

# KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ GİDİŞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Birsel KAVAKLI\*

Serum üre ve kreatinin konstrasyonlarının yükselmesi böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun bir göstergesidir. Böbrek yetmezliğinin sebeplerinin veya birlikte olan hastalıkların ayrıca tanısında nedenleri akut ve kronik diye ayırmak tanıda yardımcıdır. Akut ve kronik böbrek hastalığının sebepleri çeşitli olmakla birlikte, hastalığın yaygınlık ve ciddiyeti altta yatan sebebe bağlıdır. Böbrek hastalıklarında irreverzibl hasar meydana gelip, kritik sayıda fonksiyonel nefron kaybı olduğu zaman, terminal döneme geçiş kaçınılmaz olur.

## Klinik Değerlendirme

Kronik böbrek yetmezliğinin takibi en iyi şekilde İnülin 125, iothalamate, 99 - Tc - DTPA veya 51 Cr EDTA gibi exojen belirleyicileri yardımıyla glomerul filtrasyon oranının (GFR) ölçülmesiyle yapılır (1). Klinik olarak egzojen bir izleyicinin kullanılması pratik değildir. Bunun yerine endojen kreatinin klirens yapılır (7). İnsanlarda kreatinin iyi bir filtrasyon belirleyicisi değildir, çünkü kreatinin glomerüler filtrasyon ve tübüler ekskresyonla itrah edilir (7). Kreatinin klirens normal insanlarda GFR'nin üzerindedir ve bu farklılık böbrek hastalığı ilerledikçe artar, çünkü serum kreatinin arttıkça kreatinin tübüler ekskresyonu da artar (7). Serum kreatininle kreatinin klirens arasında değişkenlikler olduğu gibi, serum kreatinin ile GFR arasındaki ilişki de değişkendir. Ayrıca serum kreatinin konsantrasyonu, yalnız GFR'den değil kas kitlesi ve et yenilmesi ile de değişebilir. Bütün bunlara rağmen, serum kreatinin konsantrasyonu halen en geniş olarak kullanılan ve gerek klinik partikte, gerekse klinik çalışmalarda en yaygın kullanılan bir parametredir (7). Kreatinin klirens, sonuçta gerçek klirensin iki katı kadar hesaplandığı halde, klirens 20 ml/dk.'ya kadar böbrek fonksiyonların yansıtır.

## Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi çeşitli risk faktörlerinin tek tek veya kombine halde etkilerine bağlıdır (1). Bunlar, sistemik hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidimi, yüksek protein ve fosfat alımı ve pıhtılaşmayı provoke eden olaylar ile böbrek parankiminin immun hücrelerle infiltrasyonu gibi patolojilerdir. Tedavi yaklaşımı, bu risk faktörlerinin zararlı etkilerini indirmeye çalışmak olmalıdır.

## Sistemik Hipertansiyon

Primer veya sekonder sistemik hipertansiyon, böbrek hastalığına sebep olabileceği gibi, parankimal hastalığın ağırlaşmasıyla böbrek fonksiyonlarının azalmasını hızlandırabilir (23). Hipertansiyon, glomerülün arteriol duvarını kalınlaştırıp, iskemik ve glomerüloskleroza sebep olmak yoluyla veya direkt olarak intraglomerüler basıncı artırarak da hasar meydana getirebilir (1,23). İnsanlarda kan basıncı kontrolünün nasıl olup da böbrek hastalığını iyi yönde etkilediği konusunda fikir birliği olmamakla birlikte, kronik böbrek yetmezliğinin gelişmesinde hipertansiyonun önemini telkin eden pek çok delil vardır. Kan basıncının kontrolü, orta ve ağır esansiyel hipertansiyonda azotemi gelişimini önlemektedir (23). Benzer yararlı etki intrensek parankimal böbrek hastalığında da görülmektedir. Dahası, diabetik nefropatide, kan basıncının sıkı kontrolü, GFR'nın azalma hızını yavaşlatmaktadır (4,26). Bu gibi çalışmalarda, vaka sayısı azdır ve hastanın tedaviden önceki GFR kontrol olarak alınmakta-

dır. Diabetik nefropatide kan basıncının azaltılması proteinüriyi de azaltmaktadır (3,26). Randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, diabetik nefropatide, enalapril'in hem kan basıncını, hem de proteinüriyi azalttığı, GFR'nı arttırdığı gösterilmiştir (2). Ek olarak Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACEIs), kronik glomerüler hastalık ve normal renal fonksiyonu olan normotensif kişilerde proteinüriyi azaltmaktadır (19). Bu etki Renin - Anjiyotensin - Aldosteron Sistemi (RAAS), daha aktif olan kişilerde daha belirgindir.

Kronik böbrek yetmezliğinde, kan basıncının azalma derecesi ile böbrek fonksiyon kaybı oranı arasında anlamlı bir korelasyon vardır (6). Hipertansiyonun örneğin Propranolol ile başarılı tedavisi, glomerülonefritte hastalığın progresyonunu yavaşlatır (13). Diabetik veya nondiabetik nefropatilerde, sistemik hipertansiyonun ACEIs ile kontrolü, proteinüriyi azaltır, böbrek yetmezliğinin ilermesini yavaşlatır. Diabetik nefropatide, ACEIs'nin faydasının hipotansif etkiden dolayı oynadığı biliniyorsa da, randomize çalışmalar halen mevcut değildir (17).

ACEI'leri, intraglomerüler basıncı da düşürdüğü için end - stage böbrek yetmezliğini yavaşlatmada diğer antihipertansiflere göre daha etkindir. Mamafih, ACEI alan hastalar, böbrek fonksiyonlarının akut değişiklikleri ve hiperpotasemi açısından yakından takip edilmelidirler. ACEI ve kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalar, bunların yararlı etkilerinin sistemik kan basıncına ayrı yollardan etkileri ve glomerüler kapiller basıncı değiştirmek gibi etkileri ile olabileceğini göstermektedir. Capelli ve ark, 8 vakayı 4'er aylık periodlarla diüretik, beta bloker ve bir vazodilatör, veya diüretik ve ACEI ile tedavi etmişler ve ACEI grubunda yalnızca 1/3 renal fonksiyon kaybı saptamışlardır. Ruilope ve ark, propranolol, hidralazin ve furozemid ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliğinin ilerlediğini, fakat bu ajanlar kaptoprille kombine edildiği zaman progresyonun durduğunu gözlemişlerdir (8). Bu iki çalışma randomize olmadığından zaman faktörünün etkisini ekarte etmek mümkün olmamıştır. Eliahou ve ark, Progressif böbrek yetmezliği olan 34 hastanın 17'sini nisaldipine (kalsiyum kanal blokeri) ile tedavi edip, 17 kontrol hastasına plasebo verdiler. Takip kriteri olarak da serum kreatinin ve GFR/serum kreatinin oranını dikkate aldılar. Her iki grupta da sistemik kan basıncı düştüğü halde nisaldipin grubunda böbrek fonksiyonlarının anlamlı olarak korunduğunu gözlediler (21). Serum kreatinin düşmesi kan basıncı ile korele değildi. Bu çalışma nisaldipinin kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarını düzelttiğini göstermektedir. Bu etkinin glomerül kapiller basıncı değişikliklerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir (15).

## Antihipertansif Tedavinin Hedefi

Çeşitli çalışmalar, "antihipertansif tedavinin amacının diastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına indirmek olmalıdır" sonucunu vermiştir. Bununla birlikte iyi kontrollü kan basıncı varlığında bile böbrek yetmezliğinin kötüleştiği kaydedilmektedir. Bunun iki açıklaması olabilir. 1) Kan basıncı yükseldiğinden başka faktörler böbrek fonksiyonlarını bozmaktadır. 2) Kan basıncının 140/90 mmHg'nın altına indirilmesi, hipertansiyonun böbreğe olan ters etkilerini önle-



mektedir. Böbrek Hastalıklarında Modifiye Diyet Uygulaması çalışmasında (14), kan basıncı ile GFR'ın düşmesi arasında sıkı bir korelasyon bulmuşlardır. Bu korelasyon kan basıncı 140/90 mm Hg'nın altına düşüğünde de devam etmektedir. Kan basıncının kabul edilen hedef ölçüler içinde tutulması, kronik böbrek hastalığında böbrek fonksiyonlarının korunması için gereklidir. Böyle hastalarda afferent arteriolün artmış kan basıncı karşısında vazokonstriktör cevap kapasitesi anormaldir ve basıncın glomerül kapillerine iletilmesi düşük kan basınçlarında bile böbreği harabedici rol oynamaktadır. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinde hedef kan basıncı tanımlanmalıdır.

#### Proteinüri

Proteinürinin böbreklere zararlı olduğu, normal hayvanlara büyük miktarlarda heterolog protein infüzyonu yapıldığında, verilenden daha fazla proteinin böbrekten atılması ile gösterilmiştir(12). Bu hayvanların biyopsilerinde, glomerül epitel hücrelerinde vaküolleşme, food proseslerde fuzyon ve glomerül bazal membranında hücrelerin dökülmesi izlenir. Epitel hücrelerindeki bu değişiklikler, gerek insan ve gerekse hayvanlarda focal skleroz proteinürinin kroniklik derecesi ile ilgili görülmektedir (2). Glomerüller hastalıklarda proteinüri olmadıkça renal hastalık progresyon göstermez, bu da göstermektedir ki proteinüri, primer hastalığı ilerleterek glomerüloskleroza kadar götürmektedir. Çeşitli retrospektif çalışmalar göstermektedir ki, ağır glomerüler hastalıklı kişilerde ısrarlı belirgin proteinüriye kötü prognoz olarak bakılabilir. Proteinüriyi azaltan veya ortadan kaldıran tedbirler, kronik böbrek hastalığının gidişini iyi yönde etkileyecektir. Prospektif klinik çalışmalar tamamlanmamış olmakla birlikte, böbrek hastalarında tedavi uygun yöntemlerle proteinürinin azaltılması yönünde olmalıdır, örneğin nefrotik sendromdaki bir çok klinik bulgu (hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi) idrarla protein kaybına bağlıdır. Kısa süreli çalışmalarda orta derecedeki düşük protein diyetinin, idrarla protein kaybını azalttığı, protein nutrisyonunu iyileştirdiği ve devam ettirdiğini göstermektedir. Uzun süreli bilgiler henüz mevcut değildir. Kortikosteroidler, immunosüpresifler (siklofosamid, siklosporin, azatioprin) veya nonsteroid antiinflamatuvarların proteinüri üzerine etkileri böbrek hastalığının sebebine göre değişmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, böbrek hastalığı olanlarda GFR'ı önemli ölçüde azaltırlar. ACEI, diğer antihipertansiflere göre proteinüriyi daha iyi azaltıyor görülmektedir. Küçük doz kaptopril, diabetik ve nondiabetik nefropatide, kan basıncını etkilemesizin proteinüriyi azaltmaktadır. Böylece ACEI'nın böbrek yetmezliğinde gidişe olan yararlı etkilerinin yalnızca kan basıncını etkilemekle olmayıp proteinüriyi de azaltmak yoluyla olduğu düşünülmektedir.

#### Hiperlipidemi

Kronik böbrek yetmezliğinin histolojik bulgusu olan glomerüloskleroz, aterosklerozla bir çok benzerlik gösterir (1). Terminal böbrekte artmış oranda kolesterol birikintileri mevcuttur. Ayrıca normal veya böbrek hastalıklı laboratuvar hayvanlarında diyetteki kolesterolün artırılması glomerüloskleroza yol açmaktadır (1) Böbrek hastalığı oluşturulmuş eksperimental modellerde lipid düşürücü ilaçların glomerüloskleroza azalttığı gösterilmiştir.

Nefrotik sendromla beraber hiperlipidemi kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (özellikle düşük HDL Kolesterol konsantrasyonlarında). Nefrotik sendromda en belirgin lipid anormallikleri plazma total kolesterolünün artması ve daha spesifik olarak LDL kolesterolünün artmasıdır. Hiperlipidemide ilk tedavi yaklaşımı diyet değişikliği olmalıdır. Nefrotik sendromlu hastalara satüre yağ asidi ve kolesterolden

fakir diyet verildiğinde serum kolesterolünün anlamlı olarak düştüğünün bilinmesine rağmen, sistematik bir şekilde bu etkinliği araştıran bir çalışma yoktur. Diyetteki serbest yağ asitleri oranının toplam kalorinin %10'undan az tutulması ve günlük diyet kolesterolünün 300 mg/gün'den az olması planlanmalıdır.

Primer hiperkolesterolemide kullanılan etkili 5 grup ilaç bulunmaktadır (25) :

- Nikotonik asit
- HMG - CoA Redüktaz inhibitörleri
- Fibrik asid
- Probucol
- Safra asidi sekestranları.

HMG - CoA redüktaz inhibitörleri, nefrotik sendromda LDL kolesterol düzeyini düşürür. Fibrik asid (Gemfibrozil), kolesterol ve trigliseridi düşürür ama kolesterolü düşürücü etkisi orta derecededir. Probucol, LDL kolesterolü düşürür, ancak HDL kolesterolü de düşürür. Bu önemli zararlı etki, LDL'nin oksidasyonunun önlenmesinden kaynaklanmakta, bunun sonucunda makrofaj migrasyonu ve köpük hücre teşekkülüne yol açmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda ise bu yan etkiler olmaksızın LDL kolesterolü düşürmektedir.

Böbrek yetmezliğinde major lipid anormallığı hipertrigliseridemidir. Serum trigliserid düzeyleri 200 - 600 mg/dl civarındadır ve VLDL ve LDL'ler artmıştır. Fibrik asid trigliseridleri düşürür ancak ciddi yan etkileri vardır, böbrekten atıldıkları için iyi doze edilmelidirler. Kronik böbrek yetmezliğinde hipertrigliseridemi için en emin yol, diyetin iyi ayarlanması ve egzersizin artırılmasıdır.

#### Diyet Proteinleri ve Fosfat Alımı

Proteini sınırlı diyetle beslenen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda üremi semptomları, normal diyetle beslenenlere göre daha azdır. Protein kısıtlanması diabetik nefropatide ve diğer böbrek hastalıklarında progresyonu yavaşlatır (11,20). Çeşitli klinik çalışmalarda genelde iki tip protein kısıtlama şekli önerilmektedir.

1. 0.4-0.6 g/kg biyolojik değeri olan veya

2. 0.3 g/kg ketoasid analogları ile veya aminoasitlerle 0.6 g/kg'a tamamlayacak total nitrojen alımı ekiveleni protein içeren diyet. Bu diyetlerle uzun süreli sonuçlar alınmıştır. Son çok merkezli çalışmalarda diyetle protein kısıtlanmasının progresyona etkisinin anlamsız olduğu gösterilmişse de bu çalışmalarda hastaların diyetle uyumsuz oldukları belirtilmiştir (18). Devam eden klinik çalışmalar, protein kısıtlanmasının böbrek hastalığının progresyonunu önlediği ve potansiyel malnütrisyon riskini göstermektedir. Renal replasman tedavisi sırasındaki nutrisyonel durum, özellikle hemodializde, morbidite ve mortalitenin bir belirleyicisi olmakta ve mortalite, hipotalbüminemilerde daha yüksek olmaktadır.

Normal böbrekli ve azalmış böbrek fonksiyonu olan deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek fosfor alımının ters etkileri kaydedilmektedir ve hiperfosfatemide doku hasarının kalsiyum - fosfat depolanması olduğu ileri sürülmektedir (16). Düşük proteinli diyet az fosfat içerdiği için koruyucu olmaktadır. Protein ve fosfatın böbrek hastalığına etkileri sinerjiktir. Fosfat kısıtlanması, kronik böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidiyi de önleyeceği için her zaman uygulanmalıdır (özellikle GFR 30 ml/dak.'nın altında olanlarda). Hiperfosfatemi, en iyi şekilde proteini kısıtlamak ve kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat gibi fosfat bağlayıcı ajanlarla tedavi edilebilir.

#### Antitrombotik Ajanlar ve Antikoagulanlar

Hızlı gelişimli Akut Glomerüloonefritli (RPAGN) hastalarında böbreklerinde fibrin bulunması, glomerül hasarında koagülasyonun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Trombositler, hemostaz ve koagülasyonda önemli rol alırlar ve vasküler epitelin de-



vamlılığı bozulursa aktive olurlar. Hemolitik - Üremik sendrom ve Trombotik Trombositopenik Purpura gibi çeşitli böbrek hastalıklarında endotel hasarı görülür. Intraglomerüler hipertansiyonla karakterize diğer durumlarda da glomerül kapillerinde endotel hasarı vardır. Endotel hasarından sonra trombositler o bölgeye göç eder ve subendoteliel kollajende yayılır, ürünlerini salarlar (tromboxan A2, ADP, serotonin), ki bunlar daha fazla trombosit agregasyonu meydana getirir. Intraglomerüler koagülasyon glomerüloskleroza ilerlemesine katkıda bulunur. Aspirin ve dipiridamol gibi trombosit agregasyonunu önleyen ajanlar, böbrek yetmezliğinin ilerlemesini azaltırlar (10,24). Heparin ve Warfarin gibi antikoagulanlar da keza kronik böbrek yetmezliği gidişini yavaşlatırlar.

### İnterstitiyel ve Glomerüler Bozukluklarda İmmun Hücreler

Çeşitli böbrek hastalıklarında temel histolojik bulgular, interstitiyel inflamatuvar hücreler ve tübülointerstitiyel hastalıklardır. Kronik böbrek yetmezliğine ilerleyen pek çok glomerüler hastalıkta interstitiyel infiltratlar gözlenir. Çeşitli çalışmalar GFR'nin glomerüler hasardan ziyade tübül interstitiyel injury ile daha iyi korelasyon gösterdiğini göstermektedir.

Diffuz interstitiyel fibrozis'in mekanizması glomerüloskleroz kadar iyi bilinmemektedir. Progressif interstitiyel fibrozisle birlikte olan insan glomerül hastalıklarında belirgin interstitiyel makrofaj infiltrasyonu vardır. Makrofajlardan growth faktörlerin salınımı ve ekstraselüler matrix proteinlerinin artmış yapımı, tübülinterstitiyel fibrozisten sorumlu tutulmaktadır. Ekstraselüler matrix proteinlerinin birikmesi, yalnız bunların artmış sentezinden değil, azalmış parçalanmasından da meydana gelmektedir. Ekstraselüler matrixin yeniden yapılanması, metaloproteinazlar tarafından proteolitik yıkımına bağlıdır. Bu enzimlerin endotel hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentezlenmesi için çeşitli uyarılar gereklidir. Metalloproteinazlar, metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) tarafından inhibe edilirler. Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ), ekstraselüler matrixin yeniden oluşmasında (gerek ekstraselüler matrix proteinlerinin artmış sentezi, ve gerekse metalloproteinazların azalan sentezi sonucunda) önemli rol oynar (5). Tübül interstitiyumunun makrofajlar tarafından infiltrasyonunu engelleyen tedavi yaklaşımları, fibroz ve skar oluşumuna engel olmada yararlı etkilere sahiptir. Serbest yağ asitlerinden fakir diyet, deneysel böbrek hastalıklarında tübülinterstitiyel infiltratları önleyici etkiye sahiptir (9). İnsanlarda denenmemiştir.

Son deliller, immün veya nonimmün böbrek hastalıklarında, glomerüllerin monositlerle infiltre olduğunu göstermektedir. Bu olay hiperlipidemi ile exasereasyon gösterebilir veya diyet lipidlerindeki değişikliklerle düzelebilir. Hastalığın ileri dönemlerine doğru, glomerülen makrofajlarda dolu olması ve bunların aktive olması ile mezenşimde monosit migrasyonu meydana gelebilir. Makrofajlar, reaktif oksijen radikalleri veya proteazlar salgılayarak böbrek dokusunu harap edebilirler. Bundan başka makrofajlar, intrinsek glomerüler hücreleri polifere eden veya ekstraselüler matrixte birikimine sebep olan sitokinler salgırlar. Makrofajların böbrek parankimine migrasyonunu etkileyen faktörlerin daha fazla araştırılmaları gerekir.

### KAYNAKLAR

1. Abrahamson DR: Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol* 1987; 253: F783-94
2. Baldwin DS, Neugarten J: Hypertension and renal

dissea. *Am J Kid Dis* 1987; 10: 186-91.

3. Bohle A, Bader R, Grund KE, Mackensen S, Tolon M: Correlations between renal interstitium and level of serum creatinin: morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. *Virchows Arch (A)* 1977; 373: 14-22.

4. Bohle A, Bader R, Grund KE, Mackenson S, Neunhofer J: Serum Creatinine concentration and renal interstitial volume: analysis of correlation in endocapillary (acute) glomerulonephritis. *Virchows Arch (A)* 1977; 375: 87-96.

5. Bohle A, MacKensen-Haen S, Gise HV: Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987; 7: 421-33.

6. Border WA, Okula S, Landuino LR, Sporn MB, Ruoslahti E: Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor B-1. *Nature* 1990; 346: 371-74.

7. Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; F324-37.

8. Daniel TO, Gibbs VC, Milfay DF, Gorovoy MR, Williams LT: Thrombin stimulates c-sis gene expression in microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1986; 261: 9579-82.

9. Diamond JR, Perek I, Ruggieri S, Karnovsky MJ: Essential fatty acid deficiency during acute puromycin nephrosis ameliorates late renal injury. *Am J Physiol* 1989; 257: F798-F807.

10. Donadio JV, Anderson JF, Mitchell JC et al. Membranoproliferative glomerulonephritis: a prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. *N Eng J Med* 1984; 310: 1421-26.

11. Dworkin LD: Effect of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 2013-19.

12. Elfenbein IB, Baluarte HJ, Grukin AB: Renal hypoplasia with oligomeganephronia. *Arch Pathol* 1974; 97: 143-49.

13. Fagin JA, Melmed S: Relative increase in insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in compensatory renal hypertrophy. *Endocrinology* 1987; 120: 718-24.

14. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL: Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115-23.

15. Fogo A, Ichikawa I: Evidence for the central role of glomerular growth promoters in the development of sclerosis. *Semin Nephrol* 1989; 9: 329-42.

16. Gimenez LF, Solez K, Walker WG: Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human biopsies. *Kidney Int* 1987; 31: 93-99.

17. Hirschenberg R, Koopel JD: Response of insulin-like growth factor I and renal hemodynamics to a high and low protein diet in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1034-40.

18. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: S 41 - 48.

19. Okuda S, Languino LR, Ruoslahti E, Border WA: Elevated expression of transforming growth factor-B and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis: possible role in experimental of the mesangial extracellular matrix. *J Clin Invest* 1990; 86: 435-62.

20. Remuzzi G, Bertani T: Editorial review: is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384 -94.

21. Rubin K, Hansson GK, Claussen-Welch L, et al. Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factors in vascular inflammation: possible implication for development of vascular proliferative lesions. *Lancet* 1988; ii: 1353-56.

22. Segal R, Fine FG. Polypeptide growth factors and the kidney 1989; 36: S2,10.

23. Striker LJ, Peten EP, Elliot SJ, Doi T, Striker GE: Biology of disease: mesangial cell turnover: effect of heparin and peptide growth factors. *Lab Invest* 1991; 64: 446-56.

24. Wardle EN: Anticoagulation in renal disease: 20 years on and what is the outcome? *Nephron* 1986; 44: 81-84.

25. Watson PA: Function follows form: Generation of intracellular signals by cell deformation. *FASEB J* 1991; 5: 2013-19.

26. Wolf G, McNeilson EG. Molecular mechanisms of tubulointerstitial hypertrophy and hyperplasia. *Kidney Int* 1991; 39: 401-20.