

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:738731>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-11**



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 ponalašnje. Posebice uzrokuje kontrakciju i hipertrofiju kardiomiocita i glatkih mišićnih stanica krvnih žila, aktivaciju simpatičkih živčanih vlakana te oslobođanje adrenomediularnih hormona, lučenje aldosterona, oslobođanje hormona hipofize te retenciju soli i vode (renalna hemodinamika, tubularna reapsorpcija). Angiotenzin II snažno potiče pijenje, pospješujući osjećaj žedi i želju za uzimanjem soli. Osim tih dobro razjašnjениh 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), bubrežnim 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 sustava.

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

²Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

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

⁴Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

⁵Zavod 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

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. Kratko-rano (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-

pleće s drugim biološkim, humoralnim sustavima. U njih se ubrajaju kininski (kininogeni, kinini, bradikinin), hemostatski (prokoagulacijski, antikoagulacijski i fibrinolitički čimbenici) sustavi te sustav natrijuretskih peptida (atrijski i moždani natrijuretski peptid te C-tip natrijuretskog peptida). Posebna se važnost pridaje i međudjelovanju s vazodilatacijskim i/ili vazokonstrikcijским čimbenicima endotelnih stanica 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 vazopresoričku 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 juktaglomerularnim stanicama.¹⁰ To su metaplastički transformirane glatkotekućne mišićne stanice u lamini mediji aferentnih (i eferentnih) arteriola glomerula. Te stanice, uza stanice makule denze (specijalizirane epitelne stanice početnog dijela distalnog kanaliča) te izvenglomerularne mezangijalne (Goormaghtigh) stanice¹¹, pripadaju juktaglomerularnom 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 Golgijske aparat, prorenin se (gotovo u cijelosti) pretvara u aktivni renin. Ta se molekula potom pohranjuje u sekrecijskim zrncima juktaglomerularnih stanica. Iz tih se stanica inaktivni i/ili aktivni renin izlučuju procesom konstitucijske, odnosno nadzirane egzocitoze. Na luminalnoj strani juktaglomerularnih stanica, izlazuju se izravno u aferentnu arteriolu te dospajevaju u sistemski krvotok. Lučenjem na abluminalnoj strani, prorenin i/ili aktivni renin dospajevaju 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

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

U svakoj se aferentnoj arteroli nalazi približno pet do deset juktaglomerularnih stanica. Njihov se broj, struktura i funkcija mijenjaju (svojstvo plastičnosti) te prvenstveno ovise o razmještaju aferentnih arteriola unutar bubrežne kore, dobi (fetalna i/ili postnatalna, adultna) te unosu Na⁺ u hrani. Plastičnost juktaglomerularnih 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) zamjećene u hipertenzivnim (teška ili maligna hipertenzija, bubrežne parenhimpne bolesti, tumori juktaglomerularnog aparata, hipertenzija izazvana oralnim kontraceptivima), edematozno normotenzivnim (ciroza jetre, hepatitis, kongestivno zatajenje srca) te u hipokalijemično normotenzivnim stanjima (Bartterov sindroma).^{3,4,14} Smanjene vrijednosti koncentracije renina (hiporeninemija) utvrđene su, primjerice, u primarnom aldosteronizmu, pri primjeni velikih doza dezoksikortikosteron-acetata (DOCA) te u Liddleovu sindromu.¹⁴⁻¹⁶

REGULACIJA LUČENJA RENINA IZ JUKTAGLOMERULARNIH STANICA

U regulaciji lučenja renina iz juktaglomerularnih 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 voluminimi receptorema. Efektivni cirkulirajući volumen odražava primjerenost tkivne prokrvljenosti (perfuzije) i odnosi se na "napunjenoš" i "tlak" u različitim segmentima cirkulacijskog stabla. Vaskularni volumini receptori reagiraju na povećanje napetosti i istezanja žilne stijenke te se nazivaju baroreceptorma. Svrstavaju se u dvije skupine: niskotlačne (stijenka srčanih pretklijetki i plućnih žila) i visokotlačne baroreceptore (stijenka lijevog ventrikla, stijenka luka aorte, karotidnog sinusa te stijenka aferentnih arteriola u juktaglomerularnom apatu).¹⁷ Lučenje je renina obrnuto razmjeru stupnja istezanja visokotlačnih baroreceptora aferentnih arteriola. Tako smanjenje perfuzijskog tlaka u bubregu (promjene aktivnosti simpatičkih vlakana, traumatska krvarenja, hipovolemija, opekljne, dehidratacija, povraćanje, proljev, osmotska diureza, lijekovi, peritonitis, pankreatitis, teška hipoalbuminemija) potiče lučenje renina. Suprotno tome, pri povećanju perfuzijskog tlaka u bubregu (hipervolemija), lučenje se renina smanjuje.^{1,2,17}

Mehanizam makule denze. Prema Goormaghtigu¹¹, već se odavno, u regulaciji lučenja renina, nazrijeva

moguća uloga natrioreceptora makule denze (bliski anatomski položaj specijaliziranih epitelnih stanica distalnog kanaliča i juktaglomerularnih 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 juktaglomerularnih stanica. Smanjena doprema Na⁺ u glomerularnom filtratu potiče, a povećana koči lučenje renina.^{1,2,17} Mechanizam kojim prijenos Na⁺ iz glomerularnog filtrata (kroz apikalne membrane stanica makule denze) utječe na juktaglomerularne 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 intersticijске (izvanstanične) tekućine u mikrookolišu juktaglomerularnih stanica. Promjena osmolalnosti intersticijске tekućine (akutna hiposmolalnost) izravno pak utječe na lučenje renina. Promjene osmolalnosti intersticijске tekućine na lučenje renina mogu, vjerojatno, utjecati i neizravno. U tim procesima, prema Okudau i sur.¹⁹ te Tsukuharau i sur.²⁰, čini se sudjeluju i prostaglandini (iz endotelnih 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 juktaglomerularnih stanica. Tako, prema Rithaleru 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 kanaliča potiče lučenje renina, kao što to čini i najznačajniji endotelni prostanoj (PGI₂). Valja, međutim, naglasiti da u lokalnoj regulaciji lučenja renina sudjeluje vjerojatno i dopamin.²³ Taj se katekolamin stvara u stanicama proksimalnih kanaliča.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 kanaliča dopamin se potom izlučuje na apikalnoj strani te se glomerularnim filtratom prenosi u urin. Lučeci se na bazolateralnoj strani, dopamin prispijeva u mikrookoliš juktaglomerularnog aparata te se veže sa svojim specifičnim receptorima na ciljnim stanicama. Dopaminski su D₁ receptori zamjećeni u svim segmentima nefronskih kanaliča. K tome, D₂ receptori su u velikom broju zamjećeni u stanicama proksimalnih kanaliča, a D₃, D₄ i D₅ receptori su zamjećeni u stanicama sabirnih kanaliča. Mechanizam djelovanja dopamina u lučenju renina nije u cijelosti razjašnjen. Zna se da u stanicama kanaliča dopamin djeluje suprotno učincima antinatrijuretskih 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 opskrbuju krvne žile, tubularne strukture i, posebice, juktaglomeru-

larni aparat. Prema DiBonai i Kopppu²⁷, stimulacijom tih vlakana postiže se izrazita vazokonstrikcija (jača u aferentnoj negoli u eferentnoj arterioli), smanjuje se glomerularna filtracija i količina filtriranog Na⁺, povećava reapsorpciju u proksimalnim kanaličima te, posebice, pospješuje lučenje renina. Pritom su promjene lučenja renina udružene s podraživanjem β-adrenergičkih membranskih receptora na juktaglomerularnim stanicama.²⁷ Podraživanje adrenergičnih receptora obavlja se pomoću noradrenalinu (NA) oslobođenim iz bubrežnih simpatičkih završetaka i/ili pomoću cirkulirajućih katekolamina, adrenalina (A) i NA, oslobođenim iz kromafinskih 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}

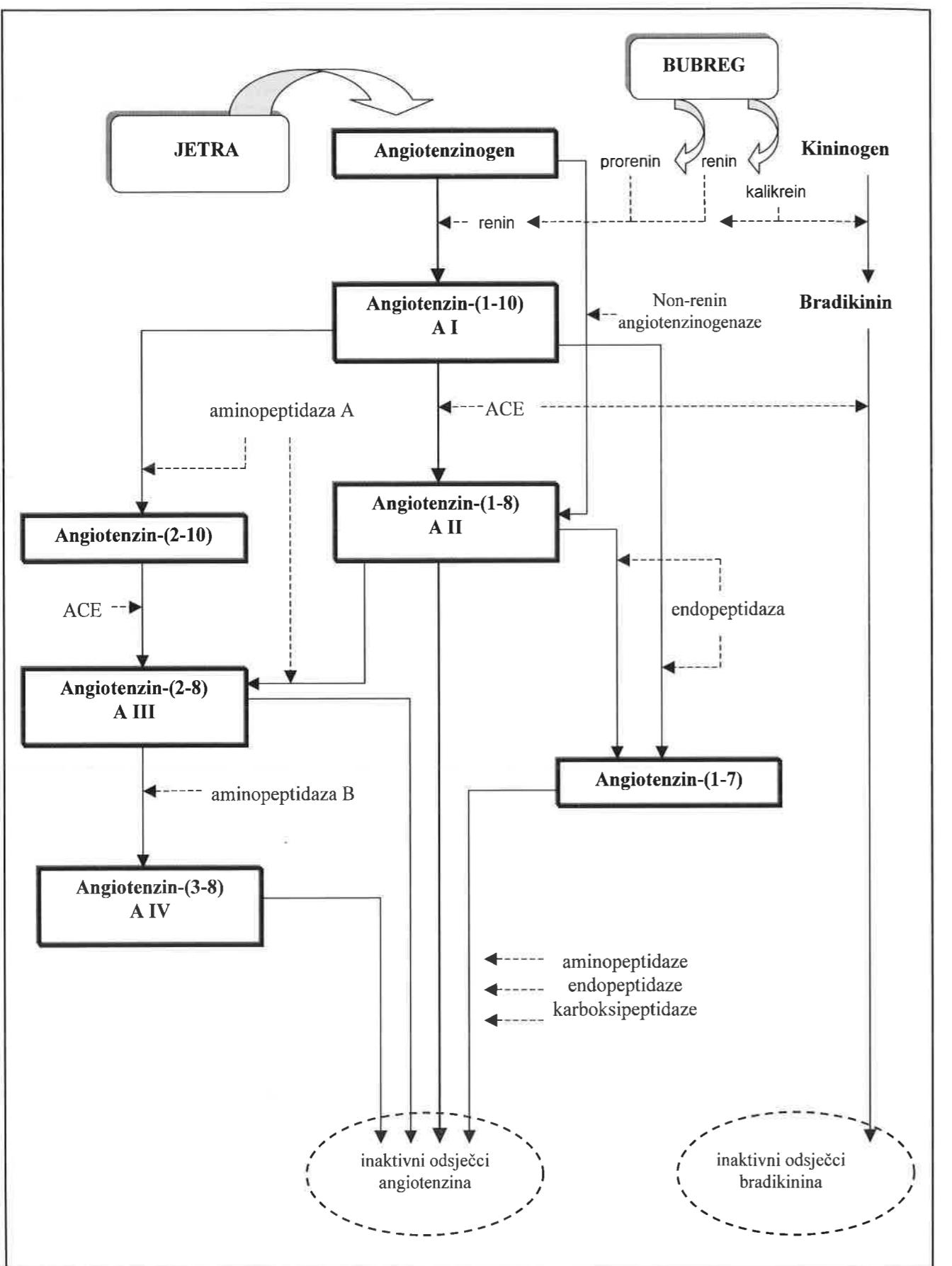
Sistemski humoralni čimbenici. Brojni sistemske humoralni čimbenici poput hormona, citokina i/ili neurotransmitera, sudjeluju izravno i/ili neizravno u regulaciji lučenja renina iz juktaglomerularnih stanica. Pospješujući stvaranje cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), u juktaglomerularnim stanicama, β-adrenergični agonisti i prostaglandini povećavaju lučenje renina. Histamin pospješuje stvaranje cAMP-a i lučenje renina vežući se za H₂ receptore na juktaglomerularnim stanicama.²⁸ Adenozin, vežući se s A1 receptorima na juktaglomerularnim stanicama, koči aktivnost adenil-ciklaze te posljedično koči i oslobođanje renina.²⁹ Lučenje renina koče i čimbenici koji povećavaju koncentraciju Ca⁺⁺ u citosolu juktaglomerularnih stanica, koja se povećava kako mobilizacijom Ca⁺⁺ iz unutarstaničnih skladišta (inositol trifosfat i rajanodinski receptori) tako i otvaranjem kalcijskih kanala na staničnoj citoplasmatskoj membrani. Tako postižući te učinke, A II, ET i/ili α-agonisti koče 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 natrijuretski 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 zamjećena 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 neaktivno) dekapeptid 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 enzym 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 aktivnu) 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 oslobođanje dipeptidnih skupina iz bradičinina (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-Alfonsu i Gonzalezu⁴⁴, drži se da NO koči aktivnost ACE. Antihipertenzivni lijekovi koji koče aktivnost enzima pretvorbe nazivaju se ACE-inhibitorma (prema engl. angiotensin converting enzyme inhibitors). Njihova je primjena posebice učinkovita pri zatajivanju srca, nakon infarkta, uz diabetičnu 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 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 (izravnom i ili neizravnom) razgradnjom A II, A III te A IV nastaju manji, inaktivni odsječci. 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 uvrježenu 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 dvostrukoj staničnoj membrani. 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 unutarstanične djelovanje 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 kalcijsko-kalmodulinski sustav. Njegovom se aktivacijom povećava koncentracija Ca⁺⁺ u citosolu ciljnih stanica. Raznovrsni kalcijsko-kalmodulinski kompleksi pojačavaju ili smanjuju potom aktivnost brojnih enzima ovisnih o kalciju, čime se mijenjaju konačne razine metabolita u stanici. 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), hidroksiekoza-tetraenočke kiseline (HETE) te brojnih leukotrijena.⁴⁷⁻⁵² Drugi način stvaranja signala, koji ne ovisi o izravnom prijenosu preko G-proteina, potječe iz unutarstaničnog repa membranskog receptora. Tako je u radu Haendelera i Berka⁵³ upozorenje 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 Arakawе⁵⁴ te Maccarenoa i Siddiquia⁵⁵ opisuje aktivacija JAK tirozin-kinaze (potaknuta angiotenzinom) te njegino 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-fosodiesteraze.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 cirkunventrikularnih organa) te u periferijskim tkivima, posebice u kori i srži nadbubrežne žlijezde, u bubrezima (glomeruli, proksimalni tubuli, medularne intersticijalne stanice), srcu (kardiomiociti, provodna muskulatura, 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 (prilagodljive promjene kardiovaskularnih struktura) zamijećena njihova "regulacija prema gore" (prema engl. up regulation).^{47,48,56} Prema Ishidau i Fukamizui,⁵⁷ posebno se važnost AT₂ receptora pridaje njihovim proapoptotičkim učincima (kočenje rasta).

ponašanja) izazvane akutnim i/ili kroničnim stresem.^{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 oslobođanje 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 komplikirane 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 mlađih prvorotkinja. Udržena je s učestalijim perinatalnim morbiditetom (respiratori 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, mikroangiopsatska hemolitična anemija, tromboцитopenija, hiperlipidemija, proteinurija, pad glomerularne filtracije, oligurija, smanjen klirens urata) i/ili neurološkim osjećenjima (glavobolja, vrtoglavica, opći nemir, somnolencija, svjetlaci pred očima, nejasan vid, gubitak vida te hiperrefleksija). Uz pojavu konvulzija, preeklampsija se razvija u ekklampsiju.^{83,84} U etiopatogenezi preeklampsije dominira uteroplacentarna vazokonstrikcija (ishemija) s poremećajima prodora trofoblasta u spiralne arterije^{83,84} te generaliziranim disfunkcijom endotelja.^{41,70,83,84} Drži se da je posljedica međudjelovanja brojnih etioloških čimbenika. U njih se ubraju, osim genetske predispozicije (mutacija angiotenzinogen promotor-a 6, Leiden genetička mutacija čimbenika V),⁸³⁻⁸⁵ hiperlipidemija (slobodne masne kiseline, hipertrigliceridemija) i/ili narušena imunološka priлагodba feto-placentarne 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 (diferencija 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 najsnažnije", 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 sistemički ili cirkulacijski renin-angiotenzin sustav (bubrežno podrijetlo). U drugi se dio, sa svojim mnogobrojnim "parakriničnim", "autokriničnim" te "intrakriničnim" 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

- Reid IA, Morris BJ, Ganong WF. The renin-angiotensin system. Ann Rev Physiol 1978; 40:377-410.
- Zimmerman BG, Dunham EW. Tissue renin-angiotensin system: A site of drug action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1997;37:53-69.
- Williams GH. (Rumboldt Z.). Arterijska hipertenzija. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:973-985.
- Braunwald E. (Bergovec M, Polić S.). Zatajenje srca. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:872-880.
- Dumont EC, Drolet G. Relationship between the central renin-angiotensin system, stress and hypertension. Arch Mal Coeur Vaiss 1999;92(8):1111-3.
- 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.
- Marks LS, Maxwell MH. Tigerstedt and the discovery of renin - An historical note. Hypertension 1979;1(4):384-8.
- Dzau VJ, Burt DW, Pratt RE. Molecular biology of the renin-angiotensin system. Am J Physiol 1988;255:F563-F573.
- Yokosawa H, Inagami T, Haas E. Purification of human renin. Biochem Biophys Res Commun 1978;83:306-312.
- Taugner R, Bührle E, Hackenthal E, Mannek E, Nobiling R. Morphology of the juxtaglomerular apparatus and secretory mechanisms. Contr Nephrol 1984;43:76-101.
- Goormaghtigh N. L'Appareil neuromyoarteriel juxtaglomerulaire du rein; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinaire. C R Soc Biol 1937;124, 293-6.
- Kon Y. Comparative study of renin-containing cells. Histological approaches. J Vet Med Sci 1999;61(10): 1075-86.
- 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.
- 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.
- Williams GH, Dluhy RG, Koršić M. Bolesti adrenokortekska. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:1725-1727.
- Coc FL, Kathpalia S, Ljutić D, Rumbolt Z. Nasljedni tubularni poremećaji. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. ur., Harrison Principi interne medicine (prvo hrvatsko izdanje). Zagreb: Placebo, 1997:1157-1161.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rittlaler 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.
- Wagner C, Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A. Control of the renal renin system by local factors. Kidney Int Suppl 1998;67:S78-83.
- Aperia AC. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. Annu Rev Physiol 2000; 62:621-647.
- 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.
- Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. Clin Sci 1993;84:357-75.
- Jose PA, Eisner GM, Feldner RA. Renal dopamine receptors in health and hypertension. Pharmacol Ther 1998;80(2): 149-82.
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997;77:75-197.
- 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.
- 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.
- Ogawa Y. Role of ryanodine receptors. Crit Rev Biochem Mol Biol 1994;29(4):229-74.
- Ferrari R, Cucchi 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.
- Kameyama A, Kameyama M. Structure, function and expression of Ca²⁺ channels. Nippon Rinsho-Jap J Clin Med 1996;54(3):672-8.
- 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.
- 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.
- Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. Physiol Rev 1990;70:1067-1116.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease: Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339(5): 321-328.
- 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.
- Tewksbury DA. Angiotensinogen. Federation Proc 1983;42:2724-2728.
- 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.
- Wang DH, Elijovich F. Modulation and function of extrarenal angiotensin receptors. Cell Biochem Biophys 1999;31(1):1-17.
- Rakugi H, Nakamura Y, Ohishi M, Okamura A, Yanagitani Y, Higaki J, Ogihara T. Vascular endothelial cells and renin-angiotensin system. Rinsho Byori 1998;46(11):1135-41.
- 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.
- Bhoola KD, Figueiroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kinases. Pharmacol Rev 1992;44(1): 4-61.
- 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.
- Rumboldt Z. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. Liječ Vjesn 2000;122:155-159.
- Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. Regul Pept 2000;91(1-3):45-62.
- 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.
- 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.
- Zhou J, Moeller I, Jenkis 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.
- Phillips MI, Sumners C. Angiotensin II in central nervous system physiology. Regul Pept 1998;78(1-3):1-11.
- 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 Hyperten* 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, Schiavello V, Re M. Physiopathology of the renin-angiotensin system in the ovary. *Minerva Endocrinol* 1999;24(2):77-81.
 81. Hassan E, Creatsas 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, Schauser 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.