

SPECIALITÀ E PROFESSIONI A COLLOQUIO

L'inibizione del Sistema Renina-Angiotensina è un trattamento utile nei pazienti con Nefropatia HIV albuminurica?



Giovanni Guaraldi¹, Giovanni Dolci¹, Antonio Bellasi², Biagio Di Iorio³

(1) Department of Medical and Surgical Sciences for Adults and Children, Clinic of Infectious Diseases, University of Modena and Reggio Emilia

(2) Department of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera Sant'Anna-Como, Como

(3) Department of Nephrology and Dialysis, PO "A Landolfi", Solofra (AV)

Corrispondenza a: Giovanni Guaraldi, MD; Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults; University of Modena and Reggio Emilia; Largo del Pozzo, 71; 41124 Modena, Italy; T: +39 059 422 5318; mail: giovanni.guaraldi@unimore.it

Abstract

Si stima che circa dall' 1% al 2% dei pazienti che iniziano la dialisi soffrano di malattia renale associata ad HIV. La nefropatia associata ad HIV (HIVAN) si sviluppa in circa il 10% dei soggetti affetti da HIV, con differente predilezione per soggetti di razza nera e ispanica. Fin dall'inizio dell'utilizzo su larga scala della terapia antiretrovirale (ART), la HIVAN è stata caratterizzata da un rapido declino della funzione renale, con progressione a malattia renale terminale (End-Stage Renal Disease). A parte il danno diretto dell'HIV sul nefrone, numerose osservazioni sperimentali supportano la tesi secondo cui l'angiotensina II contribuisce al danno ai podociti. Il trattamento con ACE-inibitori (ACE-Is), così come quello con bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs), può attenuare il declino della funzione renale nella HIVAN. Tuttavia, i dati clinici sugli effetti di questi agenti antipertensivi in individui infetti da HIV sono ancora scarsi e i dubbi devono ancora essere adeguatamente affrontati. Analizziamo qui gli studi che hanno indagato l'uso di ACE-Is e ARBs nel trattamento dell'ipertensione nei pazienti con HIVAN e albuminuria

Parole chiave: ACE-Is, angiotensina II, ARBs, HIVAN

Inhibition of the Renin-Angiotensin System in HIV nephropathy

It is estimated that 1-2 % of patients starting dialysis suffers from kidney disease associated with HIV infection. HIV-associated nephropathy (HIVAN) develops in about 10% of people living with HIV , with different preference for Blacks and Hispanics . Since the beginning of large-scale use of antiretroviral therapy (ART), the HIVAN has been characterized by a rapid decline in renal function , with progression to ESRD (End - Stage Renal Disease). Aside from HIV direct damage to the nephron, numerous experimental observations support the argument that the angiotensin II contributes to the podocytes damage. Treatment with ACE - inhibitors (ACE - Is) , as well as the one with angiotensin receptor blockers (ARBs), may attenuate the decline in renal function in HIVAN . However, clinical data on the effects of these anti-hypertensive agents in HIV-infected individuals are still scarce and doubts have yet to be adequately addressed. In the following, we analyze the studies that have investigated the use of ACE -Is and ARBs in the treatment of hypertension and albuminuria in patients with HIVAN

Key words: ACE-Is, angiotensina II, ARBs, HIVAN

Disfunzione e insufficienza Renale in HIV

In caso di infezione da HIV si presentano sia casi di insufficienza renale acuta (AKI) che l'insufficienza renale cronica (CKD) che hanno un loro movens nell'invecchiamento della popolazione e la presenza di comorbidità come il diabete mellito, l'ipertensione, l'esposizione a farmaci nefrotossici, come antibiotici e antimicotici, l'uso di tabacco, l'epatite C o altre infezioni croniche [1]. Un recente studio condotto sulla Coorte EuroSIDA ha analizzato i predittori di malattia, l'insufficienza renale cronica in fase terminale e la morte renale tra 9044 soggetti sieropositivi in Europa [2]. Secondo questa indagine, il tasso di incidenza di CKD/ESRD/ morte per causa renale è di 1.32/1000 anni-persona di follow-up ed i predittori indipendenti di endpoint includono un qualsiasi evento cardiovascolare, bassa conta CD4 ed bassa velocità di filtrazione glomerulare (VFG, GFR) stimata (eGFR) [2]. Altri studi che hanno valutato la prevalenza di CKD tra soggetti con infezione da HIV riportano valori di 3,5-4,7 % in Europa, Argentina e Israele, 11% in USA, 33-38 % in Zambia e Nigeria, e 48,5 % in Uganda [3] [4] [5] [6] (full text) [7]. Nella nostra esperienza, in un campione di 1151 soggetti con infezione da HIV seguiti presso l'Università di Modena e Reggio Emilia, una funzione renale normale (definita come una velocità di filtrazione glomerulare stimata superiore al 90 ml/min/1.73m², senza evidenza di proteinuria o ematuria) è stato riscontrato solo in circa il 50 % soggetti. Tutti gli altri pazienti presentano diversi gradi di insufficienza renale. Il picco di incidenza di HIVAN tanto grave da richiedere dialisi si è verificato negli anni '90 ed è poi rimasto stabile grazie alla diagnosi precoce di HIV e all'ampia diffusione della HAART [8] (full text) [9]. Tuttavia, si stima che circa il 10 % dei soggetti infetti da HIV-1 soffrano di HIVAN, una condizione caratterizzata da gravi anomalie dei podociti, proteinuria macroscopica e rapida progressione a ESRD. La spiccata predilezione razziale per soggetti neri e ispanici osservata in molti studi suggerisce una predisposizione genetica alla HIVAN [10]. Certamente, l'incidenza di HIVAN può variare a seconda della distribuzione geografica dell'infezione da HIV, anche se la mancanza di consenso sui criteri diagnostici adottati per definire la HIVAN può in parte spiegare alcune delle variabilità riportate. Il termine HIVAN deve essere utilizzato in caso di tipiche lesioni istologiche come la sclerosi glomerulare segmentale focale (FSGS) con collasso capillare glomerulare, retrazione della membrana basale glomerulare e ipertrofia e iperplasia dei podociti così come i cambiamenti tubulo-interstiziali [11] [12] [13] [14] [15] [15] [16] (full text) [17] (full text) [18] [19]. È stato anche descritto un altro modello istologico con lesioni renali caratterizzate dalla deposizione di immuno-complessi, prevalentemente in individui afroamericani infetti da HIV (HIVICK, malattie renali da immuno-complessi correlate ad HIV). Sebbene la fisiopatologia di questo modello è lungi dall'essere chiarita, questa forma di nefropatia sembra meno suscettibile di evoluzione in ESRD rispetto al HIVAN [20].

Indipendentemente dal pattern istologico, la Infectious Disease Society of America suggerisce razza nera, sesso maschile, conta dei CD4 inferiore a 200 cell/mm³ e livelli di HIV-RNA superiori a 4000 copie/ml come fattori di rischio per la proteinuria e la malattia renale cronica (CKD) [21] (full text) [22] (full text).

Nel 1994 Burns e colleghi riportarono per primi una significativa riduzione della proteinuria e del declino della funzione renale in un soggetto con biopsia diagnostica di HIVAN trattato con fosinopril suggerendo la rilevanza clinica dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA, RAAS) nella HIVAN [23].

Questo, oltre a reports successivi e ad evidenze sperimentali, confermano che l'inibizione del SRAA con una combinazione di agenti potrebbe forse avere effetti positivi e preservare la funzione renale anche in corso di HIVAN, al di là dell'azione antipertensiva di questi agenti [24] [25]. Infatti, nonostante la scarsità di studi randomizzati controllati (RCTs) in

soggetti HIV, è ampiamente accettato che, in pazienti trattati con ACE-inibitori o sartani, la riduzione dell'escrezione urinaria nelle 24 ore di proteine e la stabilizzazione della creatinina sierica siano strettamente dipendenti dall'attenuazione dell'azione emodinamica e fibrotica sui glomeruli dell'angiotensina II. È plausibile che l'inibizione del SRAA potrebbe potenzialmente rallentare il declino della funzione renale nei soggetti HIV-positivi con proteinuria, specialmente in epoca di HAART, che permette un efficiente controllo dell'infezioni da HIV e che ha indubbiamente aumentato la speranza di vita degli individui infetti da HIV [8] (full text) [9].

Anche se non specificamente per HIVAN, la Società Americana di Nefrologia nel 1997 ha fortemente raccomandato l'uso di ACE-Is nella malattia renale non diabetica, in particolare nei gruppi ad alto rischio di rapido declino della velocità di filtrazione glomerulare o aumentata proteinuria [26], come ad esempio i pazienti con HIVAN [27].

Attenuazione del SRAA in HIV: Evidenze da Studi Sperimentali

Modelli animali quali topi transgenici che esprimono geni dell'envelope, geni regolatori e geni accessori di HIV-1 possono sviluppare una malattia renale che somiglia alla HIVAN e fornire alla comunità scientifica un modello sperimentale per testare l'efficacia di diversi farmaci. Bird e coll. hanno studiato l'effetto del captopril in 25 topi con HIVAN [28] (full text). Al termine dello studio la funzione renale, le variazioni glomerulari e interstiziali e la sopravvivenza sono tutte migliorate negli animali trattati con captopril rispetto ai controlli [28] (full text).

Altri studi suggeriscono che l'angiotensina II medi il danno renale riscontrabile nella HIVAN. Ideura e coll. hanno dimostrato, in un modello di topo transgenico, che l'infusione angiotensina II è associata ad una lesione dei podociti simile a quella osservabile dopo una nefrectomia [29] (full text). Queste lesioni si possono prevenire inibendo il SRAA [29] (full text). Gli autori ipotizzano che l'angiotensina II possa indurre o accelerare il danno ai podociti aumentando la pressione dei capillari glomerulari e/o tramite un effetto tossico diretto sui podociti [30] [31] (full text) [32] [33] (full text) [34] [35] (full text) modello di topo transgenico (podocin/Vpr) che esprime Vpr (uno dei geni accessori di HIV-1) selettivamente nei podociti, i ricercatori ha dimostrato che il trattamento con doxiciclina da 8 a 12 settimane induceva lesioni renali simili a HIVAN [36] (full text). Tuttavia, la somministrazione concomitante di olmesartan esercitava un effetto nefroprotettivo riducendo proteinuria e prevenendo la glomerulosclerosi indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa sistemica [36] [36] (full text). Questi dati suggeriscono che la somministrazione di un bloccante del recettore dell'angiotensina II può migliorare l'ipertensione glomerulare e i danni podocitari e attenuare la velocità di progressione della malattia renale [36] [36] (full text).

Altri autori hanno raggiunto conclusioni simili valutando l'effetto dell'aliskiren, un inibitore della renina, sulla progressione delle lesioni renali in due modelli differenti di HIVAN in topi transgenici (Vpr e Tg26). Al termine dello studio, hanno osservato come la somministrazione Aliskiren provocasse una significativa riduzione ($p < 0,01$) della progressione delle lesioni renali, della proteinuria e dell'urea sierica [37] (full text). Nonostante anche i topi trattati manifestino un calo significativo della pressione arteriosa, questi risultati confermano ulteriormente l'idea che la modulazione del RAAS può rallentare la progressione della HIVAN [37] (full text).

Per valutare il contributo dell'angiotensina II nella HIVAN, Shimizu ha generato due modelli di topi transgenici portatori uno del gene di HIV-1 gene (control/HIV-1), uno sia del gene

di HIV-1 sia del gene per il recettore di tipo 1 dell'angiotensina II selettivamente knock-out nei podociti (AT1KO/HIV-1) [38] (full text). Entrambi i modelli sviluppavano HIVAN a 8 mesi di età. In effetti, il rapporto urinario albumina/creatinina (mediana di 2.5 contro 9.1 mg/mg), la glomerulosclerosi (mediana 0,63 contro 0,45 su scala 0-4) e la down-regolazione della nefrina (mediana 6,90 contro 7,02 su scala 0-8) erano statisticamente identici nei topi AT1KO/HIV-1 e di quello control/HIV-1 [40]. Tuttavia, dopo l'instaurazione del trattamento con AT1-bloccanti è stata notata una riduzione significativa di proteinuria e glomerulosclerosi nei topi control/HIV-1 ma non in quelli AT1KO/HIV-1, suggerendo che l'effetto protettivo del sartano sia mediato da recettori su cellule diverse dai podociti, quali le cellule muscolari lisce delle arteriole efferenti [38] (full text).

Infine, utilizzando un approccio sperimentale differente, Zhong e coll. hanno concluso che la combinazione di un ACE-inibitore con un inibitore dell'istone deacetilasi (HDACI) potrebbe invertire il massimo numero di geni alterati nei topi modelli di HIVAN suggerendo che gli ACE-Is potrebbero interferire con l'espressione di geni dell'HIV a livello renale [39].

In sintesi, le evidenze sperimentali suggeriscono che l'inibizione del SRAA può rappresentare un obiettivo clinico valido per attenuare la HIVAN, tuttavia un punto che rimane ancora da chiarire è se sia da preferirsi l'uso di ACE-inibitori o di ARBs.

Attenuazione del in HIV: Evidenze da Studi Clinici

Anche se nessuno studio randomizzato ha mai formalmente testato l'impatto dell'inibizione del SRAA sulla HIVAN, vari clinical reports suggeriscono che l'uso di ACE-inibitori e Sartani sia sicuro e possa essere utile in HIVAN. Burns e coll. hanno documentato in 7/11 e 5/9 soggetti con infezione da HIV, con proteinuria non nefrosica e nefrosica rispettivamente, che il trattamento con fosinopril (10 mg/die per un periodo da 12 a 24 settimane) è associato con la stabilizzazione della funzione renale e con una significativa riduzione della proteinuria [40] (full text). Kimmel in 18 soggetti ha riportato un significativo aumento della sopravvivenza renale nei pazienti trattati con captopril rispetto ai pazienti non trattati con ACE-I (sopravvivenza renale media di 156 e 37 giorni rispettivamente) in aggiunta alla HAART [41]. Anche se il controllo della pressione arteriosa non è stato segnalato, aggiustamenti con analisi multivariate per CD4, età, creatinina sierica e rapporto proteine/creatinina nelle urine non hanno influenzato in modo significativo questi risultati [41].

Wei e coll. hanno riferito una significativa attenuazione della progressione del danno renale associata all'uso di ACE-I [42]. Tutti i soggetti arruolati (n=44), con HIVAN diagnosticata mediante biopsia renale, avevano una creatinina inferiore a 2 mg/dl siero a inizio studio, mentre 24 (54,5 %) e 20 (45,5 %) presentavano una proteinuria non nefrosica o nefrosica, rispettivamente. Sedici dei 16 pazienti che non hanno ricevuto il trattamento con ACE-I rispetto a solo 1 dei 28 pazienti trattati con fosinopril (10 mg/die) hanno progredito a ESRD [42]. I pazienti trattati sono stati seguiti 180-1890 giorni (mediana di 479 giorni; 10 soggetti hanno avuto un follow-up più lungo di 1000 giorni) rispetto ai 33-360 giorni dei pazienti non trattati (mediana 140 giorni) [42]. La maggiore sopravvivenza renale è stata anche associata ad una migliore sopravvivenza generale (6 contro 14 morti nel gruppo fosinopril e di controllo rispettivamente) [42]. Sebbene incoraggiante, l'effetto del fosinopril sulla pressione arteriosa non è stato analizzato in questo studio.

In un altro studio retrospettivo, Szczech e coll. hanno osservato che l'uso di ACE-Is o Sartani è associato ad una significativa riduzione del rischio di ESRD (Hazard Ratio: 0.41 , 95% IC: 0,15-0,96 , p < 0,04) in una coorte di 87 pazienti con HIVAN seguiti tra il gennaio 1995 e il gennaio 2001. In modo analogo ai precedenti, questi autori non analizzano l'impatto della pressione sanguigna sul rischio di progressione della malattia renale cronica [43].

In un piccolo studio clinico randomizzato in doppio cieco, volto a verificare la sicurezza dell'uso del lisinopril in combinazione con pravastatina in soggetti con infezione da HIV, Baker e coll. hanno randomizzato 34 soggetti ai 4 diversi regimi di trattamento (Lisinopril 10 mg/die + placebo; lisinopril 10 mg/die + pravastatina 20 mg /die; placebo + pravastatina 20 mg/die; placebo + placebo) per 4 mesi [44] (full text). Al completamento dello studio, la combinazione di lisinopril e pravastatina è stato ben tollerato e associato ad una significativa riduzione dei marcatori di flogosi (proteina C reattiva ad alta sensibilità, IL-6 e TNF-alfa) e della pressione sanguigna, suggerendo un effetto anti-infiammatorio del trattamento combinato, che potenzialmente può contribuire a ridurre la progressione CKD [44] (full text).

Bige ha analizzato 57 pazienti con HIVAN, trattati con HAART tra il 2000 e il 2009, descrivendo un significativo aumento della sopravvivenza renale associato al blocco del SRAA [45]. In questa coorte di individui relativamente giovani (età media 41anni, range 18-58), prevalentemente di origine africana (87%) con disfunzione renale grave (eGFR media di 20 mL/min/1.73m²), proteinuria di grado elevato (4,1 g/giorno; range 0,6-16,8 g/die), alta percentuale di glomeruli sclerotici (media 31,5%) e bassa conta CD4 (media 127/mm³), il trattamento con bloccanti del SRAA è stato associato ad una aspettativa di vita significativamente maggiore (Hazard Ratio: 5.23 , 95% IC: 1,19-23,0; p = 0,028) [45]. Curiosamente, la pressione arteriosa sistolica (Hazard Ratio: 3.97 , 95% IC: 0,88-17,98 , p = 0,07) e diastolica (Hazard Ratio: 0.98, 95%IC: 0,33-2,93, p = 0,97) non erano associati con l'evoluzione in ESRD durante il follow-up [45].

Anche se i risultati di questi studi osservazionali sono promettenti [40] (full text) [41] [42] [43] [44] (full text) [45], essi non sono stati confermati da una recente metanalisi [48]. Gli autori hanno potuto identificare solo quattro diversi studi randomizzati, di cui 3 ancora inediti e uno, registrato nel 2004 (NCT 00.089.518), che è stato interrotto prima della conclusione di studio senza alcuna motivazione specifica [48]. Questo è stato uno studio di fase III volto a confrontare l'impatto del valsartan in associazione con HAART confrontato con la sola HAART su esame fisico, valutazione dei farmaci e della pressione arteriosa. Il gruppo di ricercatori Cochrane ha concluso che non attualmente non disponiamo di alcun RCT su cui basare le raccomandazioni sul trattamento della HIVAN e che sono disponibili solo dati provenienti da studi osservazionali per sostenere l'uso di steroidi e inibitori del SRAA nei pazienti con HIVAN [46].

Conclusione

In sintesi, l'uso corrente di ACE-Is o Sartani nella HIVAN si basa su dati sperimentali e osservazionali e il ruolo dei bloccanti del SRAA nella HIVAN rimane ancora da chiarire. Tuttavia, in considerazione dei nuovi regimi antivirali altamente efficaci, che hanno migliorato significativamente la sopravvivenza di individui infetti da HIV, un numero maggiore di pazienti può presentare alterazioni renali durante il corso dell'infezione da HIV [8] (full text) [9]. In attesa di RCT, l'uso di composti per bloccare il SRAA sembra sicuro ed efficace, in particolare nei gruppi ad alto rischio di rapido declino della velocità di filtrazione glomerulare o aumento della proteinuria [26], come ad esempio i pazienti con HIVAN [27].

Bibliografia

- [1] Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS (London, England)* 2010 Jul 17;24(11):1667-78
- [2] Ryom L, Kirk O, Lundgren JD et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV medicine* 2013 Sep;14(8):503-8
- [3] Mocroft A, Kirk O, Gatell J et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)* 2007 May 31;21(9):1119-27
- [4] Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS (London, England)* 2007 Oct 1;21(15):2101-3
- [5] Mulenga LB, Kruse G, Lakhi S et al. Baseline renal insufficiency and risk of death among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *AIDS (London, England)* 2008 Sep 12;22(14):1821-7
- [6] Emem CP, Arogundade F, Sanusi A et al. Renal disease in HIV-seropositive patients in Nigeria: an assessment of prevalence, clinical features and risk factors. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Feb;23(2):741-6 (full text)
- [7] Peters PJ, Moore DM, Mermin J et al. Antiretroviral therapy improves renal function among HIV-infected Ugandans. *Kidney international* 2008 Oct;74(7):925-9
- [8] Ross MJ, Klotman PE Recent progress in HIV-associated nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Dec;13(12):2997-3004 (full text)
- [9] Lucas GM, Eustace JA, Sozio S et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS (London, England)* 2004 Feb 20;18(3):541-6
- [10] Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS et al. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clinical nephrology* 2004 Jan;61(1):1-6
- [11] D'Agati V, Suh JI, Carbone L et al. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney international* 1989 Jun;35(6):1358-70
- [12] Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine* 1984 Mar 15;310(11):669-73
- [13] Rao TK, Nicastrì AD, Friedman EA et al. Natural history of heroin-associated nephropathy. *The New England journal of medicine* 1974 Jan 3;290(1):19-23
- [14] Rao TK, Friedman EA, Nicastrì AD et al. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine* 1987 Apr 23;316(17):1062-8
- [15] Carbone L, D'Agati V, Cheng JT et al. Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *The American journal of medicine* 1989 Oct;87(4):389-95
- [16] Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P et al. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in a transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney international* 2000 Jul;58(1):173-81 (full text)
- [17] Barisoni L, Kriz W, Mundel P et al. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1999 Jan;10(1):51-61 (full text)
- [18] Kopp JB, Winkler C HIV-associated nephropathy in African Americans. *Kidney international. Supplement* 2003 Feb;(83):S43-9
- [19] Kriz W, LeHir M Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney international* 2005 Feb;67(2):404-19
- [20] Foy MC, Estrella MM, Lucas GM et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Sep;8(9):1524-32
- [21] Naicker S, Fabian J Risk factors for the development of chronic kidney disease with HIV/AIDS. *Clinical nephrology* 2010 Nov;74 Suppl 1:S51-6 (full text)
- [22] D'Agati V, Appel GB HIV infection and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1997 Jan;8(1):138-52 (full text)
- [23] Burns GC, Matute R, Onyema D et al. Response to inhibition of angiotensin-converting enzyme in human immunodeficiency virus-associated nephropathy: a case report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1994 Mar;23(3):441-3
- [24] Wolf G, Ritz E Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney international* 2005 Mar;67(3):799-812
- [25] Komine N, Khang S, Wead LM et al. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Jan;39(1):159-64
- [26] American Society of Nephrology 30th Annual Meeting and Scientific Exposition. Short Course Syllabus, 1997, p 305-309.
- [27] Rao TK Clinical features of human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Kidney international. Supplement* 1991 Dec;35:S13-8
- [28] Bird JE, Durham SK, Giancarli MR et al. Captopril prevents nephropathy in HIV-transgenic mice. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1998 Aug;9(8):1441-7 (full text)
- [29] Ideura H, Hiromura K, Hiramatsu N et al. Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *American journal of physiology. Renal physiology* 2007 Oct;293(4):F1214-21 (full text)
- [30] Denton KM, Fennessy PA, Alcorn D et al. Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. *The American journal of physiology* 1992 Mar;262(3 Pt 2):F367-72

- [31] Brinkkoetter PT, Holtgreffe S, van der Woude FJ et al. Angiotensin II type 1-receptor mediated changes in heparan sulfate proteoglycans in human SV40 transformed podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Jan;15(1):33-40 (full text)
- [32] Gloy J, Henger A, Fischer KG et al. Angiotensin II depolarizes podocytes in the intact glomerulus of the Rat. *The Journal of clinical investigation* 1997 Jun 1;99(11):2772-81
- [33] Doublier S, Salvadio G, Lupia E et al. Nephryn expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycosylated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003 Apr;52(4):1023-30 (full text)
- [34] Macconi D, Abbate M, Morigi M et al. Permeable dysfunction of podocyte-podocyte contact upon angiotensin II unravels the molecular target for renoprotective intervention. *The American journal of pathology* 2006 Apr;168(4):1073-85
- [35] Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC et al. Angiotensin II stimulates alpha3(IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signalling: implications for diabetic glomerulopathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1320-8 (full text)
- [36] Hiramatsu N, Hiromura K, Shigehara T et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade inhibits the development and progression of HIV-associated nephropathy in a mouse model. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2007 Feb;18(2):515-27 (full text)
- [37] Kumar D, Plagov A, Yadav I et al. Inhibition of renin activity slows down the progression of HIV-associated nephropathy. *American journal of physiology. Renal physiology* 2012 Sep;303(5):F711-20 (full text)
- [38] Shimizu A, Zhong J, Miyazaki Y et al. ARB protects podocytes from HIV-1 nephropathy independently of podocyte AT1. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Aug;27(8):3169-75 (full text)
- [39] Zhong Y, Chen EY, Liu R et al. Renoprotective effect of combined inhibition of angiotensin-converting enzyme and histone deacetylase. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2013 Apr;24(5):801-11
- [40] Burns GC, Paul SK, Toth IR et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1997 Jul;8(7):1140-6 (full text)
- [41] Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO et al. Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1996 Aug;28(2):202-8
- [42] Wei A, Burns GC, Williams BA et al. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney international* 2003 Oct;64(4):1462-71
- [43] Szczech LA, Gupta SK, Habash R et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney international* 2004 Sep;66(3):1145-52
- [44] Baker JV, Huppler Hullsiek K, Prosser R et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor and HMG-CoA reductase inhibitor as adjunct treatment for persons with HIV infection: a feasibility randomized trial. *PLoS one* 2012;7(10):e46894 (full text)
- [45] Bigé N, Lanternier F, Viard JP et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Mar;27(3):1114-21
- [46] Yahaya I, Uthman OA, Uthman MM et al. Interventions for HIV-associated nephropathy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013 Jan 31;1:CD007183
- [47] Klotman PE Early treatment with ACE inhibition may benefit HIV-associated nephropathy patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Apr;31(4):719-20; discussion 720-2
- [48] Wyatt CM, Meliambro K, Klotman PE et al. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *Annual review of medicine* 2012;63:147-59