

## Renin inhibisyonu ve böbrek

### Renin inhibition and kidney

Dr. Tefik Ecdar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin böbrek yetersizliğini hızlandırıcı etkisi vardır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin, gerek diyabetik nefropatide, gerekse de diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatıcı etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bir direkt renin inhibitörü olan aliskiren, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ilk basamak olan renin düzeyinde baskılamaktadır. Aliskirenin renoprotektif etkilerinin olduğu çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Tip 2 diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda, standart tedaviye eklenen aliskiren tedavisi proteinürde anlamlı derecede ek azalma sağlamaktadır. Direkt renin inhibisyonu ile ilgili olarak halen yürümekte olan büyük klinik çalışmalar sonlandıkça, hedef organ hasarını azaltmada ideal tedavi yaklaşımı daha iyi anlaşılacaktır.

Kronik böbrek yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların sayısı tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. Kronik böbrek yetersizliğinin en sık nedeni diyabet, ikinci sıkkıdaki nedeni ise hipertansiyondur. Diyabet ve hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği olgularının yaklaşık yarısından sorumludur.<sup>[1,2]</sup> Kronik böbrek hastalıklarında, hipertansiyon ve proteinürinin böbrek yetersizliği gelişimini hızlandırıcı etkileri vardır.<sup>[3]</sup> Bu nedenle, gerek kan basıncının kontrol altına alınması, gerekse de proteinürinin tedavisi kronik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarının korunması açısından çok önemlidir. Kronik böbrek hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır.<sup>[1,2]</sup> Dolayısıyla, bu hastalarda hedef, hem böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatarak son dönem böbrek hastalığı aşamasına ulaşmayı geciktirmek, hem de kardiyovasküler risklerle yoğun bir

Renin-angiotensin aldosterone system has a detrimental effect on the progression of renal failure in patients with chronic kidney disease. Drugs inhibiting the renin-angiotensin aldosterone system, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers have been shown to slow the progression of kidney disease in patients with diabetic and nondiabetic renal diseases. Aliskiren is a direct renin inhibitor that blocks the renin-angiotensin system at its initial step. Several experimental studies have demonstrated the renoprotective effects of aliskiren. Aliskiren, added to standard therapy, shows additional and significant antiproteinuric effects in patients with diabetic nephropathy. The optimal therapeutic approach to patients with target organ damage will be better understood as the ongoing large clinical studies with direct renin inhibitors conclude.

şekilde mücadele ederek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak olmalıdır.

#### Kronik böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin rolü

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kan basıncının düzenlenmesinde ve hücre dışı sıvı hacminin korunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Renal perfüzyonun azalması veya sempatik aktivitenin artması gibi uyarılar, böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını artırır. Bir aspartil transferaz olan renin, başlıca karaciğerden salgılanan bir alfa2-globulin olan anjiyotensinojeni, bir dekapeptit olan anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) sayesinde bir oktapeptit olan anjiyotensin II'ye dönüşür. Anjiyotensin II, damar düz kas hücrelerine direkt olarak etki ederek güçlü bir şekilde vazokonstriksiyon-

na yol açar; sempatik sinir sistemini uyararak kalbin kasılmasını ve atım sayısını artırır; böbreklerde proksimal tubuluslardaki sodyum-hidrojen antiportunu uyararak sodyum geri emilimini artırır ve böbreküstü bezinin korteksinden aldosteronun salgılanmasını uyararak distal tubuluslardan sodyum geri emilimini artırır.<sup>[4]</sup> Anjiyotensin II'nin glomerüllerin efferent arteriyolları üzerine olan vazokonstriktör etkisi, afferent arteriyol üzerine olan vazokonstriktör etkisinden daha belirgin olduğu için renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasının intraglomerüler basıncı artırıcı etkisi vardır. İntraglomerüler basıncın artışı, hem kapiller hasara yol açması, hem de proteinüriyi artırması açısından sakıncalıdır. Proteinüri, tubulus epitel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salgılanmasını uyararak interstisyel inflamasyon ve fibroze yol açar.<sup>[3]</sup>

Anjiyotensin II, yukarıda anlatılan hemodinamik etkilerinden bağımsız bir şekilde dokularda çeşitli profibrotik ve proinflamatuvar sitokinlerin yapımını uyarır. Ayrıca, nükleer faktör-kappa B'yi aktive eder, transforming büyüme faktörü-beta, bağ dokusu büyüme faktörü ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokinlerin sentezini uyarır. Anjiyotensin II, böbrekteki mezangial hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziye yol açar; hücre dışı matriks birikimini artırır.<sup>[4]</sup>

Son yıllarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin öncü maddesi olan renin ile yapılan çalışmalar, bu sistemin bilinmeyen bazı önemli yönlerini ortaya koymuştur. (Pro)renin reseptörünün ilk olarak 2002 yılında Nguyen ve ark.<sup>[5]</sup> tarafından tarif edilmesini takiben gerek "renin" in, gerekse de reninin öncü molekülü olan "prorenin" in, enzimatik yoldan anjiyotensin II'yi artırması dışında başka etkilerinin de olduğu anlaşılmıştır. Bu etkilerin (pro)renin reseptörünün aktivasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir. (Pro)renin reseptörü, böbrekte mezangial hücrelerde, renal arterlerin düz kas hücrelerinde ve toplayıcı kanallarda yer almaktadır.<sup>[5]</sup> Hem renin, hem de prorenin, (pro)renin reseptörüne bağlanır. Hücre kültürü çalışmalarında, mezangial hücrelerdeki (pro)renin reseptörlerinin uyarılmasının, reninin enzimatik aktivitesinden bağımsız bir şekilde, mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) yolağının hızla aktivasyonuna, plazminojen aktivatör 1 ve transforming büyüme faktörü-beta üretiminin artmasına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>[5-7]</sup> Kaneshiro ve ark.<sup>[8]</sup> insan (pro)renin reseptörü taşıyan transjenik sıçanlarda anjiyotensin II'den bağımsız bir şekilde, MAPK aktivasyonu ile ilerleyici bir nefropati geliştiğini bildirmişlerdir. Streptozotosin ile diyabet geliştirilen sıçanlarda (pro)

renin reseptörünü bloke eden bir peptid ile diyabetik nefropati gelişimi engellenebilmiştir.<sup>[9]</sup> Ayrıca, diyabetik nefropati gelişen benzer sıçanlarda, (pro)renin reseptörünü bloke ederek nefropatinin gerileyebileceği bile gösterilmiştir.<sup>[10]</sup>

İnsanlarda da prorenin ve plazma renin aktivitesinin hedef organ hasarının gelişmesindeki önemi ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Diyabetik hastalarda serum prorenin düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonlar ve mikroalbuminüri gelişimi arasında bir ilişkinin olduğu bilinmektedir.<sup>[11,12]</sup> Ayrıca, hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesinin artışının miyokart enfarktüsü gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>[13]</sup>

### **Kronik böbrek yetersizliğinin ilerlemesini önlemek için renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanması**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin hedef organ hasarına yol açabilecek çok sayıda olumsuz etkilerinden dolayı, bu sistemi baskılamak amacıyla, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılabilir. ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin gerek diyabetik nefropatide, gerekse de diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız bir şekilde böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatıcı etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Bu ilaçlarla görülen olumlu sonuçlara rağmen, kronik böbrek yetersizliğinin ilerlemesinin tamamen engellenememesi nedeniyle tedavide yeni arayışlar sürmektedir.

Bilindiği gibi, ACE inhibitörleri anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu önlemektedir. Fakat ACE dışı yolların olduğu ve ACE inhibitörü kullanımına rağmen dokularda anjiyotensin II oluşumunun devam ettiği bilinmektedir. Anjiyotensin reseptör blokerleri, anjiyotensin II'nin etkilerini reseptör düzeyinde baskılamakla birlikte, reseptörün bloke edilmesine yanıt olarak artan anjiyotensin II'nin diğer reseptörler üzerinden nasıl etki gösterdiği tartışma konusudur. Bunlara ek olarak, hem ACE inhibitörlerinin, hem de anjiyotensin reseptör blokerlerinin plazma renin aktivitesini artırıcı etkileri vardır. Renin aktivitesindeki bu artış, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkinliğini kısıtlayabilir.

### **Direkt renin inhibitörlerinin renoprotektif etkileri**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin, öncü maddesi olan renin düzeyinde baskılanması uzun

yıllardan beri üzerinde çalışılan bir konudur. Daha önceki yıllarda bulunmuş olan peptit yapısındaki renin inhibitörlerinin oral emilimi iyi olmadığı için klinik yararı sınırlıydı. Otuz yılı aşkın süren çalışmalar sonucunda bulunan aliskiren, peptit yapısında olmayan ve oral yoldan etkili bir direkt renin inhibitörüdür; renin molekülünün aktif bölgesine bağlanır ve anjiyotensinojenin parçalanarak anjiyotensin I oluşmasını önler. Aliskiren, plazma renin aktivitesini baskılar ve hem anjiyotensin I'in, hem de anjiyotensin II'nin oluşumunu engeller. Aliskiren ile yapılan çalışmalar, bu ilacın gerek hipertansif, gerekse de tip 2 diyabetik hastalarda kan basıncını düşürmede etkili olduğunu göstermiştir.<sup>[14]</sup>

Feldman ve ark.<sup>[15]</sup> streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş olan TG(mRen-2)27 sıçan modelinde, aliskiren tedavisinin doza bağımlı bir şekilde kan basıncını düşürdüğünü ve proteinüriyi azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada aliskiren tedavisi glomerüllerde, tubuluslarda ve kortikal damarlarda (pro) renin reseptör ekspresyonunu azaltmıştır. Ayrıca, böbrekteki transforming büyüme faktörü-beta ve kollajen 1 ekspresyonları da azalmıştır.

Pilz ve ark.<sup>[16]</sup> insan renini ve anjiyotensinojen genleri taşıyan çift transgenik sıçanlarda (dTGR) valsartan ve aliskiren tedavilerinin etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu modelde, düşük ve yüksek dozlardaki aliskiren ve yüksek dozdaki valsartan tedavileri kan basıncını düşürmüş, albüminüriyi azaltmış, sol ventrikül hipertrofisini geriletmiş ve sağkalım süresini uzatmıştır.

İlerlemiş diyabetik nefropati modeli olan diyabetik transgenik (mRen-2)27 sıçanlarda aliskiren ile bir ACE inhibitörü olan perindoprilin etkileri karşılaştıran bir başka deneysel çalışmada, her iki ilaç da kan basıncını ve albüminüriyi azaltmıştır.<sup>[17]</sup> Bu çalışmada, aliskiren ve perindopril albüminüriyi ve glomerulosklerozu azaltmada benzer derecede etkili bulunurken, interstisyel fibrozisin aliskiren ile daha fazla önlediği dikkati çekmiştir.

Aliskiren tedavisinin deneysel hayvan modellerinde renoprotektif etkilerinin gösterilmesini takiben insanlarda da benzer etkilerin olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Tip 2 diyabeti, hipertansiyonu ve proteinüri olan hastalarda aliskiren tedavisinin hem 24 saatlik sistolik kan basıncını, hem de albüminüriyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup>

Tip 2 diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda yapılan ve 599 hastanın dahil edildiği AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)

çalışmasında, aliskirenin albüminüriyi azaltıcı etkisi araştırılmıştır.<sup>[19]</sup> Çok merkezli ve çift-kör olan bu çalışmada hastalar iki farklı gruba randomize edilmiştir. Bir grup hasta standart tedavi olarak günde 100 mg dozunda losartan alırken, diğer gruba losartana ek olarak günde 300 mg dozunda aliskiren verilmiştir. Altı aylık tedavi sonrasında aliskiren grubunda albüminüride %20 oranında istatistik olarak anlamlı ek bir azalma olduğu gözlenmiştir. AVOID çalışması, ideal renoprotektif tedavinin üzerine eklenen aliskiren tedavisinin proteinüriyi azaltıcı etki göstermesi açısından önemlidir.

Fisher ve ark.<sup>[20]</sup> direkt renin inhibitörlerinin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılamadaki gücünü araştırmak amacı ile sağlıklı normotansif kişilerde aliskiren tedavisi ile bir ACE inhibitörü olan kaptopril tedavisinin intrarenal renin aktivitesinin bir göstergesi olan renal plazma akımına etkisini karşılaştırmışlardır. Düşük sodyumlu diyet vererek renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi uyarılan bu sağlıklı gönüllülerde aliskiren tedavisine renal plazma akımı yanıtı kaptoprile göre daha belirgin bir şekilde artmıştır. Araştırmacılar, bu çalışmanın sonucunda direkt renin inhibitörlerinin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini diğer RAAS blokerlerine göre daha belirgin bir şekilde baskıladığı, bu nedenle de organ koruyucu potansiyelinin daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır.

## Sonuç

Renin molekülü ve (pro)renin reseptörü ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmalar, kronik böbrek hastalığında böbrek yetersizliğinin ilerleme mekanizmalarını giderek daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Direkt renin inhibitörlerinin böbrek yetersizliğini önleyici veya yavaşlatıcı etkilerini gösteren deneysel çalışmaların sonuçları heyecan vericidir. İnsanlarda da bu tedavinin olumlu etkileri ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable--World Kidney Day 2007. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:401-5.
2. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Sifil A, Seyahi N. Türkiye'de nefroloji diyaliz ve transplantasyon. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2008.
3. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest

- 2006;116:288-96.
4. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007;13(8 Suppl B):9-20.
  5. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417-27.
  6. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996;50:1897-903.
  7. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105-13.
  8. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Takemitsu T, Nabi AH, Uddin MN, et al. Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1789-95.
  9. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004;114:1128-35.
  10. Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, Inomata K, Sakoda M, Takemitsu T, et al. Regression of nephropathy developed in diabetes by (Pro)renin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2054-61.
  11. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985;312:1412-7.
  12. Deinum J, Rønn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1006-10.
  13. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:1-8.
  14. Oh BH. Aliskiren, the first in a new class of direct renin inhibitors for hypertension: present and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2839-49.
  15. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension* 2008;52:130-6.
  16. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;46:569-76.
  17. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, Naik G, Gilbert RE. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007;50:2398-404.
  18. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008;73:1419-25.
  19. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
  20. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008;117:3199-205.

#### İlgi çakışması bildirimii

Yazar çeşitli projelerde Novartis A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

#### Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for Novartis Inc. in some projects.