

## ЗНАЧАЈ ГЕНОТИПА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА ЗА ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С ХРОНИЧНОМ НЕФРОПАТИЈОМ АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА

Марина САВИН, Владимир ПЕТРОНИЋ

Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Резултати испитивања у светским медицинским центрима, као и код нас показују да код болесника с хроничном нефропатијом алокалема (*CAN*) бубрег кратко живи када се протеинурија, односно азотемија развију у првој години после трансплантације бубрега. Анализе објављених истраживања говоре да је генотип ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*) *DD* неповољан показатељ брзе прогресије хроничне инсуфицијенције трансплантираног бубрега код те ризичне групе болесника. Разлике у одговору болесника с хроничном нефропатијом сопствених и алокалема бубрега на лечење применом инхибитора *ACE* (*ACEi*) требало би тумачити у склопу различитости генотипа *ACE*, где је генотип *ACE DD* неповољан. Везани фактори који утичу на успех лечења применом *ACEi* су оптерећење болесника сланом дијетом, интеракција генотипа молекула система ренин–ангиотензин–алдостерон (*RAS*), пре свега за ангиотензиноген (*AGT*), *ACE*, рецептор 1 ангиотензина II (*AT1*) и алдостерон, као и разлике у одговору на *ACEi* код болесника са гломерулским и тубулоинтерстицијским нефропатијама. Код болесника с генотипом *ACE DD* код којих се развио *CAN* постиже се успоравање прогресије инсуфицијенције рада бубрега ако се дугорочно примени *ACEi* и ограничи унос соли на 50 mmol Na<sup>+</sup> на дан. Сматрамо да би било корисно испитати генотип молекула *RAS*, посебно гена *ACE*, код примаоца и даваоца бубрега пре сваке ризичне трансплантације бубрега.

**Кључне речи:** хронична нефропатија алокалема (*CAN*); хронична дисфункција алокалема бубрега (*CRAD*); *ACEi*; генотип *ACE*; унос соли

### УВОД

Ангиотензин I настаје у аферентној артериоли гломерула специфичним деловањем ензима ренина, који се синтетише и лучи из модификованих глатких мишићних ћелија тунике медије аферентне артериоле (тзв. јукстагломерулске ћелије – ЈГЋ). Већи део ангиотензина I одлази у општу циркулацију и преводи се у ангиотензин II, који остварује системска дејства (вазоконстрикција) и стимулише синтезу алдостерона. Мањи део ангиотензина I се под дејством ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*) везаним за луменски део мембране ендотелијумске ћелије аферентне артериоле редукује у ангиотензин II, који остварује локална дејства у бубрегу. Ангиотензин II може да се повеже и активира своје рецепторе редом, од *AT1* до *AT4*. Рецептори *AT1* који се налазе на васкуларним глатким мишићним, ендотелијумским, мезангијским и тубулским ћелијама посредују у неповољном дејству ангиотензина II на прогресију болести бубрега [1]. Повезивање ангиотензина II за рецептор *AT1* на ЈГЋ умањује продукцију ренина, што представља повратну спрегу у контроли система ренин–ангиотензин–алдостерон (*RAS*).

### ГЕНОТИП АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА

Повећана активност *RAS* у вези је са појединим варијантама генотипа својих молекула и удружена је с хипертензијом и (прогресијом) обољења бубрега. Ген *ACE* има две варијанте које подразумевају инсерцију (*I*) или делецију (*D*) секвенце од 287 парова база (14091-14378) у интрону 16 гена *ACE*. Особе са

варијантом *D* имају већу активност *ACE* у крви [2]. Анализа две молекулске варијанте гена за ангиотензиноген (*AGT*), које се разликују за једну аминокиселину треонин или метионин *T174M* и *M235T*, показала је да особе са *M235T* имају већу концентрацију ангиотензина II у крви, склоност ка есенцијалној хипертензији и појачан одговор *RAS* при слободном уносу соли [3].

Полиморфизам *AGT* (*G*->*A*, -6) даје варијанту *AGT*-6*A*, коју прате повећана синтеза и концентрација ангиотензина II у крви, снажна вазоконстрикција у бубрезима и већа синтеза алдостерона [4]. Генотип рецептора *AT1* (*A*->*C*, 1166) чест је код особа с повишеним дијастолним притиском [5]. Експресија гена алдостерон синтазе *CYP11B2* регулисана је ангиотензином II, који врши модулацију преко *sAMP* у промотору гена. Полиморфизмом нуклеотида на позицији 344 цитозин или тимидин (-344 *C/T*) у гену *CYP11B2* настају облици гена с различитим степеном осетљивости на ангиотензин II [6]. Код особа са варијантом -344*C* релативно је већи ниво алдостерона од очекиваног у односу на ниво ренинске активности у плазми (*PRA*) и те особе имају хипертензију [7].

Показана је удруженост генотипа *ACE* и нивоа информационе рибонуклеинске киселине (иРНК) за *ACE* у ткиву биопсије бубрега код 50 здравих даваоца бубрега. Број транскрипта иРНК *ACE* у бубрегу био је мањи код особа са генотипом *ACE II*, него са генотипом *ACE ID*, а највећи код особа генотипа *ACE DD*. Поступком *in situ* хибридизације (*ISH*) уочено је да је експресија иРНК *ACE* на тубулским и гломерулским ћелијама слаба у генотипу *ACE II*, умерена у генотипу *ID*, а снажна у генотипу *DD* код здравих особа [8]. Уочено је да генотип *ACE* вероватно утиче на локалну активност *RAS* у бубрегу. У прилог

томе говори и однос дебљине зида и пречника лумена интерлобулусних артерија бубрега, који је већи код особа са генотипом *ACE ID* или *ACE DD*, него са генотипом *ACE II*. Испитивање је спроведено на 56 особа оболелих од болести бубрега које нису биле дијабетичари, а оштећења аферентне артериоле и тубулоинтерстицијума била су слична. Код особа са *ACE DD* утврђен је највећи ниво ензима *ACE* у крви у односу на особе с осталим генотиповима *ACE* [9]. Независно од разлика у генотипу и активности *ACE*, код испитаника су нивои креатининемije и вредности крвног притиска били слични, што указује на значај ауторегулације гломерула у контроли гломерулског притиска у нефропатији.

### ТЕРАПИЈСКИ ОДГОВОР НА ИНХИБИТОРЕ АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА

Велике индивидуалне разлике у одговору болесника на примену инхибитора *ACE* (*ACEi*) такође показују да је активност *RAS* у вези с разликама генотипа *ACE*. После шест месеци примене еналаприла код болесника са гломерулским болестима које су потврђене биопсијом, утврђено је да су код 10 болесника са генотипом *DD* концентрације ангиотензина *II* у крви биле највеће, те су они добијали и веће дозе лека, него код 26 болесника са генотипом *ID* или *II*. И поред тога, код особа са генотипом *DD* није остварено повољно дејство на снижавање вредности крвног притиска или нивоа протеинурије, док су се вредности клиренса креатинина постепено смањивале. Код болесника са генотипом *ID* или *II* одговор је био другачији, а вредности крвног притиска и ниво протеинурије су се значајно снижавали. Вредности клиренса креатинина су се нагло смањиле тек после 10 недеља примене *ACEi*, затим су се повећавале, да би на крају шестог месеца примене *ACEi* одговарале вредностима које су забележене код болесника са генотипом *DD* [10].

Накнадном анализом испитаника из студије *REIN* (*Ramipril Efficacy in Nephropathy Trial*) показано је да полиморфизам *ACE I/D* не може да предвиди прогресију болести бубрега. Међутим, генотип *ACE* је показатељ који је предвиђао ренопротективна дејства везана за *ACEi*. Протеинурија и смањивање јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) били су ефикасно ублажени, а прогресија хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ) до дијализе успорена је код болесника са генотипом *DD*, што се није десило код болесника са генотипом *ACE II* или *ID* [11]. Ловати (*Lovati*) и сарадници [12] су уочили сасвим другачије односе генотипа *ACE* и напредовања нефропатије. Прогресија до дијализе била је убрзана код болесника са генотипом *ACE DD*, а спорија код болесника с генотипом *ACE ID* и *II* ( $p < 0,05$ ).

Рани одговор болесника на *ACEi* јесте показатељ дугорочног дејства *ACEi*, те је испитиван однос генотипа *ACE* на једнократну или краткотрајну примену лекова из групе *ACEi*. Ван дер Клеј (*Van der Kleij*) и сарадници [13] су уочили да генотип *ACE* није био повезан с одговором болесника на краткотрајну примену еналаприла у дози од 10 mg на дан, односно ли-

зиноприла у дози од 20 mg на дан код 61 болесника са стабилном протеинуријом ( $>1,0$  g на дан). Значајно су се смањили ниво протеинурије, вредности средњег артеријског притиска и филтрација бубрега (ЈГФ и *FF*), док се ефективни проток плазме у бубрезима (*ERPF*) повећао. Насупрот томе, друге студије указале су на то да противпротеинурично дејство после краткотрајне примене *ACEi* зависи од генотипа *ACE*, где је генотип *DD* био неповољан [14]. Опречни резултати показују да је ренопротективна улога *ACEi* слабија код неких особа са генотипом *ACE DD*. Другим речима, болесници с обољењем бубрега и генотипом *DD* код којих су дијагностиковане протеинурија и хипертензија могу да имају различит одговор на терапију *ACEi*. Испитивања узрока тих разлика су у току.

### РЕНОПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО ИНХИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА И УНОС СОЛИ

Анализа објављених истраживања о повезаности генотипа и ренопротективног дејства *ACEi* говори да одговор на *ACEi* треба тумачити не само у склопу различитости генотипа *ACE* (1), већ да постоје још неки везани фактори који утичу на различито понашање болесника с појединим генотипом. Препознати додатни фактори су: (2) оптерећење болесника сланом дијетом, (3) интеракција генотипа свих молекула из *RAS*, а пре свега ангиотензиногена, *ACE*, рецептора *AT1* и алдостерона, и (4) разлике у одговору на примену *ACEi* код болесника са гломерулским и тубулоинтерстицијским обољењима.

Испитивано је дејство инфузије ангиотензина *I* код 27 здравих особа када су на тзв. неслањој дијети (од 50 mmol Na<sup>+</sup> на дан) или када слободно уносе веће количине соли (Na<sup>+</sup> од 200 mmol на дан) [15]. При малом уносу соли *ERPF*, ниво ангиотензина *II* и *PRA* нису зависили од генотипа *ACE*. При већем уносу соли, после инфузије ангиотензина *I*, повећавале су се вредности средњег артеријског притиска, ренални васкуларни отпор и ниво алдостерона. Они су били посебно велики код особа са генотипом *ACE DD*. После примене инфузије у дози од 8 ng/kg/min ангиотензина *I*, смањење ЈГФ било је најизраженије код особа са генотипом *DD* на сланој дијети (просечно 18%). Закључено је да ангиотензин *I* има јаче дејство на хемодинамику бубрега код особа са генотипом *DD* при већем уносу соли. Та разлика може да се избегне ако се унос соли смањи.

Одговор на краткотрајно лечење применом *ACEi* побољшава се додатном стимулацијом *RAS*, што се постиже рестрикцијом уноса соли. Ван дер Клеј и сарадници [14] су испитивали повезаност уноса соли, генотипа *ACE* и ренопротективног дејства *ACEi* у групи од 88 болесника са генотипом *DD* (25), *ID* (40) и *II* (23) с изостанком нефротске протеинурије. Смањење нивоа протеинурије и вредности крвног притиска било је у корелацији са натриурезом једино код болесника с генотипом *DD*. Болесници са генотипом *ACE DD* и великом екскрецијом Na<sup>+</sup> имали су слабији одговор на примену *ACEi*. Противпротеи-

нурично дејство *ACEi* значајно је било слабије или је изостајало код особа са генотипом *DD* при великом уносу соли. Данас се саветује примена *ACEi* уз мањи унос соли код болесника са генотипом *DD*, пошто се једино тако стимулише *RAS* и истовремено смањује синтеза ангиотензина II.

## БОЛЕСНИЦИ СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ

Резултати клиничких испитивања дејства генотипа *ACE* на исход трансплантације бубрега и прогресију хроничне дисфункције алокалема бубрега (*CRAD*) објављују се последњих десет година. Током првих година испитивања резултати су били нехомогени и често опречни. Беж (*Beige*) и сарадници [16], рецимо, нису уочили значај генотипа *ACE* у хроничној нефропатији алокалема (*CAN*). Испитивали су однос између генотипа *ACE* и клиничког тока болести бубрега код 86 болесника са функцијом алокалема бубрега више од десет година и код 87 болесника код којих је трансплантација обављена са мањим успехом, а преживљавање бубрега било три године и више. Генотип *ACE* био је сличне дистрибуције код болесника те две групе, као и број неслагања *MHC* (*major histocompatibility complex*) или времена хладне исхемије бубрега.

Студије које су касније објављене имале су већи број болесника, а поједине су укључивале и опсежнија генска испитивања. Последњих година указано је на то да губитак функције алокалема бубрега може делимично да буде повезан са генотипом *ACE*. Такође, закључено је да је одређивање генотипа у *RAS* у предвиђању клиничког тока трансплантације бубрега и доношењу одлуке о начину лечења болесника са трансплантираним бубрегом веома значајно.

Брукролофс (*Broekroelofs*) и сарадници [17] су у свом испитивању најмање две године надгледали 367 болесника који су имали функционални калем бубрега дуже од једне године. Генотип *ACE* анализирали су применом технике *PCR* (*polymerase chain reaction*) за иРНК у лимфоцитима из периферне крви даваоца и примаоца бубрега. Показали су да ни генотип *ACE* даваоца, као ни генотип *ACE* примаоца не утичу на преживљавање бубрега код свих болесника. Значај генотипа *ACE* за краће преживљавање бубрега уочили су тек када су спровели посебно испитивање болесника код којих је утврђен повећан ризик да раније изгубе алокалем бубрега. То су били болесници с *CAN*, клиренсом креатинина мањим од 50 *ml/min* ( $p=0,017$ ), односно са нивоом протеинурије већим од 0,5 *g/24 h* ( $p=0,005$ ) на крају 12. месеца од трансплантације. Установљено је да алел *D* у гену *ACE* представља неповољан фактор кратког преживљавања бубрега код болесника с *CAN*, код којих је утврђена и протеинурија и инсуфицијенција калема бубрега [17].

Резултати наших испитивања потврђују исте биохемијске ризичне факторе код болесника с *CAN*. Фактори који предвиђају преживљавање бубрега до 10 година код болесника с *CAN* који нису лечени применом *ACEi* били су: креатининемија  $>182,5 \mu\text{mol/l}$

на крају прве године од трансплантације, протеинурија  $>0,375 \text{ g}$  на дан у шестом месецу, хроничне васкуларне промене  $>1$  према хистолошкој класификацији *Banff* у првој или другој години од трансплантације [18, 19]. Висок ниво протеинурије ( $>2,72 \text{ g}$  на дан) забележен је код болесника с преживљавањем калема до три године.

Показан је утицај и других гена *RAS* на одговор болесника на лечење применом *ACEi*, пре свега гена за ангиотензиноген и алдостерон. У студији спроведеној на 210 испитаника примаоца бубрега млађих од 36 година који нису били дијабетичари Прасад (*Prasad*) и сарадници [20] су показали значај генотипа *RAS* код *CRAD*. Просечно време надгледања болесника било је 8,43 године. Сви болесници су лечени применом циклоспорина. Уочено је да је прогресија оштећења бубрега зависила од алела за *AGT*. Код примаоца бубрега са генотипом *AGT 235 T/T* и *AGT M/T* бубрег је брже пропадао, него код примаоца бубрега с алелом *AGT M/M*. Ген *AGT T/T* био је чешћи код болесника код којих се ниво креатининемије брже удвостручио и са краћим преживљавањем алокалема бубрега. Резултати генских испитивања која су спроведена на 260 болесника на дијализи и 357 здравих особа показују да нема разлике у дистрибуцији појединих варијанти гена за *AGT*. Ипак, међу испитаницима, код болесника с алелом *AGT T/T* забележена је брза прогресија хроничне инсуфицијенције сопствених бубрега у гломерулонефритису [12]. Ту чињеницу треба уважити када су у питању болесници с обликом *CAN* и гломерулопатијом алокалема [1].

## ЕКСПРЕСИЈА ГЕНА ЗА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋИ ЕНЗИМ И АНГИОТЕНЗИНОГЕН

Повезаност експресије гена *ACE* и *AGT* је врло значајна. Брза прогресија ХИБ је утврђена код болесника са генотипом *ACE DD* који имају и алел *AGT MM* [12]. Испитивање генског полиморфизма код болесника с обољењем бубрега и њихова оба родитеља показује да је алел *AGT M235T* повећавао ризик за развој ХИБ. То значи да код болесника с алелом *AGT M235T* постоји ризик да се развије *CAN* са брзом прогресијом [21].

Абди (*Abdi*) и сарадници [5] су испитивали утицај генотипа *ACE*, *AGT*, *AT1* и *AT2* на функцију алокалема бубрега код 148 болесника. Генотип *ACE (D)* и *AGT (A -6A)* били су повезани са лошијом дугорочном функцијом калема бубрега и брзом прогресијом ХИБ. Величина хипертензије на крају треће године од трансплантације била је у непосредној вези с алелом *C* у гену *AT1*. Аутори су закључили да комбинација генотипа *ACE DD* и *AGT A/A* утиче на брзу прогресију *CAN*.

Никод (*Nicod*) и сарадници [22] су испитивали утицај генотипа *AGT*, *ACE*, *AT1* и *CYP11B2* код 223 болесника с алокалемом бубрега применом анализе *PCR* за облике гена *M235T-AGT*, *I/D-ACE*, *A1166C-AGT1R* и *-344T/C-CYP11B2*. Показали су да се код болесника са средњим артеријским притиском нижим од 97 *mm Hg* чешће остваривала функција бу-



брега 15 година после трансплантације (60%), него код болесника са артеријским притиском већим од 117 mm Hg (25%). Такође, генотип алдостерон-синтеза *CYP11B2* био је фактор који је предвиђао дугорочно преживљавање бубрега. Код особа са генотипом *CYP11B2 TT* забележена је лошија дугорочна функција алокалема бубрега него код особа са генотипом *CYP11B2 CC*, независно од неслагања у антигенима *MHC* даваоца и примаоца бубрега.

Интензивна генетска и молекулска истраживања у последњој деценији указују на значај разлика генотипа у *RAS* за објашњење индивидуалне склоности ка прогресији *CAN* и разлика у одговору на поступке који сузбијају активност *RAS*, као код примене *ACEi*. Удружена експресија више „неповољних” варијанти генотипа молекула *RAS*, као што су, на пример, *ACE DD*, *AGT 235 T/T*, *AGT (A -6A)*, *AT1 (A->C, 1166)*, *CYP11B2 TT*, може додатно да умањи могућа ренпротективна дејства *ACEi*.

### ЗАКЉУЧАК

Сви болесници са генотипом *ACE DD* требало би да примају веће дозе *ACEi* уз обавезно смањење уноса соли. Ако се код болесника са генотипом *ACE DD* код којих се развио *CAN* унос соли ограничи на 50 mmol на дан, постићи ће се веће успоравање прогресије хроничног одбацивања бубрега и инсуфицијенције алокалема бубрега дугорочним лечењем применом *ACEi*. Одређивање генотипа *ACE* даје додатне информације које могу да помогну у процени клиничког тока болести и лечења болесника после трансплантације бубрега. Испитивање је најбоље учинити пре трансплантације, како код даваоца, тако и код примаоца органа. Наш став је да испитивање генотипа *ACE* треба уврстити у стандардне протоколе припреме за трансплантацију бубрега у свим случајевима ризичних трансплантација бубрега. У различитом периоду после трансплантације корисно је процењивати осетљивост болесника на унос соли, нарочито код болесника с хипертензијом и *CAN*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Savin M, Petronić V. Značaj primene inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima u hroničnoj nefropatiji alokalema bubrega. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 133(1-2):82-5.
2. Lindpaintner K, Pfeiffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995; 332(11):706-15.
3. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevstev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-80.
4. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with

- essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997; 99(7):1786-92.
5. Abdi R, Tran TB, Zee R, Brenner BM, Milford EL. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation* 2001; 72(4):726-9.
6. Kupari M, Hautanen A, Lamkonen L, et al. Association between human aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphism and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 1998; 97:569-75.
7. Tamaki S, Iwai N, Tsuita Y, Kinoshita M. Genetic polymorphism of *CYP11B2* gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* 1999; 33:266-70.
8. Mizuiri S, Hemmi H, Kumanomidou H, et al. Angiotensin-converting enzyme (*ACE*)/*D* genotype and renal *ACE* gene expression. *Kidney Int* 2001; 60(3):1124-30.
9. Teranishi M, Ono H, Ishimitsu T, Matsuoka H. Insertion/deletion angiotensin converting enzyme gene polymorphism affects the microvascular structure of the kidney in patients with nondiabetic renal disease. *J Hypertens* 1999; 17(3):351-6.
10. Haas M, Yilmaz N, Schmidt A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism determines the antiproteinuric and systemic hemodynamic effect of enalapril in patients with proteinuric renal disease. Austrian Study Group of the Effects of Enalapril Treatment in Proteinuric Renal Disease. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21(1):66-9.
11. Perna A, Ruggenti P, Testa A, et al. *ACE* genotype and *ACE* inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57(1):274-81.
12. Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(1):46-54.
13. van der Kleij FG, Navis GJ, Gansevoort RT, et al. *ACE* polymorphism does not determine short-term renal response to *ACE*-inhibition in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(suppl 2):42-6.
14. van der Kleij FG, Schmidt A, Navis GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short-term renal response to *ACE* inhibition: role of sodium status. *Kidney Int* 1997; 63:S23-6.
15. van der Kleij FG, de Jong PE, Henning RH, de Zeeuw D, Navis G. Enhanced responses of blood pressure, renal function, and aldosterone to angiotensin I in the *DD* genotype are blunted by low sodium intake. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4):1025-33.
16. Beige J, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion genotype and long-term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:735-8.
17. Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis G, Tegzess AM, De Zeeuw D, de Jong PE. Risk factors for long-term renal survival after renal transplantation: a role for angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) polymorphism? *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(11): 2075-81.
18. Savin M, Petronić V, Djukanović Lj, Stojković D, Sindjić M. Allograft instability with the frequent acute rejections and early chronic transplant glomerulopathy related to the suboptimal doses of cyclosporin A. *Transplant Proc* 1997; 29:2977-9.
19. Savin M, Basta-Jovanović G, Blagojević R, Petronić V. Factors influencing 10-year survival of chronic allograft nephropathy [abstract]. VI. (BANTAO), Varna; 2003. p.91.
20. Prasad GV, Pinnaduwege D, Parkes RK, et al. Angiotensinogen M235T genotype predicts progression in chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 2003; 75(2):209-16.
21. Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczewska E. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and Angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. End-Stage Renal Disease Study Group. *Kidney Int* 2000; 58(2):513-9.
22. Nicod J, Richard A, Frey FJ, Ferrari P. Recipient *RAS* gene variants and renal allograft function. *Transplantation* 2002; 73(6):960-5.

## THE SIGNIFICANCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS GENOTYPE FOR ACEi RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY

Marina SAVIN, Vladimir PETRONIĆ

Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Investigations conducted in medical centers worldwide and ours indicate that patients with chronic allograft nephropathy (CAN) will have short kidney graft survival when proteinuria and/or azotemia develop early, during the first post transplantation year. The analysis of published results suggests that angiotensin-converting enzyme (ACE) DD genotype represents unfavorable marker of rapid progression of chronic renal allograft dysfunction (CRAD). Differences of response to ACEi therapy in patients with chronic nephropathy of one's one or transplanted kidney could be explained by ACE genotype variety, where ACE DD is unfavorable genotype. Related factors influencing the ACEi therapy success in patients with particular ACE genotype are highly salt diet, interactions of genotype variety of all renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) molecules, i.e. diversity in the ACE, angiotensinogen, AT1 receptor or aldosterone genotype, as well as differences of ACEi responses in patients with glomerular and tubulointerstitial kidney dis-

eases. Retardation of chronic renal failure in patients with ACE DD genotype who developed chronic allograft nephropathy has been obtained with long-term ACEi treatment and restricted salt intake to 50 mmol Na<sup>+</sup> per day. We consider that genotype investigation of RAS molecule, primarily of ACE genotype in recipient and kidney donor should be done before high-risk kidney transplantation.

**Key words:** chronic allograft nephropathy (CAN); chronic renal allograft dysfunction (CRAD); ACEi; ACE genotype; salt intake

Marina SAVIN  
Institut za urologiju i nefrologiju  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel: 011 553 889  
E-mail marinas@verat.net