

*Opšti pregledi/
General reviews*

POLIMORFIZAM GENA RENIN
ANGIOTENZIN SISTEMA U PREVENCIJI I
LEČENJU DIJABETESNE NEFROPATIJE

RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM GENE
POLYMORPHISMS IN PREVENTION AND
TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Correspondence to:

Spec. biol. Vesna Ilić

Vojnomedicinska akademija
Institut za medicinska istraživanja
Crnotravska 17, Beograd

Tel:+381-11-3608857
e-mail: vesnailic@hotmail.com

Vesna Ilić¹, Miroljub Ilić², Zvonko Magić¹

¹Institut za medicinska istraživanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd; ² Institut za dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, Beograd

Apstrakt

Key words

Diabetic nephropathy,
renin-angiotensin system,
genes polymorphism

Ključne reči

Dijabetesna nefropatija,
renin angiotenzin sistem,
genski polimorfizam

Vaskularne, posebno komplikacije na bubrežima, sa kojima se suočavaju pacijenti sa tipom I dijabetesa, mogu se objasniti posredstvom hemodinamskih faktora. Mehanizmi homeostaze su ključni u regulaciji volumena i koncentracije protona u ekstracelularnoj tečnosti. Pored uloge natrijuma u regulaciji ekstracelularne tečnosti, u kontrolu njegovog izlučivanja uključeno je više mehanizama. Renin angiotenzin sistem (RAS) je neposredno povezan u patogenezi esencijalne hipertenzije sa progresivnim bubrenim komplikacijama (bolestima). RAS ima centralno mesto u regulaciji krvnog pritiska, metabolizmu natrijuma i hemodinamskim procesima u bubregu, posredovanim angiotenzinom II koji je produkt serije enzimskih reakcija. Intrarenalni efekti RAS-a uključuju promene u hemodinamici bubrega kakvo je povećanje intraglomerularnog pritiska, direktna stimulacija proliferacije mesangijalnih ćelija i produkcija matriksa koja vodi progresivnoj redukciji glomerulske filtracije i razvoju dijabetesne nefropatije.

Dijabetesna nefropatija (DN) je osnovni uzrok terminalnih bubrenih komplikacija u tipu I i tipu II dijabetesa. Dva osnovna faktora rizika kod DN su hiperglikemija i arterijska hipertenzija. Hemodinamske promene u razvoju komplikacija osnovne bolesti se pokušavaju objasniti promenom aktivnosti RAS sistema. Polimorfizam gena RAS sistema može biti povezan sa kardiovaskularnim poremećajima a brojne studije ukazuju na vezu polimorfizma ovih gena i moguću predispoziciju za razvoj dijabetesne nefropatije. Ovakvo gledanje doprinosi konceptu po kom će DN progredirati samo u određenoj grupi pacijenata. Nastalu nefropatiju brojni faktori rizika dalje komplikuju. Kako se geni uključeni u regulaciju arterijskog pritiska smatraju odgovornim i za razvoj dijabetesne nefropatije, to analiza gena RAS sistema ima značajnu ulogu u dijagnostici i mogućoj terapiji ovog oboljenja. One mogu pomoći ranoj identifikaciji osoba sa visokim rizikom za razvoj ove bolesti i tako sprečiti dalje komplikacije.

UVOD

Dijabetesna nefropatija je jedna od najvažnijih hroničnih komplikacija dijabetesa. Razvija se kod jedne trećine pacijenata sa insulin-zavisnim i u 15 do 60% pacijenata sa insulin-nezavisnim dijabetesom⁽¹⁾. Dijabetesna nefropatija je klinički sindrom koji se karakteriše postojanom albuminurijom, povećanim arterijskom pritiskom, velikim padom stope glomerulske filtracije i visoko povećanim rizikom od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta⁽²⁾. Rana pojava mikro-

albuminurije ukazuje na sklonost prema razvoju dijabetesne nefropatije. Raniji podaci ukazuju da se veliki značaj u razvoju nefropatije pridavao genetskim faktorima sa jedne strane i tipu dijabetesa sa druge strane. Interakcija između loše glikoregulacije i genetskih faktora može da dovede do razvoja mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa. U poslednje vreme veliki značaj se pridaje faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i hipertenzije. Veliki je broj faktora rizika koji dovode do početka i progresije dijabetesne nefropatije uključujući genetsku i rasnu predispoziciju,

poremećaj glikoregulacije, druge metaboličke poremećaje, hipertenziju, promene u sistemskoj i renalnoj hemodinamici, različite citokine i faktore rasta (3).

Početak dijabetesne nefropatije i progresija obojenja zavise od prisutnih faktora rizika i glikoregulacije. Incipijentna nefropatija, kao početna faza razvoja nefropatije se manifestuje povećanom ekskrecijom albumina. Kako razvoj nefropatije napreduje dolazi do sve veće akumulacije toksičnih produkata u krvi tako da terminalni stadijum bolesti zahteva primenu dijalize i eventualnu transplantaciju bubrega. Dijabetesna nefropatija (DNF) se razvija kroz 3 faze.

Faza incipijentne nefropatije, karakteriše povećana glomerulska filtracija (Glomerular Filtration Rate - GFR). Ovo povećanje glomerulske filtracije se javlja u oko 25% bolesnika, češće kod onih sa stalnom hiperglikemijom (3). U ovoj fazi nefropatije povećan je protok krvi kroz bubrege (Renal Plasma Flow – RPF) što dovodi do uvećanja bubrega. Rana faza razvoja nefropatije uključuje inicijalnu hiperfiltraciju, nemi stadijum i incipijentnu nefropatiju. Prva dva stadijuma traju različito, u proseku 5-10 godina i u tipu 1 dijabetesa nisu praćeni izraženim kliničkim znacima "nemi stadijum". Promene koje karakterišu ovu fazu nefropatije su reverzibilne. Incipijentnu nefropatiju, odlikuje pojava mikroalbuminurije.

Stadijum manifestne nefropatije, karakteriše manifestna proteinurija (mikroalbuminurija > 300mg/24h). Promene koje se dešavaju na bubrežima u ovoj fazi više nisu reverzibilne.

Stadijum hronične bubrežne insuficijencije, karakteriše dalje oštećenje glomerula. GFR se progresivno smanjuje zbog čega dolazi do povećanja koncentracije štetnih produkata metabolizma u krvi i na kraju pojave azotemije (3). Skoro svi pacijenti u ovom stadijumu imaju hipertenziju koja doprinosi daljem ubrzanom razvoju DNF. U terminalnom stadijumu GFR opada na 10ml/min zbog čega je potrebno započeti sa hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Hipertenzija predstavlja jedan od najvažnijih činioca koji ubrzavaju razvoj nefropatije, tako što u glomerulu, u uslovima visokog sistemskog arterijskog pritiska dolazi do vazodilatacije aferentne a vazokonstrukcije eferentne arteriole što za posledicu ima povećanje intraglomerulskog pritiska. Glomerularna hipertenzija ima važnu ulogu u pojavi i razvoju nefropatije. Sistemski i glomerularna hipertenzija indukuje hemodinamske povrede vaskularnog endotelijuma i glomerula (4).

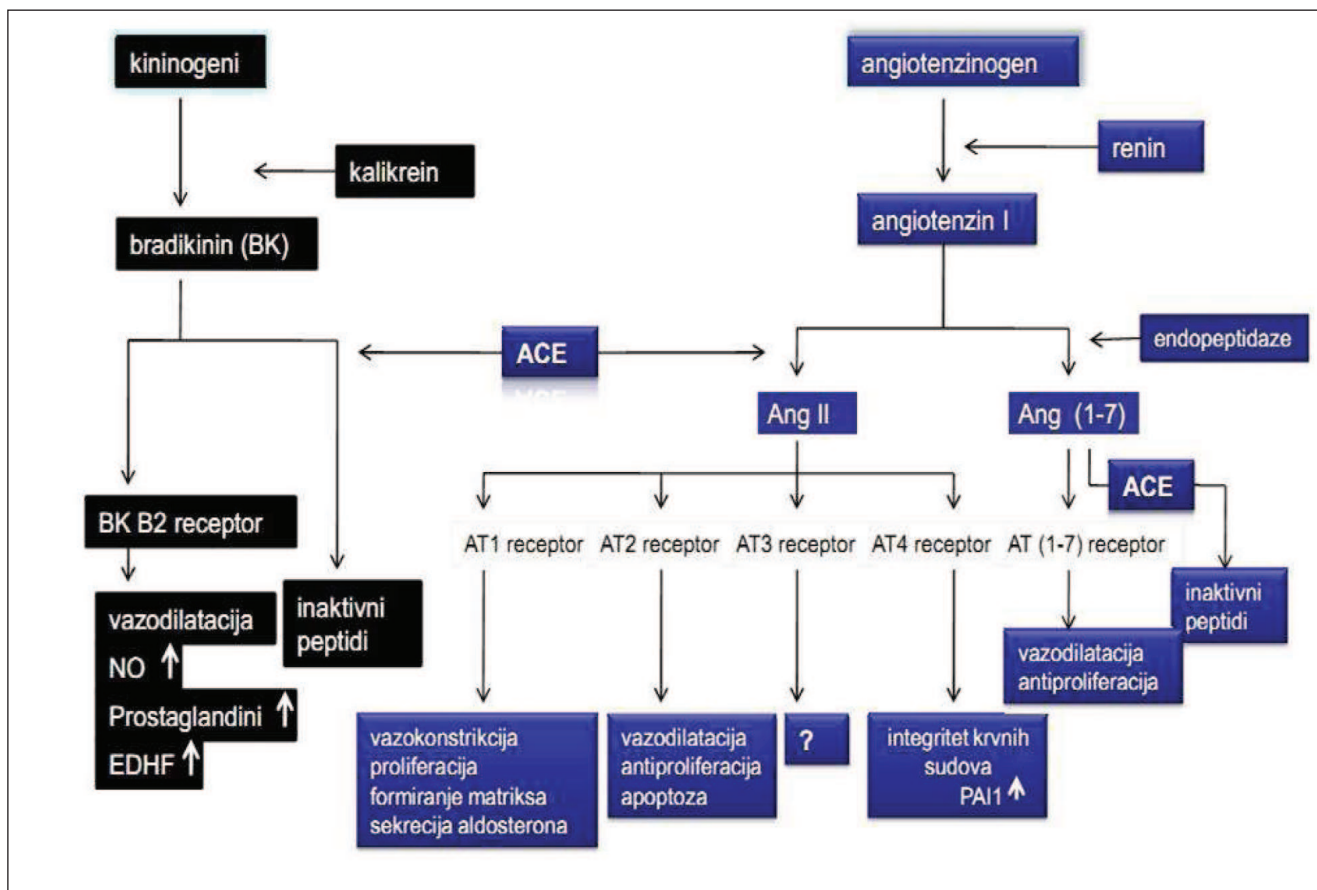
Brzina opadanja funkcije bubrega se značajno razlikuje među različitim osobama, pa i između osoba koje imaju isti tip oboljenja bubrega. Može se pretpostaviti da genetske determinante imaju važnu ulogu u brzini opadanja bubrežne funkcije. Kako se razvoj dijabetesne nefropatije i pojava hipertenzije povezuje sa genetskom predispozicijom, polimorfizam RAS gena verovatno ima značajnu ulogu u tome.

Hemodinamske promene koje prate razvoj dijabetesne nefropatije mogu se delimično objasniti promenom aktivnosti renin-angiotenzinskog sistema. Uloga gena renin-angiotenzinskog sistema u regulaciji kardiovaskularnog sistema je značajna. Prisutne abnormalnosti ovih gena mogu uticati na promenu toka kardiovaskularne bolesti. Polimorfizam gena renin-angiotenzinskog sistema može biti povezan sa kardiovaskularnim poremećajima i mnoge studije upućuju na mogućnost da polimorfizam ovih gena može odrediti predispoziciju za razvoj dijabetesne nefropatije (7-13). Takođe, blokada renin-angiotenzin sistema se primenjuje u terapiji DNF što je, takođe, potvrda uloge RAS gena u razvoju ove bolesti.

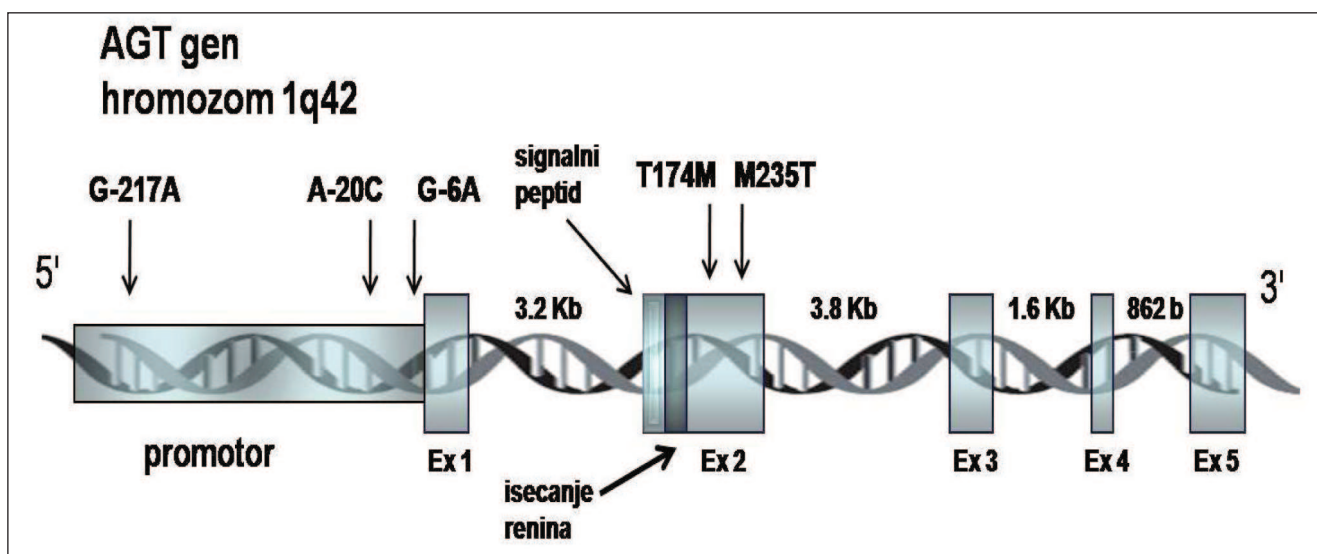
Aktivnost gena Renin angiotenzin sistema

Renin-angiotenzinski sistem je filogenetski star sistema za regulaciju arterijskog pritiska, tečnosti i homeostaze elektrolita, a uključen je u više organskih sistema. Renin je glikoprotein koji se stvara u jukstaklomerularnom aparatu bubrega, konvertuje angiotenzinogen u decapeptid angiotenzin I. Angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) je karboksi-terminalna dipeptidil endopeptidaza, uglavnom prisutna u endotelnim ćelijama, koja cepa angiotenzin I i prevodi ga u oktapeptid angiotenzin II ali istovremeno inaktivira vazodilatator bradikinin (slika 1.). Angiotenzin II je glavna efektorna supstanca ovog sistema. Njegovo dejstvo uključuje vazokonstrukciju, stimulaciju sinteze aldosterona, povećanu apsorpciju soli, stimulaciju žeđi i direktnu inhibiciju oslobađanja renina u bubregu (5,6).

Novije studije su pokazale da se sva dejstva angiotenzina II ne ostvaruju samo preko cirkulišućeg peptida, već da postoje i lokalni renin-angiotenzinski sistemi u nekim tkivima (tkivni RAS) (7). Cirkulišući i lokalno stvoreni angiotenzin II se vezuju za specifične receptore, dva peptida koji su nađeni u različitim tkivima. AT1 receptori su uglavnom prisutni u krvnim sudovima, jetri i bubregu, dok su AT2 receptori nađeni u meduli nabubrega, mozgu, uterusu i ovarijumima. Vezivanje angiotenzina II za AT1 receptore aktivira brojne signalne transdukcione puteve preko različitih G proteina. U bubregu angiotenzin II povećava tonus eferentne arteriole u glomerulu i dovodi do glomerularne hipertenzije (8). Dominantni vazokonstriktorni efekat angiotenzina II na postglomerularne arteriole je povezan sa smanjenjem bubrežnog protoka plazme, povećanjem hidrostatskog pritiska u kapilarima glomerula i povećanjem frakcije filtracije. Angiotenzin II izaziva hipertrofiju i hiperplaziju mezangijalnih ćelije (9).



Slika 1: Komponente i osnovni mehanizmi dejstva renin angiotenzin sistema



Slika 2: Shematski prikaz strukture gena za angiotenzinogen sa najčešćim polimorfizmima u regionu promotora i drugom egzonu

Angiotenzinogen

Nivo angiotenzinogena u plazmi koji predstavlja supstrat za enzim renin je važna komponenta u sintezi angiotenzina II. Gen za angiotenzinogen, usko povezan sa esencijalnom hipertenzijom ispoljava se u 15 polimorfnihih formi (slika 2.). Među najvažnijim su dva proteinska polimorfizma, M235T (metionin zamenjen treoninom na poziciji 235) i T174M (treonin zamenjen metioninom na poziciji 174). Ovakva zame-na na egzonu 2 dovodi do promene redosleda amino-kiselina. Osobe homozigoti za izmenu na poziciji 235

angiotenzinogena (T alel) imaju viši nivo angiotenzinogena u plazmi, što ukazuje na uticaj ovog proteina na povećanje arterijskog pritiska. Haplotipovi koji nose 235T alel, u prisustvu ili odsustvu T174M polimorfizma su češće nađeni kod osoba sa hipertenzijom nego kod zdravih kontrola. Brojne studije su kasnije ukazale na vezu između 235T alela sa esencijalnom hipertenzijom ili koronarnom bolešću (10). X. Jeunemaitre i saradnici su 1992. godine prvi put pokazali pozitivnu asocijaciju M235T alela sa koncentracijom angiotenzinogena u plazmi, u studiji porodica

iz Francuske i Jute, sa oko 20% povećanja koncentracije angiotenzinogena u plazmi kod osoba koje su nosile M235T alel.

AGT se predominantno sintetise u jetri i konstitutivno se izlučuje u cirkulaciju. Najveći deo AGT-a u plazmi potiče iz jetre. Pored jetre, AGT se sintetise i na drugim mestima, kao komponente lokalnih RAS sistema. Dokazana je sinteza AGT-a u mozgu, srcu, zidovima velikih arterija, bubrezima, adrenalnoj žlezdi, adipoznom tkivu.

M235T polimorfizam gena za angiotenzinogen se povezuje sa predispozicijom za dijabetesnu nefropatiju. Sklonost prema dijabetesnoj nefropatiji se povezuje sa promenom pritiska i promenom u renalnoj hemodinamici kao posledici prisustva T alela koji direktno utiče na povećanje arterijskog pritiska ⁽¹¹⁾. Gen za angiotenzinogen je jedan od nekoliko gena koji se povezuju sa regulacijom arterijskog pritiska preko angiotenzina II kao krajnjeg produkta renin-angiotenzinskog sistema. Povezanost između gena za angiotenzinogen (lokus 1q4) i hipertenzije je potvrđena u više studija. Polimorfizam u egzonu 2 sa dve alelske forme koje određuju prisustvo aminokiseline metionina ili treonina na poziciji 235 se smatra odgovornim za ova dešavanja. Treoninska forma (235T) je značajno češća kod osoba sa hipertenzijom nego kod normotenzivnih i povezana je sa višim nivoom serumskog angiotenzinogena ⁽¹¹⁾. M235T polimorfizam AGT gena se smatra markerom za esencijalnu hipertenziju i povećanu koncentraciju angiotenzinogena u plazmi. Uticaj genetskih faktora na razvoj oboljenja kakva je dijabetesna nefropatija je kompleksan i multifaktorijalan. Ipak, Lovati i sar. su 2001. godine utvrdili da je progresija terminalne bolesti bubrega bila brža kod pacijenata sa TT genotipom u odnosu na pacijente sa MM genotipom. Pokazano je da je T alel povezan sa većom aktivnošću RAS sistema, odnosno povećanom reapsorpcijom soli i vode. Tako je T 235 alel daleko češći u zdravoj afričkoj populaciji ⁽¹⁰⁾. S druge strane, podaci o učestalosti heterizogotnih ispitanika u umerenokontinentalnom klimatu ukazuje na selektivnu prednost, jer obezbeđuje umerenu aktivnost RAS sistema pa prema tome i umerenu retenciju vode i soli.

Uticaj M235T polimorfizma AGT gena na esencijalnu hipertenziju i nefropatiju nije izolovan. Polimorfizmi T174M, G-6A, A-20C koje su u gametском disekvilibrijumu sa M235T, kao i ostali geni RAS sistema, mogu imati ulogu u progresiji terminalne bolesti bubrega kod osoba sa kombinacijom genotipova. Ove genske interakcije treba tek da budu potvrđene u budućim istraživanjima.

Postoje dva načina regulacije sinteze i sekrecije AGT-a:

- Regulacija na nivou ekspresije AGT gena: sinteza AGT-a je verovatno većim delom regulisana kontrolom transkripcije AGT gena.

- Endokrina regulacija: glukokortikoidi, estrogen, Ang II i tireoidni hormoni stimulišu sintezu i sekreciju AGT-a. O stimulaciji sinteze AGT-a angiotenzinogenom II se i dalje raspravlja. U kulturi ćelija Ang II stimuliše sintezu AGT-a. In vivo, na eksperimentalnim životinjama, to nije potvrđeno

Angiotenzin konvertujući enzim

Prve studije koje su ispitivale povezanost ACE I/D genotipa sa rizikom za infarkt srca ukazali su na značaj molekularne biologije u proceni genetskih faktora rizika u kardiovaskularnim bolestima i bolestima bubrega ⁽¹²⁾.

Primena metode lančane reakcije polimeraze (PCR) za detekciju I/D polimorfizma ACE gena od strane Rigata ubrzala je pojavu brojnih studija koje su se bavile ovim problemom ⁽¹³⁾. Skorije dobijeni podaci ukazuju na oprečne rezultate koji mogu biti posledica velike genetske heterogenosti. Pripadnost određenoj rasi može biti važan parametar koji bitno utiče na kliničko tumačenje dobijenog oblika ACE polimorfizma. Alelska učestalost polimorfizma ACE gena varira u različitim etničkim grupama. Etnička različitost se ogleda ne samo u genotipu nego i u nivou ACE u plazmi, što je potvrđeno u novijim studijama. U jednoj od studija u etničkoj grupi afrikanaca na Karibima, Mackenzie⁽¹⁴⁾ je dokazao povezanost između D alelske forme i nivoa ACE u serumu.

Humani ACE gen ima 26 egzona i nalazi se na hromozomu 17. 1990. godine Rigat je odredio pomoću Southern blot tehnike i koristeći ACE cDNA kao probe, učestalost insercije/delecije (I/D) polimorfizma, određenog prisustvom ili odsustvom 287 bp duge sekvence u intronu 16. Nađeni polimorfizam je dao objašnjenje za neslaganje između fenotipskih karakteristika i nivoa ACE u serumu u velikom broju slučajeva. Srednji nivo serumskog ACE je veći kod homozigotnih osoba sa delecijom (DD genotip) u poređenju sa osobama kod kojih je prisutna insercija gena (I). Heterozigoti (I/D genotip) pokazuju intermedijerni nivo serumskog ACE, dok najniži nivo ACE u serumu pokazuju osobe sa II genotipom ⁽¹⁵⁾. Rigat je zaključio da I/D polimorfizam ima najveći značaj u proceni nivoa crkulišućeg ACE ⁽¹⁶⁾.

Gen za angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) je među prvim kandidat genima analiziran u dijabetesnoj nefropatiji iz više razloga. Povećana aktivnost ovog enzima doprinosi pojačanom dejstvu angiotenzina II koji povećava intraglomerularni pritisak dovodeći do glomeruloskleroze. Pokazano je da nivo ACE u serumu ima kritičnu ulogu u stvaranju angiotenzina i kinina intrarenalno, pri čemu je njegov nivo genetski determinisan. Nivo ACE-a u serumu se pokazalo da ima kritičnu ulogu u stvaranju intrarenalno angiotenzina i kinina, pri čemu je njegov nivo genetski determinisan.

I/D polimorfizam u intronu 16 ACE gena je od značaja za individualne varijacije u nivou ACE). Dijabetičari sa II polimorfizmom ACE gena (II genotip) imaju niži novo ACE u serumu i manji rizik za pojavu nefropatije (17).

ACE inhibitori su supstance koje se vezuju za ACE i sprečavaju njegovu interakciju sa supstratom (Ang I) i na taj način zaustavljaju sintezu Ang II. Pošto je ACE relativno nespecifičan enzim, ACE inhibitori redukuju degradaciju bradikina, što vodi povećanju njegovog nivoa u cirkulaciji, a on deluje vazodilatatorno i proinflamatorno. Pokazano je da upotreba ACE inhibitora efektivno smanjuje krvni pritisak kod pacijenata sa hipertenzijom, zbog čega se koristi u terapiji kardiovaskularnih oboljenja i drugih oboljenja povezanih sa hipertenzijom, kao što je dijabetesna nefropatija.

ACE genotip može značajno uticati na ishod terapije ACE inhibitorima. Pacijenti sa DD homozigotnom formom su rezistentni na ovu renoprotektivnu terapiju, dok osobe sa ID ili II genotipom reaguju značajnim smanjenjem nivoa proteinurije (17). Konsenzus vezan za primenu ACE inhibitora na osnovu ACE genotipa kod dijabetesne i nedijabetesne nefropatije još nije postignut, obzirom na do sada izvršena ispitivanja na relativno malim grupama ispitanika.

Angiotenzin II tip receptora 1

U kaskadi renin-angiotenzinskog sistema važnu ulogu ima polimorfizam gena AT1 receptora. CC genotip (AT1-A1166C polimorfizma) je povezan sa hipertenzijom. Novije studije su pokazale vezu C alelske forme sa izraženom stenozom arterija kod bolesnika sa koronarnom bolešću (18).

Polimorfizam gena za tip 1 receptora za angiotenzin II sadrži izmenu tipa A-C tranzicije na poziciji 1166 (A1166C) u nivou 3' regiona koji je povezan sa hipertenzijom. Često se ističe da zdravi volonteri sa 1166C formom alela imaju jači odgovor vaskularnog tkiva bubrega posle infuzije sa angiotenzinom II (19.).

Identifikovana su dva glavna humana AT receptora, AT1 i AT2. Takođe su opisani i AT4 i AT 1-7 receptori za koje se vezuju Ang II i drugi angiotenzinski peptidi i intracelularni receptori. AT1 i AT2 receptori pripadaju superfamiliji receptora koji vezuju G protein. AT1 receptor je posrednik u svim glavnim funkcijama Ang II (vazokonstrikcija, retencija natrijuma, rast i proliferacija). Hiperglikemija i hiperinsulinemija su važni regulatori ekspresije i funkcije AT receptora, što može imati važnu ulogu u AT receptor posredovanim kardiovaskularnim funkcijama povezanim sa otpornošću na insulin ili dijabetesom. Brown i saradnici su pokazali da se gustina AT receptora značajno povećava u srcu i jetri pacova dijabetičara, dok se u bubrezima smanjuje (20).

Antagonisti AT1 receptora omogućuju mesto-specifičnu blokadu efekata Ang II tako što direktno kompetiraju sa Ang II za mesto na receptoru. Inhibicija Ang II na receptorskom nivou vodi ka stimulaciji sekrecije dodatne količine renina i na taj način do povećanja koncentracije Ang II u plazmi. Ako je AT1 receptor blokirano, AT2 receptor je izložen dejstvu Ang II. Korišćenjem antagonista AT1 receptora u terapiji kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa, na receptorskom nivou se blokiraju glavni efekti povećane sekrecije Ang II.

RAS polimorfizmi i dijabetesna nefropatija

Efikasnost ACE inhibitora i AT1 blokatora je bila polazna tačka za studije u kojima su proučavani polimorfizmi RAS gena, pre svega AGT, ACE i AT1 gena i njihova uloga u razvoju dijabetesne nefropatije. Od značaja je što ova istraživanja mogu koristiti za predviđanje odgovora pacijenata na terapiju. Ako se pretpostavi da nivo ACE-a u plazmi utiče na konverziju Ang I u Ang II u glomerularnoj cirkulaciji, može se testirati uloga polimorfizma gena ACE u razvoju dijabetesne nefropatije. Takođe, genetski determinisan nivo AGT može uticati na nivo Ang II a samim tim i na ukupnu aktivnost RAS sistema.

Pacijenti sa tipom I dijabetesa čine grupu koja ima povećan rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija kakve su dijabetesna nefropatija, retinopatija i kardiovaskularne bolesti. Među genima koji su povezani sa razvojem komplikacija na krvnim sudovima, geni renin-angiotenzinskog sistema su do sada najviše ispitivani. Potvrđene su nesumnjive promene u genima renin-angiotenzinskog sistema kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom. Nivo prorenina, renina, angiotenzin-konvertujućeg enzima i angiotenzina II je povišen u dijabetesnoj nefropatiji. Geni renin-angiotenzinskog sistema su takođe i genetske determinante za hipertenziju i kardiovaskularne bolesti koje su češće prisutne kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom (21).

Još 1994. godine, Marre i saradnici prvi su objavili rezultate pozitivne asocijacije ACE-D alela sa razvojem dijabetesne nefropatije. ACE I/D polimorfizam je definisan prisustvom/odsustvom Alu repetitivne sekvence duge 287 baznih parova u intronu 16. Oko 50 % varijanse u nivou ACE u serumu se može objasniti ovim polimorfizmom. Pacijenti homozigoti za D alel su imali dvostruko povećanje nivoa ACE u serumu u poređenju sa homozigotnim pacijentima za I alel. (15). DD genotip je takođe bio asociiran sa višim nivoom ACE u serumu.

Ipak asocijacija između ACE polimorfizama i esencijalne hipertenzije je kontroverzna. U mnogim studijama nije pronađena korelacija između nivoa ACE

u plazmi i hipertenzije niti između ACE-DD genotipa i hipertenzije. Ochmichi i sar. su 2004. pokazali da je odgovor na ACE inhibitore kod hipertenzivnih pacijenata izgleda, bar delom determinisan ACE genotipom., ali to nije potvrđeno u svim studijama. Zee i sar. 1992. su pokazali pozitivnu asocijaciju između ACE polimorfizma i hipertenzije, sa većom frekvencom I alela kod hipertenzivnih pacijenata sa porodičnom istorijom hipertenzije, u poređenju sa normotenzivnim ispitanicima.

Takođe, praćena je redukcija albuminurije posle terapije ACE inhibitorima kod obolelih od dijabetesa tip I sa dijabetesnom nefropatijom. Kod pacijenata sa II genotipom, albuminurija je redukovana za 61% u poređenju sa samo 31% redukcije kod pacijenata sa DD genotipom (17).

A1166C polimorfizam AT1 receptora je posledica transverzije adenina u citozin na 1166. nukleotidnom mestu. Uloga ovog polimorfizma je takođe ispitivana u dijabetesnoj nefropatiji ali su opet dobijeni kontroverzni rezultati (22). U nekim studijama (Ittersum et al. 2000, Stehouwer et al. 2000) pokazana je pozitivna asocijacija CC genotipa sa hipertenzijom, dok u nekim nije (Hilgers et al.1999).

ZAKLJUČAK

Poslednjih godina veliki broj istraživanja je usmeren na ispitivanje povezanosti genetskih faktora i razvoja dijabetesne nefropatije. Potvrđeno je da je genetska predispozicija za dijabetesnu nefropatiju i esencijalnu hipertenziju zajednička. Geni uključeni u regulaciju arterijskog pritiska se smatraju za gene kandidate koji su odgovorni za pojavu i razvoj nefropatije. Sa druge strane genetska predispozicija za komplikacije na bubrezima kod dijabetičara može biti nezavisna od sistemskog pritiska. Lokalne promene kao posledica prisustva različitih polimorfizama gena renin-angiotenzinskog sistema se ispoljavaju kao promene u bubrežnoj hemodinamici, povećanju intraglomerularnog pritiska i nivoa glomerularne filtracije, kao značajnih determinanti bubrežne funkcije .

Interakcije između alela renin-angiotenzin sistema verovatno imaju veliku ulogu u determinaciji razvoja dijabetesne nefropatije. Eksperimentalni podaci i klinička ispitivanja jasno pokazuju da je RAS važan promotor kardiovaskularnih i bubrežnih oboljenja, pa prema tome, analize gena RAS sistema imaju važnu ulogu u dijagnostici i terapiji ovih oboljenja. One mogu pomoći u ranoj identifikaciji osoba koje imaju visok rizik da razviju dijabetesnu nefropatiju.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is an important chronic complication of long standing type 1 and type 2 Diabetes mellitus associated with considerable morbidity and mortality. Nephropathy affects about one third of all Type 1 diabetes mellitus patients and 15-60% of patients with type 2 diabetes. Important characteristic of DN is increased protein excretion in urine. Early stage is characterized by a small increase in urinary albumin excretion (UAE), also called microalbuminuria or incipient DN. More advanced disease is defined by the presence of macroalbuminuria or proteinuria. The latter is named overt or manifested DN. The two main risk factors for diabetic nephropathy are hyperglycemia and arterial hypertension, but multiple factors contribute to the initiation and progression of diabetic nephropathy including genetic and racial predisposition, glycemic and other metabolic abnormalities, various cytokines and growth factors. The prominent role of the component genes of the RAS in cardiovascular regulation suggest the possibility that polymorphism of the genes of the RAS system might be involved in the genetic predisposition to develop diabetic nephropathy. In this context, genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system (RAS) are attractive candidates to be studied, since inhibition of the activity of this system has shown to prevent the development of diabetic complications, such as nephropathy. The study of those genetic polymorphisms, which might allow identification of groups with high risk of developing diabetic nephropathy, provide novel therapeutic targets or individual treatment strategies for both the prevention and treatment of these complications.

LITERATURA

1. Orisio S: Gene polymorphism of the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 1999; 12,1:9-17.
2. Dragović T, Ajdinović B, Hrvačević R, Ilić V, Magić Z, Anđelković Z, Kocev N: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism could influence renoprotective response to losartan treatment in type I 1 diabetic patients with high urinary albumin excretion rate. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(4): 273-8.
3. Medić-Zamaklar M, Đorđević P: Diabetes mellitus I bolesti metabolizma. *Interna medicina. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva* 2003; 8: 1273-1325.
4. Brewster UC, Perazella MA: The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects of the kidney disease. *Am J Med* 2004; 4: 263-72.
5. Brown N, Vaughan D: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
6. Petrović D, Nikolić A, Stojmirović B: Uloga renin-angiotenzin sistema u progresiji hronične slabosti bubrega. *PONS Med J* 2008; 2: 13-21.
7. Leung PS, Carlsson PO: Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 155-164.
8. Mehta KP, Griendling KK: Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Cell Physiol* 2007;292: C82-C97.
9. Orth SR, Weinrecht T, Bonisch S, Weih M, Ritz E: Angiotensin II induces hypertrophy and hyperplasia in adult mesangial cells. *Exp Nephrol* 1995; 3,1:23-33.
10. Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Celerier J, Corvol P: Angiotensinogen Variants and Human Hypertension. *Current Hypertension Reports* 1999; 1: 31-41.
11. Lovati E, Richard A, Frey MB, Frey JF, Ferrari P: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in the end stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 46.
12. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar A, Thomazelli F, Matos J, Canani L: Diabetic nephropathy. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2009; 1:10
13. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F: PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene. *Nucl Acids Res* 1992; 20:1433.
14. Mc Kenzie CA, Julier C, Forrester T et al: Segregation and Linkage Analysis of Serum Angiotensin I Converting Enzyme Levels: Evidence for Two Quantitative-Trait Loci. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1426-1435.
15. Ramesh Prasad GV, Scholey WJ: Gene polymorphisms of the renin angiotensin system in renal disease. *Nephrol Rounds* 2001; 2:3.
16. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F. et al: 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(4): 1343-1346.
17. Andersen S: Angiotensin II receptor blockade in diabetic nephropathy. *Dan Med Bull* 2004; 51: 274-294.
18. Assali A, Behravan J, Paydar R et al: Association between angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism and the presence of angiographically defined coronary artery disease in an Iranian population. *Asian Biomed* 2010; 4:307-314.
19. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MM et al: Angiotensin II Sensitivity is associated with the ang II type 1 receptor A(1166)C polymorphism in essential hypertension on a high sodium diet. *Hypertension* 2000; 36:411-416.
20. Brown L, Sernia C: Angiotensin receptors in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:811-818.
21. Marre M: Genetics and the Prediction of Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:B53-B58.
22. Dragović T, Ajdinović B, Ilić V, Magić Z, Anđelković Z, Kocev N. Udruženost polimorfizma gena za komponente sistema renin-angiotenzin sa individualnim hemodinamičkim odgovorom bubrega u toku hronične blokade angiotenzin II receptora. *Med Pregl* 2010; LXIII (9-10): 630-637.
23. Stehouver, Van Ittersum, de Man et al: Genetic polymorphisms of the rennin angiotensin system and complications of insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transpl* 2000;15,7:1000-1007.
24. Hilgers KF, Langenfeld MR, Schlaich M, Veelken R, Schmeder RE: 1166 A/C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the response to short-term infusion of angiotensin II. *Circulation* 1999; 100: 1394-9.
25. Ding W, Wang F et al: Association between two genetic polymorphisms of the renin angiotensin aldosterone system and diabetic nephropathy: a meta analysis. *Mol Biol Rep* 2011: DOI:10.1007/s 11033-011-0862-7.

■ Rad je primljen 17.11.2011. Prihvaćen 18.11.2011.