

Kronik Böbrek Hastalığı olan Hastalarda Spironolaktonun Diastolik Kalp Fonksiyonlarına Etkisi

Effect of Spironolactone on Diastolic Heart Function in Patients with Chronic Kidney Disease

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda spironolaktonun diastolik kalp fonksiyonları üzerindeki etkisini doku Doppler ekokardiyografi ile incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Bu çalışmaya 24 hasta (11 E, 13 K) alındı. Kronik böbrek hastalığı etiyolojisi 14 hastada (%58) diabetes mellitus idi. Tedavi öncesi biyokimya ve 24 saatlik idrarda proteinüri analizleri, kan basıncı ölçümü ve doku Doppler ekokardiyografi incelemesi yapıldı. Daha sonra tedaviye 25 mg/gün spironolakton ilave edildi. Serum potasyum düzeyi 1. ve 4. haftada kontrol edildi. Sekiz haftalık tedavi sonrasında tüm analizler tekrarlandı. İstatistiksel analizler SPSS ver. 13 ile gerçekleştirildi.

BULGULAR: Doku Doppler ekokardiyografi ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası lateral deselerasyon zamanı, sağ ventrikül deselerasyon zamanı ve anterior Am değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (sırasıyla, $P=0,010$, $P<0,001$, ve $P=0,046$). Sistolik ve diastolik kan basınçları anlamlı olarak azaldı (sırasıyla, $P=0,006$ ve $P=0,003$). Serum potasyum düzeyi anlamlı düzeyde arttı ($P=0,001$). 24 saatlik idrarda protein atılımı anlamlı olarak azaldı ($P=0,001$).

SONUÇ: Bu çalışma, spironolaktonun kronik böbrek hastalığı olan hastalarda diastolik kalp fonksiyonlarını düzeltebileceğini göstermektedir. Hiperpotasemi tedavinin en önemli yan etkisidir. Spironolaktonun diastolik kalp fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Spironolakton, Diastolik fonksiyon bozukluğu, Kronik böbrek hastalığı, Aldosteron

ABSTRACT

PURPOSE: The aim of this study was to evaluate the effect of spironolactone on diastolic heart functions in patients with chronic kidney disease by tissue Doppler echocardiography.

MATERIAL and METHODS: Twenty-four patients (11 males, 13 females) were included to the study. The etiology of chronic kidney disease was diabetes mellitus in 14 patients (58%). Biochemical and 24-hour proteinuria analysis, blood pressure measurements, and tissue Doppler echocardiography examination were obtained before the therapy. Spironolactone (25 mg/d) was then added to the treatment. The serum potassium level was measured at the first and fourth weeks. After a period for eight weeks, all the analyses were repeated. The statistical analysis was performed using SPSS version 13.0.

RESULTS: There were significant differences between pretreatment and posttreatment lateral deceleration time, right ventricular deceleration time, and anterior late diastolic velocity ($P=0.010$, $P<0.001$, and $P=0.046$, respectively) by tissue Doppler echocardiography. Systolic and diastolic blood pressure was significantly reduced ($P=0.006$ and $P=0.003$, respectively). The serum potassium level was significantly increased ($P=0.001$). Urinary protein excretion was significantly decreased ($P=0.001$).

CONCLUSION: This study suggests that spironolactone may improve diastolic heart functions in patients with chronic kidney disease. Hyperkalemia is the most important side effect of treatment. Further studies are needed to determine the efficacy of spironolactone on diastolic heart function.

KEY WORDS: Spironolactone, Diastolic dysfunction, Chronic kidney disease, Aldosterone

Erkan ŞENGÜL¹
Tayfun ŞAHİN²
Çiğdem ÇAĞLAYAN³
Ahmet YILMAZ¹

- 1 Kocaeli Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
- 2 Kocaeli Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
- 3 Kocaeli Üniversitesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Geliş Tarihi : 09.07.2010

Kabul Tarihi : 25.08.2010

Yazışma Adresi:

Erkan ŞENGÜL

Kocaeli Üniversitesi,

Nefroloji Bilim Dalı,

Kocaeli, Türkiye

Tel : 0 262 233 55 00

Gsm : 0 542 560 48 02

E-posta : dr.erkansengul@hotmail.com

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (1). Diastolik fonksiyon bozukluğu, sol ventrikülün (SV) relaksasyon, doluş ve genişleme özelliklerindeki anormaller ile karakterize olup KV mortalitede artış ile ilişkilidir (2). KBH'nın erken evrelerinde de diastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır (3).

Aldosteronun, böbreklerde epitelyal mineralokortikoid reseptörleri (MR) aracılı klasik etkileri dışında kalp ve damarları da içeren diğer hedef organlarda nonepitelyal MR aracılı önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Aldosteronun, miyosit hipertrofisi ve miyokard fibrozuna yol açarak SV hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğu gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (4).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve/veya anjiyotensin II tip 1 reseptör blokleri (ARB) ile yapılan renin anjiyotensin sistem blokajında aldosteron seviyesi hastaların

önemli bir kısmında baskılanamamaktadır (aldosteron kaçış fenomeni). Bu durum, aldosteronun böbrek ve KV sistemdeki olumsuz etkilerinin devam etmesine yol açmaktadır (5). MR reseptör blokajı ile aldosteron etkisinin önlenmesinin hedef organlarda çeşitli olumlu etkileri saptanmıştır (6).

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE) miyokardın diastolik fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir (7). Bu çalışmanın amacı, ACE inhibitörü ve/veya ARB kullanmakta olan KBH tanılı hastalarda spironolakton ile aldosteron etkisinin önlenmesinin kalbin diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini DDE ile değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde en az üç ay süre ile KBH tanısı ile izlenen ve çalışma kriterlerine uygun 24 (11 E, 13 K) hastada yapıldı. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

<i>Değişken</i>	
Yaş (yıl)	43,50±14,46
Cinsiyet	n (%)
Erkek	11 (46)
Kadın	13 (54)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,80±7,55
Kronik böbrek hastalığı etiyolojisi	n (%)
Diabetes Mellitus	14 (58)
Kronik Glomerülonefrit	10 (42)
Ortalama diabet süresi (yıl)	9,42±6,72
Hipertansiyon	21 (88)
Antihipertansif tedavi	n (%)
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	13 (54)
Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokleri	10 (42)
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü + Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokleri	1 (4)
Beta-bloker	3 (12)
Kalsiyum kanal blokleri	2 (8)
Diüretik	2 (8)
Alfa-bloker	1 (4)
Antilipidemik tedavi	n (%)
Statin	12 (50)
Fenofibrat	2 (8)
Statin+ Fenofibrat	2 (8)

Evre 4-5 KBH (kreatinin klirensinin 30 ml/dakika'nın altında olması), çalışma öncesi serum potasyum düzeyinin 5 mEq/L'nin üzerinde olması, konjestif kalp yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, malignite, immünsupresif tedavi ve kortikosteroid kullanımı çalışmadan dışlanma ölçütleri olarak kabul edildi. Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olan hastalara bilgi verildi ve kabul eden hastaların yazılı izinleri alındı. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onaylandı.

Laboratuvar

Çalışma sırasında yapılan biyokimyasal tetkikler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalar 24 saatlik idrar toplanması hakkında bilgilendirildi. Tetkikler için venöz kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası, sabah, oturur pozisyonda alındı. Hastaların kan basıncı, ERKA sfigmomanometre aleti ile ölçüldü. En az on dakika oturarak dinlenme sonrasında on dakika ara ile sağ koldan ölçülen üç kan basıncı ölçümünün ortalaması alındı. Korotkoff'un 1. sesi sistolik kan basıncı ve Korotkoff'un 5. sesi diastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Daha sonra hastaların mevcut tedavilerine spironolakton (Aldakton A®) 25 mg 1/gün dozunda ilave edildi.

Serum potasyum düzeyi tedavinin 1. ve 4. haftasında kontrol edildi. Tedavinin 8. haftasında biyokimyasal tetkikler ve idrar analizleri yeniden çalışıldı. Kan basıncı ölçümleri yapılarak kaydedildi. Biyokimyasal tetkikler Abbott/Aeroset system™ cihazında gerçekleştirildi. Serum potasyum düzeyi, iyon selektif elektrot yöntemi ile tayin edildi. 24 saatlik idrarda protein atılımı, protein denatüre edici madde olarak benzetonyum klorürün kullanıldığı turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{İK} \times \text{İV}}{\text{SK} \times 1440}$$

$$\text{İK} = \text{İdrar kreatinin düzeyi (mg/dl)}$$

$$\text{İV} = \text{İdrar volümü (ml/gün)}$$

$$\text{SK} = \text{Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)}$$

$$1440 = 24 \text{ saatlik sürenin dakika olarak değeri}$$

Kontrollerde hastalar tedavi ile ilişkili olabilecek gastrointestinal tahammülsüzlük ve jinekomasti gibi yan etkiler açısından sorgulandı.

Doku Doppler Ekokardiyografi

Hastaların tedavi öncesinde ve sekiz haftalık tedavi sonrasında DDE yöntemi ile kalbin diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalında (Vivid 7 cihazı ile) aynı kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Değerlendirmede septum, lateral, sağ ventrikül, inferior ve anterior kesitlerde; sistolik hareket (Sm), erken diastolik hareket (Em), geç diastolik hareket (Am), izovolumetrik kontraksiyon zamanı (ICT), izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRZ) ve deselerasyon zamanı ölçümü alındı. Elde edilen üç ölçümün ortalaması kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz bilgisayarda SPSS ver. 13.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin istatistiksel analizinde Paired-Samples testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde ise Wilcoxon testi

Tablo II: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası doku Doppler ekokardiyografi bulguları, kan basıncı düzeyleri ve laboratuvar bulguları.

Değişken	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Lateral deselerasyon zamanı (ms)	104,45 $\pm$ 16,16	92,23 $\pm$ 15,08	0,010
Sağ ventrikül deselerasyon zamanı (ms)	121,40 $\pm$ 22,65	110,04 $\pm$ 29,65	<0,001
Anterior Am (cm/s)	10,59 $\pm$ 2,48	9,23 $\pm$ 2,25	0,046
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132,91 $\pm$ 18,99	125,20 $\pm$ 18,02	0,006
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82,91 $\pm$ 10,41	75,41 $\pm$ 10,62	0,003
Serum potasyum düzeyi (mEq/L)	4,56 $\pm$ 0,34	5,01 $\pm$ 0,68	0,001
Serum kreatinin düzeyi (mEq/L)	1,09 $\pm$ 0,48	1,08 $\pm$ 0,40	0,84
Kreatinin klirensi (ml/dakika)	103,96 $\pm$ 46,71	100,18 $\pm$ 43,57	0,66
Proteinüri (mg/gün)	2752,43 $\pm$ 2858,59 ortanca:1437	1631,95 $\pm$ 1768,62 ortanca:743	0,001

Kısaltmalar; Am: Geç diastolik hareket

kullanıldı. Kan basıncındaki azalmalar ile DDE bulgularındaki düzeltilmeler arasında bir ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile incelendi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen verilerin analizinde DDE incelemelerinde üç değışikende istatistiksel olarak anlamlı düzeltilme bulunmuştur. Sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır. Çalışmada serum potasyum düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı olup dört hastada hiperkalemi (%16) gelişmiştir. Serum kreatinin ve kreatinin klirensi düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. 24 saatlik idrardaki protein atılımında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası DDE bulguları, kan basıncı ve laboratuvar bulguları Tablo II’de sunulmuştur. Çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncındaki azalma ile DDE bulgularındaki değışiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo III-IV).

TARTIŞMA

Kalp damar hastalıkları, KBH olan hastalarda mortalitenin en önemli nedenidir. Böbrek fonksiyonları azaldıkça risk artmakta ve dialize giren hastalarda KVH riski normal popülasyona göre 10-20 kat daha fazla gelişmektedir (8). KBH, renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivasyonunu da içeren çeşitli patogenetik mekanizmalar ile diastolik fonksiyon bozukluğu ve kalp yetersizliği için risk oluşturmaktadır (9). Hemodiyalize giren hastalarda yapılan bir çalışmada diastolik kalp yetersizliği olan hastalardaki mortalitenin sistolik kalp yetersizliği olan hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (10).

ACE inhibitörü ve ARB’ler ile yapılan tedaviler sırasında hastaların önemli bir kısmında aldosteron düzeyi baskılanamamakta ve aldosteronun hedef organlardaki olumsuz etkilerinin devam etmesine yol açmaktadır (5). MR antagonizmasının kardiyak fibroz, yeniden yapılanma ve kalp fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.

Dilate kardiyomiyopati hastalarda 12 ay süre ile spironolakton kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada SV diastolik fonksiyonlarının miyokard kollajen içeriği ile ters ilişkili olduğu; miyokard kollajen içeriği artmış olan hastalarda spironolaktonun SV diastolik fonksiyonlarını anlamlı olarak düzeltiltiği ve miyokard fibrozunu azalttığı; tüm hastalarda SV sistolik fonksiyon ve relaksasyonunda anlamlı düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir (11).

Mak GJ ve ark., diastolik fonksiyon bozukluğu olan ve ACE inhibitörü veya ARB alan hastaların tedavilerine 12 ay süreli eplerenon eklenmesinin kollajen döngüsünün bir belirteci olan prokollajen tip III aminoterminal peptid düzeylerindeki ilerleyici artışı önlediğini ve diastolik fonksiyonlarda anlamlı düzeltilmeler sağladığını bulmuşlardır (12).

DDE miyokard fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan objektif ve kantitatif bir ekokardiyografi yöntemidir. Bölgesel miyokard akımlarının DDE ile ölçümü sistolik ve diastolik fonksiyonların, zaman aralıklarının ve SV doluş basınçlarının anlık ölçümlerine olanak vermektedir. SV relaksasyon bozukluğunun değerlendirilmesinde de daha üstün bir yöntemdir (13, 14). Farklı evrelerde KBH olan hastalarda DDE’nin diastolik fonksiyon bozukluğunu saptamada standart ekokardiyografiden daha duyarlı olduğu bulunmuştur (15).

Tablo III: Sistolik kan basıncındaki azalma ile doku Doppler ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki.

	<i>Sistolik kan basıncı ile ilişki (r)</i>	<i>P</i>
Lateral deselerasyon zamanı (ms)	0,319	0,18
Sağ ventrikül deselerasyon zamanı (ms)	-0,222	0,36
Anterior Am (cm/s)	0,084	0,74

Kısaltmalar; Am: Geç diastolik hareket

Tablo IV: Diastolik kan basıncındaki azalma ile doku Doppler ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki.

	<i>Diastolik kan basıncı ile ilişki (r)</i>	<i>P</i>
Lateral deselerasyon zamanı (ms)	0,354	0,13
Sağ ventrikül deselerasyon zamanı (ms)	-0,246	0,30
Anterior Am (cm/s)	-0,012	0,96

Bizim çalışmamızın sonuçları KBH olan hastalarda spironolaktonun diastolik kalp fonksiyonlarını gösteren DDE değişkenlerinde anlamlı düzeltilmeler sağladığını göstermektedir. Sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı azalmalar olmakla birlikte, diastolik fonksiyonlardaki değişimler ile kan basıncındaki azalmalar arasında anlamlı bir ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgular, aldosteronun kollajen sentezi ve miyokard fibrozunu artırıcı etkilerinin önlenmesi ile ilişkili görünmektedir.

Çalışmamızdaki önemli bir bulgu hiperkalemi (%16) gelişimidir. RALES (16) çalışmasından sonra MR antagonistlerinin kullanımının artışı ile ilişkili olarak hiperkalemi gelişiminde de artış olduğu bildirilmiştir. Schepkens ve ark., hiperkalemi ile acile başvuran 25 hastayı incelemiş ve ileri yaş, böbrek yetmezliği, tip 2 diabetes mellitus, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi durumu, dehidratasyon, eş zamanlı potasyum düzeyini artıran ilaç kullanımının hiperkalemi gelişiminde etkili faktörler olduğunu bildirmişlerdir (17).

Çalışmamızda hiperkalemi gelişen hastaların tamamı tip 2 diabet tanılı idi. Üç hasta ARB, bir hasta ACE inhibitörü almakta idi. Yaş ortalaması hiperkalemili hastalarda daha yüksekti (56,25±3,20; 40,95±14,51 yıl).

KBH olan hastalarda aldosteron antagonistlerinin böbrek koruyucu etkilerinin olduğu ve proteinüri düzeyini azalttığı gösterilmiştir (18). Bizim çalışmada da hastaların ortalama proteinüri seviyesinde anlamlı azalmalar olduğu saptanmıştır.

Olgu sayısının az olması ve tedavi süresinin sekiz hafta kadar kısa olması çalışmamızdaki sınırlayıcı faktörler olarak dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak, KBH olan hastalarda spironolakton kullanımının DDE ile değerlendirilen diastolik kalp fonksiyonlarına olumlu etkileri görülmektedir. Hiperkalemi önemli bir yan etki olarak dikkati çekmektedir. Ancak, daha fazla olguda, daha uzun süreli yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stenvinkel P, Aman K, Ketteler M: Cardiovascular disease in chronic kidney disease. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. (3 th ed). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; 839-852
2. Zile MR, Bruteaer DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 1387-1393
3. Otsuka T, Suzuki M, Yoshikawa H, Sugi K: Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. *J Cardiol* 2009; 54: 199-204
4. Brown NJ: Aldosterone and end-organ damage. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005; 14: 235-241
5. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T: Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-68
6. Sato A, Saruta T, Funder JW: Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. *Hypertens Res* 2006; 29: 211-216
7. Gulel O, Soylu K, Yuksel S, Karaoglanoglu M, Cengiz K, Dilek M, Hamiseyev C, Kale A, Arik N: Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by colour tissue imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program. *Echocardiography* 2008; 25: 569-574
8. Weiner DE, Sarnak MJ: Cardiac function and cardiovascular disease in chronic kidney disease. In Greenberg A (ed). *The NKF Primer on Kidney Disease* (5 th ed). Philadelphia: Elsevier, 2009, 499-505
9. Koprowski A, Gruchala M, Rynkiewicz A: Management of left ventricular diastolic heart failure: is it only blood pressure control? *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 161-166
10. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, Love TE, Aban IB, Shlipak MG: Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: A propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393-398
11. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, Ichihara S, Kato T, Ohshima S, Murase Y, Lino S, Obata K, Noda A, Okumura K, Yokota M: Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: A pilot study. *Circulation* 2005 ; 112: 2940-2945
12. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, Phelan DM, Dawkins IR, Murphy NF, Patle AK, Baugh JA, McDonald KM: Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1674-1682
13. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H, Steine K, Ihlen H, Smiseth OA: Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: Added value of measuring pre- and postejection velocities in ischemic myocardium. *Circulation* 2002; 105: 2071-2077
14. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD: Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996; 131: 982-987
15. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P, Alvestrand A, Seeberger A: Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21: 125-132

16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: 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: 709-717
17. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N: Lifethreatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: An analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438-441
18. Navaneethen SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF: Aldosteron antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-551