


Fig. 2 - Modelli sperimentali di danno renale a aldosterone.

livello renale (23). Inoltre gli antagonisti dell'aldosterone sono stati trovati efficaci anche in altri modelli sperimentali di nefropatie non indotte dall'ipertensione, come nella nefropatia diabetica da streptozocina (24), in un modello genetico di diabete di tipo 2 (25), nella nefropatia cronica da ciclosporina (26), nel danno renale indotto da radiazioni (27) e nella nefrectomia 5/6 (28) (Fig. 2). Quest'ultimo lavoro documenterebbe addirittura la regressione della glomerulosclerosi.

6) In quale modello animale gli ACE-inibitori sono inefficaci?

- a. Ratto Dahl sodio-sensibile
- b. Nefropatia diabetica da streptozocina
- c. Ratto L-NAME
- d. Ipertensione da DOCA e sale
- e. Nefropatia da radiazioni.

TEST DI VERIFICA

4) Gli antagonisti dell'aldosterone sono stati trovati efficaci nei seguenti modelli animali?

- a. Nefropatia diabetica da streptozocina
- b. Nefrectomia 5/6
- c. Tossicità cronica da ciclosporina
- d. Nefropatia da radiazioni
- e. Tutti i precedenti.

5) La regressione della glomerulosclerosi è stata documentata nel:

- a. Nefropatia diabetica da streptozocina
- b. Nefrectomia 5/6
- c. Tossicità cronica da ciclosporina
- d. Nefropatia da radiazioni
- e. Ratto Dahl sodio-sensibile.

ESPERIENZA CLINICA CON GLI ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE

Già nel 1964 Conn (29) segnalava un'elevata prevalenza di proteinuria in una casistica di 145 pazienti con iperaldosteronismo primitivo; questa era interpretata però come secondaria al danno renale da ipertensione o da severa ipokaliemia (29).

Solo in anni recenti, l'osservazione di Conn è stata rivalutata sulla base delle nuove acquisizioni sul possibile ruolo patogenetico dell'aldosterone nelle nefropatie; studi successivi in pazienti con iperaldosteronismo primitivo hanno mostrato come la rimozione dell'eccesso di aldosterone sia in grado di annullare o ridurre la proteinuria (30, 31).

Partendo dagli effetti favorevoli degli antagonisti dell'aldosterone sulla mortalità e morbilità di pazienti con scompenso cardiaco severo (32), nel 2001 Chry-

sostomou e Becker (33) hanno suggerito per la prima volta la possibilità di utilizzare questi farmaci anche a scopo nefroprotettivo: il trattamento con spironolattone a basso dosaggio (25 mg/die) per un mese otteneva una riduzione significativa della proteinuria in 8 pazienti già in terapia con ACE-inibitore; ciò però avveniva con una contemporanea riduzione dei valori pressori che potrebbe avere contribuito all'effetto anti-proteinurico osservato.

Sulla scorta di questa esperienza iniziale, gli stessi Autori hanno effettuato uno studio controllato in doppio cieco su 41 pazienti con proteinuria ≥ 1.5 g/die in trattamento con un ACE-inibitore e randomizzati a ricevere il solo ACE-inibitore, l'ACE-inibitore in associazione allo spironolattone o a un sartanico, l'associazione dei tre farmaci (34). Dopo un *follow-up* di tre mesi, l'aggiunta dello spironolattone otteneva una riduzione significativa della proteinuria (-42%) rispetto al solo ACE-inibitore (-1.4%); analoghi risultati venivano ottenuti con la triplice terapia (-48.2%), mentre l'aggiunta del solo sartanico aveva un effetto modesto (-15.7%). La rilevanza di questi dati è limitata dal basso numero di pazienti arruolati, suddivisi forse in un eccessivo numero di gruppi di trattamento.

Sato et al. (35) ha valutato lo spironolattone in 13 pazienti con nefropatia diabetica che avevano sviluppato il fenomeno della "escape" dell'aldosterone dopo terapia con ACE-inibitore, ottenendo una riduzione significativa della proteinuria dopo un *follow-up* di 6 mesi, in assenza di variazioni dei valori pressori. Risultati simili sono stati ottenuti in piccoli studi controllati, con disegno *crossover* nella nefropatia del diabete di tipo 1 (36, 37).

Lo studio di Rachmani et al. (38) si differenzia da altri analoghi poiché ha testato una dose più alta di spironolattone: 46 pazienti affetti da nefropatia in diabete tipo 2 e ipertensione ben controllata dalla terapia convenzionale sono stati randomizzati a ricevere spironolattone (100 mg/die) o cilazapril (5 mg/die) per 6 mesi. Al termine di questo periodo, tutti i pazienti hanno ricevuto la combinazione dei due farmaci per altri 6 mesi. Entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre la proteinuria, ma l'effetto dello spironolattone era più marcato (-52.2%) rispetto all'ACE-inibitore (-33.8%; $p=0.02$), nonostante i valori pressori fossero sovrapponibili. La terapia di combinazione portava ad una ulteriore riduzione della proteinuria in entrambi i gruppi, più evidente nei pazienti trattati in precedenza con il cilazapril. Questa disparità potrebbe essere spiegata dal fatto che questi soggetti avevano valori di proteinuria più bassi rispetto agli altri dopo i 6 mesi iniziali di trattamento, data la maggiore risposta terapeutica. Alla fine dello studio la proteinuria era comunque simile nei due gruppi.

Bianchi et al. (39) hanno fatto uno studio pilota in 42

pazienti con nefropatia non diabetica, GFR tra 20 e 138 mL/min e proteinuria tra 0.9 e 4.9 g/24 h, a cui hanno aggiunto lo spironolattone (25 mg/die) per due mesi alla terapia già in corso con ACE-inibitore e/o sartanico. In assenza di variazioni dei valori pressori, si osservava una riduzione significativa della proteinuria media (da 2.09 ± 0.16 a 1.05 ± 0.08 g/24 h). È degno di nota il dato di una correlazione tra entità dell'effetto antiproteinurico dello spironolattone e livelli basali di aldosterone.

Dopo queste esperienze preliminari sono stati pubblicati alcuni studi randomizzati di maggiori dimensioni e/o *follow-up* più lungo.

Van den Meiracker et al. (40) hanno randomizzato circa 60 pazienti con diabete tipo 2 e macroalbuminuria, già in terapia con ACE-inibitori o sartanici, al trattamento con spironolattone (25-50 mg/die) o al placebo. Dopo un anno di *follow-up* lo spironolattone riduceva la proteinuria del 40%, mentre rimaneva invariata nei pazienti trattati con il placebo. Quest'ultimi hanno avuto una riduzione costante del GFR nel corso dei 12 mesi di *follow-up*, di entità inferiore rispetto a quanto osservato nel gruppo di trattamento (4.9 mL/min per 1.73 m^2 e 12.9 mL/min per 1.73 m^2 , rispettivamente). Tuttavia, se andiamo a vedere l'andamento nel tempo del GFR nel gruppo trattato con spironolattone, osserviamo che dopo 6-9 mesi tale declino tende ad arrestarsi. Tale comportamento ci ricorda quello che avviene con gli ACE-inibitori: l'effetto nefroprotettivo è preceduto da un peggioramento iniziale della funzionalità renale.

Bianchi et al. (41) hanno studiato l'effetto dello spironolattone per un analogo *follow-up*, ma in un numero più consistente di pazienti affetti da nefropatia non diabetica ($n=83$). Anche in questo caso lo spironolattone (25 mg/die) determinava, dopo il primo mese di terapia, un calo maggiore del GFR rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo. Nonostante ciò, dopo un anno, la riduzione media del GFR rispetto al basale risultava essere inferiore nel gruppo trattato (rispettivamente 0.323 ± 0.044 e 0.474 ± 0.037 mL/min/ 1.73 m^2 , $P<0.01$). Come già osservato nello studio pilota (39), si confermava l'effetto antiproteinurico dello spironolattone.

Tutti gli studi disponibili hanno utilizzato come antagonista dell'aldosterone lo spironolattone. Nella pratica clinica questo farmaco è spesso poco tollerato, data la frequente insorgenza di ginecomastia e alterazioni della libido negli uomini e alterazioni del ciclo mestruale nelle donne. L'eplerenone, antagonista selettivo del MR, è gravato da minor effetti collaterali rispetto allo spironolattone. Questo farmaco, già studiato nei pazienti nel post-infarto (42), è stato testato a scopo nefroprotettivo solo da Epstein et al. (43), che hanno condotto uno studio randomizzato in cieco,

paragonando l'effetto dell'eplerenone a due differenti dosaggi (50 o 100 mg), rispetto al placebo, in 268 pazienti con nefropatia diabetica tipo 2 in terapia con ACE-inibitore (enalapril 20 mg/die). Dopo 3 mesi di *follow-up* entrambi i dosaggi di eplerenone riducevano in modo significativo la proteinuria; tale effetto non era dose dipendente.

Va fatto rimarcare come la maggior parte degli studi clinici oggi disponibili abbiano testato l'effetto antiproteinurico degli antagonisti dell'aldosterone in aggiunta ai farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina. A nostra conoscenza, esiste solo un piccolo studio che ha confrontato lo spironolattone (50 mg/die) all'amlopidina (2.5 mg/die), in assenza di terapia con ACE-inibitori o sartanici: il primo determinava una riduzione significativa della proteinuria, che andava in parallelo con un calo del MCP-1 e della 8-iso prostaglandina F_{2α}, un marker di stress ossidativo (44).

Infine, è di recente pubblicazione una metanalisi che ha analizzato i risultati di 15 studi, la metà non randomizzati, sull'argomento (45). I risultati di tutti gli studi inclusi sono concordi nel riportare un effetto significativo antiproteinurico degli antagonisti dell'aldosterone; tali riduzioni vanno dal 15 al 54%, ma nella maggior parte dei casi sono comprese tra il 30-40%. L'assenza di studi negativi pone però il dubbio di un possibile *bias* di selezione sulla pubblicazione di risultati negativi. Inoltre gli studi inclusi sono mediamente di piccole dimensioni e tra loro eterogenei.

TEST DI VERIFICA

7) Nell'iperaldosteronismo primitivo si hanno frequentemente tutte le seguenti condizioni tranne:

- Iperensione arteriosa
- Iperkaliemia
- Proteinuria
- Aldosterone elevato
- Renina bassa.

8) Gli antagonisti dell'aldosterone determinano in media una riduzione della proteinuria del:

- 5-10%
- 15-20%
- 30-40%
- 50-60%
- 70-80%.

9) Gli antagonisti dell'aldosterone sono sicuramente efficaci in:

- Pazienti con proteinuria <1 g/die
- Pazienti con IRC avanzata
- Pazienti con nefroangiosclerosi maligna
- Pazienti con trombosi della vena renale
- Nessuna delle precedenti.

TABELLA II - LUCI E OMBRE DELLA TERAPIA CON GLI ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE IN AMBITO CLINICO

Certo

- Effetto antiproteinurico

Incerto

- Rallentamento della progressione della CKD provato su hard endpoints

Da chiarire

- Effetto indipendente dal calo della pressione arteriosa
- Efficacia e *safety* nei diversi stadi di CKD
- Efficacia per diversi gradi di proteinuria
- Dose da utilizzare
- Confronto diretto con ACE-inibitore o sartanico
- Efficacia e *safety* di ACE-inibitore + sartanico + antagonista aldosterone in associazione

CONCLUSIONI

Il ruolo patogenetico dell'aldosterone nelle nefropatie è supportato da nuove acquisizioni sulla fisiologia dell'ormone e da una relazione di causa-effetto tra aumentati livelli di aldosterone e comparsa di danno d'organo. All'opposto, numerose evidenze sperimentali hanno documentato l'efficacia dei farmaci che antagonizzano l'aldosterone, sia in modelli sperimentali d'ipertensione arteriosa sodio-dipendente, sia in altri modelli animali.

In ambito clinico, tale approccio terapeutico sta ottenendo crescente interesse in ambito nefrologico in aggiunta alla terapia con ACE-inibitore e/o sartanico. I dati sulla triplice terapia sono ancora episodici (34), e peraltro non sembrerebbero indicare un vantaggio ulteriore rispetto allo spironolattone aggiunto all'ACE-inibitore o al sartanico. Al contrario, l'effetto antiproteinurico di questo approccio terapeutico sembra essere consistente, come testimoniato anche da una recente metanalisi (45).

Rimangono ancora alcuni punti da chiarire o meritevoli di ulteriore approfondimento (Tab. II).

Prima di tutto, non abbiamo ancora risultati a lungo termine, che provino l'efficacia della terapia su "*hard endpoints*", come il raddoppio di creatinina rispetto al basale, l'uremia terminale o la morte. Questo è di particolare importanza anche alla luce dei recenti risultati di un'analisi secondaria dello studio ONTARGET (46), che ha sollevato dubbi di "*safety*" renale in merito all'utilizzo dell'associazione di un ACE-inibitore con un sartanico in un'ampia casistica di soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

Oltre a questo, manca un chiaro confronto, alla pari, tra ACE-inibitore/sartanico e antagonista dell'aldosterone, ma probabilmente questa informazione, interes-

sante dal punto di vista puramente scientifico, sarà difficilmente ottenibile per problemi etici.

Inoltre la demarcazione tra effetto antiproteinurico e ipotensivo dello spironolattone/epplerone non è ancora completamente chiarita, come del resto la dose ottimale da utilizzare.

Infine, la maggior parte degli studi disponibili sono stati effettuati su soggetti con modesta riduzione della funzionalità renale e per periodi di tempi limitati. Sebbene l'incidenza d'iperkaliemia severa e di peggioramenti acuti della funzionalità renale sia stata modesta (45), non possiamo non chiederci se un'eventuale introduzione nella pratica clinica di questo approccio terapeutico non potrebbe comportare un aumento significativo di questi eventi avversi, soprattutto in assenza di adeguata sorveglianza dei parametri ematochimici dopo l'inizio della terapia e/o d'idonea selezione dei pazienti da trattare.

RIASSUNTO

Oltre ai dati ottenuti su cuore, cervello e vasi, crescente evidenza supporterebbe un contributo dell'aldosterone al danno renale. Questo è stato studiato in modo par-

ticolare in modelli sperimentali d'ipertensione arteriosa sodio-sensibile, ma è stato poi confermato anche in altri modelli sperimentali.

Questo è supportato sia da una chiara relazione di causa-effetto tra infusione di aldosterone e sviluppo di danno renale, che dalla sua regressione dopo blocco dell'azione dell'aldosterone.

A partire dal 2001, si è accumulata esperienza anche in ambito clinico sull'effetto antiproteinurico degli antagonisti dell'aldosterone, dati in aggiunta all'ACE inibitore o al sartanico.

Sfortunatamente, i dati a lungo termine sono ancora limitati, se escludiamo quelli ottenuti in due trial della durata di un anno.

Nell'insieme, questo approccio terapeutico sembra essere relativamente sicuro ed efficace. Tuttavia sono ancora necessari ulteriori studi su scala più vasta, con follow-up più lungo e con inclusi pazienti con vari gradi di severità della nefropatia cronica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326-33.
2. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063-8.
3. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46: 584-90.
4. Uhrenholt TR, Schjerning J, Hansen PB, et al. Rapid inhibition of vasoconstriction in renal afferent arterioles by aldosterone. *Circ Res* 2003; 93: 1258-66.
5. Todd-Turla KM, Schnermann J, Fejes-Tóth G, et al. Distribution of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 1993; 264 (5 Pt 2): F781-91.
6. Nishiyama A, Yao L, Fan Y, et al. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension* 2005; 45: 710-6.
7. Nishikawa T, Suematsu S, Saito J, et al. Human renal mesangial cells produce aldosterone in response to low-density lipoprotein (LDL). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96: 309-16.
8. Nagai Y, Miyata K, Sun GP, et al. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblasts. *Hypertension* 2005; 46: 1039-45.
9. Siragy HM, Xue C. Local renal aldosterone production induces inflammation and matrix formation in kidneys of diabetic rats. *Exp Physiol* 2008; 93: 817-24.
10. Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43: 841-8.
11. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2906-12.
12. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-800.
13. Han KH, Kang YS, Han SY, et al. Spironolactone ameliorates renal injury and connective tissue growth factor expression in type II diabetic rats. *Kidney Int* 2006; 70: 111-20.
14. Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramirez FJ. Local angiotensin II and transforming growth factor-beta1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000; 35: 1078-84.
15. Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, Jha S, Ledbetter SR, Roman RJ. Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R757-67.
16. Ma J, Weisberg A, Griffin JP, Vaughan DE, Fogo AB, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against aldosterone-induced glomerular injury. *Kidney Int* 2006; 69: 1064-72.
17. Fujisawa G, Okada K, Muto S, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic

- rats. *Kidney Int* 2004; 66: 1493-502.
18. Feria I, Pichardo I, Juárez P, et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 2003; 63: 43-52.
 19. Chun TY, Chander P, Kim JW, Pratt JH, Stier CT. Aldosterone, but not angiotensin II, increased profibrotic factors in the kidney of adrenalectomized stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E305-12.
 20. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006; 47: 1084-93.
 21. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007; 49: 355-64.
 22. Iwazu Y, Muto S, Fujisawa G, et al. Spironolactone suppresses peritubular capillary loss and prevents deoxycorticosterone acetate/salt-induced tubulointerstitial fibrosis. *Hypertension* 2008; 51: 749-54.
 23. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31 (1 Pt 2): 451-8.
 24. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier CT Jr. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33 (1 Pt 2): 232-7.
 25. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-8.
 26. Horiuchi M, Nishiyama H, Hama J, et al. Characterization of renal aldosterone receptors in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol* 1993; 264 (2 Pt 2): F286-91.
 27. Macunluoglu B, Arikian H, Atakan A, et al. Effects of spironolactone in an experimental model of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2008; 40: 273-8.
 28. Brown NJ, Nakamura S, Ma L, et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58: 1219-27.
 29. Aldigier 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.
 30. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159-72.
 31. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1320-5.
 32. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638-45.
 33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, 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.
 34. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 925-6.
 35. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. 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: 256-62.
 36. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-8.
 37. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 2829-36.
 38. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536-42. Epub 2006 Jun 14.
 39. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. 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* 2004; 21: 471-5.
 40. 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.
 41. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24: 2285-92.
 42. 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.
 43. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; 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* 2003; 348: 1309-21.
 44. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-51.
 45. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2214-7.
 46. Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 199-211.
 47. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.