

## Układ reninowo-angiotensynowo-aldosteronowy (RAA) wczoraj i dziś

Praca jest zwięzłym streszczeniem nowych aspektów patogenetycznych i leczniczych układu RAA. Szczególnie podkreślono: 1) znaczenie patogenetyczne i lecznicze odkrycia receptora proreninowo/reninowego i jego inhibitorów, 2) rolę angiotensyny-1-7 generowanej przez konwertazę 2 (ACE-2) oraz 3) nowe aspekty lecznicze spowodowane blokadą genomowych i niegenomowych efektów aldosteronu.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 181-185)

### Renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) yesterday and today

This paper is a concise summary of advances dealing with new pathogenetic and therapeutic aspects of the renin-angiotensin system. The following topics are especially stressed: 1) pathogenetic and therapeutic aspects of the discovery of the prorenin-renin receptor and its inhibitors, 2) pathogenetic importance of angiotensin-1-7 generated by convertase 2 (ACE-2) and 3) new therapeutic aspects of blocking genomic and nongenomic effects of aldosterone.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 181-185)

W naszych poprzednich pracach podjęliśmy próbę podsumowania aspektów patogenetycznych i leczniczych układu RAA dobrze udokumentowanych do 2000 r. [32, 33]. Upięknęło zaledwie 7 lat, w których byliśmy świadkami dokonania nowych odkryć w zakresie patogenezy i leczenia wielu chorób związanych z układem RAA. Podsumowania tej nowej wiedzy dokonaliśmy w dwóch pracach przeglądowych niedawno opublikowanych w czasopiśmie *Nadciśnienie Tętnnicze* [23,24]. Niniejsza praca ma na celu zwięzłe przedstawienie jedynie tych nowych aspektów układu RAA, które mają lub w najbliższej przyszłości będą miały swoje przeniesienia w codziennej praktyce lekarskiej i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego i nerek. Ograniczmy się w niej do omówienia:

- aspektów patogenetycznych i leczniczych receptora proreniny/reniny (dalej określane skrótowo PrR/R-R);
- znaczenia inhibitora reniny – aliskirenu – w terapii nefropatii nadciśnienia tętniczego;
- potencjalnych aspektów patogenetycznych angiotensyny-1-7 powstającej pod wpływem konwertazy 2 (dalej określanej skrótowo ACE-2) oraz
- aspektów patogenetycznych szlaków sygnalizacyjnych indukowanych aldosteronem oraz wynikających z nich wniosków leczniczych.

#### Receptor proreninowo/reninowy (PrR/R-R)

Jak to widać na rycinie 1 renina, angiotensyna II i aldosteron tworzą układ sprzężenia zwrotnego. Układ ten pierwotnie wiązano tylko z regulacją gospodarki wodno-

elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Wnet się jednak okazało, że efekty biologiczne tego układu bynajmniej nie są ograniczone do regulacji homeostazy wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, ale wykazują istotny wpływ w patogenezie chorób wielu narządów, w tym w szczególności serca, naczyń krwionośnych, nerek i OUN [6,23,24, 35,53]. Fakt ten stał się przyczyną poszukiwania związków hamujących syntezę poszczególnych ogniw układu RAA lub blokujących ich receptory. Wyrazem tego jest szerokie stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego przekształcającego angiotensynę-1-10 w angiotensynę-1-8 (ACE-I-1), blokerów receptorów angiotensyny-1-8 (AT-1-B) i aldosteronu (MR-B). Jak widać na rycinie 2, 3 i 4, stosowanie ACE-I-1, AT-1-RB lub MR-B powoduje wzrost syntezy ogniw stojących przed blokiem. Ponieważ nefro-, angio-, kardio- i neurotoksyczne działanie angiotensyny II było znane od wielu lat, blokowanie jego receptora AT-1-R u chorych pobierających lub nie pobierających ACE-I-1 wydawało się zasadne. Nie przypuszczano jednak, że blokada tych leków nie wpływa na wzrost sekrecji reniny, której przez długi czas nie przypisywano innego działania niż katalizowanie powstawania angiotensyny-1-10 z angiotensynogenu (rycina 1). Ostatnie lata wykazały, że renina i prorenina to nie tylko koła zamachowe układu RAA, ale enzymy te posiadają własne receptory, pobudzenie których zapoczątkowuje szlaki sygnalizacyjne angiotensyno-II-zależne i niezależne [14, 42-44]. Prorenina jest prekursorem reniny i stanowi 90% całkowitej krążącej we krwi u człowieka [57]. Po odsczczeniu N-końcowego 43 aminokwasowego polipeptydu prorenina ulega prze-

Franciszek KOKOT<sup>1</sup>

Lidia HYLA-KLEKOT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM w Katowicach  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

<sup>2</sup>Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii, Chorzów

#### Słowa kluczowe:

- układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
- renina, angiotensyna-1-8
- angiotensyna-1-7
- aldosteron

#### Key words:

- renin-angiotensin-aldosterone system (RAA)
- renin
- angiotensin-1-8
- angiotensin-1-7
- aldosterone

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Franciszek Kokot  
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM  
40-027 Katowice, ul. Francuska 20  
Tel.: 032 2591-420

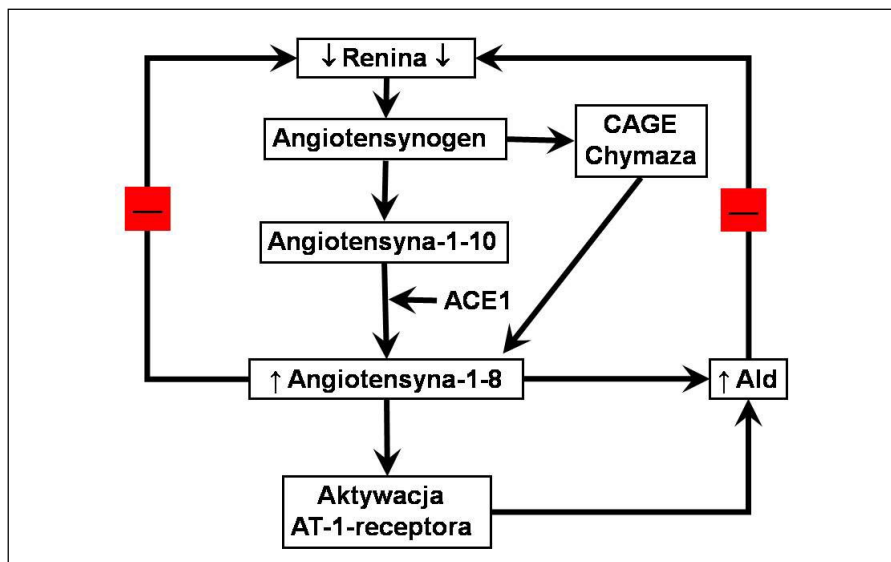
kształceniu w aktywną reninę. Konwersja proreniny w reninę może zachodzić drogą proteolityczną (przy użyciu konwertazy aparatu przykłębuszkowego) nerek [44]. Zdolność wytwarzania proreniny i reniny posiadają tylko takie narządy, jak oko, nadnercza, gonady i tkanka mózgowia, podczas gdy obecność tych enzymów w innych narządach są pochodzenia napływowego [42,44]. Chociaż obecność zwiększonych stężeń proreniny stwierdzono od dawna u kobiet w ciąży i chorych na cukrzycę powikłaną makroangiopatią, to jednak dopiero niedawno wykazano, że te enzymy posiadają swoiste receptory, pobudzenie których zapoczątkowuje śródkomórkowe szlaki sygnalizacyjne generujące cytokiny profibrotyzujące (niezależne od angiotensyny II [14,42,43,57]. Choć zidentyfikowano istnienie trzech rodzajów białek wiążących reninę i proreninę, to jednak tylko dwa z nich scharakteryzowano bliżej [43]. Pierwszy z nich jest uważany jako receptor klirensujący reninę i proreninę. Wiązanie się tych enzymów z tym receptorem inicjuje internalizację kompleksu ligand-receptor i jego rozkład przez proteasomy [43]. Receptor ten określany jest jako receptor mannozo-6-fosforanowy i czynnika wzrostowego insulinopodobnego (M-6-P/IGF2R) [43,58].

Drugi receptor proreninowo-reninowy składa się z białka złożonego z 350 aminokwasów. Po związaniu się tego receptora z reniną lub proreniną dochodzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego MAPK (mitogen activated kinases) i kinaz regulowanych pozakomórkowo – ERK 1/2 [38]. Aktywacja proreniny do reniny może zachodzić drogą nieproteolityczną (drogą konformacji cząsteczki proreniny w wyniku której dochodzi do odsłonięcia centrum katalitycznego reniny) lub proteolityczną (spowodowaną enzymatycznym odcięciem propeptydu) [56]. Wykazano, że przy użyciu pentapeptydu wabikowego (*decoy peptide*) będącego replem fragmentu „chwytneho” (*handle*) prosegmentu proreniny dochodzi do zablokowania szlaku sygnalizacyjnego ERK 1/2 [25] i spadku syntezy czynników o działaniu profibrotyzującym (np. inhibitora aktywatora plazminogenu, TGF- $\beta$ -1, fibronektyny, kolagenu itd. [25]. Wykazano, że renina i prorenina wykazują pobudzający wpływ na syntezę TGF- $\beta$ -1 i syntezę białek macierzy mechanizmem angiotensynoniezależnym [22]. Powyższe obserwacje okazały się posiadać fundamentalne znaczenie dla opracowania nowych strategii leczniczych.

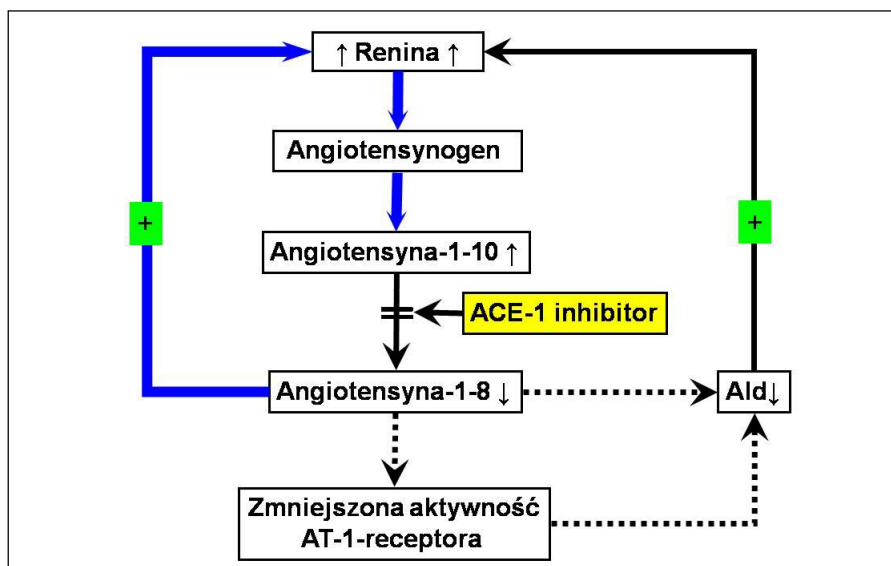
Jak to wykazano niedawno aktywacja szlaku sygnalizacyjnego ERK 1/2 przez proreninę może być przyczyną glomerulosklerozy cukrzycowej u myszy [26]. Ponadto stwierdzono, że blokadą tego szlaku przy użyciu pentapeptydu, replem fragmentu chwytneho proreniny, można zapobiec fibrylizacji nerek [25,27] i mięśnia sercowego [28,45]. W końcu udowodniono, że wzmożona ekspresja receptora proreninowego jest przyczyną nadciśnienia tętniczego [7], zwiększonej ekspresji cyklooksigenazy 2 w korze nerek [30] oraz może uczestniczyć w patogenezie powikłań cukrzycowych [46].

#### Inhibitor reniny – aliskiren

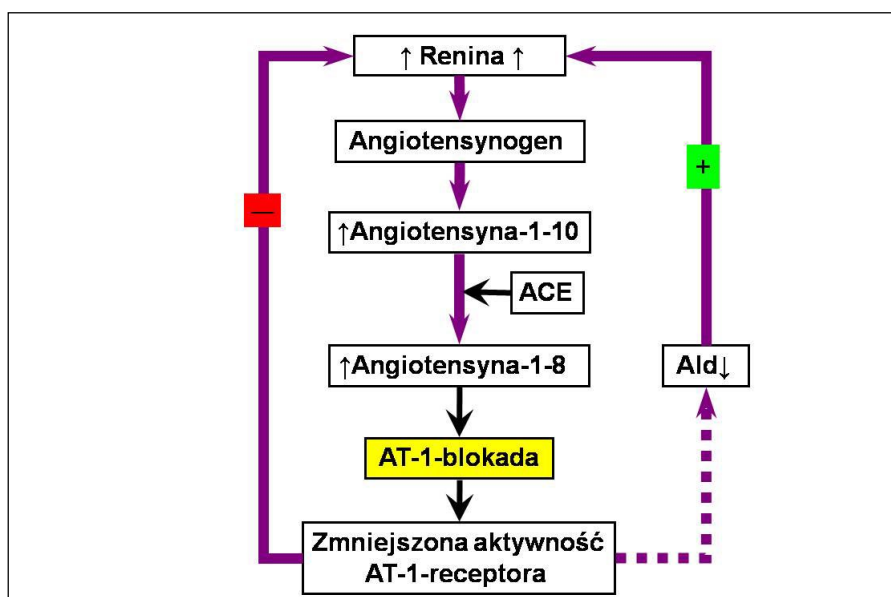
Badania nad strukturą receptora proreninowo-reninowego oraz samej reniny za-



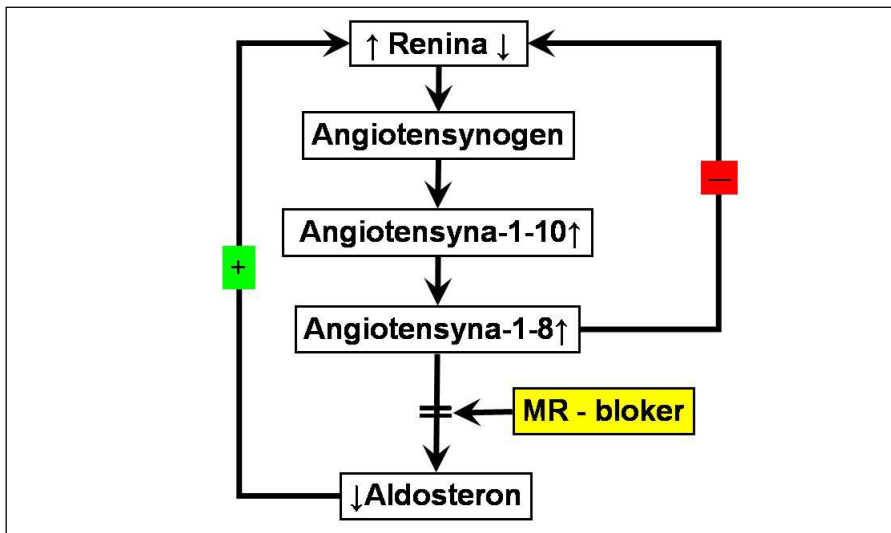
Rycina 1  
Układ reninowo-angiotensynowo-aldosteronowy (RAA) w warunkach fizjologicznych.  
Functioning of the Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) under physiological conditions.



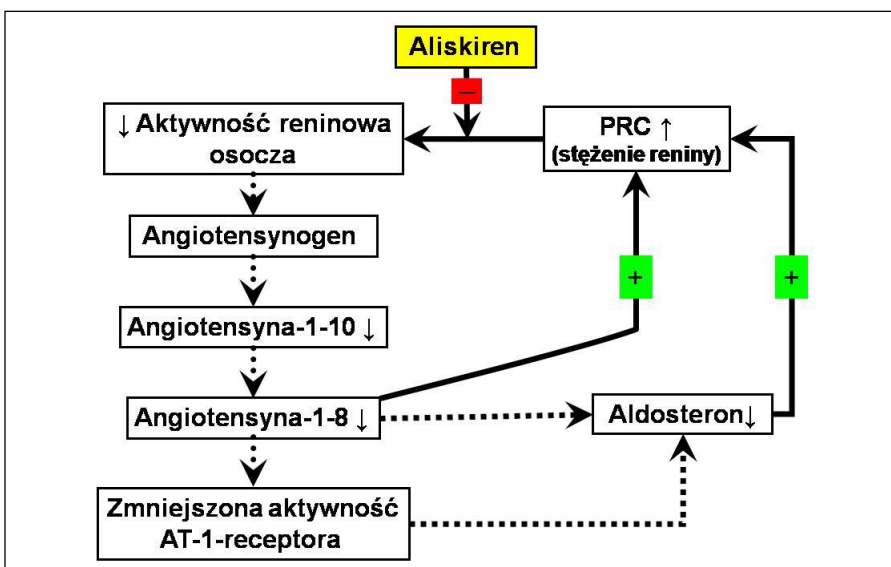
Rycina 2  
Kształtowanie się poszczególnych ogniw układu RAA po podaniu inhibitora konwertazy 1 (ACEI).  
Functioning of the RAAS after ACEI administration.



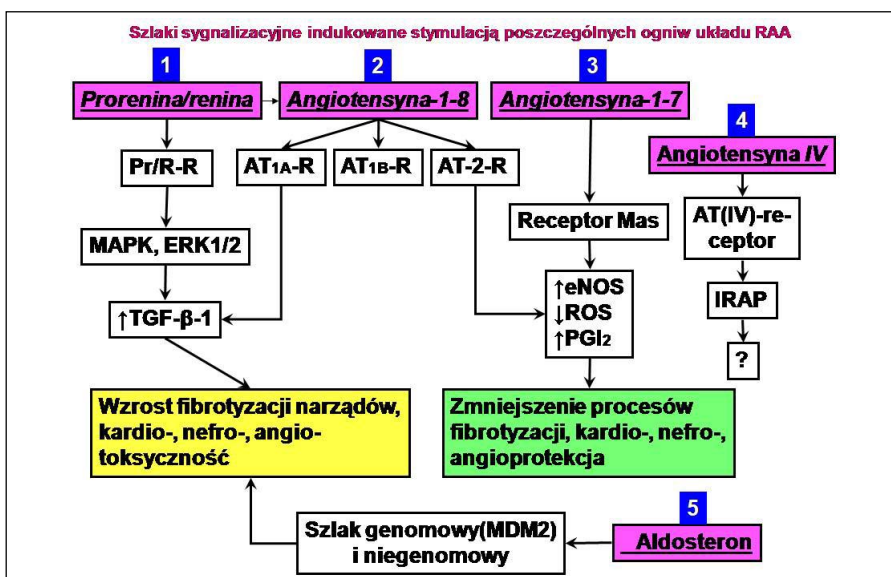
Rycina 3  
Kształtowanie się poszczególnych ogniw układu RAA po podaniu blokera receptora AT-1.  
Functioning of the RAAS after blockade of the AT-1-receptor.



Rycina 4  
Kształtowanie się poszczególnych ogniw układu RAA po podaniu blokera receptora mineralokortykoidowego.  
Functioning of the RAAS after blockade of the mineralcorticoid receptor.



Rycina 5  
Kształtowanie się poszczególnych ogniw układu RAA po podaniu aliskirenu.  
Functioning of the RAAS after renin inhibition y aliskiren.



Rycina 6  
Szlaki metaboliczne uruchamiane przez reninę, proreninę, angiotensynę-1-8, angiotensynę-1-7, angiotensynę IV i aldosteron.  
Signaling pathways induced by stimulation of prorenin/renin, (1) angiotensin-1-8, (2) angiotensin-1-7, (3) angiotensin IV (4) and aldosterone (5).

owocowały wykryciem leków wykazujących bezpośredni wpływ hamujący na reninę, blokując zarówno angiotensynozależne, jak i niezależne szlaki sygnalizacyjne prowadzące do fibrotyzacji serca, naczyń i nerek [3, 4, 29, 54, 60]. Wśród tych inhibitorów w praktyce udowodniono skuteczność leczniczą przede wszystkim aliskirenu. Wykazano, że lek ten stosowany w dawce 100-300 mg obniża zarówno ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe w stopniu podobnym do ACEI i ARB oraz zmniejsza białkomocz w doświadczalnych modelach chorób nerek [60]. Lek ten może być stosowany w monoterapii nadciśnienia tętniczego jak i w skojarzeniu ACEI i ARB lub lekami moczopędnymi [4, 54, 60]. Lek jest wydalany głównie z żółcią, co sprawia, że nie jest wymagana redukcja dawki u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Dalsze badania kliniczne są jednak niezbędne dla poznania wszystkich aspektów leczniczych aliskirenu. Na rycinie 5 przedstawiono konstelację poszczególnych ogniw układu RAA w czasie stosowania inhibitora reniny.

#### Aspekty patogenetyczne angiotensyny-1-7 oraz konwertazy 2 (ACE-2)

Wiedza o układzie RAA uległa istotnemu wzbogaceniu dzięki odkryciu szlaku sygnalizacyjnego prowadzącego do powstania angiotensyny-1-7. Ten ostatni hormon jest wynikiem działania konwertazy 2 (ACE-2) na angiotensynę-1-10 (w wyniku tej reakcji powstaje angiotensyna-1-9) i ACE-1 na tę ostatnią (ACE1 katalizuje odszczepienie dipeptydu z angiotensyny-1-9 w wyniku tej reakcji powstaje angiotensyna-1-7). Angiotensyna-1-7 może również powstać w wyniku reakcji konwertazy-2 na angiotensynę-1-8 [8, 48]. Angiotensyna-1-7 wykazuje działania przeciwstawne do angiotensyny-1-8 działając wazodylatacyjnie (stymulując syntezę NO), natriuretycznie, diuretycznie i antyproliferacyjne [8, 48]. Ponadto angiotensyna-1-7 hamuje kaskadę sygnalizacyjną MAPK → ERK – INK oraz cytokin takich jak TGF-β-1 [8, 55]. Angiotensyna-1-7 posiada swoisty receptor (określany jako „mas receptor”) różniący się zarówno od receptora AT-1 jak i AT-2 [49, 50]. Istnieje wiele przesłanek, że niedobór ACE-2 uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego, przewlekłych chorób nerek a szczególnie nefropatii cukrzycowej [8]. Z powyższego wynika, że aktywacja układu RAA może uruchomić szlaki sygnalizacyjne stymulowane za pośrednictwem receptorów:

- proreninowo/reninowych;
- angiotensyny-1-7;
- AT-1 lub AT-2;
- angiotensyny IV (aktywacja aminopeptydazy regulowanej insuliną – IRAP) oraz
- receptora MR (aldosteronu – patrz niżej) (rycina 6).

Z powyższego wynika, że aktywacja receptorów poszczególnych ogniw układu RAA ma wyraźne skutki przeciwstawne. I tak aktywacja szlaku PrR-receptor i AT-1 receptor wykazują działania wazokonstrykcyjne, wywołują dysfunkcję endokrynną śródbłonna naczyń, zwiększają krzepliwość krwi, wywołują kardiomiopatię oraz nasilają proliferację i przerost komórek, pod-

czas gdy stymulacja szlaku sygnalizacyjnego zapoczątkowanego AT-2 receptorem i angiotensyną-1-7 -wykazuje efekty przeciwstawne [48]. Tak więc aktywacja mas receptora dla angiotensyny-1-7 wydaje się posiadać działanie kardio- [50], naczynio- [48] i nefroprotekcyjne [8,35]. Powyższe fakty mogą sugerować, że leki aktywujące generację angiotensyny-1-7 mogą wzbogacić terapię chorób sercowo-naczyniowych.

### Indukcja szlaków sygnalizacyjnych przez aldosteron i wynikające stąd nowe strategie terapeutyczne

Aldosteron jest podstawowym fizjologicznym mineralokortykoidem uczestniczącym w gospodarce wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej i w utrzymywaniu homeostazy wolemii. Jego sekrecja stymulowana jest głównie przez angiotensynę-1-8, potas, ACTH, niedobór sodu, pochodną kwasu linolenowego – EKOD oraz aktywację układu adrenergicznego. Aldosteron, łącząc się z receptorem mineralokortykoidowym (MR), moduluje czynność nabłonkowego kanału sodowego ENaC (stymulując wchłanianie zwrotne sodu w cewkach dystalnych) i kanałów ROMK (zwiększa wydalanie K z komórek cewkowych do tworzącego się moczu) [17,19,52]. To klasyczne działanie aldosteronu zostało uzupełnione o wyniki badań dowodzących udziału tego hormonu w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych przewlekłych chorób nerek, nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [12, 15,16,20,51,59,61]. Wyniki badań ostatnich lat sugerują możliwość syntezy aldosteronu nie tylko w warstwie kłębkowej nadnerczy, ale również w wielu innych narządach m.in. w sercu, w nerkach i naczyniach krwionośnych [15,20,24].

Farmakologiczna blokada ACE-1 lub receptora AT-1 skutkuje obniżeniem syntezy aldosteronu [51]. Długotrwała terapia tymi lekami jest jednak przyczyną nieoczekiwanego wzrostu syntezy aldosteronu określanego jako „zjawisko uniku” (*esscape phenomenon*) [47]. Zjawisko uniku ma być odpowiedzialne za pojawienie się lub wzrost białkomoczu w trakcie długo trwającego leczenia inhibitorami ACE-1 lub blokerami receptora AT-1 [11,47]. Zjawisko uniku ma być spowodowane uruchamianiem alternatywnych szlaków syntezy angiotensyny-1-8 (szlak chymazowy lub CAGE) [12,47], uwarunkowanych występowaniem polimorfizmu genu ACE-1 [10,11, 40]. Występowanie zjawiska uniku należy uwzględnić u chorych długotrwale leczonych inhibitorami ACE-1 lub blokerami receptorów AT-1 u których po początkowej poprawie klinicznej stwierdza się nasilenie choroby (wzrost białkomoczu) [5,10,47]. Ostatnie lata dostarczyły wyniki badań dowodzących udziału aldosteronu w przebudowie naczyń, w patogenezie włóknienia mięśnia sercowego, w stwardnieniu kłębuszków nerkowych, dysfunkcji endokrynej śródbłonna naczyniowego i stresu oksydacyjnego [5,6,15,16, 37,61].

Większość efektów patogenicznych aldosteronu jest wynikiem aktywacji receptora MR uruchamiającej szlaki sygnalizacyjne takich jak MAPK i stymulującego syntezę inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) aktywnych rodników tlenowych i prozapalnych działających cytokinin [6,13,17,21,37,

39,42]. Ponadto aldosteron wykazuje działanie niegenomowe wyrażające się wzrostem wrażliwości naczyń na związki działające wazokonstrykcyjne, upośledzeniem syntezy NO, wzrostem aktywności oksydazy NADPH [37,39,59]. Ponadto aldosteron stymuluje syntezę kolagenu drogą genomową i niegenomową [2,39] oraz działania hamującego na proces fibrylizacji [6,20].

Udokumentowano w badaniach doświadczalnych oraz klinicznych redukcję białkomoczu po blokadzie MR spironolaktonem lub eplerenonem [5,47]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że blokowanie MR spironolaktonem zwalnia tempo rozwoju glomerulosklerozy [2,13,17,21], arteriopatii i włóknienia cewkowo-śródbłonkowego [37,39].

Aldosteron zwiększa ekspresję wszystkich ogniw układu RAA w ścianach naczyń [20]. W procesie przebudowy naczyń uczestniczy gen MDM2 (*murine double minute 2*) [41] aktywowany przez aldosteron, a hamujący apoptozę i zwiększający proliferację komórek mięśni gładkich [17].

Aldosteron oddziałuje na mięsień sercowy nie tylko poprzez wpływ na homeostazę wodno-elektrolitową ale również przez bezpośredni wpływ na kardiomiocyty stymulując generację wolnych rodników tlenowych, dysfunkcję śródbłonna naczyń wieńcowych i fibrotyzację serca [12,17,18]. Proces przebudowy mięśnia sercowego po zawale znajduje się pod bezpośrednią kontrolą aktywności receptora MR [12]. Z przytoczonych faktów wydaje się wynikać zasadność stosowania blokerów MR w leczeniu wybranych chorób sercowo-naczyniowych [13, 17,18,21] oraz rónych glomerulopatii [59].

W końcu wspomnieć należy, że aldosteron wykazuje aktywujący wpływ na komórki immunokompetentne [1] i hamujący wpływ na proces reendotelizacji naczyń przez komórki progenitorowe szpiku kostnego [36]. Ponadto nasila mobilizację wapnia z kości stając się przyczyną osteoporozy [9].

Reasumując należy powiedzieć, że wiedza o układzie RAA uległa w ostatnich latach istotnemu wzbogaceniu o nowe fakty, posiadające istotne implikacje lecznicze. W pracy wykazano, że działanie układu RAA daleko wykracza poza klasyczne jego działanie na gospodarkę wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową. Toteż należy się liczyć z opracowaniem w najbliższej przyszłości nowych strategii leczniczych szczególnie w chorobach sercowo-naczyniowych i nerek. Powyższe fakty nie mogą jednak przesłaniać również możliwości występowania objawów niepożądanych po stosowaniu leków blokujących układ RAA, wśród których hiperkaliemia zasługuje na szczególną uwagę [33].

### Piśmiennictwo

1. Ahokas R.A., Warrington K.J., Gerling I.C. et al.: Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine-immune interface. *Circ. Res.* 2003, 93, e124.
2. Aldigier J.C., Kanjanbuch T., Ma L. et al.: Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3306.
3. Azizi M., Webb R., Nussberger J. et al.: Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J. Hypertens.* 2006, 24, 243.
4. Azizi M.: Renin inhibition. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006, 15, 505.

5. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M.: Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006, 70, 2116.
6. Brown N.J., Nakamura S., Ma L.: Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int.* 2000, 58, 1219.
7. Burckle C.A., Danser A.H.J., Müller D.N. et al.: Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006, 47, 552.
8. Burns K.D.: The emerging role of angiotensin-converting enzyme-2 in the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 116.
9. Chhokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al.: Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005, 111, 871.
10. Chrysostomou A., Pedagogos E., McGregor L. et al.: Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II-receptor blocker. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 256.
11. Ciccoira M., Zanolla L., Rossi A. et al.: Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 37, 1808.
12. Cohn J.N., Colucci W.: Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am. Cardiol.* 2006, 97, 4.
13. Cooper M.: The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am. J. Hypertens.* 2004, 17, 16S.
14. Danser A. H. J., Deinum J.: Renin, prorenin and domnianny receptor (pro) reniny. *Hypertension.* Wyd. polskie, 2006, 2, 22.
15. Dobrucki T., Januszewicz A., Sitkiewicz D., Januszewicz W.: Aldosteron - hormon o nowym obliczu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003, 7, 271.
16. Epstein M.: Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenic and clinical implications. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, 677.
17. Fiebeler A., Muller D., Shagdarsuren E. et al.: Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 134.
18. Fiebeler A., Nussberger J., Shagdarsuren E. et al.: Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II - induced organ damage. *Circulation* 2005, 114, 3079.
19. Goodfriend T.L., Ball D.L., Egan M.B. et al.: Epoxyketo-derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004, 43, 358.
20. Hollenberg N.K.: Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004, 4, 1.
21. Hollenberg N.K., Stevanovic R., Agarwal A. et al.: Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2004, 65, 1435.
22. Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J. et al.: Renin increases mesangial cell transforming growth factor- $\beta$ 1 and matrix protein through receptor-mediated angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006, 69, 105.
23. Hyla-Klekot L., Pulcer B., Kokot F.: Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) - nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze. Część 1. Proreninarenina i jej receptory, konwertaza angiotensyny-1-10, angiotensyna-1-8 i jej receptor, trzewna tkanka tłuszczowa jako źródło syntezy ogniw układu RAA. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007, 11, 242.
24. Hyla-Klekot L., Pulcer B., Kokot F.: Układ renina-angiotensyna-aldosteron - nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze. Część 2. Aldosteron - ważny induktor szlaków patogenetycznych uszkadzających układ sercowo-naczyniowy i nerki. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007, 11, 307.
25. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al.: Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli of hypertensive renal damage. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2495.
26. Ichihara A., Suzuki F., Nakagawa T. et al.: Prorenin

- receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1950.
27. **Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y. et al.:** Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J. Clin. Invest.* 2004, 114, 1128.
  28. **Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al.:** Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 2006, 47, 894.
  29. **Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbisz A.:** Inhibitory reniny. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2006, 6, 9.
  30. **Kaneshiro Y., Ichihara A., Takemitsu T. et al.:** Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int.* 2006, 70, 641.
  31. **Kokot F., Ficek R.:** Patogenetyczne aspekty układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego - wczoraj i dziś. *Kardiol. Pol.* 2001, 54, 295.
  32. **Kokot F., Ficek R.:** Rola układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2002, 15, 117.
  33. **Kokot F., Hyla-Klekot L.:** Zaburzenia gospodarki potasowej w praktyce lekarza rodzinnego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008, praca w druku.
  34. **Le T.H., Coffman T.M.:** Targeting genes in the renin-angiotensin system. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 57.
  35. **Li N., Zimpelmann J., Cheng K. et al.:** The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1-7 by rat proximal tubules. *Am. J. Physiol.* 2005, 288, F353.
  36. **Marumo T., Uchimura H. Hayashi M. et al.:** Aldosterone impairs bone marrow - derived progenitor cell formation. *Hypertension* 2006, 2, 490.
  37. **Min L.J., Mogi M., Li J.M. et al.:** Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2005, 2, 433.
  38. **Nabi A.H., Kageshima A., Uden M.M. et al.:** Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int. J. Mol. Med.* 2006, 18, 493.
  39. **Nagai Y., Miyata K., Sun G.P.:** Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK 1/2 in rat renal fibroblast. *Hypertension* 2005, 46 (part 2), 1039.
  40. **Nagata K., Obata K., Xu J. et al.:** Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiomyocyte hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension* 2006, 47, 565.
  41. **Nakamura Y., Suzuki S., Suzuki T. et al.:** MDM2: A novel mineralocorticoid-responsive gene involved in aldosterone-induced human vascular structural remodeling. *Am. J. Path.* 2006, 169, 362.
  42. **Nguyen G.:** Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006, 69, 1503.
  43. **Nguyen G.:** The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 129.
  44. **Oliver J.A.:** Receptor-mediated actions of renin and prorenin. *Kidney Int.* 2006, 69, 13.
  45. **Peters J., Farrenkopf R., Clausmeyer S. et al.:** Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Cir. Res.* 2002, 90, 1135.
  46. **Price D. A., Porter L. E., Gordon M. et al.:** The paradox of low renin state in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 2382.
  47. **Rump L.Ch.:** Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade - what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 5.
  48. **Santos R.A.S., Ferreira A.J.:** Angiotensin (1-7) and the renin-angiotensin system. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 122.
  49. **Santos R.A., Simoes Silva A.C., Maric C.:** Angiotensin (1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor. *Mas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2003, 100, 8258.
  50. **Santos R.A.S., Ferreira A.J., Pinheiro S.V. et al.:** Angiotensin (1-7) and its receptor as a potential target for new cardiovascular drugs. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2005, 14, 1019.
  51. **Sato A., Hayashi K., Naruse M.:** Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003, 41, 64.
  52. **Schiffrin E.L.:** Wpływ aldosteronu na naczytnia. *Hypertension - wydanie polskie* 2006, 2, 1.
  53. **Singh P., Deng A., Weir M.R., Blantz R.C.:** The balance of angiotensin II and nitric oxide in kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 51.
  54. **Staessen J.A., Li Y., Richert T.:** Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006, 368, 1449.
  55. **Su Z., Zimpelmann J., Burns K.D.:** Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases - in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006, 69, 2212.
  56. **Suzuki F., Hayakawa M., Nagakawa T. et al.:** Human prorenin has "gates and handle" regions for its nonproteolytic activation. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 22217.
  57. **Toffelmire E.B., Slater K., Corvol P. et al.:** Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. *J. Clin. Invest.* 1989, 83, 673.
  58. **Van den Eijnden M.M.E.D., Saris F.F., de Bruin R.J.A. et al.:** Prorenin renin-accumulation and activation in human endothelial cells. Importance of mannose-6-phosphate receptors. *Atheroscler. Vasc. Biol.* 2001, 21, 911.
  59. **Vecchio L.D., Procaccio M., Vigarò S. et al.:** Mechanism of disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007, 3, 42.
  60. **Weir M.R.:** Renin inhibitors: novel agents for renoprotection or a better angiotensin receptor blocker for blood pressure lowering? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 416.
  61. **Wenzel U.:** Aldosterone and progression of renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 44.