

---

# Renin-angiotensinsystemet – en uppdatering

FREJ FYHRQUIST OCH OUTI SAIJONMAA

---

Renin-angiotensinsystemet (RA) är av central betydelse för regleringen av hela kroppens vätskebalans och blodtryck men också för den lokala regleringen av funktioner i flera organ och vävnader, t.ex. blodkärl, njurar, hjärta och hjärna. Läkemedel med hämmande verkan på renin-angiotensinsystemet – här kallat RA-systemet – har visat sig effektiva både vid prevention och behandling av kardiovaskulära sjukdomar, främst hypertension och hjärtsvikt, vilket har understrukt RA-systemets patofysiologiska roll vid dessa tillstånd. Detta är relativt väl känt, medan de nyaste forskningsrönen om RA-systemets nyupptäckta komponenter och deras funktioner är relativt okända. Detta gäller negativa, proinflammatoriska effekter, såsom induktion av oxidativ stress, hypertrofi och fibros, men också positiva verkningar, t.ex. vasodilaterande och antihypertrofiska. Den uppdaterade bilden av systemet är synnerligen komplex och dess mångfasetterade funktioner är delvis outredda. Nya lovande molekyler utvecklas med sikte på ytterligare förbättring av våra terapeutiska möjligheter genom modulering av RA-systemets funktioner.

## Inledning

Robert Tigerstedt, sedermera medlem av och ordförande för Finska Läkaresällskapet, beskrev 1898 en blodtryckshöjande substans extraherad ur kaninnjure och kallade denna substans renin (1). Han rapporterade helt korrekt, att renin är ett protein och antog att renin är av betydelse för blodtryckets reglering och hjärthypertrofi, vilket senare visade sig vara riktigt. På den tiden fanns inte de proteinkemiska och molekylbiologiska metoder som har möjliggjort identifieringen och karakteriseringen av komponenterna i det komplexa renin-angiotensinsystem som vi i dag känner till det över 110 år senare. Läkemedel som blockerar RA-systemet, först *ACE-hämmare*, sedan *angiotensinreceptorblockerare* har spelat en viktig roll vid behandling av hypertension och hjärtsvikt, de har även visat sig effektiva vid prevention av hjärt- och kärlsjukdomar. Nyligen har även *reninhämmare* visat sig sänka blodtrycket, men än så länge saknas uppgifter om deras preventiva effekt. Fortfarande upptäcks nya funktioner och aspekter av RA-systemet.

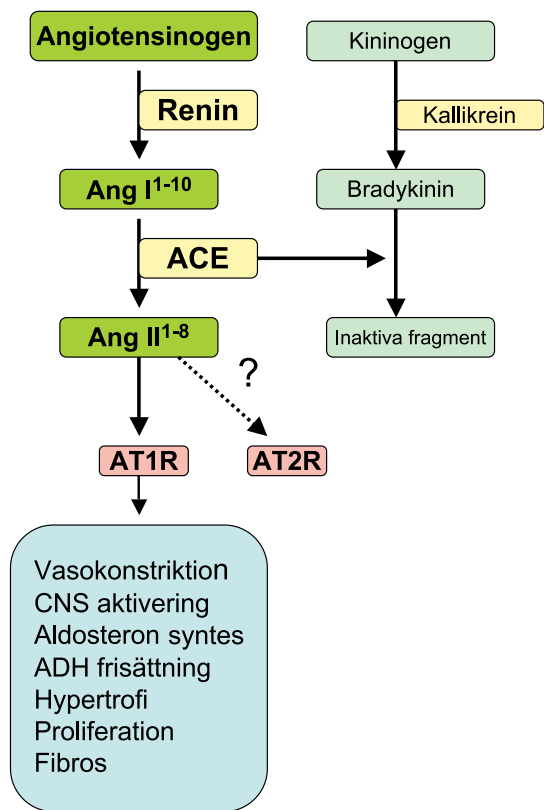
## Angiotensin(er)

Inte förrän sent på 1930-talet, nära 40 år efter upptäckten av reninet, kom forskningen på renin-angiotensin i gång på allvar. Två forskargrupper, en i Argentina och en i USA, visade att renin inte har direkt vasokonstriktiv effekt utan enzymatiskt spjälkar en vasokonstriktiv decapeptid från ett postulerat substrat, angiotensinogen (som identifierades långt senare).

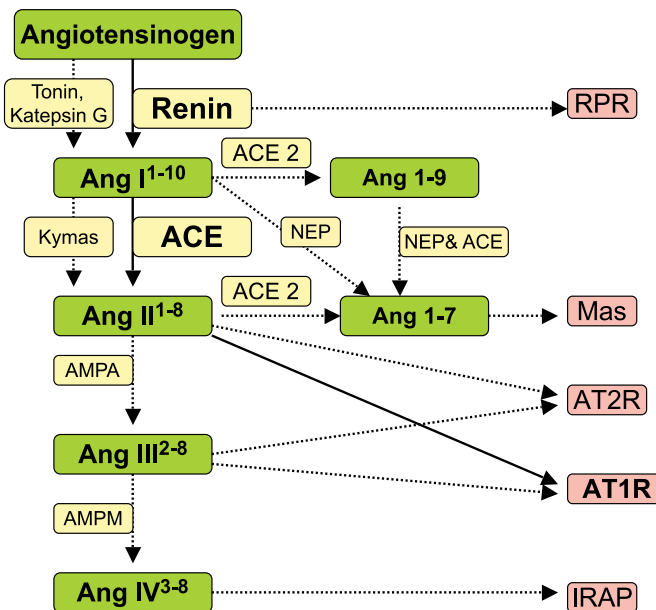
### FÖRFATTARNA

MKD **Frej Fyhrquist** är professor emeritus och specialist i invärtesmedicin. Han har forskat i renin-angiotensinsystemet och vasoaktiva peptider vid Minerva och i USA.

FD **Outi Saijonmaa** är docent i experimentell endokrinologi vid Helsingfors universitet. Hon har forskat i renin-angiotensinsystemet, endotelin och andra vasoaktiva peptider vid Minerva.



Figur 1.  
Ett förenklat schema över det "klassiska" renin-angiotensinsystemet och dess samband med kallikrein-kininsystemet. Kliniskt obevisad relevans anges med streckad pil och frågetecken. CNS = Det centrala sympatiska nervsystemet (Modifierat från ref. 2, med tillstånd).



Figur 2.  
Den nuvarande uppfattningen om RA-systemet. Observera att endast heldragen pil anger kliniskt väl dokumenterad effekt, medan streckad pil anger verkningar som härletts ur experimentell forskning men ännu inte verifierats kliniskt. (Modifierat från ref 2, med tillstånd)

De argentinska forskarna kallade denna peptid *angiotonin*, medan den amerikanska gruppen benämnde den *hypertensin*; man enades till slut om en kompromiss, *angiotensin*.

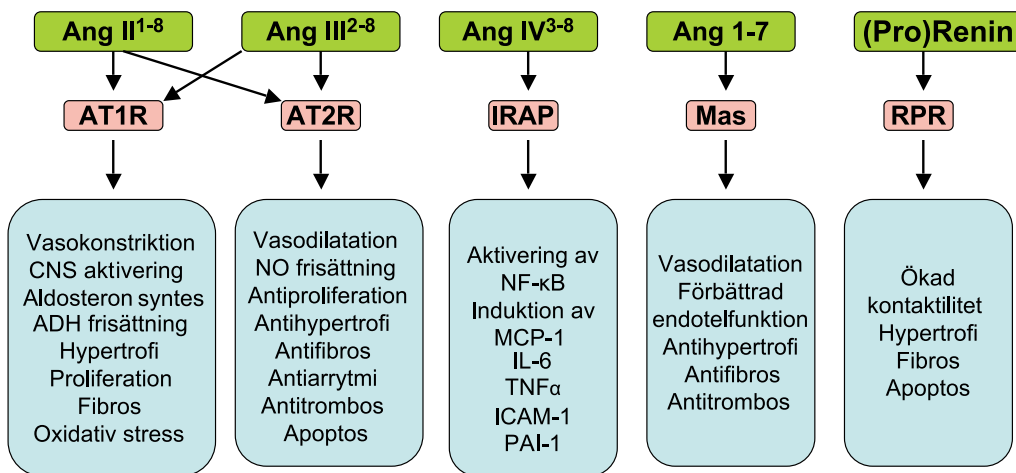
### Det "klassiska" renin-angiotensinsystemet

Intensiv forskning ledde till fördjupade insikter om RA-systemet, och i början av 1970-talet hade bilden av det "klassiska" renin-angiotensinsystemet (Figur 1) tagit form. Man ansåg att dess komponenter främst finns i blodloppet och att dess verkningar huvudsakligen medieras av angiotensin typ 1-receptorn (AT1R). Det hade klarlagts att renin bildar en biologiskt inaktiv decapeptid, angiotensin 1, från vilken angiotensinkonvertas (ACE) därefter spjälkar två aminosyror, vilket resulterar i oktapeptiden angiotensin II (Ang II), som

fortfarande anses vara den viktigaste mediatorn av RA-systemets verkningar. Betydelsen av angiotensin typ 2-receptorn (AT2R), som medierar motsatta effekter jämfört med AT1-receptorn, är ännu oklar.

### RA-systemet uppdaterat

Vår uppfattning om RA-systemet har diversifierats (2) och blivit långt mer komplex än på 1970-talet (Figur 2). Nya komponenter som identifierats är bl.a. heptapeptiderna angiotensin III (Ang III) och angiotensin 1-7, samt hexapeptiden angiotensin IV (Ang IV), och enzymet ACE2. Dessutom har man identifierat och karakteriserat "nya" receptorer: renin/prorenin-, mas-, och IRAP-receptorn (Figur 2) och beskrivit talrika biologiska verkningar medierade av dessa receptorer (Figur 3). Intensiv forskning pågår för att klarlägga



Figur 3. Biologiska verkningar medierade av angiotensin-peptider och renin/prorenin via motsvarande receptorer (modifierat från ref. 2, med tillstånd).

den fysiologiska och kliniska betydelsen av dessa senare upptäckta renin-angiotensin-komponenter.

Efter 1970-talet har det också klarlagts att det utom det "klassiska, cirkulerande" RA-systemet finns lokala RA-system i nästan alla organ och vävnader. Även intracellulärt har RA-systemets komponenter påvisats, systemet har alltså såväl en *endokrin* och en *parakrin*, som en *intrakrin* dimension. Speciellt intressant är att flera lokala RA-system, t.ex. njurarnas, hjärnans och hjärtats, har en hög grad av autonomi.

### RA-systemets många funktioner

RA-systemet intar en central position vid regleringen av blodtryck och vätskebalans. Mindre väl känd är systemets betydelse för cellproliferation, hypertrofi, fibros, oxidativ stress och inflammation bl.a. i aterosklerotiska blodkärl. RA-systemets aktiva komponenter utövar sina komplexa effekter via olika receptorer. Dessa verkningar kan vara motsatta (Figur 3), vilket kan uppfattas som en "ny" nivå (yin och yang) för en balanserad reglering av RA-systemets funktioner. Då man beaktar att de olika receptorernas uttryck vid organskada varierar från organ till organ till följd av ålder och påverkan av vissa läkemedel, blir den sammanlagda "nettoeffekten" av RA-systemet mycket svårbedömd. Resultatet av kliniska undersökningar med inhibitorer (ACE-hämmare, AT1R-blockera-

re) kan härvidlag vara av nytta till vilket vi återkommer.

**Angiotensin II** (Ang II) kvarstår som den kliniskt viktigaste och bäst dokumenterade peptiden inom RA-systemet. Ang II verkar via AT1- och AT2-receptorerna, som medierar principiellt motsatta verkningar (Figur 3). Ang II reglerar blodtrycket och vätskebalansen via vasokonstriktion, sympatikusstimulering, aldosteronsyntes och ökad bildning av antidiuretiskt hormon. Senare har man observerat att Ang II även stimulerar cellproliferation, hypertrofi och fibros. Ökad produktion av oxidativa radikaler leder sannolikt till accelererad inflammation och ateroskleros. Tack vare tillgången till ACE-hämmare och AT1R-blockerare har den främsta kliniska betydelsen av Ang II och dess verkningar via AT1R-receptorn blivit väl dokumenterad, medan den kliniska betydelsen av Ang III, Ang IV och de övriga receptorerna inom RA-systemet (Figur 3) ännu är oklar.

**Angiotensin III** (Ang III), en heptapeptid, verkar liksom Ang II via både AT1R- och AT2R-receptorerna. Vissa djurexperiment tyder på att Ang III kan spela en viktig roll i njurarna genom att inducera natriures via AT2R-receptorer (3) och genom att stimulera frisättning av ADH ur hypofysen (4).

**Angiotensin IV** (Ang IV) är en hexapeptid och verkar via en receptor kallad IRAP (Insulin Regulated Amino Peptidase) (5). Ang IV

---

orsakar renal vasodilatation, hypertrofi, och inducerar transkriptionsfaktorn NF- $\kappa$ B, vilket leder till ökad syntes av proinflammatoriska faktorer såsom PAI-1, interleukin-6 och tumor necrosis factor- $\alpha$  (6, 7). Sannolikt har Ang IV en roll i kardiovaskulär patofysiologi.

**Angiotensin 1-7** (Ang 1-7), uppkommer främst ur Ang II genom enzymatisk spjälkning via ACE2 (Figur 2). Denna heptapeptid ansågs länge vara biologiskt inaktiv. Verkningarna av Ang 1-7 är motsatta jämförda med Ang II (8-10) och medieras av mas-receptorn (Figur 3). Ang 1-7 är vasodilaterande, förbättrar endotelfunktionen och stimulerar NO-bildning samt inhiberar proliferation och fibros. Därmed kan Ang 1-7 betraktas som en positiv faktor inom kardiovaskulär patofysiologi, men de kliniska bevisen för detta saknas än så länge.

**Angiotensinkonvertas** (ACE eller ACE 1) är genom sin centrala position i RA-systemet (Figur 2) ett naturligt mål för utvecklandet av inhibitorer, vilket vi återkommer till. Regleringen av ACE och dess uttryck i olika vävnader och organ har studerats med intressanta resultat. Uttrycket av ACE ökar bl.a. i lungor och njurar vid behandling med ACE-hämmare (11), och i myokardiet vid hjärtinfarkt. Atorvastatin minskar ACE-uttrycket i makrofager (12). Det är oklart om dessa observationer har klinisk betydelse.

**Angiotensinkonvertas 2** (ACE 2) upptäcktes år 2002 (13-15). Den viktigaste uppgiften för ACE 2 anses vara att bilda Ang 1-7 från Ang II (Figur 2). Detta intressanta "nya" enzym uttrycks rikligast i njure, hjärta, hypotalamus och stora blodkärl. ACE 2 har rapporterats vara väsentligt för hjärtats normala funktioner (16), vilket vissa forskare har betvivlat (17). ACE 2 antas reglera balansen mellan Ang 2 och Ang 1-7 i hjärta, blodkärl och njurar och anses utgöra en motvikt till Ang 2 (18, 19). Uttrycket av ACE 2 ökar i myokardiet vid hjärtinfarkt (20) och vid behandling med ACE-hämmare eller AT1R-blockerare. Dessa och liknande iakttagelser har lett till antagandet att ACE 2 har en kardiovaskulärt balanserande och skyddande funktion.

**Alternativa uppkomstätt för Ang 2 och Ang 1-7** (Figur 2) har beskrivits, men deras eventuella kliniska betydelse har inte klarlagts. Till exempel kymas kan enzymatiskt bilda Ang II från Ang I *in vitro*, men solida bevis saknas

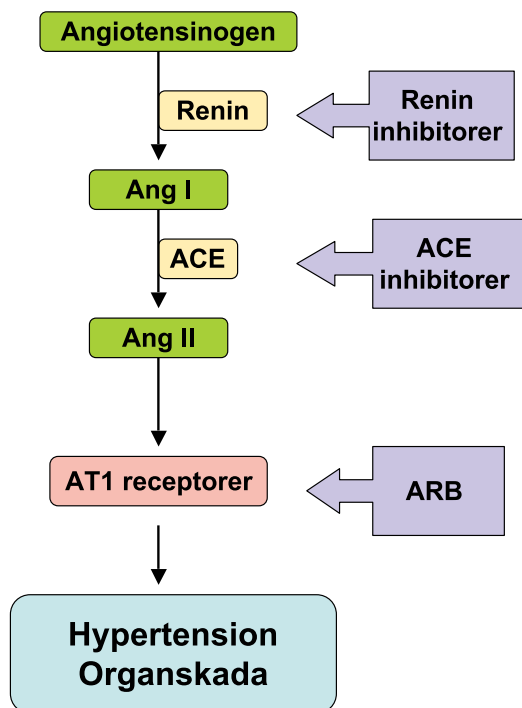
för att detta kunde ha klinisk betydelse. Ang 1-7 kan även bildas ur Ang 1 och Ang 1-9 med hjälp av neutralt endopeptidas och ACE (Figur 2).

**Renin/proreninreceptorn** (RPR) klonades år 2002 (21). Denna receptor binder både renin och inaktivt prorenin, som aktiveras då det binds till receptorn (22). RPR-receptorn aktiverar generna för TGF $\beta$ , PAI-A, och kollagen, och befördrar inflammation och fibros. Det finns rikligt med RPR-receptorer i hjärta, hjärna och placenta, mindre mängder finns i njure, lever och visceral fettvävnad (22). RPR-receptorn anses bidra till den lokala bildningen av angiotensiner i olika vävnader.

### Lokala RA-system

Lokala RA-system har identifierats i de flesta organ och vävnader (23). Dessa system innehåller alla RA-systemets komponenter, men största delen eller t.o.m. 100 procent av reninet torde härstamma från njurarna (23). Vissa lokala RA-system fungerar autonomt, t.ex. i hjärnan och binjurarna, medan andra lokala RA-system anses samverka med det cirkulerande RA-systemet (23). Lokala RA-system har lokala vävnadseffekter som omfattar reglering av proliferation, hypertrofi och organfunktion, t.ex. i njurar, hjärta, hjärna och pankreas (23, 24). Det cirkulerande RA-systemet anses närmast vara en reglerare av blodvolym, elektrolytbalans och blodtryck (23).

Aktuell forskning har speciellt intresserat sig för RA-systemen i *hjärta, hjärna och fettvävnad*. ACE 2 induceras vid *myokardiet* vid hjärtinfarkt (20), vilket leder till ökad koncentration av den protektiva peptiden Ang 1-7 i den periischemiska zonen. Också behandling av hjärtsvikt (25) med ACE-inhibitorer (26) inducerar ACE 2 i hjärtmuskel. Eventuellt förklarar detta delvis den gynnsamma effekten av ACE-inhibitorer vid dessa tillstånd. *Hjärnans* RA-system medverkar via AT1-receptorn till regleringen av blodtryck, intag av salt och vatten samt frisättning av antidiuretiskt hormon (27), medan AT2-receptorn medierar regeneration av nervceller (28). Ang II, III, IV och Ang 1-7 anses påverka vissa centralnervösa processer, bl.a. inlärning och minne (28). *Fettvävnad* innehåller också alla RA-systemets komponenter. Systemet anses reglera ackumuleringen av visceralt fett, och kan spela en viktig roll i det metabola syndromets patofysiologi (29).



Figur 4.  
RA-systemet kan blockeras på tre- punkter. ARB = AT1-receptorblockerare (modifierat från ref. 2, med tillstånd).

## Mutationer

Mutationer inom RA-systemet har visat sig ha signifikanta samband med hypertension och kardiovaskulära sjukdomar (30–32), inte oväntat med tanke på systemets betydelse för hemodynamiken och cirkulationens fysiologi. Singel-nukleotid polymorfier i generna för angiotensinogen, AT1- och AT2-receptorerna, är relaterade till högt blodtryck. En mutation i AT2-receptorn visades nyligen leda till mental retardation (33) medan en mutation i RPR-receptorn leder till mental retardation och epilepsi (34). Dessa och andra observationer har avslöjat att RA-systemet är viktigt också för hjärnans utveckling och kognitiva funktioner.

## Farmakologiska synpunkter

Farmakologisk inhibiton av RA-systemet blev kliniskt möjligt genom utvecklandet av den första oralt verksamma ACE-hämmaren

kaptopril (35), som för en tid blev världens mest sålda läkemedel. Kaptoprilets utvecklingshistoria från ett ormgift till läkemedel är fascinerande (35). Andra ACE-hämmare med förbättrade egenskaper utvecklades snabbt. ACE-hämmare hör nu till de mest använda blodtrycksmedicinerna i Finland. ACE-hämmarnas svaghet är biverkningarna (hosta och mycket sällan angioneurotiskt ödem). AT1-receptorblockerare kom i början av 1980-talet, först losartan, senare följt av andra "sartaner". Sartanerna har erövrat en betydande del av marknaden och ökar alltjämt sin andel. De är så gott som fria från biverkningar. År 2008 lanserades den första renininhibitorn (36) i Finland, också den nästan fri från biverkningar. ACE-hämmare, sartaner och renininhibitorer sänker blodtrycket lika effektivt (37). Medan både ACE-hämmare och AT1-receptorblockerare minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, finns det ännu inga kliniska bevis för detta när det gäller renininhibitorer.

ACE-hämmarnas och AT1-receptorblockerarnas gynnsamma effekter anses av en del forskare bero nästan uteslutande på blodtryckssänkning (37), medan andra anser att både ACE-hämmare och AT1-receptorblockerare har gynnsamma verkningar oberoende av blodtryck (38–41). Speciellt hos patienter med diabetes har dessa läkemedel klart renoprotektiva effekter som inte helt kan förklaras med en sänkning av blodtrycket (42, 43). Det har också visats att ACE-hämmare och AT1-receptorblockerare minskar risken för ny diabetes jämfört med andra blodtrycksmediciner (15, 40). Mekanismerna bakom denna iakttagelse har inte ännu helt förklarats, men gynnsamma effekter på insulinfrisättning, insulinresistens, muskelgenomblödning, kalium- och magnesiumbalans samt minskad uppkomst av oxidativa radikaler har föreslagits (43).

Utom minskad risk för utveckling av diabetes har AT1-receptorblockerare visat sig förhindra slaganfall (stroke) bättre än betablockerare (15). Detta har förklarats med att AT1-receptorblockerare sänker det centrala blodtrycket betydligt mera än betablockerare (44), men också andra gynnsamma effekter av AT1-receptorblockad kan medverka. I LIFE-studien visades också att risken för utveckling av förmaksflimmer minskade med 33 procent hos patienter som behandlades med AT1-receptorblockerare jämfört med atenonol (45). Detta kan förklaras av att angiotensin II kan framkalla arytmier via AT1-receptorn .

Vi har här nämnt några viktiga fördelar av att behandla hypertension med ACE-hämmare eller AT1-receptorblockerare. Dessa och andra fördelar kan förklara dessa läkemedels allt starkare position bland blodtryckssänkande mediciner och en allt mer restriktiv inställning till betablockerare vid okomplicerad hypertension. Eftersom majoriteten av patienter med högt blodtryck kräver terapi med minst två läkemedel, är valet av rätt läkemedelskombination en av de hetaste frågorna inom behandlingen av hypertension. Det har varit ett axiom att ACE-blockerare eller AT1-receptorblockerare helst kombineras med diuretika. ACCOMPLISH-studien visade nyligen att en kombination med kalciumkanalblockerare kan vara ännu bättre (46).

Framtiden får utvisa om pågående forskning leder till ytterligare möjligheter att modulera RA-systemets aktivitet och förbättrad behandling av kardiovaskulära sjukdomar. Ett intressant exempel är stimulering av AT2-receptorn, som förmedlar gynnsamma verkningar (Figur 3). En sådan AT2-receptoragonist har nyligen visat sig skydda myokardiet mot apoptos och inflammation vid experimentell hjärtinfarkt (47) och kommer att genomgå klinisk prövning. Agonister för mas-receptorn (Figur 3) kan även komma ifråga, likaså blockad av renin/proreninreceptorn. Vi kan vänta oss en intressant ytterligare utveckling av våra kunskaper och terapimöjligheter relaterade till RA-systemet.

**Prof. Frej Fyhrquist**  
**Medicinska Forskningsinstitutet Minerva**  
**Biomedicum 2U**  
**Haartmansgatan 8**  
**00290 Helsingfors**  
**frej.fyhrquist@helsinki.fi**

**Docent Outi Saijonmaa**  
**Medicinska Forskningsinstitutet Minerva**  
**outi.saijonmaa@helsinki.fi**

## Referenser

1. Tigerstedt R, Bergman P. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol (Germany)* 1898; 8: 223–271.
2. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264: 224–236.
3. Padia SH, Howell NL, Siragy HM, Carey RM. Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor blocked rat. *Hypertension* 2006; 47: 537–544.
4. Zini S, Fournie-Zaluski MC, Chauvel E, Roques BP, Corvol P, Llorens-Cortes C. Identification of metabolic pathways of brain angiotensin II and III using specific aminopeptidase

inhibitors: predominant role of angiotensin III in the control of vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11968–73.

5. Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D, Sim P, Clune E, Mustafa T, Lee J, Mendelsohn FA, Simpson RJ, Connolly LM, Chai SY. Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulin regulated aminopeptidase. *J Biol Chem* 2001; 276: 48623–6.
6. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest* 1995; 96: 2515–20.
7. Chai SY, Fernando R, Peck G, Ye SY, Mendelsohn FA, Jenkins TA, Albiston AL. The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2728–37.
8. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1–7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; 47: 515–521.
9. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension* 2005; 45: 163–169.
10. Santos RA, Castro CH, Gava E, Pinheiro SV, Almeida AP, Paula RD, Cruz JS, Ramos AS, Rosa KT, Irigoyen MC, Bader M, Alenina N, Kitten GT, Ferreira AJ. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1–7) receptor MAS knockout mice. *Hypertension* 2006; 47: 996–1002.
11. Fyhrquist F, Forslund T, Tikkanen I, Grönhagen-Riska C. Induction of angiotensin converting enzyme in rat lung with captopril (SQ14225). *Eur J Pharmacol* 1980; 67: 473.
12. Saijonmaa O, Nyman T, Fyhrquist F. Atorvastatin inhibits angiotensin converting enzyme induction in differentiating human macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: H1917–21.
13. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9.
14. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 33238–43.
15. Santos RA, Ferreira AJ. Angiotensin-(1–7) and the renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 122–128.
16. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozyradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backx PH, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417: 822–828.
17. Gurley SB, Allred A, Le TH, Griffiths R, Mao L, Philip N, Haystead TA, Donoghue M, Breitbart RE, Acton SL, Rockman HA, Coffman TM. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *J Clin Invest* 2006; 116: 2218–25.
18. Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res* 2006; 98: 463–471.
19. Der Sarkissian S, Huentelman MJ, Stewart J, Katovich MJ, Raizada MK. ACE2: a novel therapeutic target for cardiovascular diseases. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 91: 163–198.
20. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, Tikellis C, Grant SL, Lew RA, Smith AI, Cooper ME, Johnston CI. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005; 26: 369–375.
21. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–27.
22. Nguyen G. The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 129–33.
23. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
24. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007; 580: 31–7.
25. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovasc Res* 2007; 73: 463–469.
26. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E, Smith RD, Chappell MC. Effects of renin angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1–7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int* 2005; 68: 2189–96.

- 
27. von Bohlen und Halbach O, Albrecht D. The CNS renin-angiotensin system. *Cell Tissue Res* 2006; 326: 599–616.
28. Thone-Reineke C, Steckelings UM, Unger T. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S115–121.
29. Ernsberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 140–145.
30. Su X, Lee L, Li X, Lv J, Hu Y, Zhan S, Cao W, Mei L, Tang YM, Wang D, Krauss RM, Taylor KD, Rotter JI, Yang H. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 2007; 115: 725–732.
31. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charu A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, Corvol P. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169–180.
32. Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 23: 1311–25.
33. Vervoort VS, Beachem MA, Edwards PS, Ladd S, Miller KE, de Mollerat X, Clarkson K, DuPont B, Schwartz CE, Stevenson RE, Boyd E, Srivastava AK. AGTR2 mutations in X-linked mental retardation. *Science* 2002; 296: 2401–3.
34. Ramser J, Abidi FE, Burckle CA, Lenski C, Toriello H, Wen G, Lubs HA, Engert S, Stevenson RE, Meindl A, Schwartz CE, Nguyen G. A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1019–27.
35. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441–444.
36. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24: 243–256.
37. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951–958.
38. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
39. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–33.
40. Aguilar D, Solomon SD. ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists and the incidence of new onset diabetes mellitus: an emerging theme. *Drugs* 2006; 66: 1169–77.
41. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; 25: 25–35.
42. Leibovitz E, Schiffrin EL. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors and beyond. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 3–8.
43. Braga MFB, Leiter LA. Role of renin-angiotensin system blockade in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 104: 835–839.
44. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting inhibitors "beyond blood pressure lowering"; beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens*. 2005; 23: 551–556
45. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.
46. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417–28.
47. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, Sommerfeld M, Kemnitz UR, Curato C, Namsolleck P, Tschöpe C, Hallberg A, Alterman M, Hucko T, Paetsch I, Dietrich T, Schnackenburg B, Graf K, Dahlöf B, Kintscher U, Unger T, Steckelings UM. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation* 2008; 118: 2523–32. Epub 2008 Nov 24.