

Aldosteron i jego znaczenie w uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego u osób z przewlekłą chorobą nerek

The role of aldosterone in cardiovascular alterations in patients with chronic kidney disease

Rafał Donderski, Magdalena Grajewska, Jacek Manitius

Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

Kardiologia Pol 2006; 64: 423–427

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN), zgodnie z obowiązującą definicją zaproponowaną przez National Kidney Foundation (NKF), oznacza:

1. uszkodzenie nerek utrzymujące się powyżej 3 mies. z obecnością strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek, z prawidłową lub zmniejszoną filtracją kłębuszkową (GFR), co objawia się:

- bezpośrednią obecnością zmian morfologicznych w narządzie lub w badaniu obrazowym;
- obecnością odchyłeń od normy we krwi i/lub w moczu.

2. Obniżenie filtracji kłębuszkowej (GFR) $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ pow. ciała utrzymujące się ≥ 3 mies. z lub bez odchyłeń od normy wymienionych w p.1.

Wyróżnia się 5 stadiów PChN:

- stadium 1. – uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pow. ciała);
- stadium 2. – uszkodzenie nerek z niewielkim obniżeniem GFR ($\text{GFR} 60\text{--}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pow. ciała);
- stadium 3. – umiarkowane obniżenie GFR ($\text{GFR} 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pow. ciała);
- stadium 4. – znaczne obniżenie GFR ($\text{GFR} 15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pow. ciała);
- stadium 5. – niewydolność nerek ($\text{GFR} <15\text{ml/min/1,73m}^2$ pow. ciała lub dializy).

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zwiększonej śmiertelności chorych z PChN

i odpowiadają za ponad 50% zgonów w tej populacji [2]. Umieralność chorych przewlekłe hemodializowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych jest ok. 20–30-krotnie większa niż w populacji ogólnej [3]. Jest to związane z przedwczesnym rozwojem miażdżycy w tej grupie chorych, której konsekwencją jest nadumieralność, zwłaszcza młodych chorych, zarówno w okresie przeddializacyjnym, dializowanych oraz po przeszczepie nerki. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe występuje we wczesnych, początkowych stadiach PChN [4]. W patogenezie uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u chorych z PChN i w populacji ogólnej istotną rolę odgrywa podwyższony poziom osocznego aldosteronu. W 1992 r. Weber i Brilla przedstawili dowody, iż aldosteron jest czynnikiem odpowiedzialnym za włóknienie mięśnia sercowego, zaś w 1996 r. Greene, Drem i Hoestetter wykazali na modelu zwierzęcym, iż aldosteron ma udział w patogenezie uszkodzenia nerek. Od tego czasu datuje się zainteresowanie zarówno kardiologów, jak i nefrologów aldosteronem [5].

Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Chorzy z PChN są narażeni na szereg czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Są to zarówno czynniki tradycyjne, podobne do tych, na jakie narażeni są chorzy w populacji ogólnej, a także czynniki charakterystyczne dla PChN, takie jak hiperhomocysteinemia, stres oksydacyjny, niedokrwistość, białkomocz, retencja płynu pozakomórkowego,

Adres do korespondencji:

dr Rafał Donderski, Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel./faks: +48 52 585 40 30, e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

Praca wpłynęła: 28.06.2005. Zaakceptowana do druku: 14.12.2005

Tabela I. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN

<i>tradycyjne czynniki ryzyka</i>	<i>nietradycyjne czynniki ryzyka</i>
1. nadciśnienie tętnicze	1. nasilony stres oksydacyjny
2. cukrzyca	2. niedożywienie/zapalenie
3. otyłość z BMI ≥ 30	3. \uparrow ADMA
4. dyslipidemia	4. hiperhomocysteinemia
5. mała aktywność fizyczna	5. nadmiar żelaza
6. mikroalbuminuria	6. białkomocz
7. GFR < 60 ml/min	7. niedokrwistość
8. wiek M > 55 . roku życia, K > 65 . roku życia	8. retencja płynów
9. obciążony wywiad rodzinny	9. \uparrow AGE
	10. zaburzenia hemostazy
	11. hiperfostatemia
	12. nadczynność przytarczyc
	13. zwiększenie prędkości fali tętna

ADMA – asymetryczna dimetyloarginina; AGE – zaawansowane produkty glikacji

pozanaczyniowego czy też nadmiar krążącego aldosteronu [6, 7]. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN przedstawiono w Tabeli I. Wydaje się, że czynnikami o największym znaczeniu wśród wymienionych powyżej, a charakterystycznymi dla PChN, są subkliniczny stan zapalny i niedożywienie, podwyższony poziom parathormonu PTH wywierający niekorzystny wpływ na przebudowę naczyń i powodujący zwłóknienie śródmiaższu serca, wzrost poziomu ADMA (inhibitora syntezy tlenu azotu), hiperhomocysteinemia uszkadzająca śródbłonek czy też wczesne pojawienie się niedokrwistości [8]. Istotnym problemem klinicznym chorych z PChN jest przebudowa serca (przerost lewej komory – LK) oraz tętnic (kalcyfikacja tętnic powodująca zwiększenie ich sztywności). Częstość występowania przerostu LK wzrasta wraz ze spadkiem czynności wydalniczej nerek. O ile w grupie chorych z GFR 50–75 ml/min występuje on u 30%, to w momencie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego dotyczy już ok. 75% chorych [9]. Ponadto często stwierdza się kalcyfikację zarówno zastawek serca, miokardium jak i naczyń. Sztywność naczyń zwiększa obciążenie następcze LK oraz zmniejsza przepływ wieńcowy w okresie rozkurczu [10]. Sprzyja to występowaniu ostrych incydentów wieńcowych.

Badania angiograficzne dowodzą, iż u 50% chorych w momencie rozpoczynania dializoterapii stwierdza się obecność zwężeń w naczyniach wieńcowych, zaś 52% dializowanych chorych, którzy przeżyli zawał serca, umiera w ciągu 2 lat z powodu zgonu sercowego [2]. Jak się wydaje, nowoczesne metody leczenia, tj. procedury przeszłokornej angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu, nie są w pełni wykorzystane u osób z chorobami nerek. Może to wynikać z przeświadczenia, iż ta grupa

chorych odnosi mniejsze korzyści z tego typu zabiegów, bowiem ich naczynia wieńcowe są zwapniałe, z dominującym typem zwapnień rozsianych, trudnych do leczenia zarówno metodami przeszłokornymi, jak i kardiochirurgicznie [11]. Zabiegi angioplastyki wykonywane u chorych z PChN cechuje zwiększone występowanie powikłań jatrogennych oraz stosunkowo wysoki odsetek restenozy związanej z plastyką balonową. U chorych z PChN oraz cukrzycą restenozą stwierdzana jest w 50% przypadków. Pomimo zwiększonego odsetka powikłań wczesnych i odległych zabiegi te powinny być częściej wykonywane w tej grupie chorych, o ile jest to technicznie możliwe. Zwłaszcza korzystne wyniki odległe dają zabiegi związane z implantacją stentów.

Aldosteron – działania klasyczne i nieklasyczne

Aldosteron jest hormonem produkowanym przez warstwę kłębkową kory nadnerczy, a także przez komórki śródbłonna i mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej (VSMC). Działa on za pośrednictwem białkowych receptorów mineralokortykoidowych typu I w komórkach nabłonka cewek nerkowych, okrężnicy, ślinianek, gruczołów potowych, śluzówki odbytnicy, pęcherza moczowego. Wywiera wpływ także na nienabłonkowe komórki ośrodkowego układu nerwowego oraz kardiomiocyty i VSMC. Jest regulatorem gospodarki wodno-elektrolitowej zapewniającym utrzymanie homeostazy wodno-elektrolitowej. Działając na poziomie cewek dystalnych i zbiorczych, reguluje za pośrednictwem ATP-azy Na^+ - K^+ transport zwrotny sodu i wody, nasilając dokomórkowy transport potasu [5]. U chorych z PChN, u których istotnym problemem klinicznym jest często hiperkaliemia, al-

Tabela II. Aldosteron i jego działania

efekt klasyczny	działania plejotropowe
1. zaburzenia wodno-elektrolitowe: hipokalemia, hipochloremia, hipomagnezemia, zasadowica metaboliczna	1. synteza kolagenu i włóknienie
2. udział w regulacji ciśnienia tętniczego (pośredni)	2. wpływ na układ hemostazy
	3. wpływ na funkcję śródbłonna
	4. efekt prozapalny
	5. działania w obrębie OUN

dosteron nasila cewkową sekrecję potasu, wzmacnia wspomniany dkomórkowy transport potasu oraz zwiększa pozanerkowe wydalanie potasu z kałem [12]. Obok regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej aldosteron wydaje się mieć wielokierunkowe, plejotropowe działanie daleko wykraczające poza jego typowe efekty. Nasila on procesy włóknienia, oddziałuje na śródbłonnki, wpływa na układ hemostazy, jest ważnym mediatorem stanu zapalnego, działa na szereg struktur w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [5]. Efekty klasyczne i nieklasyczne zależne od aldosteronu podsumowano w Tabeli II.

Aldosteron a układ sercowo-naczyniowy

Jak wspomniano uprzednio, u chorych z PChN aldosteron może przyczyniać się do postępującego uszkodzenia serca i naczyń. Jest on silnym stymulatorem procesów włóknienia mięśnia sercowego u chorych z niewydolnością serca powodującym wzrost syntezy kolagenu typu I (PINP) i III (PIIINP) oraz aktywację proliferacji kardioblastów [13]. U chorych z pozawałową niewydolnością serca aldosteron odgrywa kluczową rolę w przebudowie LK. W warunkach niewydolności serca obserwuje się wzmożoną miejscową syntezę aldosteronu, a jego stężenie jest 10 razy większe niż w stanach fizjologicznych [13]. Aldosteron przyczynia się również do nasilenia uszkodzenia śródbłonna, powoduje zmniejszenie aktywności syntazy tlenu azotu (iNOS) i upośledzenie wazodylatacji zależnej od śródbłonna [14].

Obok udziału w przebudowie serca, aldosteron prawdopodobnie jest również zaangażowany w proces przebudowy naczyń – powoduje zwiększenie sztywności tętnic związane z gromadzeniem fibronektyny. Szkodliwe działania nadmiaru aldosteronu związane są również z retencją sodu, hipokaliemią, wpływem na ciśnienie tętnicze, zaburzeniem funkcji baroreceptorów i wzrostem aktywności adrenergicznej u chorych z niewydolnością serca. Uszkodzenie serca i naczyń zachodzące pod wpływem nadmiaru aldosteronu jest zależne od nasilenia miejscowej reakcji zapalnej i aktywacji szeregu cytokin czy też mediatorów zapalenia, takich jak COX-2, osteopontyna, MCP-1, oraz wpływu na liczne komórki odpowiedzi zapalnej [14].

Ze względu na niekorzystny wpływ nadmiaru aldosteronu na funkcję serca i naczyń, zasadne jest zmniejszenie

szanie jego syntezy wszystkimi możliwymi sposobami. Zastosowanie w praktyce klinicznej leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego (ACE-I) oraz sartanów jest powszechnie uznaną formą leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, a także zwalniania postępu chorób nerek. Leki te powodują zmniejszenie syntezy aldosteronu w ciągu w pierwszych miesiący ich stosowania, jednakże wskutek istnienia tzw. zjawiska ucieczki aldosteronu długotrwałe ich podawanie nie zmniejsza poziomu aldosteronu [15].

Do uzyskania pełnej kontroli nad układem RAA konieczne jest zastosowanie również leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Ma ono zresztą udokumentowane znaczenie u chorych z niewydolnością serca. W badaniu *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), opublikowanym w 1999 r., okazało się, iż dołączenie małej dawki spironolaktonu (25 mg/dobę) do klasycznej terapii niewydolności serca u chorych w III i IV klasie wg NYHA, leczonych nparstnicą, lekiem moczopędnym, ACE-I powoduje zmniejszenie śmiertelności i częstości hospitalizacji o 30% w porównaniu z grupą *placebo*. Jednocześnie w trakcie obserwacji zarejestrowano zmniejszenie stężenia PINP i PIIINP oraz mózgowego czynnika natriuretycznego (BNP) [16]. Równie korzystne było zastosowanie nowszego antagonisty aldosteronu: eplerenonu u chorych z pozawałową niewydolnością serca. Ogłoszone w 2003 r. wyniki badania EPHEsus wskazywały na korzyści wynikające z dołączenia tego leku do klasycznej terapii i wyraźne zmniejszenie śmiertelności w grupie eplerenonu w porównaniu z grupą *placebo* [17].

Aldosteron i jego udział w progresji przewlekłej choroby nerek

Istnieje wiele przekonujących danych wskazujących, iż aldosteron nie tylko może pogłębiać uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego, ale również odgrywa istotną rolę w progresji PChN. Greene, Kren, Hostetter w modelu zwierzęcym nefropatii resztkowej (szczury z częściowo usuniętą nerką) wykazali, iż wlew aldosteronu u zwierząt otrzymujących antagonistę AT II zwiększa białkomocz, pogarsza istniejące nadciśnienie tętnicze oraz nasila szklwienie kłębuszków nerkowych

Tabela III. Przypuszczalne mechanizmy zależnej od aldosteronu waskulopatii naczyń nerkowych

1. zwiększona ekspresja PAI-1
2. zwiększona ekspresja TGF- β
3. powstawanie reaktywnych rodników tlenowych, nasilenie stresu oksydacyjnego
4. dysfunkcja śródbłonna
5. wpływ na zmianę morfologii i funkcji VSMCs
6. efekt prozapalny (stymulacja osteopontyny, COX-2, żelatynyzy)

w porównaniu ze szczurami otrzymującymi antagonistę AT II, ale nieotrzymującymi aldosteronu [5].

Przypuszczalnie uszkodzenie nerek zależne od aldosteronu jest związane z przebudową naczyń nerkowych [5]. Istotną rolę odgrywa w tym procesie zwiększenie ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) zachodzące pod wpływem aldosteronu. Zwiększone stężenie PAI-1 to czynnik ryzyka choroby wieńcowej oraz zmian w mikrokrążeniu zarówno u chorych z PChN, jak i w populacji ogólnej. Pod wpływem PAI-1 dochodzi także do nasilenia szklwienia kłębuszków nerkowych, wzrostu białkomoczu oraz włóknienia śródmiąższu. Nie bez znaczenia pozostaje wspomniany efekt prozapalny aldosteronu [14]. Szlaki powstawania aldosteronozależnej patologii naczyń podsumowano w Tabeli III.

Zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN. Możliwości terapeutyczne wynikające z blokady receptora mineralokortykoidowego

Zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego wszelkimi dostępnymi sposobami jest niezwykle istotne dla chorego z PChN, bowiem długość jego życia jest mniejsza w porównaniu z populacją niewykazującą cech uszkodzenia tego narządu. Sposoby ograniczania tego ryzyka obejmują optymalną kontrolę ciśnienia tętniczego, zwalczanie zaburzeń gospodarki lipidowej, zwalczanie hiperhomocysteinemii, nowoczesne leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i zapobieganie kalcyfikacji naczyń (stosowanie niewapniowych związków fosforanów nieorganicznych, kalcymimetyków oraz nowych analogów witaminy D₃) i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej z zastosowaniem erytropoetyny. Nie bez znaczenia pozostaje stosowanie leków antyagregacyjnych, zaprzestanie palenia tytoniu czy też zwiększenie aktywności fizycznej.

Inhibitory konwertazy angiotensyny oraz sartany mają udokumentowane właściwości kardio- i naczynioprotekcyjne, co uzasadnia ich szerokie stosowanie. Szereg badań klinicznych przeprowadzonych u chorych z PChN wykazało właściwości nefroprotektoryjne tych leków, polegające na opóźnieniu tempa postępu PChN i rozwoju ich schyłkowej niewydolności [18, 19].

W związku ze szkodliwym wpływem aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy i nerki, celowe wydaje się postępowanie terapeutyczne mające na celu zniesienie lub choć częściowe ograniczenie jego wpływu. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się dwa leki z grupy antagonistów aldosteronu: spironolakton i eplerenon – nowszy preparat, bardziej wybiórczy w stosunku do receptora mineralokortykoidowego i wykazujący mniej działań niepożądanych związanych z wpływem na gospodarkę hormonalną [20]. Leki te z powodzeniem stosuje się u chorych z PChN w okresie leczenia zachowawczego i dializoterapii.

Sato i wsp. ocenili skuteczność spironolaktonu w grupie chorych z wczesną nefropatią cukrzycową (GFR >60 ml/min, obecność mikro- lub makroalbuminurii). W ich badaniu 45 chorych było leczonych początkowo trandolapilem przez 40 tygodni w dawce wzrastającej (maksymalnie 2 mg/dobę) do uzyskania ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg. U 18 chorych stwierdzono wspomniane wyżej zjawisko ucieczki i brak dalszej redukcji białkomoczu oraz wysokie poziomy osoczowego aldosteronu. U 13 spośród tych chorych zastosowano spironolakton w dawce 25 mg/dobę. Po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie wydalania białka z moczem oraz zmniejszenie wskaźnika masy LK, niezależnie od redukcji ciśnienia tętniczego. Warto wspomnieć, iż nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w stężeniu potasu w grupie chorych otrzymujących spironolakton oraz niestosujących tego leku [21].

Z kolei Ebstein i wsp. zaobserwowali, iż łączne stosowanie eplerenonu i enalaprilu u chorych z nefropatią cukrzycową, nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią doprowadza do zmniejszenia białkomoczu w większym stopniu niż stosowanie tych leków samodzielnie, niezależnie od redukcji ciśnienia tętniczego. Wydaje się to niezwykle istotne w związku z zależnością pomiędzy białkomoczem a ryzykiem sercowo-naczyniowym [22].

Opisano również korzyści wynikające ze stosowania antagonistów aldosteronu u chorych dializowanych. Warto w tym miejscu wspomnieć o doświadczeniach gdańskich nefrologów, którzy w 1995 r. donieśli o wysokiej skuteczności terapii łączonej z zastosowaniem inhibitora enzymu konwertującego oraz spironolaktonu

w populacji hemodializowanych chorych z niewydolnością serca [23].

Badacze japońscy wykazali korzystny wpływ spironolaktonu na kalcyfikację naczyń związany ze zmniejszeniem ekspresji osteopontyny w ścianie naczyniowej w grupie chorych hemodializowanych [24]. To działanie angioprotekcyjne wykazują zarówno ACE-I, jak i spironolakton. Hausmann i wsp. opisali poprawę funkcji serca wyrażoną wzrostem frakcji wyrzutowej z 32 do 46% u chorego dializowanego otrzewnowo, leczonego spironolaktone w dawce 25 mg/dobę przez 10 mies. Warto nadmienić, iż leczenie antagonistami aldosteronu jest bezpieczne u chorych dializowanych otrzewnowo, bowiem standardowo stosowany płyn dializacyjny nie zawiera potasu [25].

Podsumowując, można stwierdzić, iż aldosteron odgrywa niewątpliwie rolę w postępującej dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego i nerek, dlatego niezwykle ważne jest ograniczenie jego wpływu wszystkimi możliwymi drogami, a stosowanie jego antagonistów powinno być szerzej zalecane.

Piśmiennictwo

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-246.
2. Collins AJ, Li S, Ma JZ, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S26-9.
3. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998 Sep-Oct; 11: 239-45.
4. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
5. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66: 1-9.
6. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (4 Suppl. 1): S117-31.
7. Eckardstein A. Is there a need for novel cardiovascular risk factors? *Nephrol Dial Transp* 2004; 19: 761-5.
8. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-68.
9. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
10. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 202-9.
11. Rabelink TJ, Truin G, de Jaegere P. Treatment of coronary artery disease in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 5): 117-21.
12. Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 465-8.
13. Funder J. Mineralocorticoids and cardiac fibrosis: the decade in review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1002-6.
14. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001; 94: 378-83.
15. Lakkis J, Wei, Lu, Weir M. Zjawisko ucieczki układu RAA – prawdziwa jednostka chorobowa, która może być ważna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego i nerek. *Kardiologia po Dyplomie* 2004; 3: 33-47.
16. 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.
17. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
18. Gaciong Z. Zapobieganie progresji niewydolności nerek – rola inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I. *JAMA-PI* 2002; 3.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
20. Williams GH. Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists. *Climacteric* 2003; 6 (Suppl. 3): 29-35.
21. Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-8.
22. Epstein M, Buckalew V, Martinez F, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination in diabetic hypertensives with microalbuminuria [abstract]. *Am J Hypertens* 2002; 15 (4 Suppl. 1): 24A.
23. Zdrojewski Z, Szotkiewicz M, Sulima-Gilow A, et al. Skojarzone zastosowanie blokerów enzymu konwertującego angiotensynę oraz spironolaktonu w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia u pacjentów przewlekłe dializowanych. *Ann Acad Med Gedan* 1995; 25 (Suppl. 6): 159-64.
24. Nitta K, Akiba T, Nihei H. Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Med* 2003; 115: 250.
25. Hausmann MJ, Liel-Cohen N. Aldactone therapy in a peritoneal dialysis patient with decreased left ventricular function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2035-6.