

Received: 2015.06.24
Accepted: 2016.05.27
Published: 2016.09.13

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – fizjologia i molekularne mechanizmy funkcjonowania

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) – physiology and molecular mechanisms of functioning

Monika Chaszczewska-Markowska¹, Maria Sagan¹, Katarzyna Bogunia-Kubik^{1,2}

¹Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Wydzielenie do krwiobiegu reniny z komórek aparatu przykłębuszkowego inicjuje aktywację kaskady enzymatyczno-hormonalnej, znanej pod nazwą układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron). W wyniku kilku powiązanych mechanizmów, następuje podniesienie ciśnienia krwi. Znany od dziesięcioleci schemat działania tego układu został wzbogacony o nieznane wcześniej komponenty, takie jak ACE-2 i Ang(1-7), których działanie jest często przeciwstawne w stosunku do komponentów klasycznych. Niezwykle istotne funkcje biologiczne pełnią także lokalne układy tkankowe, działające w dużej mierze niezależnie od układu ogólnoustrojowego, których aktywność obserwuje się przede wszystkim w nerkach i sercu, a także w naczyniach krwionośnych, nadnerczach, czy ośrodkowym układzie nerwowym. Ze względu na ogromny zasięg działania angiotensyny-2 (Ang-2), głównego efektora układu RAA, nieprawidłowości w jego funkcjonowaniu wywołują liczne następstwa. Nadmiernej aktywacji układu towarzyszy przewlekły stan zapalny, ponieważ Ang-2 stymuluje mediatory prozapalne. Następuje uruchomienie procesów degeneracyjnych i miażdżycowych. Zaburzenie równowagi układu RAA wiąże się z najpowszechniej występującymi chorobami cywilizacyjnymi, takimi jak choroby układu sercowo-naczyniowego czy cukrzyca, a także chorobami nerek, preeklampsją, osteoporozą, a nawet chorobami neurodegeneracyjnymi. Wiele z tych patologicznych procesów przypisuje się nadmiernej aktywacji tkankowych układów RA. Strategie terapeutyczne oparte na inhibicji układu RAA są stosowane powszechnie przede wszystkim w leczeniu nadciśnienia oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Korzyści ze stosowania tej grupy leków to przede wszystkim obniżenie ciśnienia krwi, ale także zahamowanie procesów zapalnych i innych patologicznych zjawisk, wynikających z nadmiernej aktywacji układu RAA. Stąd też rozważa się zastosowanie inhibitorów RAA w innych chorobach, np. w chorobie Parkinsona. Dalsze badania budzą nadzieję na ulepszenie terapii inhibitorami układu RAA oraz opracowanie nowych strategii terapeutycznych.

Słowa kluczowe:

nadciśnienie • układ renina-angiotensyna-aldosteron • procesy patofizjologiczne

Summary

Secretion of renin juxtaglomerular cells into bloodstream initiates activation of an enzymatic-hormonal cascade known as the RAAS (renin – angiotensin – aldosterone system). As a result, blood pressure is increased by the means several interrelated mechanisms. Mechanism of

action of this system has been known for decades, but a few previously unknown components were recently added, such as ACE-2 and Ang(1-7), and their role often seems to be opposite to that of the conventional components. Local tissue systems also have important biological functions.

They operate largely independently of the systemic activity, and their activity is observed primarily in the kidney, heart, in blood vessels, adrenal gland and nervous system. Angiotensin-2 (Ang-2), the main RAAS effector, has a wide scope of action, and thus abnormalities in its functioning have many consequences. Excessive activation is accompanied by chronic inflammation, as Ang-2 stimulates inflammatory mediators. As a result, degenerative processes and atherosclerosis are initiated. RAAS imbalance is associated with the most common diseases of civilization, such as cardio-vascular diseases, diabetes, kidney diseases, preeclampsia, osteoporosis and even neurodegenerative diseases. Many of these pathological processes are attributed to the excessive activation of tissue RA system. Therapeutic strategies based on inhibition of the RAAS are commonly used mainly in the treatment of hypertension and other cardiovascular disorders. The benefits of this class of drugs is primarily a decrease in blood pressure, but also the suppression of inflammatory processes and other pathological phenomena resulting from excessive activation of the RAAS. For that reason, some consider to use RAAS inhibitors in other diseases, e.g. Parkinson's disease. Further studies give hope for the improvement of RAAS inhibitor therapy and the development of new therapeutic strategies

Keywords: hypertension • renin-angiotensin-aldosterone system • pathophysiological processes

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1218180>

Word count: 5165
Tables: 1
Figures: 2
References: 46

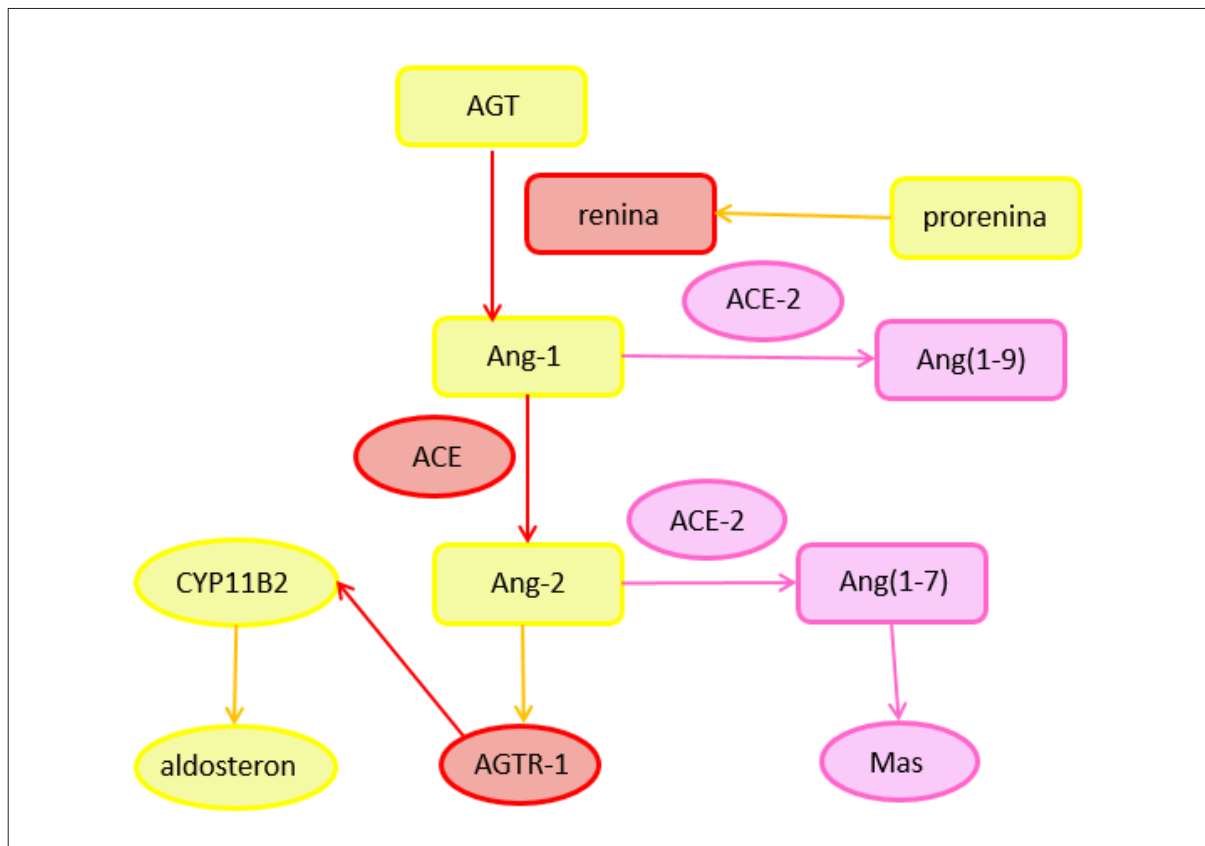
Adres autorki: dr Monika Chaszczewska-Markowska, Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, ul. R. Weigla 12, 5114 Wrocław; e-mail: monika.chaszczewska@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ACE** – konwertaza angiotensyny I, **ACEI** – inhibitor konwertazy angiotensyny I, **AGT** – angiotensynogen, **AGTR-1** – receptor dla angiotensyny typu pierwszego, **AMP** – aminopeptydaza, **Ang** – angiotensyna, **ChP** – choroba Parkinsona, **COX** – cyklooksygenaza, **CRP** – białko C-reaktywne, **CYP11B2** – syntaza aldosteronu; **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej, **IL** – interleukina, **IRAP** – aminopeptydaza regulowana insuliną, **LDL** - lipoproteina o niskiej gęstości, **LTP** – długotrwałe pobudzenie synaptyczne, **MAPK** – kinaza aktywowana mitogenami, **MCP** – białko chemotaktyczne dla monocytów, **NEP** – endopeptydaza obojętna, **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **PAI** – inhibitor aktywatora plazminogenu, **PCP** – karboksypeptydaza prolinowa, **PEP** – endopeptydaza prolinowa, **PIGF** – łożyskowy czynnik wzrostu, **PKC** – kinaza białkowa C, **PRA** – aktywność reninowa osocza, **PRR** – receptor dla reniny i proreniny, **RA** – układ renina-angiotensyna, **RAA** – układ renina-angiotensyna-aldosteron, **RFT** – reaktywne formy tlenu, **sEng** – rozpuszczalna endogлина, **sFlt** - fms-podobna kinaza tyrozynowa, **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu, **TNF** – czynnik martwicy nowotworów, **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń, **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.

WPROWADZENIE

Klasyczna kaskada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) jest powszechnie znana jako główny regulator ciśnienia krwi oraz gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu. Wraz z rozwojem wiedzy o nim staje się pewne, jak istotną rolę pełnią układy tkankowe, w dużej mierze niezależne od ogólnoustrojowego oraz dodatkowe,

niedawno poznane, komponenty. Ze względu na rozległe i wielonarządowe działanie układu RAA jego nadmierna aktywacja przyczynia się do rozwoju wielu chorób. Leki działające jako inhibitory poszczególnych składowych układu cieszą się ogromną popularnością, np. walsartan, antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w terapii przeciwzakrzepowej, zajmuje szóste miejsce na liście najczęściej przepisywanych leków w Stanach Zjednoczo-



Ryc. 1. Kaskada układu renina-angiotensyna-aldosteron, opis w tekście; kolorem czerwonym zaznaczono elementy będące celem obecnie stosowanych strategii terapeutycznych

nych [6]. Jednak badania nad mechanizmami związanymi z nieprawidłową regulacją układu RAA i poszukiwania nowych strategii terapeutycznych, wciąż są prowadzone z dużą intensywnością. Poniższa praca jest przeglądem aktualnej wiedzy na temat fizjologii oraz molekularnych mechanizmów funkcjonowania układu RAA, przede wszystkim omawia procesy patofizjologiczne i schorzenia, w które układ ten jest zaangażowany.

KLASYCZNY UKŁAD RAA

Klasyczną kaskadę układu renina-angiotensyna-aldosteron wraz z niektórymi elementami dodatkowymi przedstawiono na ryc. 1.

Głównym i limitującym etapem aktywacji układu RAA jest wydzielanie reniny, które zapoczątkowuje wiele zdarzeń prowadzących do powstania Ang-2 – peptydu będącego głównym efekтором układu RAA. Dlatego też powstawanie reniny jest ściśle kontrolowane w czterech etapach: za pośrednictwem baroreceptorów, układu współczulnego, detekcji zmian stężenia jonów chlorkowych oraz ujemnego sprzężenia zwrotnego, wynikającego z działania Ang-2 na komórki przykłębuszkowe [7].

W wyniku odcięcia N-końcowego peptydu od proreniny powstaje renina [22], która dzięki swej aktywności katali-

tycznej odłącza N-koniec od angiotensynogenu (AGT), pochodzącego głównie z wątroby (a także serca, naczyń, nerek i tkanki tłuszczowej) [8]. W wyniku tego procesu powstaje nieaktywny decapeptyd angiotensyna 1 (Ang-1). Następnie, po odcięciu C-końca od Ang-1, powstaje aktywna postać peptydu – angiotensyna-2 (Ang-2). Proces zachodzi za pośrednictwem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), związanego z błonami komórek śródbłonna naczyniowego, komórek kanalików bliższych nerek oraz komórek neuroepitelialnych. Jednocześnie ACE dezaktywuje peptydy o działaniu rozszerzającym naczynia, tj. bradykininę i kalidynę [4,8].

Za mechanizm działania Ang-2 odpowiada w większości receptor dla angiotensyny typu 1, (AGTR-1) rozmieszczony w obrębie układu sercowo-naczyniowego, nerek, współczulnego układu nerwowego i kory nadnerczy. Najważniejszym skutkiem pobudzenia AGTR-1 przez Ang-2 jest skurcz naczyń krwionośnych i zwiększenie resorpcji sodu w nefronach, co prowadzi do wzrostu ciśnienia i objętości krążącej krwi, a w warunkach prawidłowych zwrótnie hamuje wydzielanie reniny. Procesy potęguje aktywacja receptorów angiotensyny w korze nadnerczy, która prowadzi do wytwarzania aldosteronu przez syntazę aldosteronu (CYP11B2) [4]. Ang-2 promuje także wzrost i proliferację komórek oraz działa dipsogennie (wywołuje pragnienie) [8].

ROZSZERZENIE KLASYCZNEGO UKŁADU RAA

Poza klasycznymi komponentami opisanymi wyżej, do układu RAA zalicza się obecnie także cząsteczki zgrupowane w trzy odrębne osie: ACE-2/Ang(1-7)/receptor Mas; prorenina/PRR/kinaza ERK1/2 oraz Ang-4/AGTR-4/IRAP, z których najwięcej uwagi poświęca się tej pierwszej [46]. ACE-2, enzym homologiczny do ACE, jest zdolny do hydrolizy zarówno Ang-1 jak i Ang-2, w wyniku czego powstają odpowiednio Ang(1-9) oraz Ang(1-7). Obecność ACE-2 stwierdzono w błonach komórkowych miocytów, śródbłonna naczyń nerkowych, jądrach oraz komórkach kanalików nerkowych, gdzie wykazuje największą aktywność. Funkcja Ang(1-9) nie została jeszcze poznana. Natomiast Ang(1-7), odwrotnie do Ang-2, ma silne działanie wazodylatacyjne (wywołujące rozszerzenie naczyń), przez stymulację uwalniania prostaglandyn, NO oraz wzmacnianie działania bradykininy. Ang(1-7) odpowiada też za inhibicję działania Ang-2 oraz hamowanie wzrostu komórek naczyń. Działanie Ang(1-7) ma największe znaczenie w nerce, wpływając na jej hemodynamikę. Inaktywacja Ang(1-7) następuje za pośrednictwem ACE, tak więc inhibicja ACE powoduje wzrost stężenia Ang(1-7) w osoczu [4,8].

Poza ACE-2 istnieje kilka innych mechanizmów wytwarzania tego peptydu, zachodzących z udziałem neprylizyny, endopeptydazy prolilowej lub karboksypeptydazy prolilowej [4,8]. Ang(1-7) oddziałuje przez receptor Mas, neutralizując wiele ze szkodliwych funkcji Ang-2 wobec nerek i układu sercowo-naczyniowego [46], dlatego obecnie rozważa się strategie terapeutyczne, umożliwiające zwiększenie aktywności tej części układu RAA i wykorzystanie jej dobroczynnych skutków [33].

TKANKOWE UKŁADY RA

Od czasu, kiedy po raz pierwszy opisano kaskadę renina-angiotensyna-aldosteron, wiedza na jej temat rozszerzyła się nie tylko o nowe komponenty. Działanie układu nie jest już postrzegane jedynie jako endokrynne, ale także parakrynne, autokrynne oraz intrakrynne. Ponieważ w przypadku układów tkankowych końcowym

efektorem kaskady jest Ang-2 i nie obejmuje ona syntezy aldosteronu, układ nazywany jest RA, nie zaś RAA jak w kaskadzie ogólnosystemowej. Układy RA pełnią niezwykle istotne funkcje, działając jednak w dużym stopniu niezależnie od układu ogólnosystemowego [46]. Określeniem tkankowy układ RA opisuje przypadki, w których wszystkie jego składniki konieczne do wytworzenia biologicznie aktywnego produktu – Ang-2, są obecne w danej tkance. Podstawowa jest synteza *de novo* Ang-2 w tkance, obecność jej receptorów, a także regulacja wydzielania angiotensyny niezależna od krążenia obwodowego [8]. Badania dowodzą znaczenia tkankowych układów RA w mózgu, sercu, obwodowych naczyniach krwionośnych, nadnerczach, nerkach, trzustce i tkance tłuszczowej. Synteza Ang-2 w tych tkankach może się odbywać za pośrednictwem odmiennych enzymów, takich jak chymaza (w sercu) czy katepsyny (w nerkach) [8,32].

UKŁAD WEWNĄTRZNERKOWY

Pierwszym opisanym tkankowym układem RA jest system wewnątrznerkowy [8]. W nerkach obserwuje się znacznie wyższe stężenia Ang-2, niż mogłoby to wynikać jedynie z dostarczania hormonu z obwodu [8,25]. Dowiedziono, że przeważająca ilość powstającej w nerkach Ang-2 syntetyzowana jest lokalnie z angiotensynogenu dostarczanego z obwodu, jak również pochodzącego z komórek kanalików bliższych. Jej źródłem może być też dostarczona z obwodu Ang-1. Metabolizowanie AGT do Ang-2 w świetle kanalików nerkowych jest możliwe dzięki obecności reniny pochodzącej z komórek przykłębuszkowych oraz ACE związanej z mikrokosmkami kanalików bliższych, której aktywność jest najważniejsza do utrzymania stałego stężenia Ang-2 w nerce. Potwierdzeniem faktu wydzielania AGT do światła kanalików nerkowych jest jego obecność w moczu [22]. Obecność wszystkich składników układu RA w nerkach oraz AGTR-1 w tętniczkach nerkowych, komórkach mezangium ciała nerkowego i kanalikach bliższych wskazują na ważne znaczenie wewnątrznerkowego układu RA, jako czynnika regulującego funkcję nerek parakrynnie. Działanie Ang-2 może doprowadzić do redukcji prze-

Tabela 1: Pozytywne aspekty działania Ang(1-7) [46]

Układ sercowo-naczyniowy	Nerki i metabolizm
<ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzenie naczyń wieńcowych • Efekt antyarytmogeny • Zdolność do odwracania uszkodzeń śródbłonna naczyniowego • Regulacja produkcji macierzy zewnątrzkomórkowej, a przez to pozytywny efekt na procesy remodelingu naczyniowego i zwłóknienia • Zapobieganie proliferacji komórek i hipertrofii • Działania antytrombotyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Efekt antyproliferacyjny i ochronny • Regulacja transportu sodu, prawdopodobnie właściwości diuretyczne i natriuretyczne • Zwiększanie wychwyty glukozy i ochrona komórek przed stresem oksydacyjnym – zapobieganie insulinooporności • Regulacja metabolizmu tłuszczu

plywu krwi przez nerkę oraz filtracji kłębuszkowej przez skurcz tętniczek doprowadzających i odprowadzających, jak również komórek mezangium. Ponadto, Ang-2 wywołuje wzrost resorpcji zwrotnej sodu w pętli Henlego [8].

UKŁAD RA W SERCU

Wszystkie składniki układu RA są obecne również w mięśniu sercowym: w fibroblastach, kardiomiocytach oraz śródbłonku i mięśniach gładkich naczyń wieńcowych [8]. Stężenie Ang-2 w płynie śródmiąższowym serca jest 100 razy większe niż w osoczu krwi [9]. Około 75% Ang-2 obecnej w sercu jest syntetyzowane lokalnie [10,41]. W sercu konwersja Ang-1 do Ang-2 może zachodzić za pośrednictwem ACE chymazy. Trudności przysparza określenie, czy Ang-2 syntetyzowana lokalnie w sercu działa w sposób parakryny czy autokryny oraz wyjaśnienie, za jaką aktywność odpowiada lokalny, a za jaką obwodowy układ RA. Aktywność lokalnego układu RA w sercu podlega regulacji hormonalnej oraz zwiększa się na skutek mechanicznego rozciągnięcia komór [8]. Interesującym zjawiskiem jest prawie 100-krotne zwiększenie wydzielania Ang-2 przez kardiomiocyty w odpowiedzi na rozciąganie, przy czym uważa się, że pochodzi ona z zasobów zmagazynowanych wewnątrzkomórkowo [10]. Prawdopodobnie, zarówno w nerkach jak i w sercu, Ang-2 potęguje aktywność RA na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, w przeciwieństwie do sprzężenia ujemnego w układzie ogólnosystemowym [8].

POZOSTAŁE UKŁADY TKANKOWE

Do lokalnych układów RA zalicza się również układ naczyniowy, nadnerczowy oraz układ obecny w OUN. Komórki śródbłonka naczyniowego oraz mięśni gładkich naczyń wytwarzają Ang-1 i Ang-2, nie są jednak zdolne do syntezy reniny, którą pobierają z krwi obwodowej. W nadnerczach natomiast potwierdzono obecność zarówno AGT jak i, głównie w warstwie kłębuszkowej, reniny, pozwalające na miejscową syntezę Ang-2. Nie jest jednak pewne, czy lokalny układ RA wzmacnia odpowiedź na aktywację układu systemowego, czy indukuje procesy patologiczne [8]. W OUN nadmierną aktywność miejscowego układu RA wiąże się z występowaniem chorób neurodegeneracyjnych [44].

UDZIAŁ UKŁADU RAA W PROCESACH ZAPALNYCH

Wiele badań wskazuje na udział układu RAA w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, leżącego u podstaw różnych chorób. Ang-2, spośród swoich wielorakich działań, stymuluje bowiem różnorodne mediatory prozapalne oraz aktywuje rekrutację komórek prozapalnych do rejonów śródbłonka naczyniowego, w których nastąpiło jego uszkodzenie. Komórki te również wytwarzają Ang-2, co prowadzi do powstania dodatniego sprzężenia zwrotnego. Ang-2 reguluje ekspresję białek adhezyjnych, chemokin i innych cytokin, tj. VCAM-1, ICAM-1, selektyny P czy MCP-1 w komórkach śródbłonka oraz komórkach

krwi. W efekcie dochodzi do zwiększania adhezji limfocytów i monocytów do powierzchni śródbłonka. TNF- α , IL-6 oraz COX-6, wzmacniające odpowiedź immunologiczną, także podlegają regulacji przez Ang-2. Pośrednia stymulacja stanu zapalnego przez Ang-2 zachodzi także przez zwiększenie ekspresji NF- κ B, czynnika transkrypcyjnego, potęgującego stres oksydacyjny i adhezję do śródbłonka [16,17]. Stymulacja Ang-2 aktywuje NF- κ B w monocytach, makrofagach, komórkach śródbłonka i komórkach mięśni gładkich naczyń, wywołując indukcję różnorodnych mediatorów prozapalnych [29]. Ang-2 może również, jak wykazują badania na zwierzętach, uczestniczyć w nadmiernej aktywacji układu dopełniacza [36].

Związek między Ang-2, a procesem zapalnym nasuwa hipotezę, że pozytywne działanie inhibitorów ACE (ACEI) oraz antagonistów AGTR1 (sartanów) w chorobach sercowo-naczyniowych wynika częściowo z ich właściwości przeciwzapalnych. Hipotezę potwierdzają wyniki badań wskazujące na obniżenie poziomu markerów prozapalnych, tj. VCAM-1, ICAM-1, TNF- α czy CRP u pacjentów przyjmujących leki z tej grupy, nawet gdy ciśnienie krwi nie uległo redukcji na skutek terapii [16,24]. W badaniach *in vitro* również wykazano, że ekspozycja ludzkich monocytów na działanie sartanów zmniejsza ekspresję MCP-1 [31]. Dokładniejsze określenie zależności leków modyfikujących działanie układu RAA na rozwój stanu zapalnego w chorobach sercowo-naczyniowych wymaga jednak dalszych badań [16].

UKŁAD RAA A USZKODZENIE ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO I ROZWÓJ MIAŻDŻYCY

Zgodnie z powszechnie akceptowaną teorią, rozwój miażdżycy jest wywołany przewlekłym stanem zapalnym powstałym na skutek uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, pod wpływem takich czynników jak nadciśnienie, hiperglikemia, hiperlipidemia, infekcje czy palenie tytoniu. W jego wyniku następuje migracja LDL do wnętrza ścian naczyń oraz ekspresja czynników adhezyjnych i chemotaktycznych w komórkach śródbłonka i komórkach mięśni gładkich naczyń, co powoduje rekrutację makrofagów i limfocytów oraz wytwarzanie znaczących ilości mediatorów prozapalnych [16].

W skomplikowanej patogenezie miażdżycy ważną rolę odgrywa związek między stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym, a uszkodzeniem śródbłonka naczyniowego. Wielostronne działanie Ang-2 przyczynia się do rozwoju procesów zapalnych i oksydacyjnych. Ang-2 aktywuje ścieżki sygnałowe, takie jak MAPK czy kinazy Akt, przez co pośrednio uniemożliwia regenerację uszkodzonego śródbłonka naczyniowego. Ang-2 przyczynia się także do utleniania LDL i zwiększania ekspresji LOX-1, tzn. receptora dla utlenionego LDL na komórkach śródbłonka, co leży u podstaw procesu powstawania blaszki miażdżycowej [24,27]. Udział Ang-2 w powstawaniu stresu oksydacyjnego wynika ze stymulacji powstawania nadmiernych ilości reaktyw-

nych form tlenu wytwarzanych przez oksydazę NADPH oraz w wyniku zaburzenia funkcji mitochondriów [11]. To natomiast zmniejsza biodostępność tlenu azotu, a tym samym obniża jego aktywność przeciwzapalną, do której należy zmniejszanie ekspresji cytokin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych, przeciwzakrzepowej oraz antyproliferacyjnej w stosunku do mięśni gładkich ścian naczyń [26]. Pośredni udział Ang-2 w procesie miażdżycowym wynika również z aktywacji NF- κ B [24]. Za szkodliwe skutki działania układu RAA jest także odpowiedzialny aldosteron, który aktywuje oksydazę NADPH, zwiększa ekspresję ICAM-1 oraz przyczynia się do niedotlenienia i zwłóknienia tkanek. Jego udział w procesach miażdżycowych przejawia się też przez zwiększanie insulinooporności i remodeling naczyń [2,27].

Receptory dla angiotensyny typu 1 (AGTR-1) są obecne w wielu tkankach zaangażowanych w procesy miażdżycowe, a liczne zjawiska patologiczne przyczyniające się do ich rozwoju wiążą się z nadmierną aktywnością układu RAA [39]. Należą do nich zakrzepica, stan zapalny i dysfunkcja śródbłonna naczyniowego oraz zaburzenie stabilności płytek miażdżycowych. Prawdopodobna jest zależność zwiększonej ekspresji AGTR-1 na powierzchni naczyń u pacjentów z hipercholesterolemią z zaburzeniem funkcji śródbłonna, co może być przyczyną inicjacji powstawania zmian miażdżycowych. Natomiast wzrost ekspresji ACE w makrofagach skumulowanych w płytkach miażdżycowych może odpowiadać za ich niestabilność i skłonność do odrywania od ścian naczyń [16,24]. Nadmierna aktywacja układu RAA sprzyja rozwojowi zakrzepicy, m.in. przez zwiększone (w wyniku działania Ang-2) wytwarzanie hamującego fibrylizację PAI-1 [21,35]. Przejawem nadaktywności układu RAA jest również zablokowanie szlaku kinazy PI3-K/kinazy B. W prawidłowych warunkach, w komórkach śródbłonna naczyniowego oraz komórkach mięśni gładkich ścian naczyń, obecność insuliny prowadzi do aktywacji kinazy PI3-K, a następnie syntazy tlenu azotu (czynnik rozszerzający naczynia). Zablokowanie szlaku kinazy PI3-K/kinazy B wywołuje więc zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego i sztywność naczyń [2]. Bezpośrednim dowodem na udział receptora AGTR-1 na rozwój zmian miażdżycowych przedstawia eksperyment przeprowadzony na mysim modelu miażdżycy, tzn. myszach pozbawianych receptora dla apolipoproteiny E i karmionych pożywieniem o dużej zawartości cholesterolu. U myszy tych rozwinęła się dysfunkcja śródbłonna i pojawiły blaszki miażdżycowe, natomiast u myszy, które dodatkowo pozbawione były genu AGTR-1, nie zaobserwowano takich patologicznych zmian [42].

Mimo jednoznacznej roli nadaktywności układu RAA w rozwoju dysfunkcji śródbłonna, stosowanie inhibitorów RAA nie daje trwałej poprawy jego stanu, szacowanego na podstawie pomiaru średnicy tętnicy płucnej, który pozwala określić sprawność mechanizmów prowadzących do rozkurczu naczyń. Stąd wniosek, że zmiany te są odporne na leczenie lub nieodwracalne [37].

UKŁAD RAA A NADCIŚNIENIE I CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

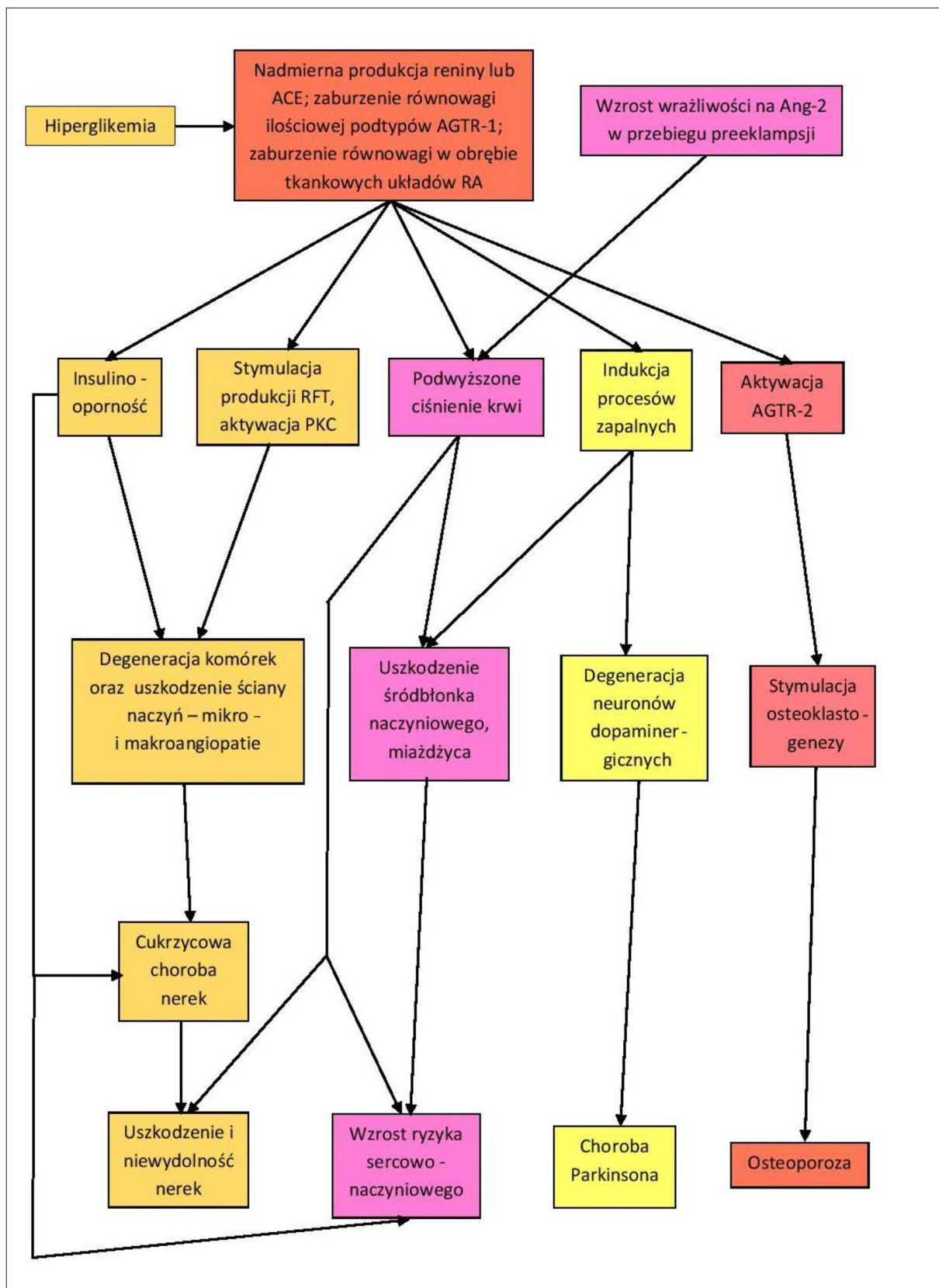
Mimo powszechności problemu nadciśnienia tętniczego, jego przyczyny nie są znane prawie w 95% przypadków. Nadciśnienie pierwotne, a więc niebędące wtórnym objawem innego schorzenia, jest bowiem zbiorem różnorodnych etiologicznie zjawisk, prowadzących do procesów patologicznych objawiających się podwyższonym ciśnieniem krwi. Jest także głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu, chorób sercowo-naczyniowych oraz chorób nerek.

Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem obserwuje się różne wartości aktywności reninowej osocza. Oznaczenie PRA pozwala na określenie, czy przyczyną jest mechanizm sodowy (kiedy są obserwowane niskie wartości PRA), czy też reninowy (któremu odpowiadają wysokie wartości PRA). Wartość PRA jest podwyższona jedynie u około 15% pacjentów cierpiących na nadciśnienie pierwotne, podczas gdy aż 70% chorych wykazuje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami układu RAA. Rozbieżność wskazuje, że u wielu pacjentów przyczyną nadciśnienia nie jest zbyt duże stężenie reniny w krwi obwodowej, ale zaburzenia poziomu ACE, równowagi ilościowej poszczególnych podtypów AGTR-1 lub zaburzenia w obrębie lokalnych układów RAA. Dlatego też, oprócz β -blokerów hamujących wydzielanie reniny z nerek, w leczeniu nadciśnienia powszechnie stosuje się inhibitory ACE oraz antagonistów AGTR-1 (sartany) [4,30].

Nadciśnienie wtórne wynika z obecności nowotworów wydzielających reninę, guzów chromochłonnych lub nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, które jest wynikiem niedokrwienia nerek i pierwotnego hiperaldosteronizmu. W tych przypadkach obserwuje się zaburzenie równowagi między poszczególnymi składnikami układu RAA [4].

Podsumowaniem wieloletnich badań nad patogenezą chorób sercowo-naczyniowych jest koncepcja przedstawiająca łańcuch zdarzeń, nazywana kontinuum sercowo-naczyniowym. Według niej, działanie szkodliwych czynników, do których zalicza się nadciśnienie, dyscyplidemię, otyłość i insulinooporność, prowadzi do uszkodzeń śródbłonna oraz przebudowy (remodelingu) ścian naczyń zwiększając sztywność. Zjawiska te wspólnie zaburzają funkcjonowanie serca lub nerek, powodując ich ostrą niewydolność, a nawet śmierć [13]. Spośród czynników sprzyjających niewydolności mięśnia sercowego, około 90% jest modyfikowalnych, gdyż wynika głównie ze złego trybu życia [14]. Ze względu na współdziałanie wielu różnych czynników w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, najlepsze efekty przynosi intensywne leczenie farmakologiczne w połączeniu ze zmianą trybu życia [5].

Na podstawie licznych badań populacyjnych szacuje się, że nadciśnienie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe 2-3



Ryc. 2. Procesy patofizjologiczne, w które zaangażowany jest układ RAA

razy [28]. Inhibicja układu RAA oddziałuje na wiele czynników zaangażowanych w kontinuum sercowo-naczyniowe i przynosi pozytywne skutki na każdym etapie jego zaawansowania. Stosowanie ACEI i sartanów zmniejsza ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów cierpiących na zaburzenie czynności lewej komory, choroby naczyń, cukrzycę oraz niewydolność serca. Głównym celem stosowania leków z tej grupy jest obniżanie ciśnienia tętniczego [19]. Korzyści wypływające z leczenia inhibitorami układu RAA dla układu sercowo-naczyniowego wykraczają jednak szeroko poza efektywne obniżanie ciśnienia. Na podstawie badań the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), ONTARGET i TRANSCEND dowiedziono, że inhibicja układu RAA zmniejsza ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych niezależnie od zmian w ciśnieniu krwi [15]. Wynika to z pewnością ze złagodzenia szkodliwych skutków nadaktywacji układu RAA, przejawiających się działaniem prozapalnym oraz stymulujących uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i rozwój miażdżycy.

CUKRZYCA I NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Nadmierna aktywacja układu RAA może być wywołana hiperqlikiemią i u osób otyłych przyczynia się do rozwoju insulinooporności [19], a w przebiegu cukrzycy odgrywa bardzo istotną rolę jako efektor, prowadzący do uszkodzenia komórek i postępującej niewydolności narządów. Mimo że w cukrzycy nie obserwuje się wzrostu ogólnego stężenia Ang-2 we krwi, stwierdzono jednak wzrost aktywności tkankowych układów RA w organach narażonych na uszkodzenie w przebiegu cukrzycy, a więc w nerkach oraz w siatkówce oka. Do aktywacji układów RA w wyniku hiperqlikiemii może dojść w wyniku aktywacji receptora GPR91, aktywacji promotora angiotensynogenu lub przez stymulację ekspresji angiotensynogenu poprzez biosyntezę heksosamininy. Warto zauważyć, że aktywacji podlega AGTR-1, co niesie ze sobą szkodliwe efekty, podczas gdy aktywność AGTR-2, którego działanie ma charakter ochronny, zmniejsza się. W wyniku nadmiernego wytwarzania reaktywnych form tlenu w mitochondriach hiperqlikemicznych komórek aktywowane są szlaki biochemiczne skutkujące uszkodzeniem organów, w które w znaczący sposób zaangażowany jest układ RA. Ang-2 w wielu przypadkach działa synergistycznie do hiperqlikiemii, m.in. indukując ścieżkę polioliową, stymulując wytwarzanie RFT oraz tzw. zaawansowanych produktów gli-kacji, które uszkodzają komórki hiperqlikemiczne przez wpływ na skład macierzy zewnątrzkomórkowej, aktywację NF- κ B oraz zaburzenie funkcji glikowanych białek. Stymulacja AGTR-1 jest zaś bezpośrednio powiązana z aktywacją PKC, co powoduje wiele nieprawidłowości w komórce, na przykład przez wzrost ekspresji VEGF czy TGF- β . Wszystkie te procesy wzajemnie zwielokrotniają swoje działanie i prowadzą do patologii w obrębie zarówno dużych naczyń, zwiększając ich podatność na miażdżycę, jak i małych naczyń, a więc do utraty perycytów, wycieków z naczyń oraz nadmiernego wytwarzania macierzy zewnątrzkomórkowej, co wspólnie doprowadza do ich stopniowej degeneracji [38].

Najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, dotyczącą około 20-40% chorych, jest cukrzycowa choroba nerek [18,23]. Na skutek zwiększenia objętości płynu pozakomórkowego wywołanego hiperqlikiemią dochodzi do zwiększenia objętości przesączanego płynu w naczyniach kłębuszków nerkowych, następnie zachodzą zmiany w obrębie mezangium, będące wynikiem nagromadzenia glikozaminoglikanów i glikoprotein oraz narastanie mikroangiopatii, zwiększające przepuszczalność błony podstawnej naczyń włosowatych. Procesy te prowadzą do wzrostu ciśnienia śródkłębuszkowego i spadku filtracji, a w dalszym etapie do białkomoczu i niewydolności nerek. Jako marker pogorszenia czynności nerek uznaje się obecność mikroalbuminurii [12,18]. Powyższe procesy są stymulowane przez działanie Ang-2, stąd renoprotekcyjny efekt zarówno ACEI, jak i sartanów potwierdzony w wielu badaniach [23]. Leki te redukują również poziom mikroalbuminurii oraz opóźniają rozwój makroalbuminurii, a także przekształcanie nefropatii w końcowe stadium niewydolności nerek, przy czym zaobserwowano, że efekty te są częściowo niezależne od ich działania hipotensyjnego [38]. Wieloletnie badania wskazują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek wprowadzenie inhibitorów układu RA w połączeniu z kontrolą sercowo-naczyniowych czynników ryzyka zmniejszyło śmiertelność o 42% [1]. U pacjentów cierpiących na nadciśnienie zaleca się stosowanie inhibitorów układu RAA jako leczenie z wyboru nie tylko ze względu na ich działanie hipotensyjne, ale również w celu zapobiegania niewydolności nerek. Nadaktywność układu przyczynia się bowiem do uszkodzenia nerek nie tylko przez podniesienie obwodowego ciśnienia tętniczego, które następnie jest przenoszone na kłębuszkowy układ naczyniowy w wyniku zaburzenia mechanizmów autoregulacyjnych, ale również przez działanie tkankowego układu RA, prowadzące do zwiększonej przepuszczalności błony podstawnej, aktywacji fibrynogenezy i powstawania stresu oksydacyjnego [43].

PREEKLAMPSJA (STAN PRZEDZRUCAWKOWY)

Około 5-7% ciężarnych kobiet cierpi na preeklampsję, diagnozowaną na podstawie nadciśnienia powyżej 140/90 mmHg stwierdzonego po 20 tygodniu ciąży, któremu towarzyszy białkomocz [45]. Schorzenie znacznie wpływa na śmiertelność matek i niewłaściwy rozwój płodów. Patogeneza pozostaje niewyjaśniona, ale obecnie przyjmuje się hipotezę przedstawiającą rozwój preeklampsji w dwóch etapach. Najpierw, podczas formowania się łożyska, na skutek nieprawidłowego przebiegu przebudowy tętnic spiralnych w macicy, następuje jego hipoksja. Hipoksja indukuje wytwarzanie rozpuszczalnej sFlt-1, będącej alternatywną postacią receptora dla VEGF, która wiąże wolny czynnik wzrostu. Wiązanie VEGF do sFlt-1 ogranicza jego działanie oraz hamuje wytwarzanie PlGF w komórkach trofoblastu, co hamuje proces angiogenezy i uniemożliwia właściwą perfuzję łożyska. W drugim etapie rozwoju preeklampsji, czynniki antyangiogenetyczne (sFlt-1 i sEng) przedostają

się do krążenia matki i zaburzają funkcje śródbłonka, a przez to wytwarzanie czynników relaksacyjnych, co prowadzi do nadmiernej wazokonstrykcji i rozwoju nadciśnienia [34]. Schorzenie jest związane ze znaczącymi zmianami w obrębie układu RAA, w porównaniu do ciąży o prawidłowym przebiegu. U zdrowych ciężarnych występują mechanizmy kompensujące zapotrzebowanie na zwiększenie objętości płynów w organizmie. Mają na celu utrzymanie właściwej perfuzji łożyska. Następuje wzrost stężenia wszystkich składowych układu RAA (z wyjątkiem ACE), jednocześnie dwukrotnie zmniejsza się wrażliwość na wazopresyjne działanie Ang-2. U kobiet cierpiących na preeklampsję obserwuje się natomiast spadek ekspresji białek wchodzących w skład układu RAA i zwiększoną wrażliwość na działanie Ang-2, która utrzymuje się po przebytej ciąży. Wrażliwość na Ang-2 zwiększa się za pośrednictwem wzrostu ekspresji AGTR-1, spadku stężenia Ang(1-7) lub działania autoprzeciwiacza przeciwko AGTR-1. W okresie ciąży istotną rolę odgrywa lokalny układ RA jednostki maczyno-łożyskowej, jednak badania nad zmianami w jego obrębie u kobiet z preeklampsją przynoszą dotychczas sprzeczne rezultaty. Preeklampsja wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością matek i noworodków oraz zachorowalnością matek na przewlekłą niewydolność nerek [40,45]. Utrzymywanie się zwiększonej wrażliwości na działanie Ang-2 u kobiet, które przebyły preeklampsję, ma istotny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia oraz zaistnienie prawie dwukrotnie wyższego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym chorób serca, naczyń mózgowych oraz choroby tętnic obwodowych [40].

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE I OSTEOPOROZA

Obecnie obowiązujące hipotezy patogenezy choroby Alzheimera, „cholinergiczna” oraz „ β -amyloidowa”, okazały się niewystarczające do znalezienia skutecznych rozwiązań terapeutycznych. Jednym z kierunków poszukiwań jest mózgowy układ RA, ze względu na swoje znaczenie w procesach uczenia się i pamięci. Przypisywane w przeszłości Ang-2 wzmacnianie pamięci są prawdopodobnie zasługą Ang-4, agonisty receptora AGTR-4. Peptyd ten ułatwia długotrwałe pobudzenie synaptyczne, procesy uczenia się oraz konsolidacji pamięci, a także odwraca procesy demencyjne w różnorodnych modelach zwierzęcych. Ang-2, odwrotnie do Ang-4, działa niekorzystnie na procesy uczenia i pamięci, poprzez: hamowanie LTP, zaburzanie pamięci przestrzennej, a także, obserwowaną w ciągu 60 min po infuzji Ang-2, redukcję przepływu krwi w naczyniach mózgu, spadek stężenia acetylocholiny oraz indukcję stresu oksydacyjnego. Zastosowanie inhibitorów układu RA w modelach zwierzęcych łagodzi te negatywne skutki, prawdopodobnie na skutek przekształcania Ang-2 w Ang-4 [44].

U podstaw choroby Parkinsona (ChP) leży postępująca utrata neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz ich aksonów w prążkowie, do którego przyczynia się m.in. proces zapalny, inicjowany przez obecność reak-

tywnych form tlenu RFT. O udziale tkankowego układu RA w tym procesie świadczą następujące obserwacje:

- obecność ACE w rejonach mózgowia dotkniętych uszkodzeniem,
- aktywacja receptora AGTR-1 promuje działanie NADPH-zależnych oksydaz, będących istotnym źródłem RFT,
- aktywacja AGTR-1 stymuluje ścieżkę sygnałową NF- κ B, odpowiadającą za syntezę substancji promujących migrację komórek prozapalnych.

Podanie inhibitorów ACE w zwierzęcych modelach degeneracji neuronów dopaminergicznych częściowo zapobiega ich utracie. Uwzględniając powyższe obserwacje, rozważa się wykorzystanie sartanów w celu zahamowania rozwoju ChP, podejście to wymaga jednak głębszego poznania zależności w obrębie mózgowego układu RA [44].

Nadaktywność układu RA ma także związek ze schorzeniem typowym dla podeszłego wieku, jakim jest osteoporoza. Jest to drugie, oprócz nadciśnienia, najpowszechniejsze schorzenie związane ze starzeniem. Asaba i wsp. przeprowadzili serię eksperymentów z użyciem transgenicznych myszy, u których odtworzono ludzką kaskadę RA. U myszy tych rozwijają się nadciśnienie oraz nieprawidłowości w obrębie tkanki kostnej w postaci osteopenii oraz zwiększonej przebudowy kości. Autorzy dowiedli, że Ang-2 przez działanie na receptory AGTR-2 w osteoblastach stymuluje osteoklastogenezę za pośrednictwem cytokin będących RANKL oraz VEGF. Myszy wytwarzające jedynie reninę, miały prawidłowe ciśnienie krwi, ale znacząco obniżoną masę kostną, co sugeruje, że układ RA indukuje te schorzenie niezależnie od siebie. Potwierdza to działanie losartanu, który jest antagonistą AGTR-1. Jego zastosowanie zmniejszyło ciśnienie krwi u zwierząt eksperymentalnych, ale pogłębiło u nich utratę masy kostnej [3].

PODSUMOWANIE

Od czasu odkrycia reniny przez R. Tigerstedta i P. Bergmana w 1989 r. [46] wiedza na temat kaskady renina-angiotensyna-aldosteron znacząco wzbogaciła się wraz ze zidentyfikowaniem nowych komponentów i określeniem ich różnorodnych funkcji, które pełnią w zależności od miejsca działania. Znaczącą zmianę w postrzeganiu tego układu przyniosły odkrycia lokalnych, tkankowych systemów renina-angiotensyna, funkcjonujących w dużym stopniu niezależnie od układu ogólnosystemowego i odgrywających bardzo istotną rolę w funkcjonowaniu nerek, serca, naczyń i mózgowia. Rozwój wiedzy w tej dziedzinie doprowadził do otrzymania leków powszechnie stosowanych w nadciśnieniu tętniczym i licznych schorzeniach, w których pożądane jest ich działanie hipotensyjne – inhibitorów konwertazy angiotensyny-1, antagonistów receptora dla angiotensyny-2 oraz inhibitorów reniny.

Skutki działania układu RAA są większe, niż związane z regulacją ciśnienia tętniczego i gospodarki wodno-elektrolitowej, a badania nad prozapalnymi i promiażdżycowymi skutkami jego aktywności dają nadzieję na bardziej efektywne zastosowanie inhibitorów RAA w leczeniu i profilaktyce chorób, które z tych działań wynikają. Godnym rozważenia wydają się również str-

tegie terapeutyczne nakierowane na nowe, nieznane wcześniej składniki układu RAA, takiej jak Ang (1-7). Biorąc pod uwagę zakres schorzeń, w których powstawanie jest zaangażowany układ RAA i powodzenie, jakim cieszą się obecnie stosowane inhibitory układu, dalsze badania w tej dziedzinie są w pełni uzasadnione i konieczne.

PIŚMIENICTWO

- [1] Andrésdóttir G., Jensen M.L., Carstensen B., Parving H.H., Rossing K., Hansen T.W., Rossing P.: Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care*, 2014; 37: 1660-1667
- [2] Aroor A.R., Demarco V.G., Jia G., Sun Z., Nistala R., Meininger G.A., Sowers J.R.: The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol.*, 2013; 4: 161
- [3] Asaba Y., Ito M., Fumoto T., Watanabe K., Fukuhara R., Takeshita S., Nimura Y., Ishida J., Fukamizu A., Ikeda K.: Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J. Bone Miner. Res.*, 2009; 24: 241-250
- [4] Atlas S.A.: The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.*, 2007; 13 (Suppl. S-b): S9-S20
- [5] Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M. i wsp.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1503-1516
- [6] Brooks M.: Top 100 most prescribed, top-selling drugs. *Medscape Medical N.* <http://www.medscape.com/viewarticle/829246> (01.08.2014)
- [7] Brown M.J.: Direct renin inhibition — a new way of targeting the renin system. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2006; 7 (Suppl. 1): S7-S11
- [8] Carey R.M., Siragy H.M.: Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 261-271
- [9] Danser A.H., van Kats J.P., Admiraal P.J., Derckx F.H., Lamers J.M., Verdouw P.D., Saxena P.R., Schalekamp M.A.: Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus *in situ* synthesis. *Hypertension*, 1994; 24: 37-48
- [10] De Mello W.C., Danser A.H.: Angiotensin II and the heart: on the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000; 35: 1183-1188
- [11] Doughan A.K., Harrison D.G., Dikalov S.I.: Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ. Res.*, 2008; 102: 488-496
- [12] Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L.: The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008; 4: 444-452
- [13] Dzau V., Braunwald E.: Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.*, 1991; 121: 1244-1263
- [14] Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutsky J., Popma J.J., Stevenson W.: The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*, 2006; 114: 2850-2870
- [15] Ferrari R.: Cardiovascular protection: a breakthrough for high-risk patients? *J. Hypertens. Suppl.*, 2009; 27: S37-S40
- [16] Ferrario C.M., Strawn W.B.: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 121-128
- [17] Głuszek J., Kosicka T.: Czy nadciśnienie tętnicze jest przewlekłą chorobą zapalną? *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 363-370
- [18] Grzeszczak W.: Nowe dane na temat nefropatii cukrzycowej i nowych koncepcji terapeutycznych w cukrzycy Czy zbliża się przełom w tym względzie? *Choroby Serca i Naczyń*, 2011; 8: 183-189
- [19] Henriksen E.J., Jacob S.: Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J. Cell. Physiol.*, 2003; 196: 171-179
- [20] Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F.: Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J. Hypertens.*, 2005; 23: 551-556
- [21] Kamińska M., Mogielnicki A., Stankiewicz A., Kramkowski K., Domaniewski T., Buczek W., Chabielska E.: Angiotensin II via AT1 receptor accelerates arterial thrombosis in renovascular hypertensive rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2005; 56: 571-585
- [22] Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A.: The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.*, 2007; 59: 251-287
- [23] Kujawa-Szewieczek A., Kocierz M., Piecha G., Kolonko A., Chudek J., Więcek A.: Polimorfizm genów poszczególnych składników układu renina-angiotensyna-aldosteron a progresja przewlekłej choroby nerek. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 423-438
- [24] Montecucco F., Pende A., Mach F.: The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediat. Inflamm.*, 2009; 2009: 752406
- [25] Nishiyama A., Seth D.M., Navar L.G.: Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension*, 2002; 39: 129-134
- [26] Obońska K., Grąbczewska Z., Fisz J.: Ocena czynności śródbłonna naczyniowego — gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Fol. Cardiol. Exc.*, 2010; 5: 292-297
- [27] Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K.: The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int. J. Inflamm.*, 2014; 2014: 689360
- [28] Padwal R., Straus S.E., McAlister F.A.: Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ*, 2001; 322: 977-980
- [29] Patel B.M., Mehta A.A.: Aldosterone and angiotensin: role in diabetes and cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012; 697: 1-12
- [30] Pizoń T., Rajzer M., Kameczura T.: Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w etiologii i patogenezie nadciśnienia tętniczego

oraz jego powikłań narządowych - co pozostało z koncepcji Laragha i Aldermana? *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 371-382

[31] Proudfoot J.M., Croft K.D., Puddey I.B., Beilin L.J.: Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 305: 846-853

[32] Santos P.C., Krieger J.E., Pereira A.C.: Renin-angiotensin system, hypertension and chronic kidney disease: pharmacogenetic implications. *J. Pharmacol. Sci.*, 2012; 120: 77-88

[33] Santos R.A., Ferreira A.J., Verano-Braga T., Bader M.: Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J. Endocrinol.*, 2013; 216: R1-R17

[34] Seki H.: The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia - new insights into the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Med. Hypotheses*, 2014; 82: 362-367

[35] Senchenkova E.Y., Russell J., Esmon C.T., Granger D.N.: Roles of coagulation and fibrinolysis in angiotensin II-enhanced microvascular thrombosis. *Microcirculation*, 2014; 21: 401-407

[36] Shagdarsuren E., Wellner M., Braesen J.H., Park J.K., Fiebeler A., Henke N., Dechend R., Gratz P., Luft F.C., Muller D.N.: Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ. Res.*, 2005; 97: 716-724

[37] Sozen A.B., Kayacan M.S., Tansel T., Celebi A., Kudat H., Akkaya V., Erk O., Hatipoglu I., Demirel S.: Drugs with blocking effects on the renin-angiotensin-aldosterone system do not improve endothelial dysfunction long-term in hypertensive patients. *J. Int. Med. Res.*, 2009; 37: 996-1002

[38] Steckelings U.M., Rompe F., Kaschina E., Unger T.: The evolving story of the RAAS in hypertension, diabetes and CV disease: moving from macrovascular to microvascular targets. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2009; 23: 693-703

[39] Tamura K., Tanaka Y., Tsurumi Y., Azuma K., Shigenaga A., Wakui H., Masuda S., Matsuda M.: The role of angiotensin AT1 receptor-associated protein in renin-angiotensin system regulation and function. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2007; 9: 121-127

[40] van der Graaf A.M., Toering T.J., Faas M.M., Lely A.T.: From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012; 27 (Suppl. 3): iii51-iii57

[41] van Kats J.P., Danser A.H., van Meegen J.R., Sassen L.M., Verdouw P.D., Schalekamp M.A.: Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation*, 1998; 98: 73-81

[42] Wassmann S., Czech T., van Eickels M., Fleming I., Bohm M., Nickenig G.: Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice. *Circulation*, 2004; 110: 3062-3067

[43] Wenzel R.R.: Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy. *Drugs*, 2005; 65 (Suppl. 2): 29-39

[44] Wright J.W., Kawas L.H., Harding J.W.: A role for the brain RAS in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front. Endocrinol.*, 2013; 4: 158

[45] Yang J., Shang J., Zhang S., Li H., Liu H.: The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA. *J. Mol. Endocrinol.*, 2013; 50: R53-R66

[46] Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C.: New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front. Endocrinol.*, 2013; 4: 166

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.