

## Ruolo antifibrotico renale degli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi

### In depth review

**Alessandra Ocello<sup>1</sup>, Sandra La Rosa<sup>1</sup>, Fulvio Fiorini<sup>2</sup>, Salvatore Randone<sup>3</sup>, Rosario Maccarrone<sup>5</sup>, Giorgio Battaglia<sup>4</sup>, Antonio Granata<sup>5</sup>**

- 1 UOS di Nefrologia e Dialisi, P.O. "Giovanni Paolo II", Sciacca (AG), Italia  
2 UOC Nefrologia - Dialisi e Dietologia, P.O. "S.M. della Misericordia", Rovigo, Italia  
3 UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "Umberto I", Siracusa, Italia  
4 UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "Santa Marta e Venera", Acireale (CT), Italia  
5 UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia



Alessandra Ocello

#### Corrispondenza a:

Alessandra Ocello  
Unità Operativa Semplice di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Giovanni Paolo II"  
Via Pompei, Sciacca (AG), Italia  
Fax/Tel number: 0925/962481  
E-mail address: alessandraocello@hotmail.it

#### ABSTRACT

Le malattie cardiovascolari e renali costituiscono uno dei principali problemi di salute in tutti i paesi industrializzati. La loro incidenza è in continua crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione e della maggiore prevalenza di obesità e diabete (DM) di tipo 2.

Evidenze cliniche suggeriscono un ruolo dell'aldosterone e dell'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi (MR) nella fisiopatologia delle patologie cardiovascolari e renali e studi clinici dimostrano comprovati benefici degli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) sulla mortalità e sulla progressione del danno cardiaco e renale [3, 4].

L'aldosterone, oltre agli effetti renali sull'omeostasi dei fluidi corporei, esplica molteplici effetti extrarenali tra i quali l'induzione dell'infiammazione, la rigidità vascolare, la formazione del collagene e la stimolazione della fibrosi [2].

Dato il ruolo fondamentale dell'attivazione dei MR nella fibrosi renale e cardiaca, il blocco efficace e selettivo del segnale con gli MRA può essere utilizzato nella pratica clinica per prevenire o rallentare la progressione di malattie cardiache e renali [18, 29].

L'obiettivo del presente lavoro è rivedere il ruolo degli MRA alla luce delle nuove evidenze scientifiche e il potenziale uso come antifibrotico nella malattia renale cronica. I risultati clinici iniziali suggeriscono la potenziale utilità degli MRA nel trattamento dei pazienti con malattia renale cronica, in particolare nella nefropatia diabetica, ma mancano ancora dati di efficacia e sicurezza sulla progressione della malattia renale sino allo stadio terminale (ESRD), che rappresentano importanti obiettivi per le sperimentazioni future.

**PAROLE CHIAVE:** recettori dei mineralcorticoidi, aldosterone, rene, cuore, fibrosi

## Introduzione

L'aldosterone è un ormone steroideo con attività mineralcorticoide, prodotto principalmente nella zona glomerulare della corteccia surrenale. Le sue principali funzioni fisiologiche consistono nel mantenimento dell'equilibrio del sodio e del potassio e nel controllo della pressione arteriosa, legandosi ai recettori dei mineralcorticoidi (MR) nel tubulo distale e nel dotto collettore del rene e aumentando così il riassorbimento del sodio e la secrezione di potassio [1].

Oltre agli effetti renali sull'omeostasi dei fluidi corporei, l'aldosterone esplica molteplici effetti extrarenali tra i quali l'induzione dell'infiammazione, la rigidità vascolare, la formazione del collagene e la stimolazione della fibrosi [2].

Sono ormai numerose le evidenze a favore del ruolo dell'aldosterone e dell'attivazione dei MR nella fisiopatologia della malattia cardiovascolare e renale; studi clinici mostrano i comprovati benefici degli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) sulla mortalità e sulla progressione del danno cardiaco e renale [3, 4].

Obiettivo del presente lavoro è rivedere il ruolo degli MRA alla luce delle nuove evidenze e il loro potenziale uso come antifibrotico nella malattia renale cronica.

## Espressione dei recettori dei mineralcorticoidi (MR)

Il recettore dei mineralcorticoidi è un recettore citosolico ligando attivato che ha ricevuto crescente attenzione come driver della fibrosi cardiovascolare e renale [5, 3].

I recettori dei mineralcorticoidi (MR) sono espressi principalmente nel tubulo distale e nel dotto collettore del rene e, in minor misura, anche nelle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce delle arteriole interlobari, nei podociti, nelle cellule mesangiali e nei fibroblasti del rene, in diversi tipi di cellule a livello cardiaco (tra cui miocardiociti, cellule endoteliali e muscolari lisce delle coronarie) e nelle cellule infiammatorie, come i macrofagi [5].

Il principale ruolo dei MR nel rene normale è il mantenimento dell'omeostasi dei fluidi corporei, attraverso il riassorbimento di sodio e acqua e la secrezione di potassio, e il controllo della pressione arteriosa; la funzione nel cuore sano non è completamente nota, ma certamente include la regolazione della crescita dei miocardiociti e dell'elettrofisiologia cardiaca [6, 7].

## Effetti dell'aldosterone e dell'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi su cuore e rene

È noto che l'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi (MR) rappresenta un fattore di rischio per le malattie cardiache [8]; ma l'aldosterone e i MR sono coinvolti anche in varie forme di patologie renali attraverso diversi meccanismi fisiopatologici, come dimostrato in vitro in colture cellulari e in vivo in modelli animali sperimentali di CKD, che includono nefropatia diabetica ed ipertensiva e varie forme di glomerulopatie [3].

L'aldosterone gioca un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco cronico e i MR risultano sovraespressi nei miocardiociti dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e in quelli con fibrillazione atriale; infatti, l'iperespressione dei MR induce rimodellamento ventricolare ed ipertrofia miocardica, sviluppo di danno cardiaco per riduzione del flusso coronarico ed effetti proaritmogeni [9–12].

L'attivazione dei MR ha effetti negativi anche sul rene, quali ad esempio l'ipertrofia glomerulare, la glomerulosclerosi, la proteinuria, la riduzione del flusso plasmatico renale e del filtrato

glomerulare e dunque il danno renale cronico [13–17].

Il danno indotto dall'aldosterone su rene e cuore è indipendente dagli effetti sistemici sulla pressione arteriosa, mentre l'infiammazione, lo stress ossidativo e la fibrosi sembrano giocare un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del danno cardiaco e renale.

L'aldosterone, attraverso l'attivazione dei MR, modula l'espressione di citochine proinfiammatorie e fattori profibrotici, come fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , interleuchina-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  [14, 18], osteopontina [19], fibrinogeno e collagene di tipo 1 (Figura 1) [15, 20, 21].

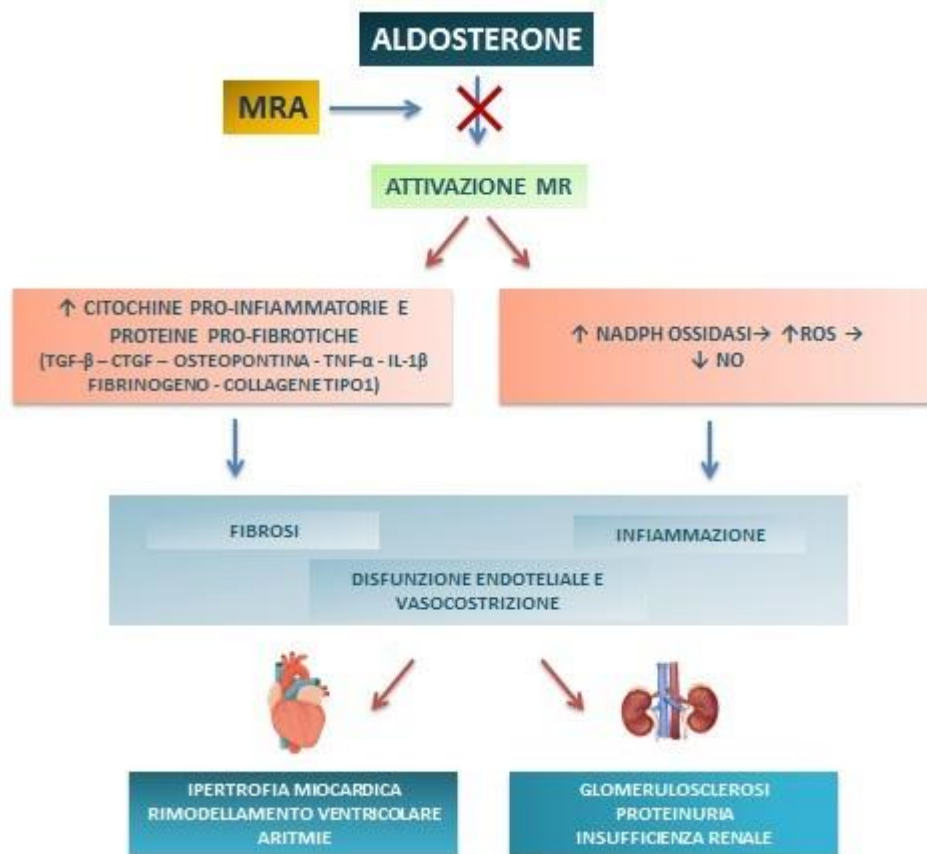


Fig. 1: Effetti dell'attivazione dei MR su cuore e rene

### MRA steroidei e nuovi MRA non steroidei

Nel 1957 è stato sintetizzato il primo anti-mineralcorticoide chiamato spironolattone [22]. Successivamente, nel 1960, lo spironolattone è stato lanciato come diuretico per utilizzo nelle condizioni edematose, nell'iperaldosteronismo primario e nell'ipertensione essenziale. Tuttavia, sono stati osservati effetti avversi antiandrogeni e pro-gestazionali come la ginecomastia, l'impotenza, le irregolarità mestruali, dovuti alle interazioni non specifiche con i recettori degli ormoni sessuali [23]; lo spironolattone è infatti strutturalmente simile al progesterone, con possibile cross-reazione [8].

Nel 1987 nasce una seconda generazione di MRA. Viene infatti sintetizzato l'esplerenone [24], meno potente dello spironolattone, ma con maggiore selettività d'azione [25]; bloccando selettivamente il recettore per i mineralcorticoidi e non i recettori per glucocorticoidi, progesterone e androgeni, vi è infatti assenza di effetti avversi legati al sesso.

Più recentemente, è stato creato un nuovo MRA non steroideo, il finerenone, per combinare la potenza e l'efficacia dello spironolattone con la selettività d'azione dell'esplerenone [26, 27], con minor rischio di sviluppare iperkaliemia. Il finerenone presenta una distribuzione bilanciata tra tessuto cardiovascolare e renale e, quindi, un migliore rapporto tra effetti cardiaci e renali rispetto agli MRA già disponibili [28], con più bassa incidenza di iperkaliemia (Tabella I).

	SPIRONOLATTONE	ESPLERENONE	FINERENONE
<b>GENERAZIONE MRA</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>CLASSE MRA</b>	<b>STEROIDEA</b>	<b>STEROIDEA</b>	<b>NON-STEROIDEA</b>
<b>POTENZA</b>	Alta	Bassa	alta
<b>SELETTIVITA'</b>	Bassa	Media	alta
<b>FARMACOCINETICA</b>	Lunga emivita (>12/24 ore)	Media emivita (4-6 ore)	Corta emivita (2/2.5 ore)
	Metaboliti attivi	No metaboliti attivi	No metaboliti attivi
<b>DISTRIBUZIONE TISSUTALE (rene/cuore)</b>	> nel rene (circa 6 volte)	> nel rene (circa 3 volte)	1:1
<b>IPERKALIEMIA</b>	+++	+	+
<b>EFFETTI ANTIANDROGENI</b>	+++	-	-

**Tabella I: confronto tra MRA steroidei e finerenone**

### Effetti benefici degli MRA su cuore e rene

Sebbene i dati sperimentali abbiano fornito preziose informazioni, forse l'evidenza più convincente circa il ruolo fisiopatologico dell'attivazione della MR deriva dalla dimostrazione degli effetti protettivi degli MRA attualmente disponibili, quali spironolattone ed esplerenone, nelle malattie cardiache e renali [2]. Come dimostrato in modelli animali, gli MRA sopprimono l'espressione dei recettori dei mineralcorticoidi. Il trattamento con spironolattone ed esplerenone attenua significativamente l'espressione di citochine proinfiammatorie e mediatori profibrotici (TGF- $\beta$ , CTGF, osteopontina, interleuchina-1 $\beta$ ) e di stress ossidativo (attività della NADPH ossidasi), prevenendo o rallentando la progressione di malattie cardiache e renali [18, 29].

Oltre a questi effetti sull'infiammazione e sulla fibrosi, gli MRA riducono l'apoptosi e la disfunzione endoteliale, migliorando il flusso nelle coronarie e nei vasi renali. Prevengono l'ipertrofia cardiaca e lo sviluppo di patologie cardiovascolari, e inibiscono il rimodellamento elettrico e l'attività proaritmogena dell'aldosterone. Nel rene di modelli animali, riducono il danno dei podociti, la glomerulosclerosi, la proteinuria e l'ipertrofia glomerulare [2]. Gli effetti benefici degli MRA nel prevenire o attenuare le patologie cardiache e renali in modelli animali sono indipendenti dai cambiamenti emodinamici sistemici e sembrano essere il risultato del blocco diretto degli effetti deleteri dell'attivazione degli MR nel cuore e nel rene [3, 5, 30].

## Trials

L'importanza del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) nel rallentare la progressione verso lo stadio terminale della malattia renale è ben riconosciuta [31]. Gli effetti degli MRA sulla progressione della CKD sono invece descritti meno accuratamente rispetto agli ACE-I e agli ARB. Gli studi RALES [32], EPHEBUS [33], e più recentemente l'EMPHASIS HF [34] e il TOPCAT [35] hanno mostrato chiaramente l'impatto benefico degli MRA sullo scompenso cardiaco (Tabella II).

TRIAL	PAZIENTI SELEZIONATI	MRA	ENDPOINT/OUTCOME	EFFETTI MRA vs PLACEBO
<b>RALES</b>	1663 pz con classe NYHA III-IV e FE < 35%	spironolattone	Morte per tutte le cause (endpoint primario) Ospedalizzazione per HF	↓ 30 % ↓ 35 %
<b>EPHEBUS</b>	6632 pz con IMA complicato da LVSD con FE < 40%	esplerenone	Morte per tutte le cause (endpoint primario) Ospedalizzazione per HF	↓ 15 % ↓ 13 %
<b>EMPHASIS-HF</b>	2737 pz con classe NYHA II e FE < 35%	esplerenone	Morte per tutte le cause e ospedalizzazione per HF (endpoint primario composito)	↓ 37 %
<b>TOPCAT</b>	3445 pz con HF sintomatici e FE > 45%	spironolattone	Morte per cause CV arresto cardiaco interrotto ospedalizzazione per HF (endpoint primario composito)	↓ 11 %

**Tabella II. Principali trials sull'effetto benefico degli MRA nei pazienti con scompenso cardiaco**

A differenza dei grandi trials esistenti sull'efficacia e sicurezza degli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi nello scompenso cardiaco, gli studi sull'effetto degli MRA sulla progressione del danno renale sono limitati, in assenza di studi di outcome sulla perdita della funzione renale o progressione sino all'ESRD (Tabella III) [31, 36].

Nel 1955 Conn descrisse la prima giovane donna con iperaldosteronismo primitivo e proteinuria [37] e successivamente, nel 1964, descrisse i primi 145 casi di iperaldosteronismo primitivo provato. La proteinuria, presente nell'85% dei pazienti [38], fu attribuita all'ipertensione presente nella sindrome di Conn fino a quando studi animali dimostrarono che gli ormoni mineralcorticoidi, soprattutto l'aldosterone, possono causare proteinuria in assenza di ipertensione [39].

I livelli plasmatici di aldosterone sono stati correlati con alterazioni della funzione renale nella CKD [40], suggerendo un'associazione tra disfunzione renale ed attivazione dei MR [41]. Pazienti con proteinuria severa (>2 g/die) hanno un'aumentata espressione dei MR e aumentati livelli plasmatici di aldosterone, che risultano correlati con la severità delle lesioni riscontrate alla biopsia renale [42].

Nel 2001 Chrysostomou per primo ha proposto l'uso degli MRA in pazienti proteinurici con CKD e ha descritto una riduzione della proteinuria del 54% dopo quattro settimane di trattamento con spironolattone [43].

TRIALS	PAZIENTI SELEZIONATI	MRA	ENDPOINT/OUTCOME	EFFETTI MRA vs PLACEBO/CONTROLLO
Bianchi 2006	Pz con CKD già in terapia con ACE-I o ARB	spironolattone	Proteinuria e GFR	Significativa riduzione della proteinuria Minore riduzione GFR
Tylicki 2008	Pz con proteinuria non-diabetica già in terapia con ACE-I o ARB	spironolattone	Proteinuria	Significativa riduzione con spironolattone in confronto al trattamento con soli ACE-I e ARB
Navaneethan 2009	Pz con CKD e proteinuria diabetica o non diabetica già in terapia con ACE-I o ARB (metanalisi di 11 studi)	spironolattone esplerenone	Proteinuria	Significativa riduzione con entrambi gli MRA in confronto al trattamento con soli ACE-I e ARB
Bertocchio 2011 Shavit 2012	Pz con nefropatia diabetica (metanalisi di 8 studi)	MRA	Albuminuria/proteinuria	Riduzione albuminuria/proteinuria in tutti gli studi
			UACR	↓ simile con finerenone e spironolattone
ARTS 2013	392 pz con HF e FE < 40% e CKD lieve-moderata (GFR 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	finerenone/ spironolattone	GFR	↓ significativamente minore con finerenone
			RF	Incidenza di RF e peggioramento della funzionalità renale significativamente minori con finerenone
ARTS-DN 2015	823 pz con DMt2 e albuminuria > 30 mg/g già in terapia con ACE-I o ARB	finerenone	UACR	Significativa riduzione dell'albuminuria
Matsumoto 2014	Pz oligurici sottoposti ad emodialisi	spironolattone	Mortalità cardio e cerebrovascolare (CCV) e ospedalizzazione per eventi CCV (endpoint primario composito)	↓ 62%

**Tabella III. Principali trials sugli effetti benefici degli MRA nei pazienti con patologie renali**

Studi clinici più recenti hanno dimostrato la riduzione della proteinuria e dell'albuminuria, grazie all'aggiunta degli MRA alla terapia con ACE-I e ARB, in pazienti con malattia renale cronica (CKD) e nefropatia diabetica. Nella maggior parte degli studi questi effetti benefici si sono dimostrati indipendenti dai cambiamenti sulla pressione arteriosa.

In uno studio prospettico randomizzato open-label su pazienti con CKD già in trattamento con ACE-I o ARB, l'aggiunta dello spironolattone ha rallentato la riduzione del filtrato glomerulare stimato e di conseguenza la progressione della CKD e ha inoltre determinato una significativa riduzione della proteinuria rispetto ai controlli [44].

Nei pazienti con proteinuria non-diabetica l'aggiunta dell'aldosterone (*triple blockade*) ha ridotto significativamente i livelli di proteine urinarie, oltre che i marcatori di fibrosi (PIINP) e danno tubulare (N-acetil-β-d-glucosaminidasi), rispetto alla terapia con soli ACE-I o ARB, supportando così i risultati preclinici sugli effetti dell'aldosterone e dell'attivazione dei MR sulla fisiopatologia delle patologie renali [45].

Nel 2009 una meta-analisi di 11 studi controllati e randomizzati ha confrontato l'effetto di un MRA in pazienti con CKD, albuminuria o proteinuria dovuta a nefropatia diabetica o non-diabetica, i



quali avevano già ricevuto altri RAAS antagonisti (ACE-I o ARB). Tutti gli studi, tranne uno, hanno utilizzato 25 mg di spironolattone al giorno. Questa metanalisi ha mostrato che lo spironolattone riduce significativamente la proteinuria quando associato al trattamento con ACE-I e ARB, senza alcun cambiamento sulla funzione renale ma con riduzione della pressione arteriosa sistemica. Il rischio di iperkaliemia è maggiore nei pazienti in trattamento con spironolattone e sono stati segnalati alcuni casi di ginecomastia. Il trattamento con esplerenone (50 mg al giorno) riduce la proteinuria dopo 12 settimane, con riduzione della pressione arteriosa ma senza effetti sulla funzione renale o sulla kaliemia. In questo caso non è stata riportata ginecomastia [46].

Successivamente, una metanalisi di 8 studi ha riportato una riduzione dell'albuminuria dal 23% al 61% in pazienti con nefropatia diabetica grazie all'aggiunta degli MRA al solo trattamento standard [3, 1].

Lo studio ARTS (MRA Tolerability Study) ha valutato gli effetti del finerenone, un nuovo MRA non steroideo ad elevata selettività recettoriale, in pazienti cardiopatici con ridotta LVEF (< 40%) e CKD lieve-moderata (GFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); rispetto allo spironolattone, la terapia con il nuovo MRA è stata associata ad una riduzione simile del rapporto albuminuria/creatinuria, mentre la riduzione del filtrato glomerulare e il peggioramento della funzionalità renale sono stati nettamente inferiori, con minore incidenza di iperkaliemia [47]. Inoltre, mentre lo spironolattone determinava diminuzione significativa della pressione arteriosa, i cambiamenti di pressione con finerenone erano comparabili a quelli osservati nei pazienti che ricevevano placebo.

L'ARTS-DN, uno studio di fase IIb multicentrico, doppio cieco, controllato con placebo, ha invece valutato gli effetti del finerenone (10 e 20 mg) in pazienti con diagnosi clinica di nefropatia diabetica. Nei pazienti con DM tipo 2 e albuminuria >30 mg/g, già in terapia con RAS antagonisti [48], ha evidenziato l'elevata efficacia del finerenone (significativa riduzione dell'UACR rispetto al placebo) e la sua notevole sicurezza (rischio di iperkaliemia assente con finerenone 10 mg e incidenza dell'1.7 % con 20 mg) [49].

L'efficacia e la sicurezza degli MRA nel trattamento dei pazienti con malattia renale cronica terminale non sono ancora state valutate, a causa delle preoccupazioni legate al rischio di iperkaliemia. Dati sull'uso degli MRA nei pazienti in ESRD in fase predialitica suggeriscono però che il rischio di iperkaliemia con basse dosi di MRA è significativamente più basso rispetto al previsto e che il trattamento con MRA, associato a restrizione dietetica o all'uso concomitante di terapia diuretica e con un attento monitoraggio degli esami di laboratorio, è una buona opzione in questi pazienti [1].

Recentemente, uno studio randomizzato controllato è stato condotto su pazienti oligurici sottoposti ad emodialisi; esso ha dimostrato una riduzione sostanziale della mortalità cardio e cerebrovascolare nei pazienti trattati con spironolattone rispetto ai controlli, fornendo una valida motivazione per ulteriori indagini attraverso studi clinici in larga scala [50].

### **Risvolti clinici**

L'efficacia degli MRA nei pazienti con patologie cardiovascolari è stata ampiamente dimostrata negli studi clinici; in futuro, si dovranno valutare i benefici sulla mortalità e morbilità su una più ampia popolazione di pazienti cardiopatici, inclusi quelli con concomitante danno renale, considerati ad alto rischio.

I risultati clinici iniziali suggeriscono la potenziale efficacia degli MRA nel trattamento dei pazienti con malattia renale cronica, in particolare nella nefropatia diabetica, ma mancano ancora dati di efficacia sulla riduzione della funzionalità renale e sulla progressione della malattia sino allo stadio

terminale, che rappresentano importanti obiettivi per le sperimentazioni future [2]. Il rischio di iperkaliemia è una preoccupazione significativa legata all'utilizzo degli MRA e ne ha limitato l'utilizzo nella pratica clinica poiché rappresenta una complicanza comune nei pazienti nefropatici [51]. Tuttavia il rischio di iperkaliemia può essere ridotto con il monitoraggio laboratoristico del potassio sierico e della funzionalità renale, ed evitando alimenti ad elevato contenuto di potassio.

Altri effetti negativi degli MRA disponibili, in particolare gli effetti antiandrogeni associati allo spironolattone, hanno contribuito al sottoutilizzo nella pratica clinica e alla scoperta di una nuova generazione di MRA, più potenti, più selettivi e associati ad un minore rischio di sviluppare iperkaliemia.

Il nuovo MRA non steroideo finerenone ha mostrato maggiore selettività d'azione rispetto allo spironolattone e maggiore potenza per i recettori dei mineralcorticoidi rispetto all'esplerenone [28]. In particolare, i risultati dello studio ARTS hanno dimostrato la maggiore sicurezza e tollerabilità del finerenone, che presenta la stessa efficacia dello spironolattone nel ridurre i marcatori di stress emodinamico ed è associato ad una più bassa incidenza di iperkaliemia ed eventi renali avversi nei pazienti cardiopatici con ridotta LVEF e CKD moderata [47, 52].

## Conclusioni

L'aldosterone e l'attivazione dei MR hanno effetti negativi su cuore e reni, attraverso meccanismi che coinvolgono stress ossidativo, infiammazione e fibrosi. I dati clinici supportano i risultati degli studi sperimentali e dimostrano che gli MRA bloccano questi meccanismi, e il conseguente danno cardiaco e renale, indipendentemente dagli effetti sull'emodinamica sistemica. È probabile che tali effetti degli MRA svolgano un ruolo importante nei comprovati benefici di questi agenti sulla mortalità, morbilità e progressione di diversi tipi di patologie cardiache e malattia renale. Sebbene il rischio di iperkaliemia legata al loro utilizzo rimanga una preoccupazione, esso può essere in parte affrontato con gli MRA di nuova generazione. In futuro sono necessari altri studi clinici per valutare il potenziale ruolo degli MRA sulla progressione del danno renale.



## BIBLIOGRAFIA

1. Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int* 2012; 81:955-68.
2. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* 2015; 65:257-63.
3. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79:1051-60.
4. Vizzardì E, Regazzoni V, Caretta G, Gavazzoni M, Sciatti E, Bonadei I, Trichaki E, Raddino R, Metra M. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: past, present and future perspectives. *IJC Heart Vessels* 2014; 3:6-14.
5. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:266-72.
6. Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2395-401.
7. Jaisser F, Swynghedauw B, Delcayre C. The mineralocorticoid receptor in heart: different effects in different cells. *Hypertension* 2011; 57:679-80.
8. Vizzardì E, Regazzoni V, Caretta G, Gavazzoni M, Sciatti E, Bonadei I, Trichaki E, Raddino R, Metra M. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. *IJC Heart & Vessels* 2014; 3:6-14.
9. Lothar A, Berger S, Gilsbach R, Rösner S, Ecke A, Barreto F, Bauersachs J, Schütz G, Hein L. Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function. *Hypertension* 2011; 57:746-54.
10. Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schütz G, Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 123:400-8.
11. de Resende MM, Kauser K, Mill JG. Regulation of cardiac and renal mineralocorticoid receptor expression by captopril following myocardial infarction in rats. *Life Sci* 2006; 78:3066-73.
12. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Bénitah JP, et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2005; 111:3025-33.
13. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMahan EG, Delyani JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1802-10.
14. López-Andrés N, Martín-Fernández B, Rossignol P, Zannad F, Lahera V, Fortuno MA, Cachafeiro V, Díez J. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301:H2372-82.
15. Fukuda S, Horimai C, Harada K, Wakamatsu T, Fukasawa H, Muto S, Itai A, Hayashi M. Aldosterone-induced kidney injury is mediated by NFκB activation. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:41-9.
16. Dartsch T, Fischer R, Gapelyuk A, Weiergraeber M, Ladage D, Schneider T, Schirdewan A, Reuter H, Mueller-Ehmsen J, Zobel C. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 164:170-8.
17. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98:1063-8.
18. Martín-Fernández B, de las Heras N, Miana M, Ballesteros S, Delgado C, Song S, Hintze T, Cachafeiro V, Lahera V. Structural, functional, and molecular alterations produced by aldosterone plus salt in rat heart: association with enhanced serum and glucocorticoid-regulated kinase-1 expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:114-21.
19. Sugiyama T, Yoshimoto T, Hirono H, Suzuki N, Sakurada M, Tsuchiya K. Aldosterone increases osteopontin gene expression in rat endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336:163-7.
20. Terada Y, Ueda S, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Kagawa T, Horino T, Takao T. Aldosterone stimulates nuclear factor-κB activity and transcription of intercellular adhesion molecule-1 and connective tissue growth factor in rat mesangial cells via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16:81-8.
21. Whaley-Connell AT, Habibi J, Nistala R, DeMarco VG, Pulakat L, Hayden MR, Joginpally T, Ferrario CM, Parrish AR, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor-dependent proximal tubule injury is mediated by a redox-sensitive mTOR/S6K1 pathway. *Am J Nephrol* 2012; 35:90-100.
22. Kagawa CM, Cella JA, Van Arman CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science* 1957; 126:1015-16.
23. Mann N. Gynecomastia during therapy with spironolactone. *JAMA* 1963; 184:778-80.
24. de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240:650-6.
25. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217:27-31.
26. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, Grosser R, Figueroa-Pérez S, Heckroth H, et al. Discovery of BAY 94-8862: a

- nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem* 2012; 7:1385-403.
27. Pitt B, Filippatos G, Gheorghide M, Kober L, Krum H, Ponikowski P, et al. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:668-75.
  28. Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: prospects for novel therapeutics. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:310-7.
  29. Miana M, de Las Heras N, Rodriguez C, Sanz-Rosa D, Martin-Fernandez B, Mezzano S, Lahera V, Martinez-Gonzalez J, Cachofeiro V. Effect of eplerenone on hypertension-associated renal damage in rats: potential role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ). *J Physiol Pharmacol* 2011; 62:87-94.
  30. Rentoukas EI, Lazaros GA, Ziropiannis PN. Aldosterone in heart and kidney diseases. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46:408-19.
  31. Jain G, Campbell RC, Warnock DG. Mineralocorticoid receptor blockers and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1685-91.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2010; 364:11-21.
  35. Mavrakanas 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.
  36. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. 'Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia' (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53:1209-16.
  37. Conn JW. Presidential address I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45:3-17.
  38. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary Aldosteronism from an analysis of 145 Cases. *Am J Surg* 1964; 107:159-72.
  39. Gomez-Sanchez CE, de Rodriguez AF, Romero DG, et al. Development of a panel of monoclonal antibodies against the mineralocorticoid receptor. *Endocrinology* 2006; 147:1343-8.
  40. Hene RJ, Boer P, Koomans HA, et al. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21:98-101.
  41. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66:1-9.
  42. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, et al. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulatio* 2005; 112:1435-43.
  43. 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.
  44. 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.
  45. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczynski W, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic ckd: An open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:486-93.
  46. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:542-51.
  47. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, Nowack C, Kolkhof P, Kim SY, Zannad F. 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.
  48. Ruilope LM, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of ARTS-DN: a randomized study to assess the safety and efficacy of finerenone in patients with type 2 diabetes mellitus and a clinical diagnosis of diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2014; 40:572-81.
  49. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. *JAMA* 2015; 314:884-94.
  50. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, Yakushigawa T, Sugiyama H, Shimada Y, Nojima Y, Shio N. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:528-36.
  51. Miao Y, Dobre D, Heerspink HJ, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, Grobbee D, de Zeeuw D. Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* 2011; 54:44-50.

52. Bauersachs J. The ARTS of third-generation mineralocorticoid receptor antagonists: achieving cardiovascular benefit with minimized renal side effects? *Eur Heart J* 2013; 34:2426-8.
53. Tesch GH, Young MJ. Mineralocorticoid Receptor Signaling as a Therapeutic Target for Renal and Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8:313.