

Επίδραση του διατροφικού πρωτεϊνικού φορτίου στην αιμοδυναμική των νεφρών, πριν και μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των AT1 υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΑ), α-ΜΕΑ και του συνδυασμού τους*

Α. Ευστρατόπουλος
Σ. Βογιάκη
Ν. Αφεντάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης διαδραματίζει κεντρικό παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη της χρόνιας νεφρικής βλάβης μέσω των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, καθώς και στην εξέλιξή της προς το τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η αγγειοτασίνη-II (ΑΙΙ) αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση που επιτείνει τη βλάβη στο σπείραμα, ενώ έχει και αυξητική δράση στις λείες μυϊκές ίνες και τα μεσαγγειακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την υπερτροφία και σπειραματοσκλήρυνση. Οι α-ΜΕΑ από το μηχανισμό δράσης τους μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, με διατήρηση φυσιολογικής ή ελαφρά μειούμενης της GFR, ενώ παράλληλα ελαττώνουν τη λευκωματουρία και συνολικά επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΑ. Σημαντικό επιστημονικό και ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει για τις μεταβολές της νεφρικής αιμοδυναμικής σε σχέση με τις μεταβολές του διατροφικού πρωτεϊνικού φορτίου (είτε σε επίπεδο χαμηλής ή υψηλής πρωτεϊνικής δίαιτας μακροχρονίως ή και οξέως χορηγούμενου πρωτεϊνικού φορτίου) πριν και μετά τη χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Στην ανασκόπηση αυτή αναλύονται η σχέση νεφρικής λειτουργίας και πρωτεϊνικού φορτίου, η έννοια της εφεδρικής νεφρικής λειτουργίας, η επίδραση της ηλικίας στη νεφρική αιμοδυναμική απάντηση σε από του στόματος πρωτεϊνικό φορτίο, η σχέση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και της νεφρικής αιμοδυναμικής, οι επιδράσεις των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης στη νεφρική λειτουργία και πολλαπλές άλλες συσχετίσεις του πρωτεϊνικού φορτίου, των α-ΜΕΑ και των ARBs με τη νεφρική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγγειοτασίνη-II (ΑΙΙ) διαδραματίζει μέσω των υποδοχέων της κεντρικό παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη της νεφρικής βλάβης, καθώς και στην εξέλιξή της προς το τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυξάνει την ενδοσπειραματική πίε-

Υπερτασιολογικό Κέντρο
& Νεφρολογικό Τμήμα
ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»,
Αθήνα

* Το πρωτόκολλο αυτό χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία σύμφωνα με την απόφαση του Δ.Σ. στις 10-4-2006.

ση, που επιτείνει τη βλάβη στο σπείραμα, ενώ έχει επίσης αυξητική δράση στις λείες μυϊκές ίνες και τα μεσαγγειακά κύτταρα, με αποτέλεσμα υπερτροφία και σπειραματοσκλήρυνση¹.

Οι α-MEA, (ACE Inhibitors, ACEIs) εκ του μηχανισμού δράσης τους, ελαττώνουν την ενδοσπειραματική πίεση, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής ροής αίματος, με διατήρηση φυσιολογικής ή ελαφρά μειούμενης της σπειραματικής διήθησης, ενώ παράλληλα ελαττώνουν τη λευκωματουρία και συνολικά επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΑ¹⁻³.

Καθώς η τοξική δράση στους νεφρούς της αυξημένης ΑΠ, ασκείται μέσω των AT-1 υποδοχέων της ΑΠ, οι αναστολείς των AT1 υποδοχέων (Angiotensin Receptors Blockers, ARBs) έχουν όμοια με τους α-MEA νεφροπροστατευτική δράση^{1,4-8}. Η χρήση των ARBs έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, τη μείωση της λευκωματουρίας και τη διατήρηση σταθερής της GFR^{1,4,7}.

Παρ'όλα αυτά παραμένει ν' αποδειχθεί, κατά πόσον η μακροχρόνια χορήγηση ARBs και η ευεργετική δράση στην αιμοδυναμική της νεφρικής κυκλοφορίας όπως στη μείωση της λευκωματουρίας, μεταφράζονται σε νεφροπροστασία μακράς διάρκειας και πρόληψη της εξέλιξης σε ΧΝΑ.

Στα πλαίσια αυτών των προκλήσεων και των αναπάντητων ερωτημάτων εντάσσεται και η σχέση των ARBs και της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεϊνών, όσον αφορά την επίδρασή τους στη νεφρική αιμοδυναμική.

Τεράστιο και πολλά υποσχόμενο επιστημονικό-ερευνητικό πεδίο υπάρχει όσον αφορά τις μεταβολές της νεφρικής αιμοδυναμικής σε σχέση με τις μεταβολές του διατροφικού πρωτεϊνικού φορτίου (είτε σε επίπεδο low protein και high protein diet, μακροχρονίως, είτε οξέως χορηγούμενου πρωτεϊνικού φορτίου)^{24,25} πριν και μετά τη χορήγηση ARBs^{10-16,22,23}.

Ενδιαφέρον λοιπόν παρουσιάζει η μελέτη της επίδρασης στις παραμέτρους της νεφρικής αιμοδυναμικής λειτουργίας της χορήγησης ARBs, ύστερα από ένα από του στόματος χορηγούμενο πρωτεϊνικό φορτίο, σε ασθενείς με φυσιολογική ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (σε σύγκριση αν το επιθυμούμε με την επίδραση ACEIs ή σε συγχωρησή τους)^{9,17-21}. Για παράδειγμα, το αν οι ARBs μπορούν να εμποδίσουν την αύξηση της πρωτεϊνουρίας που επέρχεται μετά από την per os λήψη πρωτεϊνικού φορτίου^{12,14,15}.

Ως γνωστόν, η συνιστώμενη απ'τον ιατρό λήψη πρωτεϊνών μέσω της τροφής εμπεριέχει μια βασική σύγκρουση στόχων: απ' τη μια της μείωσης της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης και απ' την άλλη της διατήρησης του πρωτεϊνικού διατροφικού status (προς αποφυγή του λεγόμενου Protein-Energy Malnutrition, PEM). Έτσι η συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών είναι 0,75 gr/kg/day, αν η GFR είναι μεγαλύτερη από 30 ml/min/1,73 m², ενώ αν η GFR είναι κάτω από το όριο αυτό, η συνιστώμενη ποσότητα πέφτει στο 0,60 gr πρωτεϊνών/kg/day για να επιβραδύνει την πρόοδο της νεφρικής βλάβης και τη συσσώρευση ουραιμικών τοξινών⁶.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

Η *εφεδρική νεφρική λειτουργία* (Renal functional Reserve, RFR), δηλαδή η ικανότητα του νεφρού να αυξάνει τη λειτουργία του σε ορισμένες απαιτήσεις, όπως είναι ένα πρωτεϊνικό φορτίο, έχει εκτιμηθεί σε φυσιολογικά άτομα²⁶⁻³⁰ και σε διάφορες νεφροπάθειες περιλαμβανομένων και ασθενών με ένα νεφρό³¹⁻³² και μετά από νεφρική μεταμόσχευση³³⁻³⁴. Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε ενήλικες και λίγες σε παιδιά. Σε πειραματικές μελέτες μία μείωση της νεφρικής μάζας οδηγεί σε υπερδιήθηση στους απομένοντες νεφρώνες και προκαλεί σπειραματοσκλήρωση και με το χρόνο μείωση της νεφρικής λειτουργίας³⁵. Σύμφωνα με τον Brenner ακριβώς η ίδια πορεία ακολουθείται και στους ανθρώπους με μειωμένη νεφρική μάζα³⁶. Όταν χάνεται η νεφρική μάζα θεωρείται ότι η RFR χρησιμοποιείται συνεχώς, παρά το ότι η βασική GFR παραμένει σταθερή μέχρις ότου απομείνει το 50% των νεφρώνων. Κατόπιν, η βασική GFR μειώνεται παράλληλα με την περαιτέρω μείωση των νεφρώνων³¹. Ο Bosch και συν.²⁶ βρήκαν μία μειωμένη RFR σε ασθενείς με νεφροπάθεια ανάλογη προς τη σοβαρότητα της νόσου. Συμπέραναν ότι η απουσία RFR είναι το κλινικό στοιχείο υπερδιήθησης και προδικάζει τη μείωση της βασικής GFR. Η μείωση της νεφρικής μάζας σε μονόνεφρους δείχνει ότι υπάρχει υπερδιήθηση. Από αυτό το σημείο παιδιά που έχουν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση μπορεί να ενδιαφέρουν για τη μελέτη της RFR.

Τα τελευταία χρόνια ο όρος RFR έχει αμφισβητηθεί επειδή μερικοί ερευνητές βρήκαν ότι η ικανότητα για την αύξηση της νεφρικής λειτουργίας

γίας μετά από ένα πρωτεϊνικό φορτίο επιμένει παρά την ύπαρξη μίας μείωσης στη βασική νεφρική λειτουργία³⁷.

Εφεδρική Νεφρική Λειτουργία

Παρά το ότι η νεφρική σπειραματοδιήθηση (GFR) θεωρείται ότι παραμένει σταθερή από μέρα σε μέρα, ο φυσιολογικός νεφρός — όπως αναφέρθηκε παραπάνω — έχει την ικανότητα να προσαρμόζει την GFR σε διάφορα βραχυχρόνια και μακροχρόνια ερεθίσματα. Είναι γνωστό ότι τόσο οι πλούσιες σε πρωτεΐνες δίαιτες αλλά και οι ενδοφλέβιες εγχύσεις αμινοξέων αυξάνουν την GFR σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους και η ικανότητα αυτή του νεφρού να αυξάνει τη λειτουργία του έχει ονομαστεί “εφεδρική νεφρική λειτουργία” (Renal functional reserve, RFR). Θεωρείται ότι μία αύξηση του φορτίου ανά νεφρόνα υπερδιήθησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη σπειραματική καταστροφή, ενώ έχει δείχθει ότι σε καταβολικούς ασθενείς η RFR είναι μειωμένη και, βέβαια, οι λοιμώξεις γενικά μπορεί να δημιουργήσουν μία καταβολική κατάσταση. Ως εκ τούτου, η απουσία ή η μείωση μίας αύξησης στην GFR μετά από ένα βραχυχρόνιο ερέθισμα δείχνει ότι οι νεφρώνες λειτουργούν στο μέγιστο επίπεδό τους, κάτι που μπορεί να αυξήσει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου³⁸.

Εφεδρική νεφρική λειτουργία στους ανθρώπους

Φυσιολογικά άτομα που προσλαμβάνουν μία πρωτεϊνική (ζωική) διαίτα έχουν σημαντικά μεγαλύτερη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) από συγκρίσιμη ομάδα φυσιολογικών ατόμων που προσλαμβάνουν φυτική διαίτα. Μία προοδευτικά αυξανόμενη πρωτεϊνική διαίτα σε φυσιολογικούς εθελοντές οδήγησε σε σημαντική αύξηση της CrCl, ενώ βρέθηκαν και ημερήσιες διακυμάνσεις της CrCl, ενώ αυτές οι διακυμάνσεις συσχετιζόνταν με τις περιόδους πρόσληψης της τροφής. Η ικανότητα του νεφρού να αυξάνει το επίπεδο της λειτουργίας του με την πρόσληψη πρωτεϊνών δείχνει την εφεδρική νεφρική λειτουργία. Τα φυσιολογικά άτομα δείχνουν μία αύξηση της GFR 2-2,5 ώρες μετά τη λήψη πρωτεϊνικού φορτίου σε μία μέγιστη GFR των 171.0 ± 7.7 ml/min. Σε άτομα με μειωμένο αριθμό νεφρώνων η RFR μπορεί να είναι μειωμένη ή απύσχα⁴⁴.

Επίδραση της ηλικίας στην αιμοδυναμική απάντηση σε από του στόματος πρωτεϊνικό φορτίο

Το πώς επιδρά η ηλικία στις φυσιολογικές απαντήσεις της νεφρικής πλασματικής ροής (ERPF) και της GFR (RFR) σε ένα οξύ πρωτεϊνικό φορτίο δεν είναι καλά γνωστό. Μία ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Rio de Janeiro (Brasil) (προσπάθησε να μελετήσει την επίδραση της ηλικίας στις νεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές μετά τη λήψη από του στόματος πρωτεϊνικού φορτίου. Έτσι, 37 υγιείς εθελοντές έλαβαν μέρος στη μελέτη και ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες: ομάδα Α) n=13, ηλικία 20-39 ετών, ομάδα Β) n=13, ηλικία 40-59 ετών και ομάδα Γ) n=11, 60-68 ετών. Μετρήθηκαν: η PRA, urinary kallikrein, plasmatic kallikrein, Ccr, ERPF, μετά από ένα οξύ πρωτεϊνικό φορτίο (1 gm/kg b.w.). Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ηλικία περιορίζει αλλά δεν εξαφάνιζε τη μεταβολή της GFR και της ERPF μετά τη λήψη του πρωτεϊνικού φορτίου, β) ότι ο αυξημένος σχηματισμός βραδυκίνης παίζει καθοριστικό ρόλο στην οξεία νεφρική αγγειοδιασταλτική απάντηση και γ) αντίθετα με προηγούμενες μελέτες φάνηκε ότι η RFR προοδευτικά και σημαντικά μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας³⁹.

Το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης και η νεφρική αιμοδυναμική

α) Η νεφρική αιμοδυναμική απάντηση στον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης διαφέρει σε άνδρες και γυναίκες. Είναι γνωστό ότι το φύλο επιδρά στην εξέλιξη μιας ποικιλίας νεφρικών νόσων. Ειδικότερα, οι άνδρες με μη διαβητικές νεφροπάθειες φαίνεται να έχουν πτωχότερη πρόγνωση από τις γυναίκες⁴⁰. Για αυτήν την διαφοροποίηση οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι πολλαπλοί και μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορές στη σπειραματική αιμοδυναμική. Τα σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAS) είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της GFR και ως εκ τούτου πιθανότατα συμβάλλει στις διαφορές φύλου της σπειραματικής αιμοδυναμικής. Προηγούμενες μελέτες έχουν εκτιμήσει το ρόλο του φύλου στις σπειραματικές αιμοδυναμικές απαντήσεις στην έγχυση ΑΠ, την υπεργλυκαιμία και τους α-MEA σε νεαρά άτομα⁴¹. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι άνδρες και οι γυναίκες έχουν διαφορετικές σπειραματικές αυτορυθμιστικές απαντήσεις στην έγχυση ΑΠ και α-MEA. Κλινική υποστή-

ριξη αυτών των ευρημάτων παρέχεται από τη μελέτη Rhein στην οποία φάνηκε ότι οι γυναίκες με πρωτεϊνουρικές νεφροπάθειες είχαν μεγαλύτερες μειώσεις της πρωτεϊνουρίας και καλύτερη νεφρική έκβαση στους α-MEA από ότι οι άνδρες παρά τον ίδιο έλεγχο της της ΑΠ⁴².

Στη μελέτη των Miller et al.,⁴³ εκτιμήθηκε η νεφρική αιμοδυναμική απάντηση στον αποκλεισμό των AT1 υποδοχέων σε νεαρούς υγιείς ενήλικες. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι σε δύο διαφορετικές δόσεις του ARB irbesartan τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες είχαν ίδια μείωση της MAP και ισοδύναμες πειραματικές αιμοδυναμικές απαντήσεις. Όμως, στη θεραπευτική απάντηση προς την irbesartan οι γυναίκες είχαν πιο σημαντική αύξηση στην κυκλοφορούσα ρενίνη και την ΑΠ δείχνοντας έτσι την ύπαρξη διαφοράς φύλου στον ενδονεφρικό αποκλεισμό της ΑΠ. Σε απάντηση σε έγχυση της ΑΠ, οι γυναίκες είχαν μία πιο αμβλεία μεταβολή στην ERPF, RBF και FF μετά τη χορήγηση irbesartan σε σύγκριση με τους άνδρες. Είναι όμως κατανοητό ότι οι γυναίκες είχαν πιο δραστικό αποκλεισμό του ενδοπείραματικού RAS εφ' όσον πήραν μεγαλύτερη δοσολογία του φαρμάκου. Η μελέτη αυτή⁴³ έχει κλινική σημασία για δύο λόγους. Πρώτον, δείχνει ότι οι άνδρες και οι γυναίκες εκδηλώνουν διαφορετικές νεφρικές αιμοδυναμικές απαντήσεις στον αποκλεισμό της ΑΠ παρά τις ισοδύναμες απαντήσεις στη συστηματική αιμοδυναμική, όπως είναι η ΑΠ. Ως εκ τούτου, η αποδοχή ότι οι μεταβολές στην ΑΠ αντανακλούν και μεταβολές στη νεφρική αιμοδυναμική και ίσως την από τους ARBs προκαλούμενη νεφροπροστα μπορεί να είναι αβέβαιη. Δεύτερον, η μελέτη δείχνει ότι οι άνδρες και οι γυναίκες μπορεί να ανταποκρίνονται διαφορετικά στις καθιερωμένες δόσεις των ARBs και πιθανόν να χρειάζεται προσαρμογή⁴³.

Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου & Αποκλειστές των AT1 υποδοχέων και Νεφρικές Αιμοδυναμικές επιδράσεις

Οι α-MEA προκαλούν ειδικές νεφρικές επιδράσεις, όπως μία αύξηση στη νεφρική ροή πλάσματος (effective renal plasma flow, ERPF), μία μείωση στο κλάσμα διήθησης (filtration fraction, FF), και μείωση της πρωτεϊνουρίας. Ο μηχανισμός αυτών των επιδράσεων συζητείται. Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι οι μη αγγειοτασινικές (non-AΠ) επιδράσεις των α-MEA, όπως η άθροιση βραδυκινίνης, μπορεί να παίζουν κά-

ποιο ρόλο. Διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της ειδικής παρέμβασης στο RAS με τον AT1 ανταγωνιστή των υποδοχέων losartan και συγκρίθηκαν αυτές οι επιδράσεις προς εκείνες των α-MEA εφ' όσον αυτή η σύγκριση θα μπορούσε να απαντήσει στο ερώτημα του κατά πόσον οι επιδράσεις των α-MEA γίνονται μέσω της ΑΠ. Οι επιδράσεις του losartan και του enalapril μελετήθηκαν σε 11 ασθενείς με μη διαβητική πρωτεϊνουρία και υπέρταση⁴⁵. Το πρωτόκολλο περιλάμβανε 7 περιόδους, κάθε μία από τις οποίες διαρκούσε ένα μήνα κατά τη διάρκεια του οποίου ελάμβαναν μία φορά την ημέρα placebo, 50 mg losartan, 100 mg losartan, placebo, 10 mg enalapril, 20 mg enalapril και placebo αντίστοιχα. Στο τέλος κάθε περιόδου προσδιορίζονταν η πρωτεϊνουρία, η ΑΠ και η νεφρική λειτουργία. Και στις δύο δόσεις του Losartan και του enalapril η ΑΠ και η πρωτεϊνουρία μειώθηκαν, ενώ η ERPF αυξήθηκε και η GFR παρέμεινε σταθερή. Η μείωση της πρωτεϊνουρίας ήταν ίδια και για τα δύο φάρμακα: 46.3% (28.3-63.1%) στα 100 mg losartan vs 51.6% (37%-69.2%) στα 20 mg enalapril.

Επίδραση του AT1 ανταγωνιστή valsartan στην ΑΠ, την πρωτεϊνουρία και τη νεφρική αιμοδυναμική σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση

Μέχρι πρόσφατα υπήρχε ανεπαρκής πληροφορία σχετικά με την επίδραση των AT1 αναστολέων στην ΑΠ, την πρωτεϊνουρία και τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Η μελέτη των Plum et al.⁴⁶ εξέτασε τις επιδράσεις του AT1 ανταγωνιστή valsartan (80 mg /day) στην πρωτεϊνουρία και τη πειραματική διήθηση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμης θεραπείας χρησιμοποιώντας διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη με placebo ελεγχόμενη μελέτη (RCT). Οι παράμετροι της μελέτης περιελάμβαναν την ΑΠ, την πρωτεϊνουρία, GFR και την ERPF. Η valsartan μείωσε τη ΜΑΠ κατά 13 ± 7 mmHg κατά τη διάρκεια της βραχυπρόθεσμης θεραπείας ($p < 0.05$), ενώ η GFR και η ERPF παρέμειναν αμετάβλητες. Όμως, μετά την βραχυπρόθεσμη θεραπεία με τη valsartan η πρωτεϊνουρία μειώθηκε κατά 396 ± 323 mg/24h ($26 \pm 18\%$) και η αλβουμινουρία κατά 531 ± 499 mg/24h ($41 \pm 21\%$) σε σχέση με τις βασικές τιμές. Η valsartan μείωνε σταθερά την πρωτεϊνουρία στους ασθενείς με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αν και η GFR και η ERPF παρέμεναν πε-

ρίπου σταθερές αυτή η βελτίωση θα μπορούσε να αποδοθεί σε βελτίωση της πειραματικής εκλεκτικότητας.

Νεφρικές Αιμοδυναμικές Μεταβολές στους Ανθρώπους: Απάντηση σε πρωτεϊνικό φορτίο σε υγιείς και νοσούντες νεφρούς

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να καθορισθούν οι νεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές που μεσολαβούν σε ένα πρωτεϊνικό φορτίο⁴⁷. Μελετήθηκαν τρεις ομάδες ατόμων: 1) άτομα χωρίς νόσο και 2) ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο διαφόρου αιτιολογίας (πλύν του Σακχ. Διαβήτη) όπως προέκυψε από το ιστορικό ή και νεφρική βιοψία και 3) ασθενείς με Σακχ. Διαβήτη όπως προέκυψε από το ιστορικό ή και από τη χρήση υπογλυκαιμικής θεραπείας. Όλοι μελετήθηκαν προ (baseline) και μετά (test) από τη λήψη πρωτεϊνικού φορτίου. Η GFR & ERPF εκτιμήθηκαν με Cl-Inulin και PAH αντίστοιχα. Στα υγιή άτομα η μέση βασική GFR και ERPF ήταν: 122 ± 10 ml/min/1.73 m² & 644 ± 64 ml/min/1.73 m², ενώ οι μετά την πρωτεϊνική λήψη οι τιμές ήταν: 151 ± 15 ml/min/1.73 m² & 791 ± 111 ml/min/1.73 m², αντίστοιχα. Στους ασθενείς με ΧΝΑ η μετά τη λήψη του πρωτεϊνικού φορτίου GFR & ERPF σχετιζονταν με τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου. Όσο πιο σοβαρή ήταν η νεφροπάθεια, τόσο πιο χαμηλές ήταν οι τιμές που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη του πρωτεϊνικού φορτίου και λιγότερη η αύξηση από τη βασική τιμή. Οι ασθενείς με το ΣΔ είχαν μία παράδοξη απάντηση στη λήψη του πρωτεϊνικού φορτίου. Η GFR μειώθηκε ενώ η ERPF παρέμεινε αμετάβλητη. Αυτή η απάντηση παρατηρήθηκε σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από τον τύπο του ΣΔ ή εάν δεν υπήρχε κλινική απόδειξη διαβητικής νεφροπάθειας.

Η νεφρική αιμοδυναμική απάντηση σε από του στόματος πρωτεϊνικό φορτίο είναι φυσιολογική σε IgA νεφροπάθεια

Αυτή η μελέτη έγινε σε 10 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και πρωτεϊνουρία (800 ± 300 mg/day) και σε 20 υγιείς μάρτυρες (συγκρίσιμοι για το φύλο, την ηλικία, το BMI, το BSA, plasma creatinine, urea and protein intake. Η ΑΠ & Crcl ήταν περίπου ταυτόσημες στις δύο ομάδες, ενώ η GFR & ERPF Cl-Inulin and Cl-PAH μελετήθηκαν πριν και μετά τη λήψη γεύματος με κρέας που έδινε 2 gm πρωτεΐνης/kg BW. Μετά το πρωτεϊνικό φορτίο

η RFR, η επί τοις % renal reserve & postmeal cumulative changes of GFR δεν ήταν σημαντικά διαφορές μεταξύ των πασχόντων από IgA νεφροπάθεια και των μαρτύρων. Το βασικό κλάσμα διήθησης (FF) ήταν σημαντικά υψηλότερο στη νεφροπάθεια από ότι στους μάρτυρες (25.5 ± 1.41 vs $19 \pm 2\%$). Η μεταγευματική υπεραιμία και υπερδιήθηση δεν επηρέαζαν το FF σε καμμία ομάδα. Η ικανότητα διήθησης στην νεφροπάθεια ήταν χαμηλότερη ($p < 0.02$) απ' ότι στους μάρτυρες (117 ± 5.6 vs 137.9 ± 7 ml/min/1.73 m²), ενώ η % ικανότητα διήθησης που χρησιμοποιήθηκε σε ηρεμία ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Η CrCr υπερεκτιμούσε την GFR στην IgAN. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η νεφρική αιμοδυναμική απάντηση στο πρωτεϊνικό φορτίο είναι φυσιολογική στην IgAN⁴⁸.

Η επίδραση ενός οξέος πρωτεϊνικού φορτίου στην μικροαλβουμιουρία σε μονόνεφρους ασθενείς σε σχέση με το χρόνο από την τέλεση της νεφρεκτομής

Για το σκοπό της μελέτης προσδιορίστηκε η UAE σε 3ωρες συλλογές ούρων με διπλό αντισωματικό ραδιοανοσοπροσδιορισμό (με I -125) πριν και μετά τη χορήγηση 150 γραμ. Οξέος πρωτεϊνικού φορτίου (ΟΠΦ) υπο συνθήκες μέτριας φυσικής δραστηριότητας σε 18 άτομα που είχαν υποβληθεί σε ετερόπλευρη νεφρεκτομή σε >10 χρόνια προ της εκτίμησης και είχαν μία μέση βασική Ccr $< 45.3 \pm 14$ ml/min (group 1), σε 21 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ετερόπλευρη νεφρεκτομή πριν <10 ετών και είχαν μία μέση Ccr 76 ± 22 ml/min (group 2) και σε 16 φυσιολογικούς εθελοντές (controls) με μία μέση βασική Ccr 103.1 ± 12 ml/min. Η UAE ήταν υψηλότερη στην ομάδα-1 σε σύγκριση με τις ομάδες 1 & 3 τόσο στη βασική κατάσταση αλλά και μετά το ΟΠΦ. ($p < 0.001$). Σε όλους τους ασθενείς η βασική UAE συσχετιζόταν αρνητικά με τη βασική Ccr ($r = 0.63$, $p < 0.001$) και θετικά με το χρόνο από τη νεφρεκτομή ($r = 0.73$, $p < 0.001$) αλλά και με τη συστολική ($r = 0.57$, $p < 0.001$) και τη διαστολική ΑΠ ($r = 0.69$, $p < 0.001$). Η Ccr αυξήθηκε περισσότερο στους μάρτυρες ($11.2 \pm 44.2\%$) απ' ότι στους ασθενείς της ομάδος-1 και -2 ($p < 0.001$). Πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ της και η διάρκεια της μονονεφρικής κατάστασης ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, ή της ΣΑΠ και ΔΑΠ και στις δυο ομάδες ασθενών. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η UAE αυξάνεται σημαντικά μετά από ένα πρωτε-

ϊνικό φορτίο σε άτομα που έχουν υποστεί νεφροεπιτομή σε λιγότερο από 10 έτη (προ της μελέτης) και είχαν τιμές βασικής υψηλότερες από το 50% του φυσιολογικού⁴⁹.

Μηχανισμοί της νεφρικής αγγειοδιεύρυνσης μετά από πρόσληψη πρωτεϊνών: Ο ρόλος του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης

Η μελέτη αυτή έγινε για να καθορισθεί ο ρόλος του RAS στη νεφρική αιμοδυναμική απάντηση στην οξεία πρόσληψη πρωτεϊνών⁵⁰. Η μελέτη είναι πειραματική και έγινε σε σκύλια με φυσιολογική πρόσληψη νατρίου (~80 mEq/day). Η χορήγηση 10 γραμ/kg κρέατος προκάλεσε αύξηση της GFR από 68±6 ml/min σε 86±6 ml/min & αύξηση της ERPF από 211±14 σε 263±15 ml/min. Η PRA 0.44±0.14 ng ang I ml-1xh-1 και δεν άλλαξε σημαντικά. Όταν το πρωτόκολλο επανελήφθη κατά τη διάρκεια έγχυσης με captopril η GFR αυξήθηκε από 67±11 σε 97±10 ml/min και η ERPF αυξήθηκε από 264±74 σε 392±82 ml/min μετά το γεύμα κρέατος. Στην συνέχεια τα ζώα τέθηκαν σε χαμηλή δίαιτα άλατος (~7 mEq/day) για να ενεργοποιηθεί το RAS. Στα ζώα με χαμηλή δίαιτα Na⁺ η GFR αυξήθηκε από 71±7 104±10 ml/min και η ERPF αυξήθηκε 226±15 σε 299±21 ml/min μετά το γεύμα κρέατος. Η PRA δεν μεταβλήθηκε. Κατά συνέπεια ούτε ο αποκλεισμός του RAS με captopril ούτε η ενεργοποίηση του RAS με τη νατριοπενική δίαιτα μείωσαν τη νεφρική αιμοδυναμική απάντηση στην πρωτεϊνική πρόσληψη (γεύμα κρέατος). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι το RAS είναι σχετικά μη σημαντικό για τη νεφρική αιμοδυναμική απάντηση στην πρόσληψη πρωτεϊνικού φορτίου.

Λειτουργική Απάντηση των υγιών και νοσούντων πειραμάτων σε πλούσιο πρωτεϊνικό φορτίο

Διερευνήθηκε η επίδραση ενός πλούσιου πρωτεϊνικού φορτίου (1,5 gm/kg) στη πειραματική λειτουργία σε 12 υγιείς εθελοντές (ομάδα-1) και σε 12 ασθενείς με χρόνια σπειραματοπάθεια (ομάδα-2). Από τα αποτελέσματα της μελέτης συμπεράναμε ότι: α) η από του στόματος πρωτεϊνική πρόσληψη αυξάνει τη σπειραματική πίεση υπερδιήθησης και GFR τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα νοσούντα πειράματα, β) η αιμοδυναμική απάντηση μπορεί να γίνεται εν μέρει από τις σπειραματοπιεστικές ορμόνες αγγειοτασίνη-II και αργινίνη-βασοπρεσίνη και γ) οι αιμοδυναμικές μετα-

βολές δεν ασκούν οξεία δυσάρεστη επίδραση στη σπειραματική barrier size-selectivity⁵¹.

Νεφρικές Επιδράσεις των ACEIs στην Υπέρταση⁵²

Η επίδραση των α-MEA στη νεφρική λειτουργία των υπερτασικών ασθενών σχετίζεται τόσο με τις νεφρικές σπειραματικές επιδράσεις της ΑΠ και με το μηχανισμό αυτορύθμισης της GFR⁵³. Η ΑΠ προκαλεί σύσπαση τόσο του προσαγωγού όσο και του απαγωγού αρτηριόλιου, αλλά κατά προτίμηση αυξάνει τις αντιστάσεις του απαγωγού αρτηριόλιου⁵⁴. Τουλάχιστον 3 παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν σε αυτήν την απάντηση:

Το απαγωγό αρτηριόλιο έχει μικρότερη διάμετρο στη βασική κατάσταση. Ως εκ τούτου μετά σύσπαση σε αυτήν τη θέση θα προκαλέσει μεγαλύτερη αύξηση στις αντιστάσεις απ' ότι στο προσαγωγό αρτηριόλιο⁵⁴.

– Η ΑΠ διεγείρει την απελευθέρωση του αγγειοδιασταλτικού NO από το προσαγωγό αρτηριόλιο, ελαχιστοποιώντας τη σύσπαση στη θέση αυτή⁵⁵,

– Η ΑΠ ελαχιστοποιεί την αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηριόλιο μέσω διέγερσης των AT2 υποδοχέων που οδηγούν σε αγγειοδιεύρυνση μέσω του κυτοχρώματος P-450⁵⁶.

Το καθαρό αποτέλεσμα της μεγαλύτερης αύξησης του τόνου στο απαγωγό αρτηριόλιο είναι ότι η ενδοσπειραματική πίεση είναι σταθερή ή αυξάνεται τείνοντας να διατηρεί ή να αυξάνει την GFR. Επιπλέον προς αυτές τις αρτηριολικές δράσεις η ΑΠ συσπά τα μεσαγγειακά κύτταρα, μία δράση που τείνει να μειώσει την GFR μειώνοντας τη διατεθειμένη επιφάνεια διήθησης.

Αγγειοτασίνη-II και αυτορύθμιση της GFR:

Εφ' όσον η νεφρική πίεση διήθησης μειώνεται (όπως π.χ. λόγω της αντιυπερτασικής θεραπείας) ο νεφρός είναι σε θέση να διατηρήσει τη νεφρική αιμάτωση και τη σπειραματική διήθηση μέσω του φαινομένου της αυτορύθμισης⁵⁷. Το αρχικό τμήμα της αυτορυθμιστικής απάντησης είναι η μείωση του προσαγωγού αρτηριολικού τόνου, επιτρέποντας έτσι πιο πολύ από τη συστηματική πίεση, να φθάσει στο σπείραμα. Η αγγειοδιεύρυνση του προσαγωγού γίνεται μέσω της σωληναριοσπειραματικής παλινδρόμησης (feedback) αλλά και με άμεση μυογενή απάντηση. Με μεγαλύτερη μείωση στη νεφρική πίεση διήθησης διεγείρεται η απελευθέρωση ρενίνης και η επακολουθούσα αύξηση

στην παραγωγή της ΑΙΙ διατηρεί και την ενδοσπειραματική πίεση και την GFR, μέσω της κατά προτίμηση αύξησης της αντίστασης στο απαγωγό αρτηριόλιο⁵⁷. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι ότι η GFR και η αιματική ροή δεν πέφτουν μέχρις ότου αυτές οι αυτορυθμιστικές μεταβολές στις αρτηριακές αντιστάσεις μεγιστοποιηθούν.

Ιδιοπαθής υπέρταση

Στους ασθενείς με υπέρταση η νεφρική πίεση διήθησης είναι αυξημένη και ως εκ τούτου η διατήρηση της GFR δεν εξαρτάται από την ΑΙΙ. Ως αποτέλεσμα ένας α-MEA κάνει μικρή μεταβολή στην GFR στους ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συγκριτικά, μερικοί ασθενείς με σχετικά πρόσφατη έναρξη της υπέρτασης έχουν αυξημένη δραστηριότητα της ΑΙΙ, νεφρική αγγειοσύσπαση και μία GFR <80 ml/min. Σε αυτήν την περίπτωση ένας α-MEA μπορεί να αυξήσει την GFR κατά 10-30 ml/min, πιθανότατα λόγω αναστροφής της εκ της ΑΙΙ προκαλούμενης μεσαγγειακής σύσπασης^{56,57}. Η εξέλιξη μπορεί να είναι διάφορη στα άτομα που αναπτύσσουν νεφρική νόσο λόγω καλοήθους νεφροσκλήρωσης. Σε αυτήν την περίπτωση ένας α-MEA μπορεί να οδηγήσει σε οξεία μείωση της GFR λόγω της ενδονεφρικής αγγειακής νόσου μέσω ενός μηχανισμού παρόμοιου προς εκείνον της αμφοτερόπλευρης αρτηριονεφρικής στένωσης⁵⁸. Όμως, σε μία μελέτη σε πάνω από 1000 αφροαμερικάνους με υπέρτατική νεφροπάθεια ο α-MEA ramipril επιβράδυνε την εξέλιξη της νεφρικής νόσου καλύτερα από ότι ο ανταγωνιστής ασβεστίου amlodipine⁵⁹.

SUMMARY

Efstratopoulos A, Voyaki S, Afentakis N. Effect of oral protein load on renal haemodynamics before and after the administration of AT1 receptor antagonists of angiotensin II, ACEIs and their combination. Arterial Hypertension 2008; 17: 29-37.

Renin-angiotensin system has a central pathogenetic role in the development and progression of renal damage through the receptors of angiotensin II (AII) and the progression of renal disease to end stage renal failure. Angiotensin II increases the intraglomerular pressure which intensifies the damage to the glomerus while has a growth effect in the smooth muscle fibers and mesangial cells with the result of hypertrophy and glomerulosclerosis. Angiotensin conver-

ting enzyme inhibitors (ACEIs) with their mechanism of action they reduce the intraglomerular pressure resulting in an increase of renal blood flow maintaining normal or slightly decrease of GFR while concurrently they diminish proteinuria and in general they retard the progression to terminal renal failure. There is significant scientific and research interest for the changes of renal haemodynamics in relation to the alterations of protein loading (either in a low or high protein intake in the long run or in acute conditions) before and after the administration of inhibitors of renin angiotensin system. In the present review we analyze the relationship between the renal function and oral protein load, the importance of renal functional reserve, the effect of age on renal haemodynamic response to the oral protein load. Furthermore we analyze the relationship of renal angiotensin system and renal haemodynamics, the effects of the inhibitors of renin angiotensin system (ACEIs and ARBs) on renal function and multiple other correlations to oral protein load.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Long DA, Price KL, Herrera-Acosta J, et al. How does angiotensin-II cause renal injury? Hypertension 2004; 43: 722-3.
2. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the ACEI benazapril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996; 334(15): 939-45.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. The effect of ACEI s on diabetic nephropathy N Engl J Med 1993; 329: 1456-62.
4. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, et al. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the RAS? Kidney Int 1994; 45: 861-7.
5. Plum J. Effects of Valsartan on blood pressure, proteinuria and renal hemodynamics in patients with Chronic Renal Failure and Hypertension J.Am Soc Nephrol 1998; 9: 2223-34.
6. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. Ann Int Med 2003; 138: 460-7.
7. Jo E, Rodgers J, Patterson H. ARBs: Clinical Relevance and Therapeutic Role: Am J Health Syst Pharm 2001; 58: 671-83.
8. Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
9. Ενστροτόπουλος Α. Η λογική του συνδυασμού των αναστολέων του μεταρρεπτικού ενζύμου και των αποκλειστών των AT1 υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II στην κλινική πράξη Αρτηριακή Υπέρταση 2000; 9: 141-50.
10. Garini G, Mazzi A, Allegri C, et al. Effectiveness of dieta-

- ry protein augmentation associated with ACE inhibition in the management of the nephritic syndrome. *Miner Electr Metab* 1996; 22: 123-7.
11. *Kaysen GA, Webster S, Al-Bander H, et al.* High-protein diets augment albuminuria in rats with Heymann nephritis by ang-II-dependent and independent mechanisms *Miner Electr Metab* 1998; 24: 238-45.
 12. *Smith LJ, Rosenberg ME, Hostetter TH, et al.* Effect of angiotensin II blockade on dietary protein-induced renal growth. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 120-7.
 13. *DeSanto NG.* The renal hemodynamic response to an oral protein load is normal in Ig-A nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 406-10.
 14. *Paller MS.* Hostetter: Dietary protein increases plasma renin and reduces pressor reactivity to angiotensin II *Am J Physiology* 1986; 251: F34-F39.
 15. *Peters H, Border WA, Noble NA, et al.* Angiotensin II blockade and low protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 1493-501.
 16. *Papagalanis N, Gennadiou, Karabatsos A, Kostogianni G, Phenecos C, Elisaf M.* Effect of an acute oral protein load on microalbuminuria in uninephrectomized patients. *Nephron* 1994; 68(2): 169-79.
 17. *Fitzgibbon WR, Webster SK, Imamura I, et al.* Effect of dietary protein and enalapril on proximal tubular delivery and absorption of albumin in nephritic cats. *Am J Physiol* 2005; 270(6 Pt 2): F986-F996.
 18. *Pechere-Bertschi A.* Renal response to the angiotensin II receptor subtype 1 antagonist irbesartan versus enalapril in hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16: 385-93.
 19. *Zhou A.* Renal protective effects of blocking the intrarenal renin-angiotensin system: AngII type1 receptor antagonist compared with ACEI *Hypertens Res* 2000; 23: 391-7.
 20. *Agarwal R.* Add on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition *Kidney Int* 2001; 59(6): 2282-9.
 21. *de Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al.* Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients *J Hum Hypertens* 2002; 16: 133-40.
 22. *Oldrizzi L, Rugin C, Maschio G, et al.* Effects of a protein load in patients with early chronic renal failure before and after AngII blockade. *Nephron* 1989; 52: 174-7.
 23. *Wetzels JF, Sluiter HE, Hoitma AJ, et al.* Renal hemodynamic effects of a short-term high protein and low protein diet in patients with renal disease. *Clin Nephrol* 1988; 30: 42-7.
 24. *Bosch JP, Lew S, Glabman S, et al.* Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 1986; 81: 809-15.
 25. *Woods LL.* Mechanisms of renal vasodilation after protein feeding: role of the RAS. *Am J Physiol* 1993; 264(3Pt2): R601-R609.
 26. *Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, et al.* renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on GFR. *Am J Med* 1983; 75: 943-50.
 27. *Hostetter TH.* Human response to a meat meal. *Am J Physiol* 1986; 250: F613-F618.
 28. *De Santo NG, Anastasio P, Coppola S, et al.* Age related changes in renal reserve and renal tubular function in healthy humans. *Child Nephrol-Urol*, 1991; 11(1): 33-40.
 29. *Kontessis P, Jones S, Dodds R, et al.* Renal, metabolic and hormonal response to ingestion of animal and vegetable proteins, *Kidney Intern* 1990; 38: 136-44.
 30. *Hirschberg R, Rottka H, von Herrath D, et al.* Effect of an acute protein load on the creatinine clearance in healthy vegetarians. *J. Molecular Medicine* 1985; 63: 1432-40.
 31. *Tufro A, Arrizurieta E, Repetto H, Dieguez SM, Picon A.* Renal Response to a protein meal in children with single kidneys, *Clin Nephrol* 1990; 34: 17-21.
 32. *Antignac C, Kindermans C, Dartois AM, et al.* Renal functional reserve in children with reduced renal mass: study by two dietary periods. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 607-13.
 33. *Ader J-L, Tack I, Durand D, Tran-Van T, et al.* Renal functional reserve in kidney and heart transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1145-52.
 34. *Maranes A, Herrero JA, Marron B, et al.* Functional glomerular reserve in recipients of en bloc pediatric transplant kidneys. *Transplantation* 1998; 65: 677-80.
 35. *Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM.* Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-F93.
 36. *Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.* Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
 37. *Thomas DM, Coles GA, Williams JD.* What does the renal reserve mean? *Kidney Int* 1994; 45: 411-6.
 38. *Marques L-PJ, Arcanjo I, Martins CA, Machado JD, Santos O.* Renal functional reserve in asymptomatic carriers of HIV. *Nephron* 1996; 79: 232-33.
 39. *Pecly IMD, Genelhu de Abreu fagundes V.* E-A Francischetti: A definite role for the kallikrein-kinin system in the renal hemodynamic response to an oral protein load during the aging process. *Nephron* 1999; 83: 308-13.
 40. *Silbiger SR, Neugarten J.* The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 3-14.
 41. *Cherney DZ, Sochett EB, Miller JA, et al.* Gender differences in renal responses to hyperglycemia and ACE inhibition in diabetes. *Kidney Int* 2005; 1772-8.
 42. *Ruggenti P, Pema A, Zoccali C, et al.* Chronic proteinuric nephropathies II: Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 88-96.
 43. *Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA, et al.* Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2554-60.

44. *Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A.* Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on GFR. *Am J Med* 1983; 75: 943-50.
45. *Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE.* Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994; 45: 861-7.
46. *Plum J, Bunten B, Nemeth R, Granbensee B.* Effects of angiotensin-II antagonist valsartan on BP, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 2223-34.
47. *BoschJP, Lew S, Glabman S, Laner A.* Renal hemodynamic changes in humans: Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 1986; 81: 809-15.
48. *DeSanto NG, Anastasio P, Spitali L, Cirillo M, et al.* The hemodynamic response to an oral protein load is normal in IgA nephropathy. *Nephron*, 1997; 76: 406-10.
49. *Manno C, D'Elia F, Mingarelli M, et al.* Effects of an acute protein load on urinary albumin excretion in kidney donors. *Clin Nephrol* 1991; 35: 59-65.
50. *Woods LL.* Mechanisms of renal vasodilation after protein feeding :role of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1993; 264(3 pt2): R601-R609.
51. *Alex YM, Chan, May-Ling L, Cheng, Lanny C. Keil, Bryan Meyers.* Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1988; 81: 245-54.
52. *Andersen NH.* Superimposing candesartan onto ACE inhibition slows renal function decline in nondiabetic chronic renal disease. *Nat Clini Pract Nephrol* 2007; 3: 8-9.
53. *Braam B, Koomans HA.* Renal responses to antagonism of the renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 89-96.
54. *Denton KM, Fennessy PA, Anderson WP.* Morphometric analysis of the action of angiotensin-II on renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol* 1992; 262(3Pt2): F367-F372.
55. *Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, et al.* Control of GFR by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977; 233: F366-F402.
56. *Hollenberg NK, Swartz SL, Passan DR, Williams GH.* Increased GFR after ACEI in ess. Hypertension. *N Engl J Med* 1979; 301: 9-12.
57. *Reams GP, Bauer JH.* Effect of Lisinopril monotherapy on renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 499-507.
58. *Toto RD, Mitchell HC, Lee H-C, et al.* Reversible renal insufficiency due to ACEIs in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Int Med* 1991; 115: 513-9.
59. *Agadoa LY, Appel L, Bakris GL, et al.* Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-28.