

Received: 2010.04.24
Accepted: 2010.08.09
Published: 2010.08.30

Polimorfizm genów poszczególnych składowych układu renina-angiotensyna-aldosteron a progresja przewlekłej choroby nerek

Gene polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system components and the progression of chronic kidney diseases

Agata Kujawa-Szewieczek¹, Magdalena Kocierz¹, Grzegorz Piecha¹, Aureliusz Kolonko¹, Jerzy Chudek^{1,2}, Andrzej Więcek¹

¹ Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek. W ostatnich kilkunastu latach odkryto liczną grupę polimorfizmów genów kodujących poszczególne składowe układu RAA. Do najczęściej badanych należą polimorfizm typu insercja/delecja (I/D) genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), polimorfizm M235T genu kodującego angiotensynogen oraz polimorfizm A1166C genu kodującego białko receptorowe angiotensyny II.

Dotychczas opisano znamiennej zależność między polimorfizmem genu ACE a zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Uwzględniając opublikowane do tej pory prace nie można natomiast jednoznacznie potwierdzić związku polimorfizmu I/D, M235T i A1166C z częstością występowania nadciśnienia tętniczego.

Sprzeczne wyniki uzyskano również w badaniach nad wpływem genotypu DD genu ACE na szybkość progresji przewlekłej choroby nerek. Obserwowano dodatnią zależność genotypu DD i progresji niewydolności nerek u chorych z nefropatią IgA oraz u chorych pochodzenia azjatyckiego z nefropatią cukrzycową. Wśród czynników wpływających na pogarszanie czynności przeszczepionej nerki wymienia się również predyspozycje genetyczne. Niemniej jednak, w dużych badaniach, zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych nie wykazano związku między polimorfizmem genów układu RAA a odległą czynnością przeszczepionej nerki. Nie wypracowano również jednoznacznej opinii na temat wpływu polimorfizmu badanych genów (ACE, AGT i AT₁R) na częstość występowania nadciśnienia tętniczego oraz nadkrwistości u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Reasumując, na podstawie wyników dotychczas opublikowanych badań nie można jednoznacznie potwierdzić zależności między polimorfizmem genów układu RAA a progresją przewlekłej choroby nerek. Wiele czynników genetycznych i środowiskowych uczestniczy zapewne w progresji przewlekłej choroby nerek.

Słowa kluczowe:

układ renina-angiotensyna-aldosteron • polimorfizm • przewlekła choroba nerek • przeszczep nerki • przewlekłe odrzucanie • włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek • nadciśnienie tętnicze • nadkrwistość • niedokrwistość

Summary

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the pathogenesis of hypertension as well as cardiovascular diseases and chronic kidney diseases. Among the most frequently studied RAAS gene polymorphisms are the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D), angiotensinogen M235T and angiotensin II receptor type 1 A1166C polymorphisms.

A significant correlation was found between the I/D polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality rates. However, there was no significant correlation between I/D, M235T, A1166C polymorphism and arterial hypertension. The role of I/D polymorphism in the development and progression of chronic kidney disease is also non-conclusive. However, DD genotype has been identified as relevant for loss of renal function both in patients with IgA nephropathy and in patients of Asian origin with diabetic nephropathy.

The relationship between RAAS gene polymorphism and transplanted kidney function has not been confirmed in large prospective and retrospective studies. Conclusion: there is no clear opinion concerning the influence of RAAS genotypes on the prevalence of post-transplant hypertension or erythrocytosis.

Although a role of RAAS gene polymorphism in kidney function deterioration could not be ruled out, it is more likely that a variety of genetic and environmental factors influence the progression of chronic kidney diseases.

Key words: renin-angiotensin system • gene polymorphism • chronic kidney disease • kidney transplantation • chronic rejection • interstitial fibrosis/tubular atrophy • hypertension • post-transplant erythrocytosis • post-transplant anaemia

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=917640>

Word count: 5424

Tables: 2

Figures: 1

References: 135

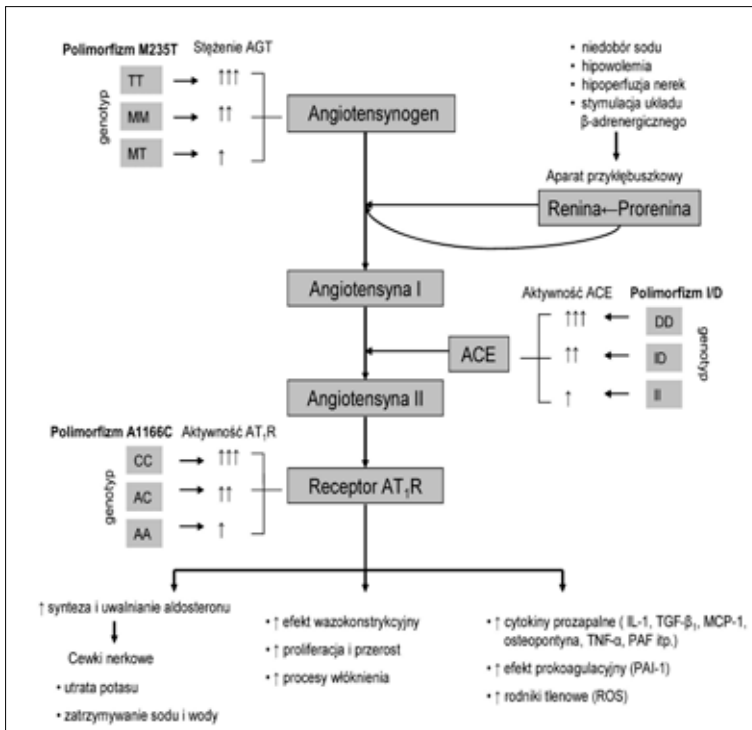
Adres autora: dr hab. med. Jerzy Chudek, Katedra Patofizjologii, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm

Wykaz skrótów: **ACE** – enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin-converting enzyme); **ACE-I** – bloker enzymu konwertującego angiotensynę; **ADPKD** – dziedziczne autosomalnie dominująco zwyrodnienie wielotorbielowate nerek; **AGT** – angiotensynogen; **ARB** – bloker receptora AT₁ angiotensyny II; **AT₁R** – receptor typu 1 dla angiotensyny II; **CAN** – przewlekła nefropatia przeszczepu (chronic allograft nephropathy); **EPO** – erytropoetyna; **ERPF** – efektywny nerkowy przepływ osocza (effective renal plasma flow); **GFR** – wielkość przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate); **HbA_{1c}** – hemoglobina glikowana; **HLA** – antygen zgodności tkankowej (human leukocyte antigen); **IDDM** – cukrzyca insulinozależna (insulin-dependent diabetes mellitus); **IF/TA** – przewlekłe włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek (interstitial fibrosis and tubular atrophy); **NIDDM** – cukrzyca insulinoniezależna (non-insulin-dependent diabetes mellitus); **PTA** – niedokrwistość po przeszczepieniu nerki (post-transplant anemia); **PTCA** – przezskórna wewnątrznacyniowa plastyka naczyń wieńcowych (percutaneous transluminal coronary angioplasty); **PTE** – nadkrwistość po przeszczepieniu nerki (post-transplant erythrocytosis); **RAA** – układ renina-angiotensyna-aldosteron; **RBF** – nerkowy przepływ krwi (renal blood flow); **SNP** – polimorfizm pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism); **STRP** – polimorfizm krótkich powtórzeń tandemowych (short tandem repeat polymorphism); **VNTR** – polimorfizm o zmiennej liczbie powtórzeń tandemowych (variable number of tandem repeats).

WSTĘP

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) pełni główną rolę w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej ustroju i oporu obwodowego naczyń tętniczych. Ponadto uczestniczy on w patogenezie nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń, włóknienia mięśnia sercowego i miąższu nerek.

Systemowy układ RAA uczestniczy przede wszystkim w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej, a jego aktywność jest zależna od wydzielania proreniny i reniny w aparacie przykłębuszkowym nerek pod wpływem zmian wolemii i ciśnienia perfuzyjnego nerek oraz aktywności współczulnego układu nerwowego. Tkankowe (miejscowe) układy RAA w nerkach, sercu, naczyniach krwionośnych i w ośrodkowym



Ryc. 1. Schemat układu renina-angiotensyna-aldosteron i wpływu polimorfizmu wybranych genów na stopień ich ekspresji

układzie nerwowym, najprawdopodobniej wykazują działania auto- oraz parakryjne i odgrywają istotną rolę w przebudowie uszkodzonej ściany naczyniowej i mięśnia sercowego.

Szlaki syntezy poszczególnych ogniw układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz ich aktywność przedstawiono na rycinie 1.

WPLYW POLIMORFIZMU WYBRANYCH GENÓW UKŁADU RAA NA STOPIEŃ ICH EKSPRESJI

Polimorfizm to występowanie w populacji dwóch lub więcej postaci danego genu (alleli) w sytuacji, gdy najrzadszy wariant alleliczny w danym *locus* występuje z częstością większą niż 1% (jeżeli występuje z częstością mniejszą niż 1%, to wówczas takie zjawisko jest określane jako mutacja). W zależności od rodzaju zmian w sekwencji nukleotydów nici DNA wyróżniono polimorfizm powtórzeń wielokrotnych, w tym polimorfizm krótkich powtórzeń tandemowych (short tandem repeat polymorphism – STRP), polimorfizm o zmiennej liczbie powtórzeń tandemowych (variable number of tandem repeats – VNTR) oraz polimorfizm pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism – SNP). Zmienność polegająca na delecji, insercji lub substytucji pojedynczych nukleotydów, umiejscowionych w części kodującej lub niekodującej genu, może prowadzić do zmiany sekwencji aminokwasów danego białka lub wpływać na stopień jego ekspresji.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat odkryto liczną grupę polimorfizmów genów kodujących poszczególne składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron. Do najczęściej opisywanych należą polimorfizm genu angiotensynogenu, genu enzymu konwertującego angiotensynę oraz genu receptora 1 angiotensyny II. Ponadto ustalono zależność między zmiennością ekspresji genów układu RAA a występowaniem określonego polimorfizmu [60,95] (rycyna 1).

Polimorfizm M235T genu kodującego angiotensynogen

Gen kodujący angiotensynogen (AGT) jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 1 (1q42-3), ma długość 13 tysięcy par zasad i składa się z 5 eksonów i z 4 intronów [41]. Jednym z najważniejszych polimorfizmów tego genu jest polimorfizm M235T. Polega on na zamianie tyminy na cytozynę w obrębie eksonu 2. Ostatecznie w pozycji 235 łańcucha białkowego metionina zostaje zastąpiona treoniną. Nosiciele allelu T charakteryzuje większe stężenie angiotensynogenu w osoczu: największe stężenie opisywano u badanych z genotypem 235TT, mniejsze u osób z genotypem 235MT, a najmniejsze u badanych z genotypem 235MM [60].

Polimorfizm I/D genu kodującego enzym konwertujący typu 1

Gen kodujący enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin-converting enzyme – ACE) typu 1 jest położony na długim ramieniu chromosomu 17 (17q23), ma długość 21 tysięcy par zasad i składa się z 26 eksonów i 25 intronów. W 1990 roku Rigat i wsp. opisali polimorfizm insercja/delecja (I/D) genu ACE, polegający na występującej w obrębie intronu 16 insercji lub delecji 287 par zasad. Ostatecznie powstają trzy genotypy, modulujące aktywność ACE [95]. U osób z genotypem DD aktywność enzymu jest największa, pośrednia u heterozygot ID, a najmniejsza u badanych z genotypem II [119].

Polimorfizm A1166C genu kodującego białko receptorowe angiotensyny II

Gen kodujący białko receptorowe angiotensyny II jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 3 (3q21-25), ma długość 47 tysięcy par zasad, zbudowany jest z 5 eksonów i z 4 intronów [28]. Najczęściej badany polimorfizmem

tego genu jest polimorfizm A1166C, związany z zamianą adeniny na cytozynę w pozycji 1166 tego genu. Miller i wsp. wykazali zależność zmian hemodynamicznych w nerkach od polimorfizmu A1166C genu AT₁R. W grupie 66 zdrowych, młodych osób z obecnością allelu C obserwowano niższe wartości przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate – GFR), efektywnego nerkowego przepływu osocza (effective renal plasma flow – ERPF) oraz nerkowego przepływu krwi (renal blood flow – RBF), a także bardziej zaznaczony wpływ podawania losartanu [74]. Wlew angiotensyny II powodował większy skurcz naczyń odprowadzającego u osób z genotypem CC i AC, co w konsekwencji zwiększa hiperfiltrację u nosicieli allelu C [74].

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA Z CHOROBIAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W licznych dotychczas opublikowanych pracach zwrócono uwagę na związek polimorfizmu genów poszczególnych składowych układu RAA z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Genotyp DD genu ACE wydaje się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego [6,22] i przerostu lewej komory serca [6,108]. Ponadto wiąże się on również z wyższą śmiertelnością po zabiegach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W dwuletniej obserwacji obecność genotypu DD ponad 3-krotnie zwiększała śmiertelność z przyczyn sercowych w grupie 247 chorych poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu [128]. Opisano również występowanie przyspieszonej restenozy po zabiegach PTCA z implantacją stentu u osób z genotypem DD [3,94], choć doniesienia te nie zostały potwierdzone przez innych autorów [65,99].

Związek polimorfizmu I/D genu ACE z chorobami układu krążenia analizowano również w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Osono i wsp. obserwowali 2-krotnie częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych (n=218) z genotypem DD [57]. Włączając do badania chorych leczonych powtarzanymi hemodializami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, stwierdzono ponad 5-krotnie większe ryzyko przerostu lewej komory serca u nosicieli genotypu DD [81]. Ponadto opisano zależność częstości występowania chorób naczyniowych mózgu oraz stopnia zwężenia tętnic szyjnych od polimorfizmu genu ACE. U 160 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykazano, że obecność allelu D warunkowała znamienne częstsze rozpoznanie oraz wyższy stopień zaawansowania chorób naczyniowych mózgu [68].

W innych badaniach nie potwierdzono związku polimorfizmu I/D genu ACE z częstością występowania przerostu lewej komory serca [98] oraz częstością występowania zawału mięśnia sercowego [7] u chorych leczonych powtarzanymi dializami.

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADOWYCH UKŁADU RAA Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Układ renina-angiotensyna-aldosteron uczestniczy w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej i napięcia ścian naczyń krwionośnych. Można więc przyjąć, że polimorfizm genów wpływających na aktywność poszczególnych składowych tego układu ma niewątpliwie duże znaczenie w rozwoju

nadciśnienia tętniczego. Opublikowane dotąd wyniki badań nie pozwalają jednak na wydanie jednoznacznej opinii.

Polimorfizm I/D genu ACE

W dużym, prospektywnym badaniu Framingham Heart Study (n=3095), stwierdzono znamiennej zależność nadciśnienia tętniczego od genotypu ACE jedynie w podgrupie obejmującej mężczyzn [79]. Według większości badaczy polimorfizm I/D genu ACE nie zwiększa predyspozycji do wystąpienia nadciśnienia tętniczego zarówno w populacji rasy kaukaskiej [27,49,107], jak i azjatyckiej [52].

Polimorfizm A1166C genu AT₁R

Analizowano również zależność częstości występowania nadciśnienia tętniczego od polimorfizmu A1166C genu AT₁R. W pionierskim badaniu Bonnardeaux i wsp. allel C tego genu występował znamienne częściej u chorych z nadciśnieniem tętniczym [15]. Podobną zależność, wykazującą statystyczną znamienność jedynie w podgrupie kobiet, obserwowali w swoim badaniu Turet i wsp. [118]. Późniejsze badania nie potwierdziły jednak takiej zależności [102,115]. Również krótkotrwała podaż angiotensyny II nie powodowała istotnego wzrostu ciśnienia u młodych mężczyzn, homozygot CC AT₁R [53].

Polimorfizm M235T genu AGT

Na podstawie analizy związku między genem angiotensynogenu a nadciśnieniem tętniczym u rodzeństwa z Europy i Stanów Zjednoczonych wysunięto hipotezę, że określone molekularne warianty tego genu mogą być podstawą wrodzonej predyspozycji do rozwoju nadciśnienia tętniczego [60]. Niestety, badania dotyczące związku polimorfizmu M235T genu AGT z nadciśnieniem tętniczym nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi. W części opublikowanych prac wykazano taką zależność [16,51,118], w innych natomiast związek ten nie został potwierdzony [17,24,36,83]. Schmidt i wsp. obserwowali częstsze występowanie allelu T u osób z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed 50. rokiem życia i z obciążającym wywiadem rodzinnym [105]. Podobnie Dzida i wsp. obserwowali częstsze występowanie allelu T i genotypu TT w grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [32]. Prawdopodobnie fenotypowa ekspresja nadciśnienia tętniczego zależy od interakcji większej liczby genów, a także nakładającego się wpływu czynników środowiskowych.

WPLYW POLIMORFIZMU GENÓW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADOWYCH UKŁADU RAA NA PROGRESJĘ PRZEWLEKŁYCH CHOROÓB NEREK

Do powszechnie akceptowanych czynników ryzyka progresji przewlekłych chorób nerek zalicza się białkomocność i nadciśnienie tętnicze. Ważną rolę odgrywa również aktywacja układu RAA. Angiotensyna II zwiększa ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, stymuluje proliferację komórek mezangium oraz zwiększa wytwarzanie i gromadzenie się macierzy pozakomórkowej w obrębie mezangium, a także sprzyja włóknieniu tkanki śródmiąższowej [64]. Korzystny wpływ na progresję chorób nerek wywierają leki hamujące aktywność układu RAA, m.in. przez obniżenie ciśnienia śród-kłębuszkowego oraz zmniejszenie wielkości białkomoczu [23]. Można więc oczekiwać, że czynniki genetyczne

modulujące aktywność układu RAA będą również wpływać na przebieg chorób nerek. W ciągu ostatniego dziesięciolecia wielokrotnie analizowano wpływ polimorfizmu genów układu RAA, jako niezależnych czynników prognostycznych progresji przewlekłych chorób nerek do stanu ich schyłkowej niewydolności. Dotąd związek ten nie został jednak jednoznacznie potwierdzony.

Polimorfizm I/D genu ACE

W badaniu obejmującym 822 chorych McLaughlin i wsp. oceniali wpływ polimorfizmu I/D genu ACE na progresję różnych nefropatii [72]. Autorzy wykazali szybszy postęp upośledzenia czynności wydalniczej nerek, określanej na podstawie zmiany odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy względem czasu u homozygot DD. Wyżej opisany wpływ genotypu DD obserwowano jedynie u osób chorujących na kłębuszkowe zapalenie nerek [72]. Gumprecht i wsp. zwrócili uwagę na wpływ transmisji wertykalnej genotypu I/D ACE od rodziców, u potomstwa z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek. Dziedziczenie genotypu DD lub ID warunkowało znacznie szybszą progresję choroby w całej badanej grupie pacjentów, a także w podgrupie chorych ze śródmiąższowym zapaleniem nerek [44]. Analizując rolę polimorfizmu I/D jako niezależnego czynnika ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek u 70 pacjentów z nefropatią niecukrzycową, większy spadek GFR obserwowano u badanych chorych z genotypem DD ($-4,2$ ml/min/1,73 m²/rok) w porównaniu z chorymi z genotypem ID ($-2,7$ ml/min/1,73 m²/rok) i II ($-1,7$ ml/min/1,73 m²/rok) [100]. W innym badaniu, obejmującym 453 chorych rozpoczynających dializoterapię (po wykluczeniu tych, którzy zmarli w ciągu pierwszych 3 miesięcy), obecność genotypu ID warunkowała 1,5-krotnie, a genotypu DD 2,3-krotnie większe ryzyko zgonu [122].

Polimorfizm M235T genu AGT

Lovati i wsp. badali częstość występowania genotypów M235T angiotensynogenu w grupie 260 pacjentów z krańcową niewydolnością nerek [69]. Retrospektywna analiza wyników wykazała, że nosiciele genotypu TT chorujący na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek charakteryzowali się szybszą progresją przewlekłej choroby nerek.

Polimorfizm A1166C genu AT₁R

Buraczyńska i wsp. analizowali częstość występowania genotypów A1166C AT₁R w grupie 745 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [20]. Nosiciele genotypu CC, w porównaniu z nosicielami CA i AA charakteryzowali się krótszym, o niespełna 8 lat, okresem od rozpoznania choroby nerek do rozpoczęcia dializoterapii. Obserwacja ta wskazuje na szybszą progresję przewlekłej choroby nerek u nosicieli genotypu CC A1166C AT₁R.

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA Z NEFROPATIĄ IGA

Na podstawie przeprowadzonych badań epidemiologicznych oraz danych uzyskanych z narodowych rejestrów biopsji nerek, za najczęstszą postać pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek uważa się obecnie nefropatię IgA. Szybszą progresję tej choroby obserwowano u osób w starszym wieku, płci męskiej, z białkomoczem nerczycowym i współwystępującym nadciśnieniem tętniczym. Analizowano również udział

czynników genetycznych w rozwoju i progresji tej glomerulopatii. Badania oceniające zależność rozwoju i szybkości progresji niewydolności nerek u osób z nefropatią IgA od polimorfizmu I/D genu enzymu konwertującego angiotensynę nie dały jednak podstaw do ustalenia jednolitych wniosków (tabela 1).

Polimorfizm I/D genu ACE

W grupie 100 pacjentów z nefropatią IgA Harden i wsp. obserwowali szybszą progresję przewlekłej choroby nerek i konieczność rozpoczęcia dializoterapii w młodszym wieku u pacjentów z genotypem DD [48]. Podobne wyniki uzyskano w populacji japońskiej [133,135]. Hunley i wsp. zauważyli, że wpływ genotypu DD jest bardziej znaczący u pacjentów, u których nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego i białkomoczu [56].

Podobnej zależności nie potwierdzili w swoich badaniach Frimat i wsp., badając 274 mężczyzn z nefropatią IgA [39], Schena i wsp. podczas trzyletniej obserwacji 136 osób z rozpoznaną na podstawie biopsji nefropatią IgA [101] oraz Schmidt i wsp., którzy badali znaczenie polimorfizmu genu ACE u osób z nefropatią IgA oraz stabilną czynnością nerek (n=122), a także w grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (n=82) [106].

Metaanaliza 9 badań oceniających zależność stopnia zaawansowania nefropatii IgA w różnych grupach etnicznych od polimorfizmu I/D genu ACE potwierdziła, że genotyp DD wiąże się prawie z dwukrotnie szybszą progresją kłębuszkowego zapalenia nerek zarówno w populacji azjatyckiej, jak i u chorych rasy kaukaskiej [132].

Polimorfizm M235T genu AGT

Przedmiotem badań była również zależność między polimorfizmem M235T genu angiotensynogenu, a progresją nefropatii IgA u osób rasy kaukaskiej. U pacjentów z genotypem TT i MT stwierdzono szybsze obniżanie się klirensu kreatyniny i wyższą maksymalną wielkość białkomoczu, w porównaniu z nosicielami genotypu MM [87]. Wyniki te są zgodne z badaniem opublikowanym przez Bantisa i wsp., w którym wykazano, że polimorfizm M235T angiotensynogenu jest ważnym czynnikiem warunkującym szybkość progresji nefropatii IgA, zwłaszcza gdy jest on analizowany w połączeniu z polimorfizmem I/D genu ACE [87]. Należy jednak podkreślić, że znane są również doniesienia o braku zależności między wariantem genetycznym genu AGT a szybkością progresji nefropatii IgA [39,56].

Polimorfizm A1166C genu AT₁R

Wśród innych polimorfizmów mogących wpływać na progresję nefropatii IgA należy wymienić polimorfizm A1166C AT₁R. Większość przeprowadzonych badań nie wykazała jednak wpływu tego polimorfizmu na przebieg nefropatii IgA [39,56].

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADOWYCH UKŁADU RAA Z CUKRZYCOWĄ CHOROBA NEREK

Cukrzycowa choroba nerek jest obecnie najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Patogeneza tego powikłania jest wieloczynnikowa, zależna od długotrwałego utrzymywania się podwyższonej glikemii, zaburzeń gospodarki

Tabela 1. Wykaz wybranych opublikowanych badań analizujących wpływ polimorfizmu genów układu RAA na rozwój nefropatii IgA, cukrzycowej choroby nerek i nefropatii nadciśnieniowej

Liczba badanych	ACE			AGT			AT ₁ R			Piśmiennictwo
	DD	ID	II	TT	MT	MM	CC	AC	AA	
Nefropatia IgA										
100	+	-	-							[48]
53	+	-	-							[135]
48	+	+	-							[133]
64	+ ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	[56]
274	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[39]
204	-	-	-							[106]
168	-	-	-	+	+	-	-	-	-	[87]
247	-	-	-							[101]
Cukrzycowa choroba nerek										
124 IDDM	+	+	-							[70]
509 NIDDM	+	-	-							[59]
362 NIDDM	+	-	-							[29]
168 NIDDM	+	-	-	-	-	-	-	-	-	[134]
390 IDDM	-	-	-							[116]
247 IDDM 455 NIDDM	-	-	-							[104]
941 NIDDM	-	-	-							[43]
161 IDDM	+	-	-							[127]
210 IDDM				+	-	-				[97]
242 NIDDM				+ ²		-				[37]
360 IDDM 301 NIDDM	-	-	-	-	-	-				[96]
423 IDDM 663 NIDDM				-	-	-				[103]
117 NIDDM	-	-	-	-	-	-	+	+	-	[21]
388 IDDM							-	-	-	[116]
152 IDDM							+ ³	+	-	[30]
Nefropatia nadciśnieniowa										
106	+	+	-							[92]
333	+	+	-							[62]
183							-	-	-	[25]

¹ w podgrupie chorych bez nadciśnienia tętniczego i bez białkomoczu; ² w podgrupie badanych mężczyzn; ³ w podgrupie chorych z HbA_{1c} >10%. ACE – enzym konwertujący angiotensynę; AGT – angiotensynogen; AT₁R – receptor typu 1 angiotensyny II; IDDM – cukrzyca insulinozależna; NIDDM – cukrzyca insulinoniezależna; (+) p <0,05; (-) p >0,05.

lipidowej i czynników hemodynamicznych, wzrostowych oraz uwarunkowań genetycznych. Jedynie u 30–40% pacjentów z wieloletnią cukrzycą dochodzi do rozwoju cukrzycowej choroby nerek, a jej występowanie wśród rodziców stanowi niezależny czynnik ryzyka jej rozwoju u dzieci.

Polimorfizm I/D genu ACE

Jednym z pierwszych badań poszukujących zależności między genotypem układu RAA a uszkodzeniem nerek w przebiegu cukrzycy była praca Marre'a i wsp. [70] (tabela 1).

Obecność allelu D genu ACE w grupie 62 osób z cukrzycą insulinozależną (insulin-dependent diabetes mellitus – IDDM) zwiększała ryzyko rozwoju cukrzycowej choroby nerek, a genotyp II wydawał się pełnić funkcję ochronną [70]. Związek allelu D genu ACE z rozwojem cukrzycowej choroby nerek stwierdzono również u chorych z cukrzycą insulinozależną (non-insulin-dependent diabetes mellitus – NIDDM), zarówno wśród rasy kaukaskiej [59], jak i w populacji japońskiej [29,134]. Ponadto Vleming i wsp. stwierdzili 2-krotnie częstsze występowanie genotypu DD w grupie 79 pacjentów leczonych nerkozastępczo z powodu cukrzycowej choroby nerek w przebiegu IDDM niż w grupie 82 pacjentów z 15-letnim wywiadem cukrzycy bez mikroalbuminurii [127]. Wyniki tych badań pozostają jednak w sprzeczności z innymi doniesieniami, w których badania wykonano w większych grupach chorych [43,104,117]. Również w metaanalizie Kunz i wsp. nie potwierdzono zależności między genotypem I/D ACE a zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycowej choroby nerek u osób rasy kaukaskiej z NIDDM czy IDDM. Wykazano natomiast występowanie większego ryzyka rozwoju cukrzycowej choroby nerek u osób pochodzenia azjatyckiego, będących nosicielami allelu D [67]. Podobnie w metaanalizie obejmującej 11 prac wykonanych w populacjach chorych z IDDM i mikroalbuminurią oraz 6 badań populacji z NIDDM, nie wykazano zależności występowania cukrzycowej choroby nerek od polimorfizmu I/D genu ACE [86]. W kolejnej metaanalizie uwzględniono 47 prac opublikowanych w latach 1994–2004. W porównaniu do nosicieli allelu D, badani z genotypem II charakteryzowali się mniejszym o 22% ryzykiem rozwoju cukrzycowej choroby nerek (OR=0,78, 95% CI=0,69–0,88). Związek ten był znacznie bardziej wyraźny w podgrupie chorych pochodzenia azjatyckiego z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [77].

Polimorfizm M235T genu AGT

Opisano również zależność między obecnością allelu T w pozycji 235 genu AGT, a występowaniem cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn z cukrzycą typu 1 [97] i 2 [37]. Większość jednak prac analizujących związek między genotypem AGT, a występowaniem cukrzycowej choroby nerek nie potwierdziła tej zależności [96,103].

Polimorfizm A1166C genu AT₁R

Zwiększoną zapadalność na cukrzycową chorobę nerek [21] oraz szybszą progresję tej choroby u kobiet [120] opisano u nosicieli allelu C genu AT₁R z NIDDM. Zwiększoną albuminurię obserwowano u nosicieli allelu C w populacji amerykańskiej chorych z IDDM ze złym wyrównaniem cukrzycy (HbA_{1c} >10%) [30]. Takiego związku nie udało się potwierdzić przy lepszym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, zarówno w populacji amerykańskiej [30], jak i w badaniach wykonanych w Europie u chorych z IDDM [116].

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADOWYCH UKŁADU RAA Z NEFROPATIA NADCIŚNIENIOWĄ

W ostatnim czasie sugerowano również udział genotypu poszczególnych składowych układu RAA w rozwoju nefropatii nadciśnieniowej, której wczesnym markerem jest mikroalbuminuria. Zła kontrola ciśnienia tętniczego jest

głównym, choć nie jedynym czynnikiem wpływającym na rozwój tej nefropatii. Niewykluczone jest również jej uwarunkowanie genetyczne (tabela 1).

Polimorfizm I/D genu ACE

Pontremoli i wsp. analizowali związek między polimorfizmem I/D genu ACE a uszkodzeniem narządów w przebiegu samoistnego nadciśnienia tętniczego. W badaniu tym obecność genotypu DD i ID kilkakrotnie zwiększała ryzyko rozwoju mikroalbuminurii, retinopatii i przerostu lewej komory serca [92]. Podobnie w badaniu obejmującym 333 pacjentów pochodzenia azjatyckiego stwierdzono znamienne częstsze występowanie mikroalbuminurii i albuminurii u nosicieli allelu D [62].

Uszkodzenie nerek w przebiegu wieloletniego nadciśnienia tętniczego prowadzi ostatecznie do stwardnienia kłębuszków nerkowych i uszkodzenia naczyń. W badaniach doświadczalnych wykonanych na szczurach stwierdzono, że wprowadzenie ludzkiego genu angiotensynogenu i reniny indukuje włóknienie i stwardnienie kłębuszków nerkowych [5]. Fernandez-Llama i wsp. opisali znamiennej zależność genotypu DD i włóknienia kłębuszków oraz naczyń nerkowych (nefroangiosklerozy) udokumentowanego w badaniu morfologicznym nerek u chorych z nadciśnieniem tętniczym [34].

Polimorfizm A1166C genu AT₁R

Nie obserwowano związku między rozwojem nadciśnienia tętniczego a polimorfizmem A1166C genu AT₁R [25].

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADOWYCH UKŁADU RAA ZE ZWYRODNIENIEM WIELOTORBIELOWATYM NEREK

Sugerując się wynikami badań doświadczalnych, w których wykazano wpływ układu RAA na cystogenezę, przeprowadzono analizę zależności między polimorfizmem genów tego układu, a postępem choroby nerek u pacjentów z dziedzicznym autosomalnie dominującym zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek (ADPKD). Obecność genotypu DD wiązała się z szybszą o prawie 5 lat progresją choroby do schyłkowej niewydolności nerek, w porównaniu z chorymi z genotypami ID lub II [90]. W metaanalizie opublikowanej przez Pereira i wsp., uwzględniającej wyniki 13 opublikowanych badań, nie potwierdzono udziału polimorfizmu I/D genu ACE w patogenezie schyłkowej niewydolności nerek i/lub nadciśnienia tętniczego u chorych z ADPKD [89].

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA Z NEFROPATIA REFLUKSOWĄ

U dzieci z refluksem pęcherzowo-moczowodowym i współistniejącymi zmianami bliznowatymi w nerkach opisano częstsze występowanie allelu D genu konwertazy angiotensyny [50]. W grupie 94 chorych występowanie genotypu DD wiązało się z prawie 5-krotnie wyższym ryzykiem zmian włóknistych w nerkach dzieci z refluksem pęcherzowo-moczowodowym III i IV stopnia [82]. Związku tego nie potwierdzono jednak w innych pracach, w których analizowano większe grupy chorych – odpowiednio 246 [84] oraz 206 [31].

WPLYW POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA A DZIAŁANIE NEFROPOTEKCYJNE INHIBITORÓW ACE I ANTAGONISTÓW RECEPTORA AT1 ANGIOTENSYNY II

Uwzględniając to, że osoby z genotypem DD charakteryzują się większą aktywnością enzymu konwertującego, wysunięto podejrzenie, że w tej grupie chorych efekt nefroprotekcyjny inhibitorów ACE (ACE-I) będzie najbardziej widoczny.

Istotnie, w wyniku zastosowania leków z tej grupy uzyskano znamienne większą redukcję białkomoczu w niewielkiej (n=53) grupie pacjentów z nefropatią IgA z genotypem DD w porównaniu z chorymi z pozostałymi genotypami (ID lub II) [135]. Porównując działanie terapeutyczne ACE-I oraz leków hipotensyjnych niewpływających na aktywność układu RAA, obserwowano istotnie większe zmniejszenie białkomoczu i zwolnienie progresji choroby nerek u nosicieli genotypu DD, niezależnie od przyczyny nefropatii (n=212) [91]. Jednak Haas i wsp. wykazali znamienne obniżenie białkomoczu i ciśnienia tętniczego pod wpływem enalaprylu jedynie u osób z genotypem II i ID (n=36) [46]. Jeszcze inni autorzy nie obserwowali ani zmniejszenia proteinurii, ani obniżenia ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia inhibitorem ACE u pacjentów z genotypem DD (n=81) [123], zwłaszcza przy większym spożyciu soli w diecie [121].

Odmienne wyniki badań opisano w populacji chorych z rozpoznaną cukrzycową chorobą nerek. Penno i wsp. porównując działanie lisinoprylu z placebo uwzględnili wpływ polimorfizmu genu ACE. W grupie 530 osób z IDDM obserwowano zmniejszenie albuminurii odpowiednio o 51,3, 14,8 i 7,7% w podgrupach z genotypem II, ID i DD [88]. Podobnie, bardziej wyraźny efekt działania leku, połączony ze zwolnieniem progresji choroby nerek, odnotowano u nosicieli genotypu II w dużym badaniu (n=2089) obejmującym chorych pochodzenia azjatyckiego z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [112].

W kolejnym badaniu, poszukując związku między skutkiem działania losartanu a polimorfizmem genu ACE, analizie poddano 1435 chorych z NIDDM. Największy efekt blokady receptora AT1 angiotensyny II, przekładający się na zmniejszenie ryzyka osiągnięcia złożonego punktu końcowego (podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu), stwierdzono u osób z genotypem DD i ID (38,1%) w porównaniu do homozygot II (17,5%) [85].

Podsumowując, działanie terapeutyczne inhibitorów ACE lub blokerów receptora AT1 angiotensyny II wydaje się bardziej zaznaczone u homozygot II z rozpoznaną cukrzycą typu 1 lub 2, natomiast u nosicieli genotypu DD u chorych z nefropatią o innej etiologii.

WPLYW POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA NA CZYNNOŚĆ PRZESZCZEPIONEJ NERKI

Transplantacja nerki jest obecnie najlepszym sposobem leczenia nerkozastępczego, pozwalającym na znaczącą poprawę jakości życia pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Roczne przeżycie przeszczepionych narządów wynosi obecnie prawie 95%, a po 10 latach czynnych jest

nadal około połowy przeszczepionych nerek. Dzięki widocznemu postępowi w leczeniu immunosupresyjnym, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat, udało się znacząco zmniejszyć częstość ostrego odrzucania przeszczepu. U większości chorych głównym problemem pozostaje natomiast stopniowo narastające w ciągu wieloletniej obserwacji przewlekłe upośledzenie czynności przeszczepionej nerki [54].

Mechanizmy prowadzące do rozwoju przewlekłego włóknienia śródmiąższu i zaniku cewek (interstitial fibrosis and tubular atrophy – IF/TA), zwanego również przewłokłą nefropatią przeszczepu (chronic allograft nephropathy – CAN) są złożone i nie w pełni poznane, co przekłada się na brak skutecznego leczenia. IF/TA jest drugą, zaraz po zgonie pacjenta z czynnym narządem, przyczyną utraty przeszczepionych narządów i głównym powodem konieczności powrotu do dializoterapii [47]. W etiopatogenezie IF/TA odgrywają rolę zarówno mechanizmy immunologiczne, jak i nieimmunologiczne. Do immunologicznych czynników ryzyka zalicza się m.in. przebyte epizody ostrego odrzucania, dużą niezgodność antygenów układu HLA, wcześniejszą immunizację biorcy przekładającą się na obecność preformowanych przeciwciał, czy nieadekwatne, zbyt słabe leczenie immunosupresyjne. Wśród nieimmunologicznych przyczyn IF/TA wymienia się m.in. opóźnione lub powolne podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, występowanie białkomoczu, cukrzycy, zaburzenia gospodarki lipidowej, starszy wiek dawcy, nefrotoksyczny wpływ leków, w tym głównie inhibitorów kalcyneuryny, a także predyspozycję genetyczną.

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA Z PRZEWLEKŁYM WŁÓKNIENIEM I ZANIKIEM CEWEK (IF/TA)

W latach 90 ubiegłego wieku zwrócono uwagę na udział układu renina-angiotensyna-aldosteron w rozwoju IF/TA. U pacjentów z pogarszającą się czynnością przeszczepionej nerki odnotowano większą od oczekiwanej aktywność reninową osocza [18], natomiast w badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano zwolnienie progresji niewydolności przeszczepu przy zastosowaniu inhibitora enzymu konwertującego [114] lub bloкера receptora AT1 angiotensyny II (ARB) [4].

Uwzględniając to, że polimorfizm I/D genu ACE kojarzony z progresją przewlekłych chorób nerek, w tym u osób bez współistniejącego białkomoczu i nadciśnienia tętniczego, rozpoczęto również poszukiwania dowodów na obecność związku allelu D z częstością występowania i progresją IF/TA. I tak Gaciong i wsp. wykazali częstsze występowanie genotypu DD w grupie 241 biorców nerki w porównaniu z grupą zdrowych dawców krwi. Badanie to, chociaż wykonane w populacji chorych transplantowanych, odzwierciedla tylko zwiększone ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek własnych lub jej progresji u osób posiadających allel D [40].

W kolejnych latach opublikowano kilkanaście prac, wskazujących zależność rozwoju IF/TA od polimorfizmu genów układu RAA. Liczebność badanych populacji była niewielka [1,2,125]. Wyniki tych badań nie zostały ostatecznie potwierdzone w dużych badaniach zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych [11,12,13,14,111] (tabela 2).

Tabela 2. Porównanie wyników opublikowanych badań analizujących związek między polimorfizmem genów układu RAA, przewlekłym włóknieniem śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA), nadciśnieniem tętniczym (NT) i nadkrwistością (PTE) po przeszczepie nerki (KTx)

Liczba badanych	Badany polimorfizm	IF/TA	NT po KTx	PTE	Piśmiennictwo
102	ACE I/D DD ID II	+ - -			[125]
148	ACE I/D DD ID II AT ₁ R A1166C CC AC AA	+ - - - - - -	- - - +		[1]
125	ACE I/D DD ID II AGT M235T AT ₁ R A1166C	+ - - - - -	- - -		[2]
143	ACE I/D	-			[130]
229	ACE I/D DD ID II AGT M235T AT ₁ R A1166C	+ ¹ - - - - -	- - - -		[109]
269	ACE I/D	-			[12]
172	ACE I/D	-			[11]
405	ACE I/D AGT M235T AT ₁ R A1166C	- - -	- - -		[111]
180	ACE I/D	-			[55]
94	ACE I/D	-			[61]
240	ACE I/D	-			[14]
367	ACE I/D DD ID II	+ ² - - -	- - -		[19]
223	ACE I/D DD ID II AGT M235T TT TM MM AT ₁ R A1166C	- - - - + ³ - - - -	- - - -		[78]
210	ACE I/D AGT M235T TT TM MM	- + - -			[93]
269	AGT M235T	-	-		[13]

Tabela 2 c.d. Porównanie wyników opublikowanych badań analizujących związek między polimorfizmem genów układu RAA, przewlekłym włóknieniem śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA), nadciśnieniem tętniczym (NT) i nadkrwistością (PTE) po przeszczepie nerki (KTx)

Liczba badanych	Badany polimorfizm	IF/TA	NT po KTx	PTE	Piśmiennictwo
294	ACE I/D AGT M235T AT ₁ R A1166C		–		[10]
89	ACE I/D DD ID II			+ – –	[63]
96	ACE I/D DD ID II AGT M235T AT ₁ R A1166C			+ + – –	[73]
460	ACE I/D			–	[131]

¹ w okresie między 18 a 30 miesiącem po KTx; ² w podgrupie chorych z eGFR <50 ml/min/1,73 m² lub z białkomoczem >0,5 g/dobę; ³ w podgrupie chorych z wyższym stężeniem kreatyniny w surowicy (132–265 μmol/l); (+) p <0,05; (–) p >0,05.

I tak, w niewielkiej grupie chorych z ponad 15-letnią czynnością przeszczepionej nerki obserwowano częstsze występowanie genotypu DD, a chorzy z tym genotypem charakteryzowali się lepszą czynnością przeszczepu [125]. Natomiast Abdi i wsp. stwierdzili szybciej rozwijające się upośledzenie czynności przeszczepionej nerki u pacjentów z genotypem DD [1]. Podobnie w badaniu przeprowadzonym w Turcji, w grupie 125 biorców, obecność genotypu DD zwiększała ryzyko rozwoju IF/TA we wczesnym okresie po transplantacji [2]. Zależności takiej nie wykazano natomiast dla polimorfizmu AGT i AT₁R [2]. Podobna analiza obejmująca 143 biorców nerki od żywego dawcy także nie wykazała związku między genotypem ACE I/D dawcy i biorcy a rozwojem IF/TA [131]. Siekierka-Harreis i wsp. analizując wpływ polimorfizmu I/D genu ACE, M235T genu AGT i A1166C genu AT₁R na czynność przeszczepionej nerki, przebadali 229 biorców rasy kaukaskiej, stwierdzając znamienne niższe wartości klirensu endogennej kreatyniny w okresie między 18 a 30 miesiącem po przeszczepie u nosicieli genotypu DD [109].

Również u dzieci obserwowano szybszą utratę czynności przeszczepu u nosicieli allelu D w porównaniu z pozostałymi badanymi, choć zależność ta osiągnęła znamienność statystyczną dopiero po 7 latach od transplantacji [9]. W innym badaniu przeprowadzonym u dzieci, obecność genotypu II wydawała się pełnić funkcję ochronną przed progresją uszkodzenia przeszczepionej nerki [35]. W badaniu tym genotypy AT₁R i AGT nie wpływały na odległą funkcję przeszczepu [35].

W dwóch opublikowanych badaniach Beige i wsp. nie znaleźli związku między genotypem I/D genu ACE biorcy lub dawcy a czynnością nerki przeszczepionej porównując grupę pacjentów z krótszym od 3 lat okresem obserwacji z grupą obserwowaną ponad 3 lata [12] i ponad 10 lat [11]. Podobnie Biselli i wsp. nie stwierdzili różnic w częstości występowania polimorfizmu I/D między grupami z prawidłową i upośledzoną czynnością przeszczepu [14]. Również Kabat-Koperska i wsp. nie wykazali niekorzystnego wpływu genotypu DD na wartości klirensu kreatyniny

endogennej oceniane w kilku kolejnych pomiarach w trakcie 4-letniej obserwacji 94 chorych po przeszczepie [61].

Słowinski i wsp. poszukiwali zależności między polimorfizmami genów układu RAA (I/D genu ACE, M235T genu AGT, A1166C genu AT₁R) a utratą czynności przeszczepionej nerki w okresie 6 lat w grupie 405 biorców rasy kaukaskiej. Szybkość wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy oraz szybkość narastania białkomoczu nie różniły się znamienne między podgrupami chorych z poszczególnymi genotypami. W podgrupach tych podobna była również częstość epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu, jak i wielkość spadku ciśnienia tętniczego po zastosowaniu inhibitorów ACE czy blokerów receptora AT₁ angiotensyny II [111].

Analizując protokolarne biopsje nerki przeszczepionej nie znaleziono związku między polimorfizmem I/D genu ACE a częstością występowania IF/TA. Należy jednak podkreślić, że u osób, u których rozpoznano IF/TA obecność genotypu DD wiązała się ze zwiększonym ryzykiem utraty przeszczepionego narządu [55].

W innej analizie, obejmującej 367 chorych, 5-letnie przeżycie przeszczepionej nerki nie różniło się znamienne między podgrupami z genotypami DD, ID i II, analizowanymi u dawcy i u biorcy. Jedynie w podgrupie pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min lub z białkomoczem >0,5 g/24 h wykazano, że obecność allelu D zwiększała ryzyko utraty nerki przeszczepionej [19]. Podobnie Nicod i wsp., badając polimorfizm poszczególnych genów w podgrupie pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy (132–265 μmol/l) w rok po transplantacji, obserwowali szybszą utratę czynności przeszczepu u osób z genotypem AGT-TT (p<0,05) i podobną tendencję u nosicieli allelu D genu ACE (p<0,052). Nie potwierdzono tego jednak w analizie wieloczynnikowej [78].

Aby ograniczyć ryzyko zaburzenia analizy statystycznej przez utraty przeszczepionych narządów spowodowane

zgonem pacjenta z czynnym przeszczepem, Prasad i wsp. do badania zakwalifikowali jedynie młodych pacjentów (<36 r.ż.), bez rozpoznanej cukrzycy. W grupie 210 chorych obecność allelu T genu AGT wiązała się z szybszą progresją upośledzenia czynności przeszczepionej nerki, określaną na podstawie szybkości narastania stężenia kreatyniny w surowicy oraz czasu do podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy. Genotyp TT wiązał się również z większym ryzykiem utraty przeszczepu oraz osiągnięcia złożonego punktu końcowego, definiowanego jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, utrata przeszczepu lub zgon [93]. Obserwacje te nie zostały jednak potwierdzone w innym badaniu [13].

Wysunięto również hipotezę, że wytwarzanie angiotensyny II w obrębie transplutowanego narządu, zależne od genotypu dawcy, może wpływać na losy przeszczepionej nerki. W kilku przeprowadzonych badaniach nie potwierdzono jednak związku polimorfizmu genów układu RAA dawcy z odległą funkcją przeszczepionej nerki [12,13,19,61].

Można więc przypuszczać, że genotyp układu RAA dawcy i biorcy nie jest czynnikiem decydującym, a jedynie modyfikującym przebieg IF/TA u chorych po przeszczepieniu nerki.

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Obecność nadciśnienia tętniczego u transplutowanych chorych wiąże się z większym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, a także z krótszym przeżyciem przeszczepionej nerki. W analizie bardzo licznej grupy biorców nerki (n=29751) Opelz i wsp. wykazali, że podwyższone ciśnienie skurczowe, niezależnie od wartości ciśnienia rozkurczowego, wiąże się z krótszym przeżyciem przeszczepu [80].

Wśród najczęściej opisywanych czynników wpływających na występowanie nadciśnienia tętniczego u biorców przeszczepu wymienia się zwężenie tętnicy nerkowej, nawrót choroby podstawowej czy obecność epizodów odrzucania przeszczepu wiążące się z gorszą czynnością przeszczepionego narządu. Nie bez znaczenia pozostaje także stosowanie glikokortykosteroidów czy cyklosporyny, których działanie hipertensynogenne jest powszechnie znane. Poszukując innych czynników ryzyka i uwzględniając postulowany przez niektórych autorów [16,51,118] udział polimorfizmu genów układu RAA w rozwoju nadciśnienia tętniczego, podobne badania przeprowadzono wśród osób po przeszczepieniu nerki (tabela 2).

Według Beige i wsp. nadciśnienie tętnicze występowało u 78% badanych biorców, niezależnie od badanego u biorcy i dawcy genotypu M235T [13]. Abdi i wsp. obserwowali wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego u biorców z genotypem CC A1166C genu AT₁R [1]. Nicod i wsp. [78], Siekierka-Harreis i wsp. [109] oraz Basset i wsp. [10] nie wykazali wpływu polimorfizmu któregośkolwiek z badanych genów (ACE, AGT i AT₁R) na częstość występowania nadciśnienia tętniczego i na ilość leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych u biorców nerki, w tym u chorych leczonych cyklosporyną.

W niewielkim, prospektywnym, randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą analizowano wpływ polimorfizmu

I/D genu ACE na skuteczność leczenia ACE-I w grupie 16 osób po przeszczepie nerki, z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym. W trakcie dwuletniej obserwacji korzystne działanie terapeutyczne, rozumiane jako obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie białkomoczu, było widoczne u homozygot DD, natomiast działanie hipotensyjne było lepsze u chorych z genotypem II [113].

ZWIĄZEK POLIMORFIZMU GENÓW UKŁADU RAA Z NADKRWIŚCІĄ I NIEDOKRWIŚCІĄ PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Nadkrwiścość

Częstość występowania nadkrwiścości po przeszczepie nerki (post-transplant erythrocytosis – PTE) szacuje się na 5–20% i zwykle rozwija się ona w ciągu pierwszych 2 lat po zabiegu. Częściej rozpoznawana jest u mężczyzn, z wysokim stężeniem hemoglobiny przed zabiegiem transplantacji, u osób bez epizodów odrzucania w wywiadzie i z dobrą czynnością wydalniczą przeszczepionego narządu, a także przy obecnym zwężeniu tętnicy nerki przeszczepionej [66]. Rzadziej opisywano PTE u pacjentów po usunięciu ich własnych nerek, co może sugerować udział własnych nerek w potransplantacyjnej nadkrwiścości. Nadkrwiścość, przy wartościach hematokrytu powyżej 60%, odpowiada za zwiększoną lepkość krwi i potęguje ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Lekami obniżającymi hematokryt i poziom hemoglobiny u badanych z PTE okazały się blokery receptora AT₁ angiotensyny II i inhibitory enzymu konwertującego, co zwróciło uwagę na potencjalną rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron w rozwoju PTE [126].

Nie poznano jeszcze dokładnie mechanizmu, w którym poszczególne elementy układu RAA wpływają na czynność układu krwiotwórczego. Cole i wsp. opisali obecność niedokrwistości u myszy pozbawionych genu ACE, u których poprawę morfologii uzyskano po dożylnym podaniu angiotensyny II [26]. U chorych z PTE po zastosowaniu ACE-I lub ARB obserwowano zmniejszone stężenie erytropoetyny (EPO). Na tej podstawie wysunięto hipotezę o nadmiernym, nieadekwatnym wytwarzaniu EPO pod wpływem angiotensyny II u chorych po transplantacji nerki [126]. Pośrednim tego potwierdzeniem jest obserwacja Freudenthalera i wsp., którzy wykazali wzrost stężenia erytropoetyny po podaniu dożylnym angiotensyny II u 72 zdrowych mężczyzn [38].

Mrug i wsp. zwrócili natomiast uwagę na nasilenie proliferacji linii erytrocytarnej *in vitro* stymulowanej przez erytropoetynę w obecności angiotensyny II [76]. W kolejnych badaniach opisano zwiększoną liczbę receptorów typu I angiotensyny II na komórkach progenitorowych linii erytrocytarnej u pacjentów z PTE [45], a także większą wrażliwość tych komórek na małe stężenia erytropoetyny, w porównaniu do badanych bez nadkrwiścości [42].

Poszukiwanie związku między genotypami układu RAA a PTE było przedmiotem kilku badań (tabela 2). Kędzińska i wsp. analizowali występowanie alleli I/D genu ACE w populacji 86 biorców nerek [63]. Nadkrwiścość (Hct >50%) rozpoznano u 23% badanych. Nie wykazano znaczących różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów ACE między pacjentami z i bez PTE, jednak w wieloczynnikowej analizie regresji obecność allelu D zwiększała

ryzyko rozwoju PTE po 12 miesiącach od transplantacji. Włączenie do leczenia ACE-I zmniejszyło znamienne prawdopodobieństwo rozpoznania nadkrwistości [63]. Kolejne dwa badania przeprowadzono w Turcji, uzyskując sprzeczne wyniki. Micozkdioğlu i wsp. rozpoznali PTE (definiowaną jako stężenie hemoglobiny $>15\text{g/dl}$), u ponad połowy spośród 96 badanych osób. W tej grupie obecność genotypu DD i ID ponad 7-krotnie zwiększała ryzyko rozwoju nadkrwistości w pierwszym roku po przeszczepieniu [73]. Natomiast Yildiz i wsp. w grupie 86 chorych z PTE z 460 badanych (19%) (gdą PTE rozpoznawano przy wartościach Hct $>50\%$ lub Hb $>16\text{g/dl}$ w trzech kolejnych pomiarach), stwierdzili znacznie rzadsze występowanie genotypu DD w porównaniu z chorymi bez PTE. Ponadto w grupie homozygot DD odnotowano znamienne dłuższy czas do wystąpienia nadkrwistości po przeszczepieniu nerki [130].

Niedokrwiłość

Niedokrwiłość po przeszczepieniu (post-transplant anemia – PTA), definiowana jako wartość hemoglobiny $\leq 13\text{g/dl}$ u mężczyzn i $\leq 12\text{g/dl}$ u kobiet, wydaje się czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn kardiologicznych. PTA wiąże się z gorszą czynnością nerki przeszczepionej, a prawdopodobnie wtórnie, z większym ryzykiem utraty przeszczepu [66]. W wieloosrodkowym badaniu TRESAM, obejmującym 4263 chorych po przeszczepie, PTA rozpoznano u 38,6%, z czego ciężką niedokrwiłość (M-Hgb $\leq 11\text{g/dl}$, K-Hgb $\leq 10\text{g/dl}$) u 8,5% badanych. W badaniu tym stężenie kreatyniny w surowicy $>2\text{mg/dl}$, wiek dawcy >60 lat i stosowanie ACE-I lub ARB znamienne zwiększało ryzyko rozwoju PTA. Nie wykazano jednak znamiennej różnicy w stężeniu hemoglobiny między grupą otrzymującą i nieotrzymującą ACE-I [124]. Również w badaniu Mix i wsp. stosowanie ACE-I wiązało się z częstszym występowaniem PTA,

definiowanej jako Hct $<36\%$, w okresie 9 miesięcy po przeszczepie [75]. W dwóch dalszych pracach nie potwierdzono związku między PTA a stosowaniem leków zmniejszających aktywność układu RAA [33,110], a Winkelmayr i wsp. opisali zależność odwrotną [129].

Uwzględniając potencjalne znaczenie angiotensyny II w patogenezie nadmiernego wytwarzania erytropoetyny i stymulacji erytropoezy, a także wpływ stosowania ACE-I i ARB na układ czerwono krwinkowy, należy rozważyć, czy uwarunkowana genetycznie mniejsza aktywność układu RAA, angiotensyny II nie uczestniczy w rozwoju niedokrwiłości. Do tej pory nie opublikowano wyników badań na ten temat.

PODSUMOWANIE

W opublikowanych dotychczas wynikach badań nie przedstawiono jednoznacznych dowodów potwierdzających udział polimorfizmów genów poszczególnych składowych układu RAA w patogenezie przewlekłej choroby nerek lub nadciśnienia tętniczego. Uzyskane wyniki mogą raczej sugerować, że genotyp układu RAA można traktować jako czynnik modyfikujący przebieg uszkodzenia nerek. Nie wydaje się prawdopodobnym również i to, aby polimorfizm któregośkolwiek z badanych genów samodzielnie warunkował progresję przewlekłej choroby nerek lub uczestniczył w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Nie można natomiast wykluczyć współdziałania wielu czynników genetycznych i środowiskowych w progresji przewlekłej choroby nerek. Należy mieć nadzieję, że przeprowadzane w następnych latach badania przyniosą odpowiedź na pytanie, czy stwierdzenie konkretnego allelu u danej osoby kwalifikuje ją do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek i, co również ważne, czy ta grupa chorych odniesie większe korzyści po zastosowaniu leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdi R., Tran T.B., Zee R., Brenner B.M., Milford E.L.: Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation*, 2001; 72: 726–729
- [2] Akcay A., Sezer S., Ozdemir F.N., Arat Z., Atac F.B., Verdi H., Colak T., Haberal M.: Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction. *Transplantation*, 2004; 78: 892–898
- [3] Amant C., Bateurs C., Bodart J.C., Lablanche J.M., Grollier G., Danchin N., Hamon M., Richard F., Helbecque N., McFadden E.P., Amouyel P., Bertrand M.E.: D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation*, 1997; 96: 56–60
- [4] Amuchastegui S.C., Azzollini N., Mister M., Pezzotta A., Perico N., Remuzzi G.: Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 1948–1955
- [5] Arai M., Wada A., Isaka Y., Akagi Y., Sugiura T., Miyazaki M., Moriyama T., Kaneda Y., Naruse K., Naruse M.: In vivo transfection of genes for renin and angiotensinogen into the glomerular cells induced phenotypic change of the mesangial cells and glomerular sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 206: 525–532
- [6] Arbustini E., Grasso M., Fasani R., Klersy C., Diegoli M., Porcu E., Banchieri N., Fortina P., Danesino C., Specchia G.: Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Br. Heart J.*, 1995; 74: 584–591
- [7] Aucella F., Margaglione M., Vigilante M., Gatta G., Grandone E., Forcella M., Ktena M., De Min A., Salatino G., Procaccini D.A., Stallone C.: PAI-1 4G/5G and ACE I/D gene polymorphisms and the occurrence of myocardial infarction in patients on intermittent dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 1142–1146
- [8] Bantis C., Ivens K., Kreusser W., Koch M., Klein-Vehne N., Grabensee B., Heering P.: Influence of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on IgA nephropathy. *Am. J. Nephrol.*, 2004; 24: 258–267
- [9] Barocci S., Ginevri F., Valente U., Torre F., Gusmano R., Nocera A.: Correlation between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and kidney graft long-term outcome in pediatric recipients: a single-center analysis. *Transplantation*, 1999; 67: 534–538
- [10] Basset el-E.A., Berthoux P., Cécillon S., Deprle C., Thibaudin D., De Filippis J.P., Alamartin E., Berthou F.: Hypertension after renal transplantation and polymorphism of genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1 R and eNOS. *Clin. Nephrol.*, 2002; 57: 192–200
- [11] Beige J., Offermann G., Distler A., Sharma A.M.: Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion genotype and long-term renal allograft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 735–738
- [12] Beige J., Scherer S., Weber A., Engeli S., Offermann G., Opelz G., Distler A., Sharma A.M.: Angiotensin-converting enzyme genotype and renal allograft survival. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997; 8: 1319–1323
- [13] Beige J., Weber A., Engeli S., Offermann G., Distler A., Sharma A.M.: Angiotensinogen-M235T genotype and post-transplant hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 1538–1541

- [14] Biselli P.M., Abbud-Filho M., Ferreira-Baptista M.A., de Alvarenga M.P., Goloni-Bertollo E.M., Pavarino-Bertelli E.C.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in chronic allograft nephropathy. *Transplant. Proc.*, 2006; 38: 1327–1328
- [15] Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Féry I., Charru A., Clauser E., Tired L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 1994; 24: 63–69
- [16] Borecki I.B., Province M.A., Ludwig E.H., Ellison R.C., Folsom A.R., Heiss G., Lalouel J.M., Higgins M., Rao D.C.: Associations of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The NHLBI Family Heart Study. *Ann. Epidemiol.*, 1997; 7: 13–21
- [17] Brand E., Chatelain N., Keavney B., Caulfield M., Citterio L., Connell J., Grobbee D., Schmidt S., Schunkert H., Schuster H., Sharma A.M., Soubrier F.: Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: a European study. *Hypertension*, 1998; 31: 725–729
- [18] Bresticker M., Nelson J., Huang C., Wolf J., Anderson B.: Plasma renin activity in renal transplant patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1991; 4: 623–626
- [19] Broekroelofs J., Stegeman C.A., Navis G., Tegzess A.M., De Zeeuw D., De Jong P.E.: 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: 2075–2081
- [20] Buraczynska M., Ksiazek P., Drop A., Zaluska W., Spasiewicz D., Ksiazek A.: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 979–983
- [21] Buraczynska M., Ksiazek P., Łopatynski J., Spasiewicz D., Nowicka T., Ksiazek A.: Association of the renin-angiotensin system gene polymorphism with nephropathy in type II diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2002; 108: 725–730
- [22] Cambien F., Poirier O., Lecerf L., Evans A., Cambou J.P., Arveiler D., Luc G., Bard J.M., Bara L., Ricard S.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992; 359: 641–644
- [23] Cattran D.C., Greenwood C., Ritchie S.: Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin a nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994; 23: 247–254
- [24] Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A.J.: Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1629–1633
- [25] Chaves F.J., Pascual J.M., Rovira E., Armengod M.E., Redon J.: Angiotensin II AT1 receptor gene polymorphism and microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2001; 14: 364–370
- [26] Cole J., Ertoy D., Lin H., Sutliff R.L., Ezan E., Guyene T.T., Capecchi M., Corvol P., Bernstein K.E.: Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 1391–1398
- [27] Conen D., Glynn R.J., Buring J.E., Ridker P.M., Zee R.Y.: Association of renin-angiotensin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with blood pressure progression and incident hypertension: prospective cohort study. *J. Hypertens.*, 2008; 26: 1780–1786
- [28] Curnow K.M.: Human type-I angiotensin II (AT1) receptor gene structure and function. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996; 3(Suppl.): S67–S73
- [29] Doi Y., Yoshizumi H., Yoshinari M., Iino K., Yamamoto M., Ichikawa K., Iwase M., Fujishima M.: Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1996; 39: 97–102
- [30] Doria A., Onuma T., Warram J.H., Krolewski A.S.: Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor genotype and poor glycaemic control on risk of nephropathy in IDDM. *Diabetologia*, 1997; 40: 1293–1299
- [31] Dudley J., Johnston A., Gardner A., McGraw M.: The deletion polymorphism of the ACE gene is not an independent risk factor for renal scarring in children with vesico-ureteric reflux. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 652–654
- [32] Dzida G., Buraczynska K., Sobstyl J., Puźniak A., Golon P., Mosiewicz J., Hanzlik J.: M235T polymorphism of human angiotensinogen gene in essential hypertension in Polish population. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1999; 102: 1033–1037
- [33] Fernández Fresnedo G., Palomar R., Rodrigo E., Ruiz J.C., de Francisco A.L., Cottruelo J.G., Arias M.: Prevalence of anemia in renal transplant patients: results from MOST, an observational trial. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 3821–3822
- [34] Fernández-Llama P., Poch E., Oriola J., Botey A., Coll E., Darnell A., Rivera F., Revert L.: Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int.*, 1998; 53: 1743–1747
- [35] Filler G., Yang F., Martin A., Stolpe J., Neumayer H.H., Hoher B.: Renin angiotensin system gene polymorphisms in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Transplant.*, 2001; 5: 166–173
- [36] Fornage M., Turner S.T., Sing C.F., Boerwinkle E.: Variation at the M235T locus of the angiotensinogen gene and essential hypertension: a population-based case-control study from Rochester, Minnesota. *Hum. Genet.*, 1995; 96: 295–300
- [37] Freire M.B., Ji L., Onuma T., Orban T., Warram J.H., Krolewski A.S.: Gender-specific association of M235T polymorphism in angiotensinogen gene and diabetic nephropathy in NIDDM. *Hypertension*, 1998; 31: 896–899
- [38] Freudenthaler S.M., Schreeb K., Körner T., Gleiter C.H.: Angiotensin II increases erythropoietin production in healthy human volunteers. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999; 29: 816–823
- [39] Frimat L., Philippe C., Maghakian M.N., Jonveaux P., Hurault de Ligny B., Guillemin F., Kessler M.: Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS – a study of 274 Men. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 2062–2067
- [40] Gaciong Z.A., Religa P., Placha G., Rell K., Paczek L.: ACE genotype and progression of IgA nephropathy. *Lancet*, 1995; 346: 570
- [41] Gaillard I., Clauser E., Corvol P.: Structure of human angiotensinogen gene. *DNA*, 1989; 8: 87–99
- [42] Glicklich D., Kapoian T., Mian H., Gilman J., Tellis V., Croizat H.: Effects of erythropoietin, angiotensin II, and angiotensin-converting enzyme inhibitor on erythroid precursors in patients with posttransplantation erythrocytosis. *Transplantation*, 1999; 68: 62–66
- [43] Grzeszczak W., Zychma M.J., Lacka B., Zukowska-Szczechowska E.: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms: relationship to nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 1664–1669
- [44] Gumprecht J., Zychma M.J., Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska 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: 513–519
- [45] Gupta M., Miller B.A., Ahsan N., Ulsh P.J., Zhang M.Y., Cheung J.Y., Yang H.C.: Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with post transplant erythrocytosis. *Transplantation*, 2000; 70: 1188–1194
- [46] Haas M., Yilmaz N., Schmidt A., Neyer U., Arneitz K., Stummvoll H.K., Wallner M., Auinger M., Arias I., Schneider B., Mayer G.: 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: 66–69
- [47] Halloran P.F., Melk A., Barth C.: Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 167–181
- [48] Harden P.N., Geddes C., Rowe P.A., McIlroy J.H., Boulton-Jones M., Rodger R.S., Junor B.J., Briggs J.D., Connell J.M., Jardine A.G.: Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet*, 1995; 345: 1540–1542
- [49] Harrap S.B., Davidson H.R., Connor J.M., Soubrier F., Corvol P., Fraser R., Foy C.J., Watt G.C.: The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension*, 1993; 21: 455–460
- [50] Haszon I., Friedman A.L., Papp F., Bereczki C., Baji S., Bodrogi T., Károly E., Endreffy E., Túri S.: ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux. *Pediatr. Nephrol.*, 2002; 17: 1027–1031
- [51] Hata A., Namikawa C., Sasaki M., Sato K., Nakamura T., Tamura K., Lalouel J.M.: Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93: 1285–1287
- [52] Higashimori K., Zhao Y., Higaki J., Kamitani A., Katsuya T., Nakura J., Miki T., Mikami H., Ogihara T.: Association analysis of a polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with essential hypertension in the Japanese population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 191: 399–404

- [53] Hilgers K.F., Langenfeld M.R., Schlaich M., Veelken R., Schmieder R.E.: I166 A/C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the response to short-term infusion of angiotensin II. *Circulation*, 1999; 100: 1394–1399
- [54] Hostetter T.H.: Chronic transplant rejection. *Kidney Int.*, 1994; 46: 266–279
- [55] Hueso M., Alía P., Moreso F., Beltrán-Sastre V., Riera L., González C., Navarro M.A., Grinyó J.M., Navarro E., Serón D.: Angiotensin converting enzyme genotype and chronic allograft nephropathy in protocol biopsies. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2229–2236
- [56] Hunley T.E., Julian B.A., Phillips J.A.3rd, Summar M.L., Yoshida H., Horn R.G., Brown N.J., Fogo A., Ichikawa I., Kon V.: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int.*, 1996; 49: 571–577
- [57] Ishimitsu T., Hosoya K., Matsuoka H.: The deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism as a cardiovascular risk factor in patients undergoing long-term hemodialysis. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 133: 924
- [58] Ishimitsu T., Tsukada K., Ohta S., Inada H., Minami J., Ono H., Matsuoka H.: Increased cardiovascular risk in long-term hemodialysis patients carrying deletion allele of ACE gene polymorphism. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 44: 466–475
- [59] Jeffers B.W., Estacio R.O., Reynolds M.V., Schrier R.W.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 1997; 52: 473–477
- [60] Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charru A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.M., Corvol P.: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, 1992; 71: 169–180
- [61] Kabat-Koperska J., Baškiewicz-Masiuk M., Safranow K., Golembiewska E., Paczkowska E., Miklaszewicz A., Kedzierska K., Giedrys-Kalemba S., Machaliński B., Ciechanowski K.: The influence of angiotensin-converting enzyme gene of donor and recipient on the function of transplanted kidney. *Transplant. Proc.*, 2005; 37: 755–759
- [62] Kario K., Kanai N., Nishiuma S., Fujii T., Saito K., Matsuo T., Matsuo M., Shimada K.: Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 252–256
- [63] Kedzierska K., Kabat-Koperska J., Safranow K., Domański M., Golembiewska E., Bober J., Bohatyrewicz R., Ciechanowski K.: Influence of angiotensin I-converting enzyme polymorphism on development of post-transplant erythrocytosis in renal graft recipients. *Clin. Transplant.*, 2008; 22: 156–161
- [64] Kim S., Iwao H.: Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol. Rev.*, 2000; 52: 11–34
- [65] Koch W., Kastrati A., Mehilli J., Böttiger C., von Beckerath N., Schömig A.: Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. *Circulation*, 2000; 102: 197–202
- [66] Kolonko A., Pinocy-Mañdok J., Kocierz M., Kujawa-Szewieczek A., Chudek J., Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwiec M., Wiecek A.: Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation: a 5-year graft function and survival analysis. *Transplant. Proc.*, 2009; 41: 3046–3051
- [67] Kunz R., Bork J.P., Fritsche L., Ringel J., Sharma A.M.: Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 1653–1663
- [68] Losito A., Kalidas K., Santoni S., Ceccarelli L., Jeffery S.: Polymorphism of renin-angiotensin system genes in dialysis patients – association with cerebrovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 2184–2188
- [69] Lovati E., Richard A., Frey B.M., Frey F.J., Ferrari P.: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2001; 60: 46–54
- [70] Marre M., Bernadet P., Gallois Y., Savagner F., Guyene T.T., Hallab M., Cambien F., Passa P., Alhenc-Gelas F.: Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes*, 1994; 43: 384–388
- [71] Massy Z.A., Gujjarro C., Wiedeker M.R., Ma J.Z., Kasiske B.L.: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int.*, 1996; 49: 518–524
- [72] McLaughlin K.J., Harden P.N., Ueda S., Boulton-Jones J.M., Connell J.M., Jardine A.G.: The role of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. *Hypertension*, 1996; 28: 912–915
- [73] Micozkadioglu H., Colak T., Akçay A., Sezer S., Ataç F.B., Verdi H., Arat Z., Ozemir F.N., Haberal M.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism significantly affects renal posttransplantation erythrocytosis. *Transplant. Proc.*, 2004; 36: 161–163
- [74] Miller J.A., Thai K., Scholey J.W.: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int.*, 1999; 56: 2173–2180
- [75] Mix T.C., Kazmi W., Khan S., Ruthazer R., Rohrer R., Pereira B.J., Kausz A.T.: Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2003; 3: 1426–1433
- [76] Mrug M., Stopka T., Julian B.A., Prchal J.F., Prchal J.T.: Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2310–2314
- [77] Ng D.P., Tai B.C., Koh D., Tan K.W., Chia K.S.: Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia*, 2005; 48: 1008–1016
- [78] Nicod J., Richard A., Frey F.J., Ferrari P.: Recipient RAS gene variants and renal allograft function. *Transplantation*, 2002; 73: 960–965
- [79] O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G., Rao V.S., Ordovas J.M., Schaefer E.J., Myers R.H., Levy D.: Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998; 97: 1766–1772
- [80] Opelz G., Wujciak T., Ritz E.: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.*, 1998; 53: 217–222
- [81] Osono E., Kurihara S., Hayama N., Sakurai Y., Ohwada K., Onoda N., Takeuchi M., Tomizawa T., Komaba Y., Hashimoto K., Matsunobu S., Yoneshima H., Iino Y.: Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 725–730
- [82] Ozen S., Alikasifoglu M., Saatci U., Bakkaloglu A., Besbas N., Kara N., Kocak H., Erbas B., Unsal I., Tuncbilek E.: Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 140–145
- [83] Paillard F., Chansel D., Brand E., Benetos A., Thomas F., Czekalski S., Ardaillou R., Soubrier F.: Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension*, 1999; 34: 423–429
- [84] Pardo R., Málaga S., Coto E., Navarro M., Alvarez V., Espinosa L., Alvarez R., Vallo A., Loris C., Braga S.: Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr. Nephrol.*, 2003; 18: 110–114
- [85] Parving H.H., de Zeeuw D., Cooper M.E., Remuzzi G., Liu N., Luceford J., Shahinfar S., Wong P.H., Lyle P.A., Rossing P., Brenner B.M.: ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 771–779
- [86] Parving H.H., Tarnow L., Rossing P.: Genetics of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996; 7: 2509–2517
- [87] Pei Y., Scholey J., Thai K., Suzuki M., Cattran D.: Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 814–820
- [88] Penno G., Chaturvedi N., Talmud P.J., Cotroneo P., Manto A., Nannipieri M., Luong L.A., Fuller J.H.: Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes*, 1998; 47: 1507–1511
- [89] Pereira T.V., Nunes A.C., Rudnicki M., Magistroni R., Albertazzi A., Pereira A.C., Krieger J.E.: Influence of ACE I/D gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 3155–3163
- [90] Pérez-Oller L., Torra R., Badenas C., Mila M., Darnell A.: Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 273–278
- [91] Perna A., Ruggerenti P., Testa A., Spoto B., Benini R., Meseferi V., Remuzzi G., Zoccali C.: ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int.*, 2000; 57: 274–281

- [92] Pontremoli R., Sofia A., Tirota A., Ravera M., Nicoletta C., Viazzi F., Bezante G.P., Borgia L., Bobola N., Ravazzolo R., Sacchi G., Deferrari G.: The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996; 7: 2550–2558
- [93] Prasad G.V., Pinnaduwaage D., Parkes R.K., Midgley J., Balfé J.W., Hegele R.A., Bull S.B., Cole E.H., Logan A.G.: Angiotensinogen M235T genotype predicts progression in chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation*, 2003; 75: 209–216
- [94] Ribichini F., Steffenino G., Dellavalle A., Matullo G., Colajanni E., Camilla T., Vado A., Benetton G., Uslenghi E., Piazza A.: Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stenosis. *Circulation*, 1998; 97: 147–154
- [95] Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.*, 1990; 86: 1343–1346
- [96] Ringel J., Beige J., Kunz R., Distler A., Sharma A.M.: Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia*, 1997; 40: 193–199
- [97] Rogus J.J., Moczulski D., Freire M.B., Yang Y., Warram J.H., Krolewski A.S.: Diabetic nephropathy is associated with AGT polymorphism T235: results of a family-based study. *Hypertension*, 1998; 31: 627–631
- [98] Sakka Y., Babazono T., Sato A., Ujihara N., Iwamoto Y.: ACE gene polymorphism, left ventricular geometry, and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2004; 64: 41–49
- [99] Samani N.J., Martin D.S., Brack M., Cullen J., Chauhan A., Lodwick D., Harley A., Swales J.D., de Bono D.P., Gershlick A.H.: Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet*, 1995; 345: 1013–1016
- [100] Samuelsson O., Attman P.O., Larsson R., Mulec H., Rymo L., Weiss L., Ricksten A.: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-diabetic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 481–486
- [101] Schena F.P., D'Altri C., Cerullo G., Manno C., Gesualdo L.: ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int.*, 2001; 60: 732–740
- [102] Schmidt S., Beige J., Walla-Friedel M., Michel M.C., Sharma A.M., Ritz E.: A polymorphism in the gene for the angiotensin II type 1 receptor is not associated with hypertension. *J. Hypertens.*, 1997; 15: 1385–1388
- [103] Schmidt S., Giessel R., Bergis K.H., Strojek K., Grzeszczak W., Ganten D., Ritz E.: Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. *The Diabetic Nephropathy Study Group. Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 1755–1761
- [104] Schmidt S., Schöne N., Ritz E.: Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? *The Diabetic Nephropathy Study Group. Kidney Int.*, 1995; 47: 1176–1181
- [105] Schmidt S., Sharma A.M., Zilch O., Beige J., Walla-Friedel M., Ganten D., Distler A., Ritz E.: Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995; 10: 1145–1148
- [106] Schmidt S., Stier E., Hartung R., Bahnisch J., Woodroffe A.J., Clarkson A.R., Ponticelli C., Campise M., Mayer G., Ganten D., Ritz E.: No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995; 26: 727–731
- [107] Schmidt S., van Hoof I.M., Grobbee D.E., Ganten D., Ritz E.: Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J. Hypertens.*, 1993; 11: 345–348
- [108] Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R., Stender M., Perz S., Keil U., Lorell B.H., Riegger G.A.: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1634–1638
- [109] Siekierka-Harreis M., Kuhr N., Willers R., Ivens K., Grabensee B., Mondry A., Loh M.C., Rump L.C., Blume C.: Impact of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and of non-genetic factors on kidney transplant function – a single-center experience. *Clin. Transplant.*, 2009; 23: 606–615
- [110] Sinnamon K.T., Courtney A.E., Maxwell A.P., McNamee P.T., Savage G., Fogarty D.G.: Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 1969–1973
- [111] Slowinski T., Diehr P., Kleemann P., Fritsche L., Renders L., Budde K., Hauser I.A., Neumayer H.H., Hoher B.: No association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 2846–2851
- [112] So W.Y., Ma R.C., Ozaki R., Tong P.C., Ng M.C., Ho C.S., Lam C.W., Chow C.C., Chan W.B., Kong A.P., Chan J.C.: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2, diabetic patients – interaction with ACE insertion/deletion polymorphism. *Kidney Int.*, 2006; 69: 1438–1443
- [113] Suwelack B., Kempkes-Koch M., Kobelt V., Hillebrand U., Matzkies F., Gerhardt U., Hohage H.: Impact of ACE polymorphism on renal allograft function, blood pressure, and proteinuria under ACE inhibition. *Transplant. Proc.*, 2002; 34: 1763–1766
- [114] Szabo A., Lutz J., Schleimer K., Antus B., Hamar P., Philipp T., Heemann U.: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int.*, 2000; 57: 982–991
- [115] Takami S., Katsuya T., Rakugi H., Sato N., Nakata Y., Kamitani A., Miki T., Higaki J., Ogihara T.: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1998; 11: 316–321
- [116] Tarnow L., Cambien F., Rossing P., Nielsen F.S., Hansen B.V., Lecerf L., Poirier O., Danilov S., Parving H.H.: Lack of relationship between an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes*, 1995; 44: 489–494
- [117] Tarnow L., Cambien F., Rossing P., Nielsen F.S., Hansen B.V., Ricard S., Poirier O., Parving H.H.: Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and diabetic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 1019–1023
- [118] Tiret L., Blanc H., Ruidavets J.B., Arveiler D., Luc G., Jeunemaitre X., Tichet J., Mallet C., Poirier O., Plouin P.F., Cambien F.: Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *Projet d'Etude des Genes de l'Hypertension Artérielle Sévère a modérée Essentielle. J. Hypertens.*, 1998; 16: 37–44
- [119] Tiret L., Rigat B., Visvikis S., Breda C., Corvol P., Cambien F., Soubrier F.: Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.*, 1992; 51: 197–205
- [120] Tomino Y., Makita Y., Shike T., Gohda T., Haneda M., Kikkawa R., Watanabe T., Baba T., Yoshida H.: Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients. *Nephron*, 1999; 82: 139–144
- [121] van der Kleij F.G., Schmidt A., Navis G.J., Haas M., Yilmaz N., de Jong P.E., Mayer G., de Zeeuw D.: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition: role of sodium status. *Kidney Int. Suppl.*, 1997; 63: 23–26
- [122] van der Sman-de Beer F., Verhagen C., Rombach S.M., Boorsma P., van Manen J.G., Korevaar J.C., van den Bogaard R., Boeschoten E.W., Krediet R.T., Navis G.J., Vandenbroucke J.P., Dekker F.W., for the NECOSAD Study Group: ACE I/D polymorphism is associated with mortality in a cohort study of patients starting with dialysis. *Kidney Int.*, 2005; 68: 2237–2243
- [123] van Essen G.G., Rensma P.L., de Zeeuw D., Sluiter W.J., Scheffer H., Apperloo A.J., de Jong P.E.: Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet*, 1996; 347: 94–95
- [124] Vanrenterghem Y., Ponticelli C., Morales J.M., Abramowicz D., Baboolal K., Eklund B., Kliem V., Legendre C., Morais Sarmiento A.L., Vincenti F.: Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am. J. Transplant.*, 2003; 3: 835–845
- [125] Viklický O., Hubáček J.A., Pitha J., Teplan V., Heemann U.W., Lácha J., Vítko S.: ACE gene polymorphism and long-term renal graft function. *Clin. Biochem.*, 2001; 34: 87–90
- [126] Vlahakos D.V., Marathias K.P., Agroyannis B., Madias N.E.: Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1187–1194
- [127] Vleming L.J., van der Pijl J.W., Lemkes H.H., Westendorp R.G., Maassen J.A., Daha M.R., van Es L.A., van Kooten C.: The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure in IDDM. *Clin. Nephrol.*, 1999; 51: 133–140

- [128] Völzke H., Engel J., Kleine V., Schwahn C., Dahm J.B., Eckel L., Rettig R.: Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cardiac mortality and morbidity after coronary artery bypass graft surgery. *Chest*, 2002; 122: 31–36
- [129] Winkelmayr W.C., Kewalramani R., Rutstein M., Gabardi S., Vonvisger T., Chandraker A.: Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 1347–1352
- [130] Yildiz A., Yazici H., Cine N., Akkaya V., Kayacan S.M., Sever M.S., Erginel-Unaltuna N.: The effect of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on chronic allograft dysfunction in living donor renal transplant recipients. *Clin. Transplant.*, 2002; 16: 173–179
- [131] Yildiz A., Yazici H., Cine N., Kazancioglu R., Akkaya V., Sever M.S., Ark E., Erginel-Unaltuna N.: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and development of post-transplant erythrocytosis. *J. Nephrol.*, 2003; 16: 399–403
- [132] Yong D., Qing W.Q., Hua L., Kan J.J., Xi C.J., Jin Q.Q., Chao S.H.: Association of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am. J. Nephrol.*, 2006; 26: 511–518
- [133] Yorioka T., Suehiro T., Yasuoka N., Hashimoto K., Kawada M.: Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and clinical aspects of IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 1995; 44: 80–85
- [134] Yoshida H., Kuriyama S., Atsumi Y., Tomonari H., Mitarai T., Hamaguchi A., Kubo H., Kawaguchi Y., Kon V., Matsuoka K., Ichikawa I., Sakai O.: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.*, 1996; 50: 657–664
- [135] Yoshida H., Mitarai T., Kawamura T., Kitajima T., Miyazaki Y., Nagasawa R., Kawaguchi Y., Kubo H., Ichikawa I., Sakai O.: Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 2162–2169

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.