

Fiziološka svojstva i kliničko značenje angiotenzina II

Ćuk, Mira; Ćuk, Đuro; Matanić-Manestar, Marija; Mamula, Ozren;
Crnčević-Orlić, Željka

Source / Izvornik: **Medicina, 2000, 36, 45 - 54**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:738731>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



FIZIOLOŠKA SVOJSTVA I KLINIČKO ZNAČENJE ANGIOTENZINA II

PHYSIOLOGICAL FEATURES AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANGIOTENSIN II

Mira Ćuk¹, Đuro Ćuk², Marija Matanić-Manestar³, Ozren Mamula², Željka Crnčević Orlić⁴,
Štefica Dvornik⁵

SAŽETAK

Renin-angiotenzinski sustav sastoji se od dobro poznatih čimbenika (renin, angiotenzinogen, konvertaza angiotenzina, angiotenzinski peptidi). Uvriježeno se mišljenje o njegovoj jednostavnoj (kaskadnoj) aktivaciji i posljedičnom stvaranju angiotenzina II, promijenilo. Renin-angiotenzinski sustav djeluje, naime, dvojako: poput cirkulacijskog "endokrinog" sustava (renalnog podrijetla) i poput "parakrinog", "autokrinog" i/ili "intrakrinog" sustava smještenog u različitim tkivima (čovjeka i eksperimentalnih životinja). Angiotenzin II veže se s AT₁ i AT₂ membranskim receptorima te izaziva brojne autonomne i hormonske učinke te učinke kojima utječe na ponašanje. Posebice uzrokuje kontrakciju i hipertrofiju kardiomiocita i glatkih mišićnih stanica krvnih žila, aktivaciju simpatičkih živčanih vlakana te oslobađanje adrenomedularnih hormona, lučenje aldosterona, oslobađanje hormona hipofize te retenciju soli i vode (renalna hemodinamika, tubularna reapsorpcija). Angiotenzin II snažno potiče pijenje, pospješujući osjećaj žeđi i želju za uzimanjem soli. Osim tih dobro razjašnjenih učinaka, angiotenzin II izaziva i slabije opisane učinke (regulacija tkivno-specifične hemodinamike, staničnog rasta i remodeliranja, učenja i pamćenja). Angiotenzin II ima značajno djelovanje ne samo u patofiziologiji hipertenzije (ateroskleroze), već i u drugim kardiovaskularnim (zatajenje srca), bubrenim i kognitivnim bolestima te bolestima udruženim s trudnoćom (preeklampsija).

KLJUČNE RIJEČI: sustav renin-angiotensin, angiotensin II, hipertenzija, zatajenje srca, tjelesne tekućine, kognitivni procesi, preeklampsija.

UVOD

Uz uvriježeni, sistemski ili cirkulacijski, renin-angiotenzinski sustav sastoji se i od brojnih lokalnih, organ-specifičnih ili tkivnih, renin-angiotenzinskih susta-

ABSTRACT

The components of the renin-angiotensin system (renin, angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme and angiotensin peptides) have been identified and characterized. The traditional view of sequential processing in a linear renin-angiotensin cascade, giving rise to angiotensin II, is an oversimplification. The renin-angiotensin system functions as both a circulating "endocrine" system (renal origin) and a different (in experimental animals and humans) tissues "paracrine", "autocrine" and/or "intracrine" system. Two receptor subtypes (AT₁ and AT₂) for angiotensin II have been identified. Angiotensin II has numerous autonomic, endocrine and behavioral effects. Angiotensin II itself causes contraction and hypertrophy of cardiac myocytes, as well as vascular smooth muscle, activation of sympathetic nerves and release of adrenomedullary hormones, secretion of aldosterone, release of pituitary hormones, and sodium and water conservation through its effects on renal hemodynamic and tubular reabsorption. It is also an exceptionally powerful stimulus of drinking behaviour, causing increases in both thirst and sodium appetite. There are other less well-defined effects of angiotensin II (the regulation of regional, tissue-specific haemodynamic, cell growth and remodelling, learning and memory). Angiotensin II may play a central role not only in the pathophysiology of hypertension (atherosclerosis), but also in cardiovascular (heart failure), renal, cognitive as well as pregnancy associated diseases (preeclampsia).

KEY WORDS: renin-angiotensin system, angiotensin II, hypertension, heart failure, body fluids, cognitive processes, preeclampsia

va. Ti su sustavi nazočni, primjerice, u srcu, stijenci krvnih žila, mozgu, produljenoj moždini, kori nadbubrežne žlijezde, bubregu, jajniku, maternici, posteljici te masnom tkivu i/ili tkivu koštane srži.^{1,2}

Hormonski čimbenici kaskadnih renin-angiotenzinskih sustava, poput angiotenzina I (A I), angiotenzina II (A II), angiotenzina III (A III) te angiotenzina IV (A IV), sudjeluju u brojnim fiziološkim mehanizmima. Kratkoročne (akutne) reakcije (uključene ponajprije u regulaciju krvnog tlaka, procese održavanja kardiovaskularne homeostaze te homeostaze sastava i volumena tjelesnih tekućina) udružuju se s djelovanjem sistemskog sustava, a dugoročne (kronične) reakcije (zamijećene u organskim prilagodbenim mehanizmima) s djelovanjem lokalnih renin-angiotenzinskih sustava. Svojim se djelovanjem renin-angiotenzinski sustav mnogostruko ispre-

Ustanove: ¹ Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

² Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

³ Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Rijeka

⁴ Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

⁵ Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 15. siječnja 2001.

Prihvaćeno: 14. veljače 2001.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Mira Ćuk, dr. med., Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Branchetta 22, 51000 Rijeka, Tel: +385 51 651 148

pleće s drugim biološkim, humoralnim sustavima. U njih se ubrajaju kininski (kininogeni, kinini, bradikinin), hemostatski (prokoagulacijski, antikoagulacijski i fibrinolitički čimbenici) sustavi te sustav natrij uretskih peptida (atrijski i moždani natrij uretski peptid te C-tip natrij uretskog peptida). Posebna se važnost pridaje i međudjelovanju s vazodilatacijskim i/ili vazokonstriktorskim čimbenicima endotelne stanice poput prostaciklina (PGI₂), dušičnog monoksida (NO) i endotelina (ET). Narušavanjem stvaranja, djelovanja i/ili razgradnje pojedinih angiotenzinskih hormonskih čimbenika pridonosi se razvoju patofizioloških mehanizama. Oni su etiološki najčešće udruženi s hipertenzijom i/ili aterosklerozom, hipertrofijom miokarda, zatajenjem srca, akutnim i/ili kroničnim stresom te preeklampsijom.¹⁻⁶

RENIN

Tigerstedt i Bergman⁷ su prije mnogo vremena (1898.) u ekstraktima bubrežnog korteksa kunića utvrdili vazopresoričnu tvar koju su nazvali "reninom". Renin je "usko" supstrat-specifična karboksilna peptidaza. Uz pepsin, kimozin te lizozomalne ketepsine, ubraja se u skupinu aspartil proteinaza. Svojim proteolitičkim djelovanjem na angiotenzinogen (*slika 1.*), renin uzrokuje stvaranje angiotenzina.⁸ Yokosawa i sur.⁹ obavili su 1978. purifikaciju humanog renina. Prema Dzau i sur.⁸, molekularna masa renina iznosi približno od 37 000 do 41 000 kd.

Drži se da je sistemski, cirkulirajući renin uglavnom bubrežnog podrijetla.^{1,2} U bubrežima renin se stvara u jukstaglomerularnim stanicama.¹⁰ To su metaplastički transformirane glatke mišićne stanice u lamini medij aferentnih (i eferentnih) arteriola glomerula. Te stanice, uza stanice makule denze (specijalizirane epitelne stanice početnog dijela distalnog kanalića) te izvanglomerularne mezangijalne (Goormaghtigh) stanice¹¹, pripadaju jukstaglomerularnom aparatu nefrona.^{10,11} Taj se aparat često definira kao "funkcionalna jedinica" za kontrolu lučenja renina.^{10,11,12} U radu Imaia i sur.¹³ prikazana je indukcija reninskoga gena (kromosom 1) i stvaranje renin mRNA. Translacijom renin mRNA nastaje preprorenin. Prolazom kroz endoplazmatski retikulum, preprorenin se glikolizira i pretvara u inaktivni prorenin. Nakon prijelaza kroz Golgijev aparat, prorenin se (gotovo u cijelosti) pretvara u aktivni renin. Ta se molekula potom pohranjuje u sekretijskim zrcima jukstaglomerularnih stanica. Iz tih se stanica inaktivni i/ili aktivni renin izlučuju procesom konstitucijske, odnosno nadzirane egzocitoze. Na luminalnoj strani jukstaglomerularnih stanica, izlučuju se izravno u aferentnu arteriolu te dospijevaju u sistemski krvotok. Lučenjem na abluminalnoj strani, prorenin i/ili aktivni renin dospijevaju u tekućinu intersticijskih prostora bubrežnog parenhima, a preko peritubularnih kapilara ulaze i u sistemski krvotok ili se pak slijevaju u limfne drenažne žile. Biološki poluživot renina iznosi približno 10 do 20 minuta.¹⁰⁻¹³

Koncentracija renina u plazmi, odnosno djelovanje renina plazme (PRA, prema engl. plasma renin activity) određuje se radioimunotestom (RIA, prema engl. radioimmunoassay).¹⁴ Diurnalno se mijenja (s vršnim vrijednostima ujutro te smanjenim vrijednostima popodne). Prema

Alseveru i Gotlinu¹⁴, referenta joj vrijednost u adultnih osoba (pri uspravnom položaju) iznosi $4.5 \pm 2.9 \mu\text{g/L/h}$.

U svakoj se aferentnoj arterioli nalazi približno pet do deset jukstaglomerularnih stanica. Njihov se broj, struktura i funkcija mijenjaju (svojstvo plastičnosti) te prvenstveno ovise o razmještanju aferentnih arteriola unutar bubrežne kore, dobi (fetalna i/ili postnatalna, adultna) te unosu Na⁺ u hrani. Plastičnost jukstaglomerularnih stanica udružena je s neprekidno promjenljivim fiziološkim potrebama organizma. Posebice se, međutim, mijenja i u raznovrsnim patološkim stanjima.^{1,2,10,12,14} Tako su povećane vrijednosti koncentracije renina (hiperreninemija) zamijećene u hipertenzivnim (teška ili maligna hipertenzija, bubrežne parenhimne bolesti, tumori jukstaglomerularnog aparata, hipertenzija izazvana oralnim kontraceptivima), edematozno normotenzivnim (ciroza jetre, hepatitis, kongestivno zatajenje srca) te u hipokalijemično normotenzivnim stanjima (Bartterov sindrom).^{3,4,14} Smanjene vrijednosti koncentracije renina (hiporerinemija) utvrđene su, primjerice, u primarnom aldosteronizmu, pri primjeni velikih doza dezoksikortikosteron-acetata (DOCA) te u Liddleovu sindromu.¹⁴⁻¹⁶

REGULACIJA LUČENJA RENINA IZ JUKSTAGLOMERULARNIH STANICA

U regulaciji lučenja renina iz jukstaglomerularnih stanica sudjeluju brojni čimbenici. Ti čimbenici pripadaju lokalnim (unutarbubrežnim) i sistemskim (izvanbubrežnim) nadzornim mehanizmima. Vaskularni baroreceptori, natrioreceptori makule denze te lokalni, *in situ*, stvoreni humoralni čimbenici, pripadaju skupini lokalnih nadzornih mehanizama. Vegetativni živčani sustav i sistemski humoralni čimbenici pripadaju skupini sistemskih nadzornih mehanizama.^{1,2}

Lokalni ili unutarbubrežni mehanizmi

Baroreceptorski mehanizam. Senzorički receptori koji zamjećuju promjene efektivnog cirkulirajućega volumena nazivaju se volumnim receptorima. Efektivni cirkulirajući volumen odražava primjerenost tkivne prokrvljenosti (perfuzije) i odnosi se na "napunjenost" i "tlak" u različitim segmentima cirkulacijskog stabla. Vaskularni volumni receptori reagiraju na povećanje napetosti i istezanja žilne stijenke te se nazivaju baroreceptorima. Svrstavaju se u dvije skupine: niskotlačne (stijenka srčanih pretkljetki i plućnih žila) i visokotlačne baroreceptore (stijenka lijevog ventrikla, stijenka luka aorte, karotidnog sinusa te stijenka aferentnih arteriola u jukstaglomerularnom aparatu).¹⁷ Lučenje je renina obrnuto razmjerno stupnju istezanja visokotlačnih baroreceptora aferentnih arteriola. Tako smanjenje perfuzijskog tlaka u bubreg (promjene aktivnosti simpatičkih vlakana, traumatska krvarenja, hipovolemija, opekline, dehidracija, povraćanje, proljev, osmotska diureza, lijekovi, peritonitis, pankreatitis, teška hipoalbuminemija) potiče lučenje renina. Suprotno tome, pri povećanju perfuzijskog tlaka u bubregu (hipervolemija), lučenje se renina smanji.^{1,2,17}

Mehanizam makule denze. Prema Goormaghtighu¹¹, već se odavno, u regulaciji lučenja renina, nazrijeva

moguća uloga natrioreceptora makule denze (bliski anatomski položaj specijaliziranih epitelne stanice distalnog kanalića i jukstaglomerularnih stanica). Natrioreceptori zamjećuju opterećenje Na⁺ u glomerularnom filtratu distalnih tubula. Uvriježeno je mišljenje da su promjene koncentracije Na⁺ dominantni tubularni podražaji koji obavljaju odgovarajuću prilagodbu lučenja renina iz jukstaglomerularnih stanica. Smanjena doprema Na⁺ u glomerularnom filtratu potiče, a povećana koči lučenje renina.^{1,2,17} Mehanizam kojim prijenos Na⁺ iz glomerularnog filtrata (kroz apikalne membrane stanica makule denze) utječe na jukstaglomerularne stanice, nije potpuno razjašnjen. Uz Na⁺, posebna se važnost pridaje smanjenju koncentracije Cl⁻ u glomerularnom filtratu.^{1,2,17,18} Prijenos NaCl utječe na osmolalnost intersticijske (izvanstanične) tekućine u mikrookolišu jukstaglomerularnih stanica. Promjena osmolalnosti intersticijske tekućine (akutna hiposmolalnost) izravno pak utječe na lučenje renina. Promjene osmolalnosti intersticijske tekućine na lučenje renina mogu, vjerojatno, utjecati i neizravno. U tim procesima, prema Okudau i sur.¹⁹ te Tsukuharu i sur.²⁰, čini se sudjeluju i prostaglandini (iz endotelne i glatkih mišićnih stanica te podocita), i/ili NO (iz stanica makule denze i mezangijskih stanica).

Lokalni humoralni čimbenici. U lokalnoj, unutarbubrežnoj regulaciji lučenja renina, posebice su značajni humoralni čimbenici stvoreni, *in situ*, u neposrednoj blizini jukstaglomerularnih stanica. Tako, prema Ritthaleru i sur.²¹, endotelne stanice stvaraju i izlučuju endoteline koji koči lučenje renina. Prema Wagneru i sur.²², prostaglandin E₂ (PGE₂) izlučen iz stanica bubrežnih kanalića potiče lučenje renina, kao što to čini i najznačajniji endotelni prostanoid (PGI₂). Valja, međutim, naglasiti da u lokalnoj regulaciji lučenja renina sudjeluje vjerojatno i dopamin.²³ Taj se katekolamin stvara u stanicama proksimalnih kanalića.²⁴ Te stanice na svojoj apikalnoj membrani iz glomerularnog filtrata uzimaju cirkulirajuće molekule L-3,4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA). Kada se jednom nađe u unutrašnjosti stanica, L-DOPA se brzo, uz pomoć dopamin-dekarboksilaze, pretvara u dopamin. Iz stanica proksimalnih kanalića dopamin se potom izlučuje na apikalnoj strani te se glomerularnim filtratom prenosi u urin. Lučeći se na bazolateralnoj strani, dopamin prispjeva u mikrookoliš jukstaglomerularnog aparata te se veže sa svojim specifičnim receptorima na ciljnim stanicama. Dopaminski su D₁ receptori zamijećeni u svim segmentima nefronskih kanalića. K tome, D₂ receptori su u velikom broju zamijećeni u stanicama proksimalnih kanalića, a D₃, D₄ i D₅ receptori su zamijećeni u stanicama sabirnih kanalića. Mehanizam djelovanja dopamina u lučenju renina nije u cijelosti razjašnjen. Zna se da u stanicama kanalića dopamin djeluje suprotno učincima antinatrij uretskih čimbenika kao što su učinci A II. Vežući se s D₃ receptorima, dopamin vjerojatno neizravno smanjuje oslobađanje renina.²³⁻²⁶

Sistemski ili izvanbubrežni mehanizmi

Vegetativni živčani sustav. Simpatička živčana (noradrenergična) vlakna u bubregu obilno opskrbljuju krvne žile, tubularne strukture i, posebice, jukstaglomeru-

larni aparat. Prema DiBonai i Koppu²⁷, stimulacijom tih vlakana postiže se izrazita vazokonstrikcija (jača u aferentnoj negoli u eferentnoj arterioli), smanjuje se glomerularna filtracija i količina filtriranog Na⁺, povećava reapsorpcija u proksimalnim kanalićima te, posebice, pospješuje lučenje renina. Pritom su promjene lučenja renina udružene s podraživanjem β-adrenergičkih membranskih receptora na jukstaglomerularnim stanicama.²⁷ Podraživanje adrenergičnih receptora obavlja se pomoću noradrenalina (NA) oslobođenim iz bubrežnih simpatičkih završetaka i/ili pomoću cirkulirajućih katekolamina, adrenalina (A) i NA, oslobođenim iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde.²⁷ Povećanje simpatičke aktivnosti u bubrežnom tkivu pridonosi i promjenama osjetljivosti baroreceptorskog mehanizma. To pak pridonosi neizravnom poticanju lučenja renina.^{1,2,27}

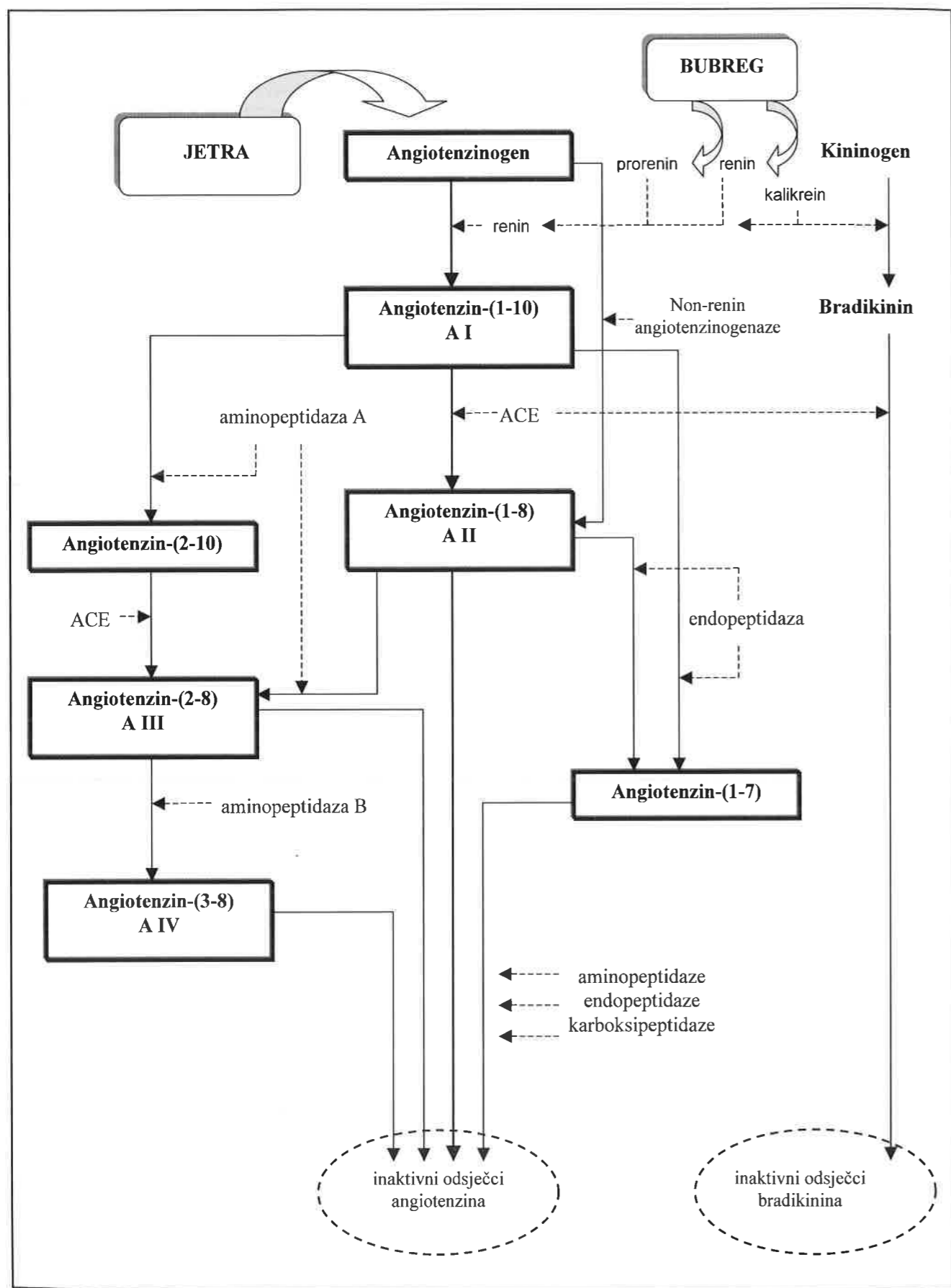
Sistemski humoralni čimbenici. Brojni sistemski humoralni čimbenici poput hormona, citokina i/ili neurotransmitera, sudjeluju izravno i/ili neizravno u regulaciji lučenja renina iz jukstaglomerularnih stanica. Pospješujući stvaranje cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), u jukstaglomerularnim stanicama, β-adrenergični agonisti i prostaglandini povećavaju lučenje renina. Histamin pospješuje stvaranje cAMP-a i lučenje renina vežući se za H₂ receptore na jukstaglomerularnim stanicama.²⁸ Adenozin, vežući se s A₁ receptorima na jukstaglomerularnim stanicama, koči aktivnost adenil-ciklaze te posljedično koči i oslobađanje renina.²⁹ Lučenje renina koči i čimbenici koji povećavaju koncentraciju Ca⁺⁺ u citosolu jukstaglomerularnih stanica, koja se povećava kako mobilizacijom Ca⁺⁺ iz unutarstaničnih skladišta (inozitol trifosfat i rajanodinski receptori) tako i otvaranjem kalcijevih kanala na staničnoj citoplazmatskoj membrani. Tako postižući te učinke, A II, ET i/ili α-agonisti koči lučenje renina.³⁰⁻³² Oksitocin³³ i estrogen³⁴ potiču lučenje renina. Prema Hackenthalu i sur.³⁵, čini se da kalikrein izravno potiče lučenje renina. Valja istaknuti da posebnu važnost u lučenju renina ima i atrijski natrij uretski peptid (ANP). Njegovo je djelovanje proturječno. Povećavajući koncentraciju cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), ANP, naime, koči i/ili potiče lučenje renina.³⁶

RENINSKI SUPSTRAT

Reninski je supstrat (angiotenzinogen) cirkulirajući α₂ globulin.^{37,38} Stvara se uglavnom u hepatocitima jetre. Lokalna produkcija angiotenzinogena zamijećena je i u drugim tkivima i/ili organima. U većim količinama angiotenzinogen se stvara, posebice, u visceralnome masnom tkivu. Molekularna masa angiotenzinogena iznosi približno 58 000 kd. Njegovom se hidrolizom, pod utjecajem renina (pri optimalnim pH uvjetima od 5.5 do 6.0), stvara (biološki neaktivan) deka-peptid A I (*slika 1.*). U kaskadnim reakcijama stvaranja angiotenzina, promjena je "raspoloživosti" angiotenzinogena "usko grlo" kojim se bitno mijenja aktivnost renin-angiotenzinskog sustava.^{1,2,39,40}

KONVERTAZA ANGIOTENZINA

Angiotenzinska konvertaza (dipeptidil-karboksi-peptidaza) (ACE, prema engl. angiotensin converting enzyme)



Slika 1. Stvaranje angiotenzinskih peptida u renin-angiotenzinskom sustavu (ACE-angiotenzin konvertaza)

ili enzim pretvorbe nazočan je u plazmi i mnogim tkivima. Njegova je nazočnost posebice izražena u membranama endotelnih stanica plućnih žila.^{1,2,41} ACE pretvara A I u (biološki aktivan) oktapeptid A II. Koncentracija A II u plazmi određuje se RIA metodom. Referentna vrijednost A II u zdravih adultnih osoba iznosi 24 +12 ng/L.¹⁴ Poluživot A II u plazmi iznosi približno jednu minutu.

Valja, međutim, istaknuti da stvaranje A II u tkivima alternativno mogu pospješiti i brojni enzimi iz skupine non-renin angiotenzinogenaza (katepsin D, katepsin G, tonin)^{1,2,42} (slika 1.). Pospješujući oslobađanje dipeptidnih skupina iz bradikina (degradacija), ACE izravno utječe na aktivnost kalikrein-kininskog sustava (slika 1.).^{1,2,43} Prema Rakugi i sur.⁴¹, čini se da mehanički stres, poput transmuralnog pritiska, istezanja stijenke i/ili tangencijalnog naprezanja stijenke krvnih žila, pridonosi regulaciji aktivnosti endotelne ACE. Prema Fernandez-Alfonso i Gonzalez⁴⁴, drži se da NO koči aktivnost ACE. Antihipertenzivni lijekovi koji koče aktivnost enzima pretvorbe nazivaju se ACE-inhibitorima (prema engl. angiotensin converting enzyme inhibitors). Njihova je primjena posebice učinkovita pri zatajivanju srca, nakon infarkta, uz dijabetičnu nefropatiju, mikroalbuminuriju ili proteinuriju.^{3,45}

ANGIOTENZINSKI PEPTIDI

Osim A I i A II, u renin-angiotenzinskom sustavu nazočan je i heptapeptid A III. Taj se heptapeptid stvara razgradnjom A I i/ili A II. U toj pretvorbi sudjeluju enzimi iz skupine angiotenzinaza (aminopeptidaza A). Daljnjom razgradnjom A III nastaje, uz djelovanje angiotenzinaze (aminopeptidaza B), heksapeptid A IV. Brzom (izravnim i/ili neizravnim) razgradnjom A II, A III te A IV nastaju manji, inaktivni odsjeći. U njihovu stvaranju, uz aminopeptidaze, sudjeluju i druge angiotenzinaze (endopeptidaze, karboksipeptidaze). Pod utjecajem endopeptidaza iz A I i A II stvara se molekula angiotenzina (1-7)^{1,2,46} (slika 1.).

ANGIOTENZINSKI RECEPTORI

Prema uvriježenu mišljenju, angiotenzinski peptidi izazivaju svoje fiziološke učinke vezanjem za specifične angiotenzinske receptore, smještene u plazmatskoj membrani ciljnih, široko rasprostranjenih stanica. Razdijeljeni su u ove skupine: angiotenzin-1 (AT₁) (s podskupinama AT_{1A} i AT_{1B}), angiotenzin-2 (AT₂), angiotenzin-3 (AT₃) i angiotenzin-4 (AT₄) receptore.^{47,48} Prema novijim radovima, primjerice Zhou i sur.⁴⁹ te Phillipsa i Sumnersa⁵⁰, čini se, međutim, da angiotenzinski peptidi mogu djelovati i u unutarstaničnim odjeljcima povezujući se s unutarstaničnim receptorskim sustavima.

O konformaciji i kinetici membranskih receptora za angiotenzin, djelomice se zna. U njihovu se sastavu nalazi sedam transmembranskih glikoproteina povezanih izvanstaničnim i unutarstaničnim petljama (unutarstanični rep). Svojim vezanjem za membranske receptore angiotenzini započinju slijed reakcija u dvosloju stanične membrane. Pritom su združeni s trimernim G-proteinima koji ih funkcionalno povezuju s različitim obližnjim efektorskim molekulama.⁴⁷⁻⁵¹ Efektorske molekule potom stvaraju druge glasnike koji posreduju u unutarstaničnome djelo-

vanju hormona. G-protein povezuje kompleks angiotenzin-receptor s najmanje tri različita efektorska sustava. U njih se ubraja, primjerice, sustav adenilil-ciklaze i cAMP. Porast razine cAMP-a uzrokuje aktivaciju protein-kinaze A. Aktivirana protein-kinaza A potom aktivira brojne enzime u različitim metaboličkim putovima fosforilacijom njihovih kinaza. Fosforilacija potaknuta cAMP-om može, međutim, uzrokovati i inaktivaciju drugih enzima i/ili mijenjati gensku ekspresiju. Drugi je efektorski sustav kalcijско-kalmodulinski sustav. Njegovom se aktivacijom povećava koncentracija Ca⁺⁺ u citosolu ciljnih stanica. Raznovrsni kalcijско-kalmodulinski kompleksi pojačavaju ili smanjuju potom aktivnost brojnih enzima ovisnih o kalciju, čime se mijenjaju konačne razine metabolita u stanicima. U trećem sustavu posreduju spojevi koji nastaju iz fosfolipida plazmatske membrane. Pritom aktivirana fosfolipaza C cijepa fosfatidil-inozitol-4,5,-bifosfat do inozitol-1,4,5-trifosfata (IP₃) i diacil-glicerola (DAG), koji je snažni aktivator protein-kinaze C. Arahidonska kiselina koja nastaje hidrolizom DAG-a, služi kao supstrat za brzu sintezu prostaglandina, tromboksana (TXA₂), hidroksieikozo-tetraenoičke kiseline (HETE) te brojnih leukotrijena.⁴⁷⁻⁵² Drugi način stvaranja signala, koji ne ovisi o izravnome prijenosu preko G-proteina, potječe iz unutarstaničnog repa membranskog receptora. Tako je u radu Haendlera i Berka⁵³ upozoreno da angiotenzin svojim vezanjem uzrokuje konformacijsku promjenu receptora, pri čemu se otkriva njegovo unutarstanično mjesto, sposobno za autofosforilaciju receptora. Na taj način receptor postaje tirozin-kinaza koja može fosforilirati tirozinske ostatke na drugim enzimima (kinaze, fosfataze). U novijim se radovima Noda i Arakawe⁵⁴ te Mascarena i Siddiquia⁵⁵ opisuje aktivacija JAK tirozin-kinaze (potaknuta angiotenzinom) te njezino sudjelovanje u aktivaciji transkripcijskih faktora. Konačno, nakon interakcije s receptorom angiotenzin, čini se, potiče i nastajanje drugoga glasnika cikličnog gvanozin-monofosfata (c-GMP). Njegovu razinu regulira G-protein koji modulira aktivnost cGMP-fosfodiesteraze.⁴⁷⁻⁵¹

Distribucija je AT₁ receptora u adultnim tkivima ubikvitarna. Nalaze se u središnjem živčanom sustavu (posebice u neuronima supstancije nigre, nukleus kaudatusa, putamena i cirkumventrikularnih organa) te u perifernim tkivima, posebice u kori i srži nadbubrežne žlijezde, u bubrežima (glomeruli, proksimalni tubuli, medularne intersticijske stanice), srcu (kardiomiociti, provodna miškulatura, vagalni gangliji te fibroblasti), krvnim žilama (glatke mišićne stanice, adventicija), plućima, jetri te u reproduktivnom traktu.^{47,48,56}

AT₂ receptori pretežno su nazočni u fetalnim tkivima (moguća uloga u intrauterinom fetalnom rastu, odnosno organskoj morfogenezi). Nakon rođenja njihov se broj smanjuje. U adultnim tkivima njihova je nazočnost utvrđena u adrenalnoj srži, srcu, mozgu te uterusu i ovariju. Valja spomenuti da je u brojnim patološkim stanjima (prilagodbene promjene kardiovaskularnih struktura) zamijećena njihova "regulacija prema gore" (prema engl. up regulation).^{47,48,56} Prema Ishidau i Fukamizui,⁵⁷ posebna se važnost AT₂ receptorima pridaje njihovim proapoptičkim učincima (kočenje rasta).

AT₃ i AT₄ receptori povezuju se s A III, odnosno s A IV. Njihova lokalizacija i djelovanje nisu u cijelosti obrazloženi.^{47,48}

Promjenama aktivnosti angiotenzinskih receptora pomoću tzv. blokatora angiotenzinskih receptora može se utjecati na učinkovitost renin-angiotenzinskog sustava.^{58,59}

UČINCI ANGIOTENZINA

Fiziološko "najsnažniji" čimbenik renin-angiotenzinskog sustava jest A II. Brojnim uvriježenim "endokrinim" učincima sustavskog A II, pridruženi su i "parakrini" i/ili "autokrini" (te moguće "intrakrini") učinci izazvani djelovanjem lokalno (u izvanbubrežnim tkivima) stvorenog A II. To se posebice odnosi na mehanizme uključene u regulaciju regionalnih hemodinamskih promjena, stanični rast, remodeliranje i/ili neurotransmittersko oslobađanje (neuromodulator). Učinkovitost drugih angiotenzina (A I, A III, A IV) nije u cijelosti razjašnjena.^{1,2}

Učinci angiotenzina II u kardiovaskularnom sustavu

Djelovanje u srcu. Aktivacijom svojih specifičnih receptora, A II povećava srčanu frekvenciju, provodljivost podražaja kroz provodnu muskulaturu te kontrakciju miokarda. Posebna važnost djelovanja A II ogleda se pri zatajenju srca.^{1,2,4,60,61} Zatajenje srca stanje je u kojem je narušena srčana funkcija odgovorna za nesposobnost srca da crpi krv na razini primjerenoj metaboličkim zahtjevima tkiva i/ili to može ostvariti samo uz abnormalno povišen ventrikulski dijasolički volumen.^{4,62} Smanjenje srčane učinkovitosti pobuđuje niz neurohumoralnih prilagodbi. Primarni integratori tih prilagodbi jesu kako pojačanje simpatičke aktivnosti (visokotlačni baroreceptorski mehanizmi, aktivacija glosofaringealnih i vagalnih aferentnih živčanih vlakana, stimulacija kardioregulacijskih centara u središnjem živčanom sustavu, aktivacija eferentnih simpatičkih vlakana), tako i aktivacija renin-angiotenzinskog sustava (vazokonstrikcija, pojačano lučenje aldosterona, retencija soli i vode). Tim se prilagodbama istodobno pridružuje i non-osmotsko oslobađanje vazopresina uzrokovano simpatičkim podraživanjem supraoptičkih i paraventrikularnih područja u hipotalamusu. Iako neurohumoralne prilagodbe održavaju arterijski perfuzijski tlak unatoč smanjenju minutnog volumena, one povećavaju hemodinamsko opterećenje te potrebu kardijačnih miocita za kisikom u procesu zatajenja.^{4,62-65}

Svojim djelovanjem poput lokalnog čimbenika rasta, A II sudjeluje u procesima remodeliranja i/ili hipertrofije srčanog mišića. Hipertrofija miokarda temeljni je prilagodbeni odgovor na hemodinamsko opterećenje, hipertenziju i/ili infarkt miokarda te kronično zatajenje srca (insuficijencija miokarda).^{1,2,4,62-64} Hipertrofija kardijačnih miocita, potaknuta vezanjem A II za AT₁ receptore, karakterizirana je povećanjem veličine miocita i pojačanim stvaranjem kontraktilnih, bjelančevinskih molekula u njima. Praćena je i promjenama genske ekspresije. Prema Yamazakiju i Yazakiju⁶⁶ te Lijnenu i Petrovu⁶⁷, vezanjem se A II za AT₁ receptore u kardijačnim miocitima izaziva indukcija biljega neposrednog, ranog stadija hipertrofije (c-fos, c-jun, jun-B, Erg-1, c-myc) i indukcija kasnih bilje-

ga kardijačne hipertrofije (skeletni α -aktin i ANP). U kardijačnim se pak fibroblastima, vezanjem A II za AT₁ receptore potiče proliferacija i produkcija strukturnih komponenti izvanstaničnog mikrookolišnog matriksa (kolagen tip I i tip III, fibronektin) te koči učinkovitost cink metaloproteinaza.⁶⁶⁻⁶⁸

Djelovanje u krvnim žilama. Jedna od najznačajnijih fizioloških zadaća sustavskog A II ogleda se i u akutnoj i/ili kroničnoj regulaciji krvnog tlaka. Vežući se za AT₁ receptore na glatkim mišićnim stanicama (posebice u stijenci otporničkih krvnih žila) A II, naime, izravno izaziva snažnu vazokonstrikciju. Djelovanje A II pridonosi razvitku hipertenzije.^{1,2,3} Sekundarna hipertenzija bubrežnog podrijetla posljedica je poremećaja u bubrežnom metabolizmu Na⁺ i tekućine (s ekspanzijom cirkulirajućeg volumena) ili poremećaja u bubrežnom lučenju vazoaktivnih tvari (s lokalnim i/ili sistemskim promjenama tonusa arteriola). Renalna je hipertenzija svrstana u renovaskularnu (uključujući preeklampsiju i eklampsiju) i parenhimsku hipertenziju. U renovaskularnoj hipertenziji nastaje aktiviranje renin-angiotenzinskog sustava zbog hipoperfuzije bubrežnog tkiva nastale poradi stenozne renalne arterije ili njezina ogranka. Pritom angiotenzin II podiže arterijski tlak izravnom vazokonstrikcijom, povećanjem lučenja aldosterona s retencijom Na⁺ te povišenjem adrenergičnog tonusa. U hipertenziji (nefroparenhimska) koja se javlja tijekom akutnih i/ili kroničnih parenhimskih bolesti bubrega (kronični pijelonefritis), aktiviranje sustava renin-angiotenzin nastaje zbog smanjenja perfuzije bubrežnog tkiva izazvanog upalnim i ožiljnim promjenama koje zahvaćaju mikrovaskularne segmente bubrega.¹⁻³

Endokrinim učincima sustavskog A II, svojim parakrinim i/ili autokrinim (i vjerojatno intrakrinim) učincima pridružuje se i lokalno (u stijenci žile) stvoreni A II. Ti su učinci zamijećeni, posebice, pri remodeliranju žila.¹⁻³ Tako Noda i Arakawa⁵⁴ upućuju na djelovanje A II poput čimbenika rasta, A II je, naime, kako u stijenci provodnih tako i otporničkih krvnih žila, uključen u razvoj hipertrofije glatkih mišićnih stanica. K tome A II može povećati gustoću i osjetljivost receptora za druge čimbenike koji moduliraju rast glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama. U njih se ubrajaju fibroblastni (FGF, prema engl. fibroblast growth factor), transformirajući (TGF- β ₁, prema engl. transforming growth factor- β ₁), trombocitni (PDGF, prema engl. platelet derived growth factor) i insulin-sličan čimbenik rasta (IGF, prema engl. insulin-like growth factor).^{1-3,54,69} Drži se da A II djelomice sudjeluje i u mehanizmu nastajanja ateroskleroze. Zna se, naime, da A II osim rasta, povećava i migraciju glatkih mišićnih stanica, pospješuje produkciju izvanstaničnog mikrookoliša, aktivira makrofage, povećava agregaciju trombocita, adheziju i migraciju leukocita te izravno uzrokuje disfunkciju endotelnih stanica krvnih žila.^{1-3,70}

Učinci angiotenzina II u održavanju homeostaze tjelesnih tekućina

Djelovanje u bubregu. Bubrež regulira metabolizam Na⁺ s iznimnom preciznošću. To se ostvaruje međudjelovanjem brojnih kako anti-natrijuretskih tako i natrijuretskih čimbenika, izvanbubrežnog i/ili unutarbubrež-

nog podrijetla.^{1,2,36} Tako A II, regulirajući u bubrežima izlučivanje soli i vode, sudjeluje u održavanju sastava i volumena tjelesnih tekućina. Prema Allen i sur.⁵⁶, u djelovanje A II uključene su, posebice, uz stanice glomerula te proksimalnih kanalića, i medularne intersticijske stanice. Te su stanice bogato opskrbljene brojnim AT₁ receptorima te receptorima za druge vazoaktivne molekule. Zbog svojeg anatomskoga položaja (smještene su u mikrookolišu između kanalića i vaza rekta) posebice su važne u regulaciji reapsorpcije tekućine i protoka krvi kroz bubrežnu medulu. Anti-natrijuretskim učincima A II izravno se, poput fiziološkog antagonista (svojim natrijuretičkim odnosno diuretičkim djelovanjem te vazorelaksirajućim svojstvima), suprotstavlja ANP.³⁶ Drži se da ANP svoje natrijuretske učinke postiže, vjerojatno, uz posredovanje dopaminskih receptora.²³

Djelovanje u kori nadbubrežne žlijezde. Osim izravna djelovanja na reapsorpciju Na⁺ u proksimalnim kanalićima bubrega, A II snažno potiče izlučivanje aldosterona u zoni glomerulozi kore nadbubrežne žlijezde. Pritom A II, djelujući na AT₁ receptore, ubrzava biosintezu aldosterona, posebice u početnom dijelu pri pretvorbi kolesterola u pregnenolon (dezmolazni i hidroksilacijski korak). Aldosteron je važan regulator volumena izvanstanične tekućine. Posebno se značenje pridaje njegovoj ulozi u metabolizmu K⁺. Potičući reapsorpciju NaCl u debelom uzlaznome kraku Henleove petlje, distalnom kanaliću i sabirnoj cijevi, smanjuje njihovo izlučivanje urinom.⁷¹ Novije studije Dupreza i sur.⁷² pokazuju, međutim, da se aldosteron vjerojatno sintetizira i u samoj stijenci krvnih žila. To upućuje na njegovu moguću etiološku ulogu u hipertrofiji i hiperplaziji glatkih mišićnih stanica, narušavanju vaskularnog matriksa i disfunkciji endotela. Osim što aldosteron dovodi do retencije soli i vode, njegovu se izravno štetno djelovanje stoga povezuje i sa smanjenjem arteriolarne i venske rastezljivosti, povećanjem periferne vaskularne rezistencije, odnosno narušavanjem autonomne vaskularne kontrole izazvane disfunkcijom baroreceptorskog refleksa.^{57,71,72}

Trajno povećana razina aldosterona (sekundarni aldosteronizam) stanje je povećanog stvaranja aldosterona proporcionalno stupnju aktivacije sustava renin-angiotenzin. U hipertenzivnim stanjima nastaje ili zbog primarnog prekomjernog stvaranja renina (primarni reninizam) ili zbog prekomjernog stvaranja renina u sklopu smanjenog renalnog protoka krvi i/ili perfuzijskog tlaka (sekundarni reninizam). Sekundarno prekomjerno stvaranje renina može biti posljedica suženja jedne ili obje glavne renalne arterije uzrokovano aterosklerotičnim plakom ili fibromuskularnom hiperplazijom. Valja istaknuti da pri dekompenziranom zatajavanju srca nije samo pojačana sekrecija aldosterona, već je produžen i njegov biološki poluzivot, što mu dodatno podiže razine u plazmi. K tome, smanjen protok krvi kroz jetru, zbog malog minutnog volumena, posebice tijekom napora, odgovoran je za smanjen katabolizam aldosterona u jetri.^{15,57,71,72}

Patološko značenje A II ogleda se i u progresivnom oštećenju tkiva pri dijabetičnoj nefropatiji.⁷³⁻⁷⁶

Učinci angiotenzina II u središnjem i/ili vegetativnom živčanom sustavu

U središnjem živčanom sustavu A II sistemskog podrijetla djeluje poput uvriježenog hormona, dok lokalno, u moždanom tkivu (unutar krvnomoždane barijere), stvoreni A II (angiotenzinergični neuroni) djeluje poput uvriježenog neurotransmitera i/ili neuromodulatora. Pritom se A II povezuje s AT₁ receptorima smještenim kako u neuronima tako i drugim non-neuralnim strukturnim komponentama živčanoga tkiva koje su, prema uvriježenome mišljenju, uključene u neuronske krugove za održavanje homeostaze kardiovaskularnog sustava te volumena i sastava tjelesnih tekućina.^{1,2,56,65,77}

Cirkumventrikularni organi specijalizirane su strukture moždanog tkiva u kojima je djelovanje A II osobito izraženo. Većinom su neparni te smješteni u mediosagitalnoj ravnini (na "strateškim" mjestima) u stijenci pretežito III moždane komore. Ti se organi nalaze izvan krvnomoždane barijere. Izgrađeni su, naime, od živčanih stanica i mnoštva krvnih kapilara u čijoj se stijenci nalazi tzv. fenestrirani endotel. Stoga na neurone cirkumventrikularnih organa (kemosenzitivna područja) mogu izravno utjecati tvari otopljene u cerebrospinalnoj tekućini i krvnoj plazmi.^{65,77} Cirkumventrikularni organi, odnosno preoptičke jezgre i tkivo koje okružuje prednji dio dna i prednji zid III. komore (AV3V područje) predstavljaju, čini se, anatomsko/morfološki supstrat žedi, želje za uzimanjem soli te kardiovaskularne homeostaze.^{65,77} AV3V je bogato opskrbljeno angiotenzinergičnim živčanim završecima, a sadrži i mnoštvo AT₁ receptora.^{65,67} Bogato je povezano s hipotalamičkim, limbičkim te strukturama moždanog debla. Valja posebice istaknuti povezanost AV3V područja s lokus ceruleusom, jezgrom smještenom u dnu četvrte moždane komore. Lokus ceruleus sadrži noradrenergične neurone koji su, uz jezgre traktus solitarijusa i druge strukture u moždanom deblu, uključeni u dio negativnih povratnih sprega koje služe u kontroli volumena krvi. Te strukture sudjeluju u baroreceptorskim mehanizma koji su u uskoj funkcijskoj sprezi s perifernim volumnim receptorima podražajima iz cirkulacije i služe u kontroli arterijskog tlaka.^{65,77} Podraživanjem AV3V područja, A II snažno potiče osjećaj žedi i pijenje (diposogeno djelovanje, hipovolemija) te želju za uzimanjem soli. Uz to oslobađa se i vazopresin te hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH, prema engl. corticotropin releasing hormone). CRH potiče lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH prema engl. adrenocorticotrophic hormone) iz adenohipofize. Djelovanjem u kori nadbubrežne žlijezde ACTH potiče pak oslobađanje kortizola.^{65,71,77}

Prema Zhou i sur.⁴⁹, drži se da u području supstancije nigre, nukleus kaudatusa i putamena, A II ima posebice značajnu neuromodulatorsku ulogu u regulaciji oslobađanja dopamina, odnosno acetilkolina. Prema tome, čini se, da A II utječe na senzoričke i motoričke funkcije. K tome A II utječe, vjerojatno, na plastičnost neurona i dugoročne promjene neuronske organizacije koje su uključene u procese mišljenja, učenja i pamćenja, te u prilagodbene mehanizme (koje se odražavaju promjenama

ponašanja) izazvane akutnim i/ili kroničnim stresom.^{49,65,77,78}

A II djeluje i na aktivnost autonomnoga živčanog sustava. Tako je međudjelovanje A II i simpatičkoga živčanog sustava zamijećeno kako unutar središnjeg živčanog sustava tako i na periferiji, u pre- i/ili postsinaptičkim strukturama simpatičkih sinapsi smještenih u raznovrsnim tkivima i organima. A II potiče, naime, adrenergični živčani prijenos, odnosno oslobađanje adrenomedularnih hormona.^{1,2,49,65,77-79}

Učinci angiotenzina II u reproduktivnom traktu

U brojnim se *in vivo* i *in vitro* radovima nazrijevaju organ-specifične funkcije A II vezane uz reproduktivni trakt, odnosno trudnoću. Pritom se učinci sistemskog A II pridružuju učincima A II u lokalnim renin-angiotenzinskim sustavima ovarija, uterusa i/ili posteljice. Tome u prilog govore noviji rezultati o transkripciji angiotenzinogena u glatkim mišićnim stanicama spiralnih arterija, dobiveni metodom polimerazne lančane reakcije (PCR, prema engl. polymerase chain reaction).^{1,2,80-82}

Vežući se sa specifičnim receptorima, A II u tkivu ovarija sudjeluje u mehanizmima kojima se kontrolira ovulacija, sinteza steroida te folikulogeneza. A II, čini se, sudjeluje i u etiopatogenezi ovarijalnih tumora te ektopične trudnoće. Njegovo je djelovanje utvrđeno u procesima regeneracije endometrija, implantacije te decidualizacije. A II sudjeluje u stvaranju placentarne arhitekture i funkcije, odnosno u kontroli uteroplacentalnog protoka krvi, sintezi prostaglandina te u lučenju estradiola. Narušavanje djelovanja A II može, vjerojatno, u trudnoćama koje su komplicirane preeklampsijom i/ili intrauterinim zastojem u rastu ploda, uzrokovati disfunkcionalno krvarenje i smanjenje uteroplacentalnoga protoka krvi.^{1,2,80-82}

Preeklampsija je bolest koja se obično pojavljuje u kasnijoj trudnoći.^{83,84} Najčešća je u mladih prvorotkinja. Udružena je s učestalijim perinatalnim morbiditetom (respiratorni distres sindrom, intraventrikularno krvarenje, bronhopulmonarna displazija, nekrotizirajući enterokolitis) i mortalitetom.^{83,84} U njoj se, uz brzo nastajanje edema (donji i gornji ekstremiteti, lice i ostala tkiva), hipertenzija povezuje s mnogobrojnim hepatičnim, hematološkim, renalnim (primjerice, povećana aktivnost laktat-dehidrogenaze, mikroangiopatska hemolitična anemija, trombocitopenija, hiperlipidemija, proteinurija, pad glomerularne filtracije, oligurija, smanjen klirens urata) i/ili neurološkim oštećenjima (glavobolja, vrtoglavica, opći nemir, somnolencija, svjetlaci pred očima, nejasan vid, gubitak vida te hiperrefleksija). Uz pojavu konvulzija, preeklampsija se razvija u eklampsiju.^{83,84} U etiopatogenezi preeklampsije dominira uteroplacentarna vazokonstrikcija (ishemija) s poremećajima prodora trofoblasta u spiralne arterije^{83,84} te generaliziranom disfunkcijom endotela.^{41,70,83,84} Drži se da je posljedica međudjelovanja brojnih etioloških čimbenika. U njih se ubrajaju, osim genetske predispozicije (mutacija angiotenzinogen promotora 6, Leiden genetička mutacija čimbenika V),^{83,85} hiperlipidemija (slobodne masne kiseline, hipertrigliceridemija) i/ili narušena imunološka prilagodba fetoplacentarne jedinice (klasični i/ili neklasični antigeni tkivne srodnosti trofoblasta, decidualne stanice,

citokini).^{83,84,86-88} Drži se, međutim, da morfološko-funkcionalnom narušavanju stijenke spiralnih arterija (disfunkcija endotela, hiperplazija medije, ateroza), pridonosi, vezanjem za brojne AT₁ receptore, smještene kako u stijenci tako i u mikrokolišu spiralnih arterija, uz djelovanje sistemskog A II, posebice, i lokalni A II.^{41,70,82-84}

ZAKLJUČAK

Hormonski i/ili enzimski čimbenici renin-angiotenzinskog sustava već su odavno utvrđeni. Uvriježeno je mišljenje o jednostavnoj renin-angiotenzin aktivacijskoj kaskadi, koja vodi k stvaranju, "fiziološko najvažnije", efektorske molekule A II, međutim, napušteno. U kompleksnom renin-angiotenzinskom sustavu mogu se, naime, razlikovati dva sastavna dijela. U prvi se dio, sa svojim uvriježenim "endokrinim" djelovanjem, ubraja sistemski ili cirkulacijski renin-angiotenzin sustav (bubrežno podrijetlo). U drugi se dio, sa svojim mnogobrojnim "parakrinim", "autokrinim" te "intrakrinim" učincima, svrstavaju brojni lokalni (tkivno specifični) renin-angiotenzinski sustavi. Klinička iskustva te brojna *in vivo* i *in vitro* istraživanja, pridonijela su novijim spoznajama o fiziološkim svojstvima renin-angiotenzinskih peptida. Te spoznaje nedvojbeno pridonose kako boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama u koje su uključeni ovi čimbenici, tako i postavljanju novih dijagnostičkih kriterija, uvođenju (uz opće i uvriježene terapijske mjere) novih algoritama specifičnog farmakoterapijskog pristupa te prognozi patoloških stanja, koja se, u bolesnika s narušenim djelovanjem renin-angiotenzinskog sustava, sve učestalije očituju.

LITERATURA

1. Reid IA, Morris BJ, Ganong WF. The renin-angiotensin system. *Ann Rev Physiol* 1978; 40:377-410.
2. Zimmerman BG, Dunham EW. Tissue renin-angiotensin system: A site of drug action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:53-69.
3. Williams GH. (Rumboldt Z.). Arterijska hipertenzija. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:973-985.
4. Braunwald E. (Bergovec M, Polić S.). Zatajenje srca. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:872-880.
5. Dumont EC, Drolet G. Relationship between the central renin-angiotensin system, stress and hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92(8):1111-3.
6. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, Roberts JM, Sibai BM, Taler SJ. Report of the National high blood pressure Education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
7. Marks LS, Maxwell MH. Tigerstedt and the discovery of renin - An historical note. *Hypertension* 1979;1(4):384-8.
8. Dzau VJ, Burt DW, Pratt RE. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1988;255:F563-F573.
9. Yokosawa H, Inagami T, Haas E. Purification of human renin. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;83:306-312.

10. Taugner R, Buhle E, Hackenthal E, Mannek E, Nobiling R. Morphology of the juxtaglomerular apparatus and secretory mechanisms. *Contr Nephrol* 1984;43:76-101.
11. Goormaghtigh N. L'Appareil neuromyoarteriel juxtaglomerulaire du rein; ses reactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifere. *C R Soc Biol* 1937;124, 293-6.
12. Kon Y. Comparative study of renin-containing cells. *Histological approaches*. *J Vet Med Sci* 1999;61(10): 1075-86.
13. Imai T, Miyazaki H, Hirose S, Hori H, Hayashi T, Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S, Murakami K. Cloning and sequence analysis of cDNA for human renin precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:7405-09.
14. Alsever RN, Gotlin RW. General clinical tests. U: *Handbook of Endocrine Tests in Adults and Children*. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1978:426-9.
15. Williams GH, Dluhy RG. (Koršić M.). Bolesti adrenokorteksa. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:1725-1727.
16. Coe FL, Kathalia S, Ljutić D, Rumboldt Z. Nasljedni tubularni poremećaji. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:1157-1161.
17. Stanton BA, Koeppen BM. (Kukolja Taradi S., prev.). Nadzor nad osmotskom koncentracijom i volumenom tjelesnih tekućina. U: Berne RM, Levy MN. ed., *Fiziologija* (treće izdanje). Medicinska naklada-Zagreb 1996:696-723.
18. Lorenz J, Weihprecht H, Schnermann J, Skott O, Briggs JP. Renin release from the isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa Cl⁻ transport. *Am J Physiol* 1991; 260:F486-93.
19. Okuda T, Kojima I, Ogata E, Kurokawa K. Ambient Cl⁻ ions modify rat mesangial cell contraction by modulating cell inositol trisphosphate and Ca²⁺ via enhanced prostaglandin E₂. *J Clin Invest* 1989;84:1866-72.
20. Tsukuhara H, Krivenko Y, Moore LC, Goligorsky MS. Decrease in ambient Cl⁻ stimulates nitric oxide release from cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1994;267:F19-29.
21. Ritthaler T, Della Bruna R, Kramer BK, Kurtz A. Endothelins inhibit cyclic-AMP induced renin gene expression in cultured mouse juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 1996;50:108-15.
22. Wagner C, Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A. Control of the renal renin system by local factors. *Kidney Int Suppl* 1998;67:S78-83.
23. Aperia AC. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:621-647.
24. Ball SG, Oates NS, Lee MR. Urinary dopamine in man and rat: effects of inorganic salts on dopamine excretion. *Clin Sci Mol Med* 1978;55:167-73.
25. Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin Sci* 1993;84:357-75.
26. Jose PA, Eisner GM, Feldner RA. Renal dopamine receptors in health and hypertension. *Pharmacol Ther* 1998;80(2): 149-82.
27. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197.
28. Pinet F, Mizrahi J, Laboulandine I, Menard J, Corvol P. Regulation of prorenin secretion in cultured transfected juxtaglomerular cells. *J Clin Invest* 1987;80:724-31.
29. Pfeifer CA, Suzuki F, Jackson EK. Selective A₁ adenosine receptor antagonism augments beta-adrenergic-induced renin release in vivo. *Am J Physiol* 1995;269:F469-79.
30. Ogawa Y. Role of ryanodine receptors. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1994;29(4):229-74.
31. Ferrari R, Cucchini F, Bolognesi R, Bachetti T, Boraso A, Bernocchi P, Gaia G, Visioli O. How do calcium antagonists differ in clinical practice? *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; Suppl 3:565-75.
32. Kameyama A, Kameyama M. Structure, function and expression of Ca²⁺ channels. *Nippon Rinsho-Jap J Clin Med* 1996;54(3):672-8.
33. Huang W, Sjoquist M, Skott O, Stricker EM, Sved AF. Oxytocin-induced renin secretion in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R226-R230.
34. Brosnihan KB, Senanayake PL, Ferrario CM. Bi-directional actions of estrogen on the renin-angiotensin system. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(4):373-381.
35. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 1990;70:1067-1116.
36. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease: Natriuretic peptides. *N Engl J med* 1998;339(5): 321-328.
37. Skeggs LT, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J exp Med* 1957;106:439-453.
38. Tewksbury DA. Angiotensinogen. *Federation Proc* 1983;42:2724-2728.
39. Faloia E, Camilloni MA, Giacchetti G, Mantero F. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of some recent data. *Eat Weight Disord* 2000;5(3):116-23.
40. Wang DH, Eljovich F. Modulation and function of extrarenal angiotensin receptors. *Cell Biochem Biophys* 1999;31(1):1-17.
41. Rakugi H, Nakamura Y, Ohishi M, Okamura A, Yanagitani Y, Higahi J, Ogihara T. Vascular endothelial cells and renin-angiotensin system. *Rinsho Byori* 1998;46(11):1135-41.
42. Haulica I, Petrescu G, Slatineanu S, Bild W. Current data on the extrarenal renin-angiotensin system. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1999;103(3-4):25-34.
43. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44(1): 4-61.
44. Fernandez-Alfonso MS, Gonzales C. Nitric oxide and renin-angiotensin system. Is there a physiological interplay between the systems? *J Hypertens* 2000;18(3):351-2.
45. Rumboldt Z. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. *Liječ Vjesn* 2000;122:155-159.
46. Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000;91(1-3):45-62.
47. Timmermans PBWM, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JAM, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45(2):206-242.
48. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52(3):415-72.
49. Zhou J, Moeller I, Jenkins T, Chai SY, Allen AM, Ohishi M, Mendelsohn FA. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT₁, AT₂ and AT₄ receptors. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 2):2027-37.
50. Phillips MI, Summers C. Angiotensin II in central nervous system physiology. *Regul Pept* 1998;78(1-3):1-11.
51. Genuth SM. (Radošević Stašić B., prev.). Opća načela fiziologije endokrinog sustava. U: Berne RM, Levy MN. ed.,

- Fiziologija (treće izdanje). Medicinska naklada-Zagreb 1996:751-769.
52. Robertson P. (Sardelić S, Rumboldt Z). Eikozanoidi i bolesti čovjeka. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:376-379.
 53. Haendeler J, Berk BC. Angiotensin II mediated signal transduction. Important role of tyrosine kinases. *Regul Pept* 2000;95(1-3):1-7.
 54. Noda K, Arakawa K. Pathophysiology of the renin-angiotensin system. *Nippon Rinsho* 1999;57(5):1009-14.
 55. Mascareno E, Siddiqui MA. The role of Jak/Stat signaling in heart tissue renin-angiotensin system. *Mol Cell Biochem* 2000;212(1-2):171-5.
 56. Allen AM, Zhou J, Mendelsohn FA. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens* 2000;13(1 Pt 2):31S-38S.
 57. Ishida J, Fukamizu A. Angiotensin II and apoptosis. *Nippon Rinsho* 1999; 57(5):1117-23.
 58. Siragy H. Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics. *Am J Cardiol* 1999;84(10A):3S-8S.
 59. van Zweiten PA. The role of angiotensin II receptors and their antagonists in hypertension. *Ann Ital Med Int* 2000;15(1):85-91.
 60. Unterberg C, Kreuzer H, Buchwald AB. The renin-angiotensin system in cardiovascular diseases. *Med Klin* 1998;93(7):416-25.
 61. De Mello WC, Danser AH. Angiotensin II and the heart: on the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35(6):1183-8.
 62. Braunwald E. (Đoguš Z.). Normalna i abnormalna funkcija miokarda. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:863-871.
 63. Schrier RW, Abraham WT. Mechanisms of disease: hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(8):577-585.
 64. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. Pathophysiology (Clinical review: Abc of heart failure). *2000;320(7228):167-170.*
 65. Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Pharmacol Rev* 1998;78(3):585-667.
 66. Yamazaki T, Yazaki Y. Molecular basis of cardiac hypertrophy. *Z Kardiol* 2000;89(1):1-6.
 67. Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(5):949-70.
 68. Lijnen P, Petrov V. Antagonism of the renin-angiotensin-aldosterone system and collagen metabolism in cardiac fibroblasts. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21(3): 215-27.
 69. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 3):205S-213S.
 70. Drexler H, Horning B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(1):51-60.
 71. Genuth SM. (Ćuk M, prev.). Nadbubrežne žlijezde. U: Berne RM, Levy MN.ed., Fiziologija (treće izdanje). Medicinska naklada-Zagreb 1996:879-907.
 72. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000;(3):327-34.
 73. Flack JM, Hamaty M, Staffileno BA. Renin-angiotensin-aldosterone-kinin system influences on diabetic vascular disease and cardiomyopathy. *Mineral Electrol Met* 1998;24(6):412-22.
 74. Hollenberg NK. Non-insulin-dependent diabetes mellitus, nephropathy, and the renin system. *J Hypertens Suppl* 1997;15(7):S7-13.
 75. Weir MR. Diabetes and hypertension: blood pressure control and consequences. *Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 1-2):170S-178S.
 76. Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):449-67.
 77. Judaš M, Kostović I. Moždane ovojnice i krvne žile, ependim i koroidni spletovi moždanih komora, cirkumventrikularni organi. U: Temelji neuroznanosti. MD, Zagreb 1997; 320-333.
 78. Wan Y, Yang G, Wan SX, Yang B, Ying YR, Xi ZX. Renin-angiotensin system-stress hormone response system. *Sheng Li hsueh Pao* 1996;48(6):521-8.
 79. Laflamme K, de Champlain J. Interaction between the sympathetic and renin-angiotensin system. *Therapie* 1998; 53(3):245-52.
 80. De Nuccio I, Salvati G, Genovesi G, Paolini P, Marcellini L, Schiavellò V, Re M. Physiopathology of the renin-angiotensin system in the ovary. *Minerva Endocrinol* 1999;24(2):77-81.
 81. Hassan E, Creatas G, mastorakos G, Michalas S. Clinical implications of the ovarian endometrial renin-angiotensin-aldosterone system. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:107-18.
 82. Nielsen AH, Schauer KH, Poulsen K. Current topic: the uteroplacental renin-angiotensin system. *Placenta* 2000;21(5-6):468-77.
 83. Franičević J. EPH gestoze. U: Dražančić A. i sur. Porodništvo. Školska knjiga, Zagreb 1999;276-87.
 84. Steegers EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. U: Kurjak A. ed. Textbook of perinatal medicine (volume 2). Parthenon Publishing, London-New York 1998;1889-1911.
 85. Spina V, Aleandri V, Morini F. The impact of the Factor V Leiden mutation on pregnancy. *H Rep Update* 2000;6(3):301-306.
 86. Rukavina D, Gill TJ III. Immunobiology and immunopathology of early pregnancy. *Biol Med* 1997;3:141-45.
 87. Rukavina D, Podack ER. Abundant perforin expression at the maternal-fetal interface: guarding the semiallogeneic transplant? *Immunol Today* 2000;21(4):160-163.
 88. Mellor AL, Munn DH. Immunology at the maternal-fetal interface: Lessons for T cell tolerance and suppression. *Annu Rev Immunol* 2000;18:367-391.