

Inhibición directa de la renina: de la fisiología a la farmacología y las implicaciones clínicas

La actividad de la renina plasmática. Papel de la inhibición directa de la renina

Francisco J. Morales-Olivas* y Luis Estañ

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Sistema renina-angiotensina
Renina
Inhibidores directos de la renina
Actividad de renina plasmática

Keywords:

Renin
Direct renin inhibition
Renin-angiotensin system

RESUMEN

La renina es la enzima encargada de transformar el angiotensinógeno en angiotensina I, primer paso en la activación del sistema renina-angiotensina (SRA). La actividad de la renina plasmática (ARP) mide la capacidad de la renina para producir angiotensina I a partir de angiotensinógeno, se expresa como concentración de angiotensina I generada por unidad de tiempo (ng/ml/h) y se utiliza para valorar el grado de activación del SRA. Hay relación entre valores de ARP y enfermedad cardiovascular. Se ha descrito que valores de ARP alta se asocian con mayor incidencia de infarto agudo de miocardio, pérdida de función renal, peor pronóstico de la insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad por causa cardiovascular. La inhibición del SRA con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas del receptor de la angiotensina incrementa la secreción de renina, y por lo tanto la ARP, como consecuencia de la interrupción del mecanismo de retroalimentación negativa que regula la secreción de renina a partir de las concentraciones de angiotensina II. Sin embargo, los inhibidores directos de la renina, como el aliskiren, aunque también interrumpen el mecanismo de retroalimentación y aumentan la secreción de renina, disminuyen la ARP porque bloquean su actividad catalítica. Esta característica diferencial de los inhibidores directos de la renina puede conferirles ventajas en cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular.

Plasma Renin Activity. Role of the Direct Renin Inhibition

ABSTRACT

Renin is the enzyme responsible for the conversion of angiotensinogen into angiotensin I, the first step in the activation of the renin-angiotensin system (RAS). Plasma renin activity (PRA) provides a measure of the capacity of renin to produce angiotensin I from angiotensinogen and is expressed as the rate of increase in the angiotensin-I concentration (i.e. ng/mL per hour). The PRA level is used to evaluate the degree of activation of the RAS. There is a relationship between the PRA level and cardiovascular disease. It has been reported that a high PRA level is associated with an increased incidence of myocardial infarction, with the loss of kidney function, with a poor prognosis in patients with heart failure, and with increased mortality due to cardiovascular causes. Inhibition of the RAS by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor antagonists increases renin secretion and, thereby, increases the PRA level. This is due to interruption of negative feedback mechanism that regulates renin secretion in accordance with the angiotensin-II concentration. However, direct renin inhibitors such as aliskiren, although they also interrupt the feedback mechanism and increase renin secretion, reduce PRA by blocking renin's catalytic activity. This distinctive property of direct renin inhibitors could be advantageous in helping to reduce cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

La renina es la enzima encargada de la transformación del angiotensinógeno en angiotensina I. Este es el paso inicial de la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) y además el que regula la velocidad con que se producen las demás reacciones enzimáticas que

permiten la síntesis de los distintos productos del sistema; por ello se califica como «paso limitante» de la síntesis de angiotensina II. La renina es secretada al plasma desde el aparato yuxtaglomerular del riñón como respuesta a estímulos como la hipotensión o la hiponatremia. Existe un mecanismo de retroalimentación negativa (fig. 1), de forma que cuando la concentración de angiotensina II es sufi-

*Autor para correspondencia: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Avda. Blasco Ibáñez 15, 46010 Valencia, España.
Correo electrónico: francisco.morales@uv.es (F.J. Morales-Olivas).

Abreviaturas

ARA: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II.
 ARP: actividad de la renina plasmática.
 IDR: inhibidores directos de la renina.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 SRA: sistema renina-angiotensina.

ciente, se frena la secreción de renina, mientras que esta aumenta cuando caen las concentraciones de angiotensina II. Por lo tanto, la concentración plasmática de renina en un momento dado depende de la concentración plasmática de angiotensina II, y su valor puede informar del grado de activación del SRA^{1,2}.

Como la renina es una enzima, lo importante no es su concentración en un momento dado, sino su capacidad catalítica; es decir, la capacidad de la renina para producir angiotensina I a partir de angiotensinógeno, lo que se conoce como actividad de la renina plasmática (ARP) y se expresa como concentración de angiotensina I generada por unidad de tiempo (ng/ml/h). Por ello, aunque desde el punto de vista técnico es más fácil medir la concentración que la actividad, se acepta que la forma habitual de medir la actividad del SRA es la valoración de la ARP, y desde los años setenta se utiliza esta como indicador del grado de activación del SRA³. En condiciones fisiológicas, toda la renina circulante es activa y hay paralelismo entre concentración y actividad, pero este concepto ha cambiado de forma radical con la introducción en terapéutica de los inhibidores directos de la renina (IDR). En tanto que parte de la renina circulante está inhibida por este tipo de fármacos, concentración y actividad evolucionan de forma dispar y una concentración plasmática de renina elevada coincide en pacientes tratados con IDR con una ARP⁴ baja.

La concentración plasmática de renina y, por lo tanto, la ARP son dependientes del sodio corporal total y aumentan cuando este disminuye. La dificultad para medir la cantidad total de sodio llevó a buscar la correlación con la concentración del ión en orina y diseñar nomogramas que relacionan la ARP con la excreción urinaria de sodio para clasificar a los pacientes según su ARP. El intento inicial del grupo de Laragh de utilizar la ARP para seleccionar el tratamiento de los pacientes hipertensos no tuvo consecuencias para la práctica clínica,

pero permitió establecer que el valor de la ARP se distribuye de forma normal desde el punto de vista estadístico, por lo que cuando se representan gráficamente los valores de ARP de un gran grupo de hipertensos, se obtiene una campana de Gauss^{5,6}. Ello significa que hay aproximadamente un tercio de hipertensos con baja actividad de renina plasmática, mientras que otros dos tercios tienen valores que se consideran normales o altos. Tampoco es fácil determinar cuál es el valor de normalidad para la ARP, que se suele establecer para cada estudio según la distribución entre los pacientes participantes. Uno de los últimos estudios publicados⁷ utiliza los siguientes puntos de corte: ARP baja, <0,5 ng/ml/h de angiotensina I; ARP normal, 0,51-2,3 ng/ml/h, y ARP alta, >2,3 ng/ml/h.

La posibilidad de utilizar el grado de activación del SRA como criterio para seleccionar el tratamiento antihipertensivo es un tema recurrente, y recientemente se han publicado estudios retrospectivos que relacionan la eficacia de diferentes antihipertensivos en monoterapia con el valor inicial de ARP, e incluso con el grupo étnico del paciente⁸.

RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMÁTICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El grupo de Laragh estudia desde los años setenta la relación existente entre valores de ARP y enfermedad cardiovascular. Estos y otros autores han descrito que valores de ARP alta se asocian con mayor incidencia de infarto agudo de miocardio⁹⁻¹², con la pérdida de función renal^{13,14} y con aumento de la mortalidad por causa cardiovascular^{15,16}.

En un estudio prospectivo para relacionar el valor de ARP con la incidencia de enfermedad cardiovascular, se incluyó a 1.717 hipertensos a los que se determinó el valor de ARP antes de iniciar el tratamiento; posteriormente se los trató con diferentes fármacos y se les dio seguimiento durante una media de 8,3 años. A pesar de que al final del seguimiento presentaban valores de presión semejantes, el estudio puso de manifiesto que los pacientes con ARP elevada tenían mayor riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio que los que tenían valores medios o bajos. Además, la influencia del valor de ARP fue independiente de las características del paciente y de la existencia de otros factores de riesgo como hipercolesterolemia, glucemia elevada o hábito tabáquico⁹. Es interesante señalar que la asociación entre la ARP y el riesgo de enfermedad coronaria no se pudo demostrar en otro estudio similar realizado en personas normotensas¹⁷, lo

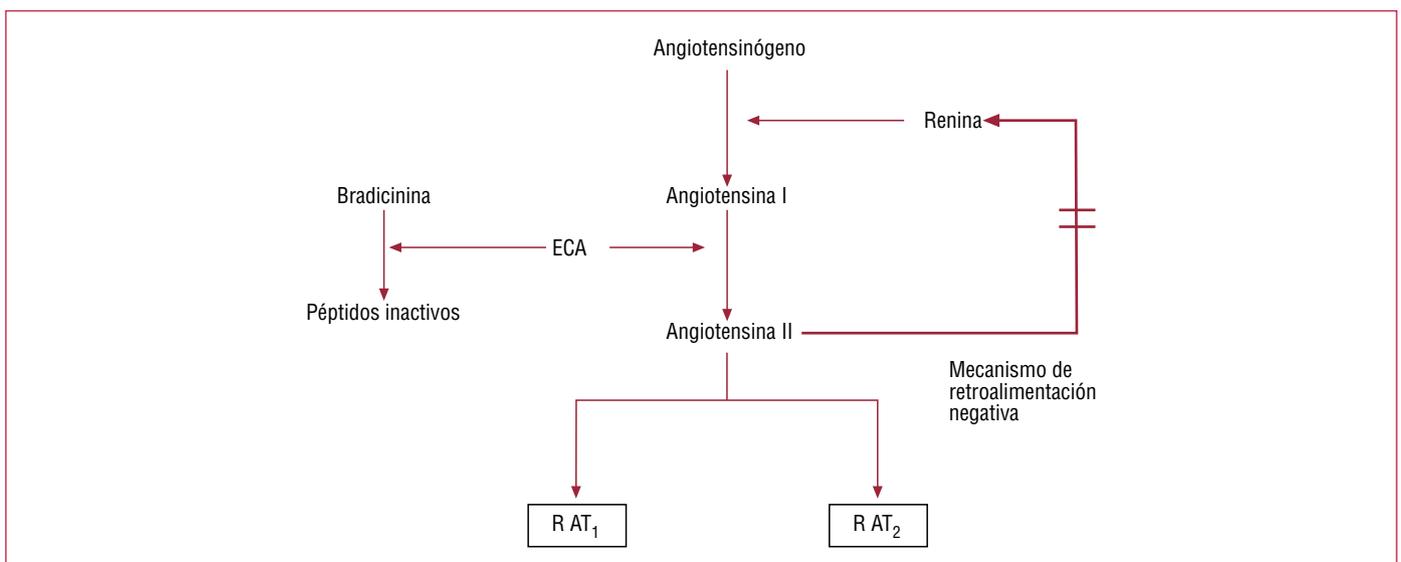


Figura 1. Esquema clásico del sistema renina-angiotensina. El mecanismo de retroalimentación negativa permite regular la secreción de renina en función de las concentraciones de angiotensina II. ECA: enzima de conversión de la angiotensina; R AT₁ y R AT₂: receptores de angiotensina II.

que parece indicar que para que haya incremento de riesgo deben coincidir ARP y cifras de presión elevadas.

Se sabe que la hiperactividad del SRA favorece la pérdida de función renal en hipertensos y que el bloqueo del sistema ejerce efecto renoprotector. Un estudio¹³ investigó la relación entre los valores de ARP y la excreción urinaria de albúmina como marcador precoz de lesión renal en hipertensos. Participaron 90 pacientes hipertensos no tratados, con valores semejantes de presión arterial (95-115 mmHg de presión arterial diastólica y 160-180 mmHg para la sistólica), en su mayoría varones sin otros factores de riesgo y con una ingesta controlada de sodio (120 nmol NaCl/día). Clasificados según su valor de ARP, se comprobó que los valores urinarios de albúmina eran más elevados en los pacientes con ARP elevada que en los que tenían valores normales o bajos. Los autores concluyen que la ARP elevada acelera el comienzo de los cambios renales en la hipertensión.

También se ha evaluado la relación entre ARP y pronóstico de la insuficiencia cardíaca. En 699 pacientes con insuficiencia cardíaca, con fracción de eyección inferior al 50% y tratamiento óptimo que incluía inhibidores del SRA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]/antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II [ARA] y/o espironolactona) y/o bloqueadores beta en el 84% de los casos. Tras un seguimiento medio de casi 2 años, se puso de manifiesto que la supervivencia era mayor en pacientes con valores más bajos de ARP que en los que tenían valores elevados. Mediante análisis multivariable, el estudio concluyó que la edad, los valores del péptido cerebral natriurético y la ARP se comportan como factores predictores de mortalidad en este tipo de pacientes. Los autores establecen además un valor de 5,48 mmol/l/h de angiotensina I como punto de corte para separar la ARP alta de la normal o baja¹⁸.

Se ha postulado que la relación entre ARP y sistema hemostático podría ayudar a comprender la participación del SRA en el daño de órganos diana. En 247 pacientes hipertensos con lesión de órgano diana, se encontró una asociación positiva entre ARP y valores de fibrinógeno plasmático e inhibidor de la activación de plasminógeno, predictores de lesión de órgano diana. Esta asociación es independiente de la edad, el sexo, la duración de la hipertensión o el hábito tabáquico del paciente¹⁹.

Recientemente se han publicado los datos de un estudio prospectivo⁷ sobre 1.165 pacientes (media de edad, 64 años; el 73% varones y el 63% hipertensos) con enfermedad coronaria incluidos en el *Intermountain Heart Collaborative Study* y con un seguimiento mínimo de 3 años. Estos pacientes no habían sufrido infarto previo ni padecían insuficiencia cardíaca y tenían una fracción de eyección $\geq 45\%$. Los pacientes con valores más altos de ARP ($> 2,3$ ng/ml/h) comparados con los de valores más bajos ($< 0,5$ ng/ml/h) tuvieron un riesgo doble de morbimortalidad cardíaca, infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por cualquier causa. Los valores altos de ARP se asociaron también con un peor pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Este aumento de riesgo se mantiene cuando los valores se corrigen teniendo en cuenta los valores de presión arterial, lípidos y glucemia, el consumo de tabaco, la existencia de insuficiencia renal y los antecedentes familiares de eventos cardiovasculares.

Aunque los estudios anteriormente descritos y otros semejantes han demostrado la asociación entre valores elevados de ARP y aumento del riesgo cardiovascular, se discute si estamos ante un factor de riesgo independiente o, por el contrario, se debe considerar la ARP elevada como un simple marcador de riesgo cardiovascular. Es interesante señalar que no se ha conseguido demostrar, sin embargo, la relación entre valores de ARP y enfermedad cerebrovascular.

EFFECTO DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES EN LOS COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La inhibición farmacológica del SRA se puede valorar por los efectos en presión arterial, concentración plasmática de angiotensina II,

Tabla 1
Efectos de los diferentes fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina

	Angiotensina I	Angiotensina II	Renina	ARP
IECA	↑	↓	↑	↑
ARA	↑	↑	↑	↑
IDR	↓	↓	↑	↓

ARA: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; IDR: inhibidores directos de la renina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARP: actividad de la renina plasmática; ↑: aumento; ↓: disminución.

concentración plasmática de renina y ARP. Puede valorarse también la influencia de los fármacos en el efecto presor de la angiotensina exógena, pero esta prueba no es útil para los IDR cuyo lugar de acción es anterior a la síntesis de angiotensina.

Los efectos de IECA, ARA e IDR en los componentes del SRA se recogen en la tabla 1. La administración de IECA, ARA o IDR produce un incremento de la concentración intrarrenal y circulante de renina al interrumpir la retroalimentación negativa fisiológica entre angiotensina II y renina. Como se ha comentado, ello indica que se interrumpe el SRA. Pero, a diferencia de lo que ocurre con los IECA o los ARA, que aumentan la ARP, los IDR inhiben la acción catalítica de esas nuevas moléculas de renina y disminuyen la ARP (fig. 2), lo que puede interpretarse como una inhibición más completa del SRA²⁰. Al menos desde un punto de vista teórico, este aspecto es importante porque la administración de IECA da lugar al incremento de angiotensina I, que se puede convertir en angiotensina II por medio de enzimas distintas de la enzima de conversión de la angiotensina, como la quimasa, y la de ARA aumenta la angiotensina II circulante. Estas modificaciones de angiotensina II pueden ser causa de lesión orgánica no sólo por ellas mismas, sino porque pueden conducir a la síntesis de otros péptidos, como angiotensina III o IV, en los que los IECA o ARA no tienen efecto¹. Sin embargo, los IDR, al inhibir el SRA en su inicio, impiden la síntesis de todos los componentes del sistema.

En un ensayo clínico a doble ciego, cruzado y controlado con placebo, se compararon los efectos hemodinámicos y hormonales de una dosis de 300mg de aliskiren con 160mg del ARA valsartán en sujetos normotensos sometidos a una dieta pobre en sodio²¹. Los efectos en la presión arterial fueron similares con ambos fármacos, pero el aliskiren disminuyó los valores de angiotensina I y II y la ARP, mientras que el valsartán los aumentó. Además, el aliskiren incrementó en mayor medida y durante más tiempo la renina circulante, lo que prueba una mayor inhibición del sistema. Ambos fármacos disminuyeron la aldosterona y tuvieron un efecto semejante en la presión arterial. El mismo ensayo incluía una fase piloto en la que se administró aliskiren conjuntamente con valsartán; el IDR neutraliza el incremento de ARP y angiotensina II que produce el ARA en monoterapia. Ello indica que el aliskiren aumenta la supresión del SRA conseguida con el ARA, como demostró un estudio posterior en pacientes hipertensos en el que se puso de manifiesto el efecto sinérgico de la combinación con valsartán²². El efecto del aliskiren en la ARP se produce también cuando se administra con otros antihipertensivos que la elevan en monoterapia, como hidroclorotiazida o ramipril²³.

La inhibición de los SRA tisulares es importante para la protección del daño de órganos diana, ya que la angiotensina II puede producir lesiones tisulares con independencia de su efecto en la presión arterial. En ratas transgénicas a las que se han implantado los genes de la renina y el angiotensinógeno humanos, la reducción de la presión arterial con fármacos que no inhiben el SRA no protege del daño orgánico, mientras que sí hay protección cuando se tratan con inhibidores del sistema²⁴. También en humanos, la angiotensina II puede dañar el corazón o el riñón sin producir modificaciones de la presión arterial; este efecto puede producirse por la angiotensina II sintetizada por vías distintas de la habitual, como se ha demostrado, por ejemplo, en

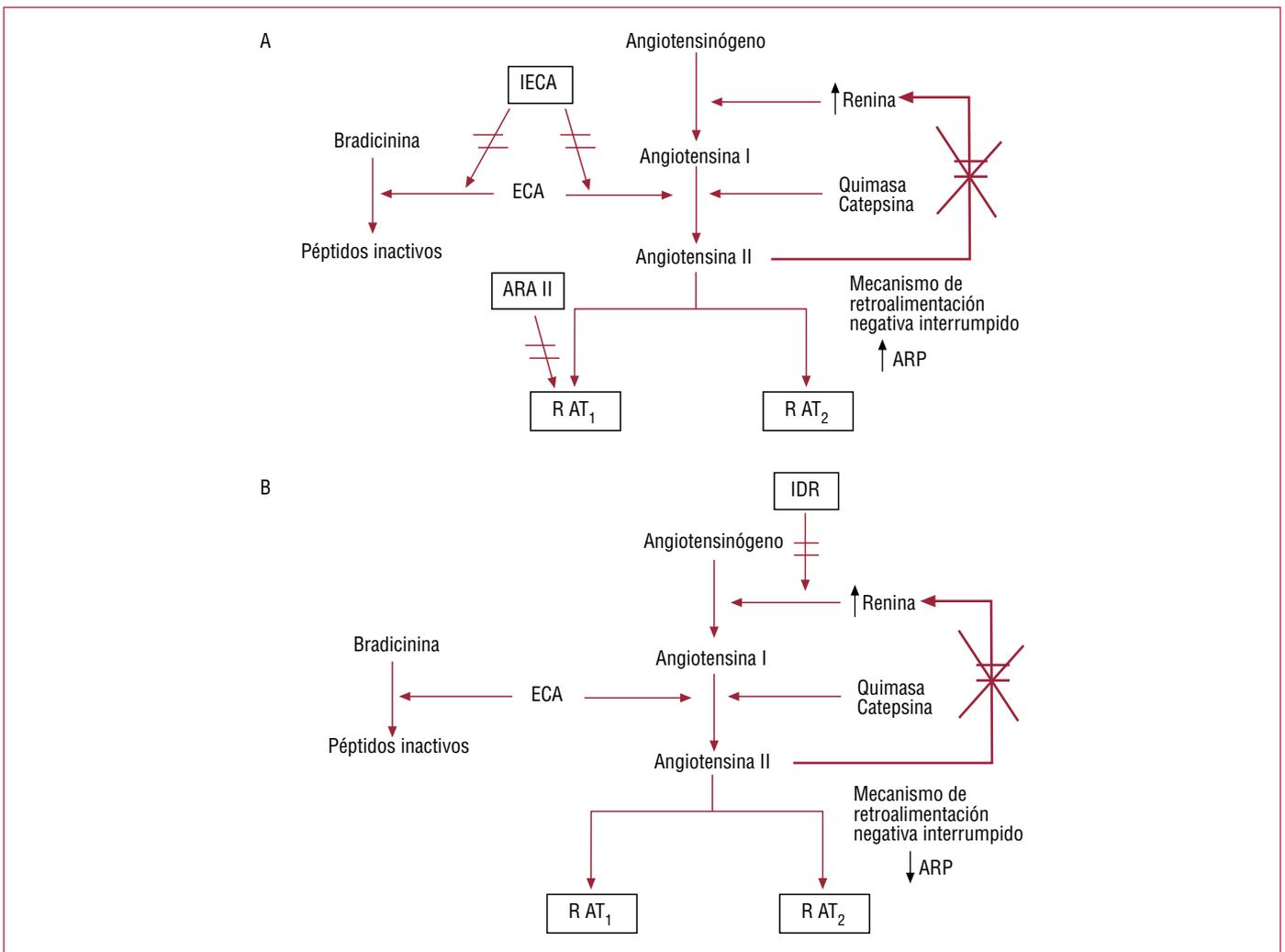


Figura 2. Esquema del sistema renina-angiotensina con indicación de los puntos de acción de los fármacos inhibidores. El mecanismo de retroalimentación negativa se interrumpe como consecuencia de la inhibición pero, mientras los IECA y los ARA incrementan la actividad de renina plasmática (A), los IDR la disminuyen (B). ARA: antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina II; ARP: actividad de la renina plasmática; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; IDR: inhibidores directos de la renina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; R AT₁ y R AT₂: receptores de angiotensina II.

el riñón²⁵. La existencia de este fenómeno aporta argumentos a favor de los IDR frente a los IECA.

Aunque la información de la que disponemos actualmente sobre los efectos de los IDR en pacientes con enfermedad cardiovascular es limitada, cabe pensar que el mecanismo de acción y los efectos, distintos de los de los IECA y los ARA, en los componentes del SRA pueden suponer un avance terapéutico, si bien este debe demostrarse en ensayos clínicos comparativos²⁶.

IMPORTANCIA DE LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMÁTICA

Aunque la renina fue descrita hace más de 110 años, su inhibición farmacológica eficaz en humanos no ha sido posible hasta principios del siglo XXI. En 1957, el grupo de Skegg²⁷, al describir el angiotensinógeno como sustrato fisiológico de la renina, completó el esquema básico del SRA y postuló que la inhibición de la renina sería la forma más adecuada y con mayor probabilidad de éxito para bloquear el SRA. Sin embargo, la mayoría de las moléculas sintetizadas con esta finalidad tenían poca afinidad por la enzima, un perfil farmacocinético inadecuado e incluso un proceso de síntesis con elevado coste económico que limitaba su uso terapéutico. Fue necesario disponer de tecnología adecuada para poder conocer la estructura y el sitio

activo de la renina y las diferencias entre ella y otras aspartilpeptidasas. Por medio del modelado molecular y la cristalografía de rayos X, se estableció que la renina está formada por dos lóbulos, entre los cuales se encuentra el sitio activo, y que a este se unen mejor los compuestos no lipofílicos. Ello permitió la obtención de fármacos con mayor afinidad por el sitio activo de la renina y con pequeño tamaño molecular, lo que permite su administración por vía oral, y en concreto la síntesis de aliskiren, el primer fármaco IDR introducido en terapéutica²⁸.

El incremento de ARP como consecuencia del uso de inhibidores del SRA ya se describió en los primeros estudios con captopril²⁹ y podría explicar por qué el tratamiento con IECA o ARA no produce una reducción total de los eventos cardiovasculares relacionados con el sistema. De la misma forma, permite postular la hipótesis de que los IDR, al disminuir la ARP, deberían ser capaces de una mayor reducción del riesgo cardiovascular.

Por último, hay que recordar que hoy se considera que los SRA tisulares pueden ser los más importantes en la enfermedad cardiovascular, por lo que su inhibición sería decisiva para evitar el daño en los órganos diana que puede producirse por la angiotensina II sintetizada por vías distintas de la enzima de conversión de la angiotensina. La existencia de este fenómeno aporta argumentos a favor de los IDR frente a los IECA y los ARA, puesto que el aliskiren evita la formación

de angiotensina II desde el primer paso de su síntesis, eliminando el fenómeno de escape y las desventajas relacionadas con la bradicinina.

Actualmente se acepta la existencia de un SRA completo y funcional en el interior de algunas células, como los miocitos y fibroblastos cardiacos, lo que se ha llamado SRA intracelular. En los fibroblastos, el SRA intracelular se activa por elevadas concentraciones de glucosa y participa en la formación de la matriz extracelular, lo que podría conferirle un papel en la lesión de órganos diana. Este sistema se inhibe por IDR pero no por IECA o ARA, lo que podría constituir un argumento más a favor de la inhibición directa de la renina³⁰.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Francisco J. Morales-Olivas y el Dr. Luis Estañ declaran haber recibido honorarios de Novartis Farmacéutica como ponentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Morales Olivas FJ, Estañ L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertens*. 2010;27:211-7.
- Tamargo J, Gómez R, Amorós I, Barana A, Caballero R, Delpón E. Fisiopatología de la prorenina y la renina. Cincuenta años en busca de los inhibidores directos de la renina. Sus ventajas y sus limitaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9 Supl A: A24-40.
- Fernández Andrade C. Renina: descubierta en 1898, inhibida en 2008. Historia de su investigación. Evolución y desarrollo de sus inhibidores. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9 Supl A:A1-23.
- Morales Olivas FJ, Estañ L. Aliskiren: el primer inhibidor directo de la renina introducido en terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9 Supl A:A41-8.
- Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler FR, Sealey JE, Vaughan ED Jr. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med*. 1972;52:633-52.
- Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med*. 1973;55:261-74.
- Muhlestein JB, May HT, Bair TL, Prescott MF, Horne BD, White R, et al. Relation of elevated plasma renin activity at baseline to cardiac events in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106: 764-9.
- Furberg DC. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am J Hypertens*. 2010;23:929-30.
- Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1991;324:1098-104.
- Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1997;10:1-8.
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Alderman MH, Cohen H, Lappin R, Catanzaro DF, et al. Plasma renin activity in the emergency department and its independent association with acute myocardial infarction. *Am J Hypertens*. 2000;13:855-63.
- Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens*. 2004;17:1-7.
- Baldoncini R, Desideri G, Bellini C, Valenti M, De Mattia G, Santucci A, et al. High plasma renin activity is combined with elevated urinary albumin excretion in essential hypertensive patients. *Kidney Int*. 1999;56:1499-504.
- Candido R, Carraro M, Fior F, Artero ML, Zennaro C, Burrell LM, et al. Glomerular permeability defect in hypertension is dependent on renin angiotensin system activation. *Am J Hypertens*. 2005;18:844-50.
- Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med*. 1972;286:441-9.
- Alderman MH. Is there a link between the circulating renin-angiotensin system and coronary disease? A buoyant view. *Heart*. 1996;76 Suppl 3:18-22.
- Meade TW, Cooper JA, Peart WS. Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1993;329:616-9.
- Vergaro G, Fontana M, Poletti R, Giannoni A, Iervasi AL, Masi L, et al. Plasma renin activity is an independent prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29 Suppl:393.
- Sechi LA, Novello M, Colussi G, Di Fabio A, Chiuch A, Nadalini E, et al. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage. *Am J Hypertens*. 2008;21:1347-53.
- Fisher ND, Allan DR, Gaboury CL, Hollenberg NK. Intrarenal angiotensin II formation in humans. Evidence from renin inhibition. *Hypertension*. 1995;25:935-9.
- Azizi M, Menard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Rivière A, Vaidyanathan S, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15: 3126-33.
- Pool JL, Schmieder R, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007;20:11-20.
- Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2007;67:1767-92.
- Mervaaala E, Muller DN, Schmidt F, Park JK, Gross V, Bader M, et al. Blood pressure-independent effects in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*. 2000;35:587-94.
- Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension*. 1998;32:387-92.
- Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:592-9.
- Skeggs LT, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med*. 1957;106:439-53.
- Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grutter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally active renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308:698-705.
- Brunner HR, Gavras H, Waeber B, Turini GA, McKinstry DN, Vukovich RA, et al. Orally active angiotensin-converting enzyme inhibitor (SO 14,225) as a treatment for essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7 Suppl 2:S205-11.
- Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57:3297-306.