

## FENOMENUL CORONARIAN GREGG ÎN DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ DIABETOGENĂ: MECANISME COMPENSATORII DE REGLARE

Ciobanu Lucia – dr. în med., conf. cercetător,  
Cobeț Valeriu – dr. hab. în med., conf. universitar,  
Todiraș Mihai – dr. hab. în med., conf. universitar

Institutul de Cardiologie

[luciaciobanu001@gmail.com](mailto:luciaciobanu001@gmail.com)

### Rezumat

Fenomenul coronarian Gregg însumă paternul fiziologic de reglare a perfuziei cordului prin acțiuni vasodilatatorii. Impactul diabetogen asupra endoteliului vascular s-a manifestat prin micșorarea semnificativă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei și bradikinei, factorii cheie de control al perfuziei coronariene în repaus și efort. Totodată, sunt evidențiate mecanisme care pot atenua insuficiența coronariană, acestea fiind: creșterea expresiei receptorilor B1 ai bradikinei, augmentarea coronarodilatării mediate prin hiperpolarizarea miocitului neted coronarian și controlul perfuziei coronariene prin axa Ang (1-7)-receptorii *mas*.

**Cuvinte-cheie:** fenomenul coronarian Gregg, disfuncție endotelială, mecanisme compensatorii

**Summary: Coronary phenomenon Gregg in the diabetogenic endothelial dysfunction: compensatory mechanisms of regulation**

Coronary phenomenon Gregg means the physiologic pattern of heart perfusion regulation thereby vasodilatation actions. The diabetic impact on endothelium was manifested by significant diminution of the functional coronary reserve on acetylcholine and bradykinin action, key factors concerning coronary perfusion control in rest and effort. Nevertheless, some mechanisms able to blunt coronary insufficiency are underlying such as: bradykinin B1 receptor expression elevation, coronary smooth cell hyperpolarization mediated coronary dilation augmentation and coronary perfusion control by axis Ang (1-7)-receptor *mas*.

**Key words:** coronary phenomenon Gregg, endothelial dysfunction, compensatory mechanisms

**Резюме: Коронарный феномен Грегг при диабетической дисфункции эндотелия: компенсаторные механизмы регуляции**

Коронарный феномен Грегг включает комплекс сосудорасширяющих действий предназначенных для регуляции перфузии сердца. Диабетическая дисфункция эндотелия проявилась достоверным снижением коронарного функционального резерва на воздействие основных факторов регуляции коронарной перфузии в покое и нагрузке, ацетилхолина и брадикинина. Тем не менее выявлены некоторые механизмы способные лимитировать коронарную недостаточность, такие как: увеличение экспрессии рецепторов брадикинина B1, потенцирование коронародилатации опосредованной гиперполяризацией гладкого коронарного миоцита и контроль перфузии осью ангиотензин 1-7-рецепторы *mas*.

**Ключевые слова:** коронарный феномен Грегг, эндотелиальная дисфункция, компенсаторные механизмы

**Introducere.** Fenomenul coronarian Gregg reprezintă în viziunea conceptuală clasică paternul complex de reglare a fluxului coronarian în condiții de efort al cordului la diferite suprasolicitări cu scopul de ajustare a fluxului coronarian la solicitările metabolice ale miocardului în oxigen [1]. Deși creșterea travaliului cardiac (e.g. exercițiile fizice) în baza augmentării răspunsului inotrop asigură majorarea fluxului coronarian (FC), sporul acestuia, determinat de funcția de pompă a ventriculului stâng, este insuficient pentru a realiza o majorare a perfuziei coronariene, care va asigura cerințele crescute de 5-6 ori

ale cordului în oxigen, fără o relaxare concludentă a arterelor coronariene de calibru mare și în, special, a arteriolelor [2].

Astfel, la baza fenomenului coronarian Gregg se află entități fiziologice de reglare a FC prin intermediul acțiunii vasodilatatoare a diferitor factori eliberați predilect local, interfața căreia este endoteliul coronarian care cantonează enzima de sinteză constitutivă a oxidului nitric (NO<sub>Sec</sub>), activarea căreia mediază efectul coronarodilatator al acetilcolinei, adenozei, bradikininei etc. Endoteliul coronarian este oportun și în vederea sintezei prostaciclului și factorului cu acțiune hiperpolarizantă, influența cărora rezultă în

dilatarea arterelor coronariene, deşi inferioară efectului oxidului nitric (NO).

Rata de creştere a FC la acţiunea mediatorului parasimpatic şi factorilor coronarodilatatori metabolici este dependentă nu numai de starea funcţională a endoteliului, remodelarea arterelor coronariene, dar şi de stresul miocardic mecanic, care se majorează la stimularea simpatico-adrenergică, acţiunea angiotensinei II (Ang II) şi endotelinei 1 (ET-1), calciul, fiind în acest context, mesagerul intracelular principal al răspunsului inotrop şi creşterii presiunii transvasculare, în special, în zona subendocardică ce conţine artere de calibru mic ( $<100\mu\text{m}$ ) [3]. Pe de altă parte, creşterea FC este în detrimentul funcţiei lusitrope a cordului, mecanism identificat ca fenomenul “garden-house” [4].

Cu toate că remodelarea coronariană şi disfuncţia endotelială, manifestată prin carenţa de NO, domină conceptul fiziopatologiei privind periclitarea rezervei funcţionale coronariene în insuficienţa cardiacă, ce evoluează, în deosebi, pe fondalul impactului diabetogen, rămân actuale şi importante studiile de identificare a mecanismelor compensatorii de reglare a perfuziei coronariene sau de alternativă faţă de sistemul NOsec-NO. Elucidarea acestora poate conduce la materializarea unor noi ţinte terapeutice vizavi de ameliorarea fenomenului coronarian Gregg în IC, precum şi a perfuziei coronariene compromise la distanţă după manevra de angioplastie. Mai multe direcţii sunt sub acest aspect tratate, cele mai pertinente fiind:

1. Estimarea rolului mecanismului de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian prin activarea canalelor de potasiu în promovarea relaxării tunicii medii musculare.

2. Aprecierea aportului receptorilor B1 ai bradikininei (capabili să activeze canalele de potasiu independent de receptorii  $K_{\text{ATP}}$ ) în reglarea coronarodilataţiei kininergice.

3. Evaluarea efectului Ang 1-7 asupra RFC prin intermediul receptorilor *mas*, activarea cărora induce *in vitro* vasorelaxarea diferitor segmente de artere intacte şi, nu mai puţin important, modularea receptorilor  $\text{AT}_1$  ai Ang II ce rezultă în contracararea acţiunii octapeptidului (*i.e.* vasoconstrictorii, mitogene, proinflamatorii etc.).

În baza acestor postulate **scopul** studiului a constat în evaluarea *in vitro* a reactivităţii coronariene mediate prin mecanismul de hiperpolarizare, recepţiei *mas* ai Ang 1-7 şi B1 ai bradikininei în disfuncţia endotelială diabetogenă.

**Material şi metode.** Disfuncţia endotelială diabetogenă (DED) s-a reprodus la şobolanii albi de laborator prin administrarea i/p a streptozotocinei în doză de 50 mg/kg timp de 5 zile, model acceptat în cardiologia fundamentală [5]. Reactivitatea coronariană a fost studiată pe modelul de cord izolat izovolumic perfuzat retrograd cu soluţia clasică Krebs fără recirculaţie (modelul Langendorff) la presiunea de 70 şi 100 cm col.  $\text{H}_2\text{O}$ . Valoarea RFC (estimată drept incrementul relativ al fluxului coronarian la acţiunea factorilor coronarodilatatori) şi fezabilitatea fenomenului coronarian Gregg s-a estimat în cadrul următorului protocol experimental:

1. Stimularea colinergică a cordului izolat perfuzat la presiunea de 100 cm col.  $\text{H}_2\text{O}$  prin administrarea acetilcolinei ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M).

2. Acţiunea bradikininei ( $10^{-6}$  M) asupra cordului izolat perfuzat la presiunea de 70 şi 100 cm col.  $\text{H}_2\text{O}$ , inclusiv pe fondalul blocării receptorilor B2 prin administrarea antagonistului specific HOE-140 ( $10^{-6}$  M).

3. Stimularea receptorilor *mas* prin administrarea Ang 1-7 ( $10^{-6}$  M, presiunea de perfuzie 100 cm col.  $\text{H}_2\text{O}$ ). Aprecierea efectului coronaroconstrictor al Ang II ( $10^{-6}$  M) pe fondalul acţiunii Ang 1-7 sau blocării receptorilor *mas* prin intermediul antagonistului A779.

4. Evaluarea efectului coronarodilatator al peroxidului de hidrogen ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) mediat, în parte, prin hiperpolarizarea miocitului neted coronarian.

Datele obţinute au fost comparate cu evidenţele cordului intact (lotul-martor), semnificaţia discrepanţei fiind analizată prin intermediul criteriului t-Student.

**Rezultate.** Rezerva funcţională coronariană în DED la acţiunea acetilcolinei sau bradikininei este notabil diminuată (tab.1). Acţiunea Ach a determinat în DED o RFC egală în medie cu 15,2 şi 23,8% corespunzătoare concentraţiei  $10^{-7}$  şi  $10^{-5}$  M, ceea ce este semnificativ inferioară paternului martor cu 34-

Tabelul 1

**Valoarea rezervei funcţionale coronariene la stimularea colinergică şi kininergică**

Lot	Acetilcolina (Ach)		Bradikina (Brk)	
	$10^{-7}$ Mol	$10^{-5}$ Mol	$10^{-7}$ Mol	$10^{-5}$ Mol
Martor (n=8)	24,3±1,6%	35,8±2,4%	14,7±0,9%	22,6±1,2%
DED (n=7)	15,2±1,1%** -38% vs Mrt	23,8±1,8%** -34% vs Mrt	11,8±1,1% -20% vs Mrt	15,6±1,3%* -31% vs Mrt

Legendă: \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$  – semnificaţia discrepanţei comparativ cu lotul-martor (Mrt)

38% (p<0,01). Efectul coronarodilatator al Brk a fost în ambele loturi mai slab pronunțat față de stimularea colinergică. În DED stimularea kininergică s-a impus printr-o RFC redusă cu 20% (p>0,05) la acțiunea Brk în concentrația 10<sup>-7</sup>M, declinul acesteia fiind semnificativ în concentrația de 10<sup>-5</sup>M: -31%, p<0,05.

Blocarea receptorilor B2 ai bradikininei a atenuat efectul coronarodilatator al stimulării kininergice, fenomenul dat, fiind mult mai accentuat în lotul-martor, în deosebi, în cadrul perfuziei coronariene la presiune elevată, 100 cm col. H<sub>2</sub>O (tab. 2).

Astfel, la acest nivel de perfuzie coronariană, RFC în DED constituie în medie 6,35%, ceea ce este cu 94% (p<0,01) peste indicele martor. Prin urmare blocarea receptorilor B2 a condiționat în DED micșorarea RFC cu 55%, reculul martor constituind aproape 85%. În condițiile reducerii stresului hemodinamic, determinate de hipoperfuzia coronariană (70 cm col. H<sub>2</sub>O), RFC în disfuncția endotelială diabetogenă este de asemenea superioară paternului martor, dar decalajul atinge valori mai mici (60%): 8,4±0,65 vs 5,25±0,44%.

Stimularea receptorilor mas prin administrarea Ang 1-7 s-a impus prin creșterea FC, atât la presiunea perfuziei coronariene mică, cât și mare (tab. 3).

Mai mult decât atât, în condiții de hipoperfuzie coronariană RFC indusă prin Ang 1-7 a fost în DED chiar mai mare cu 11,5% față de indicele mar-

tor: 8,23±0,82 vs 7,38±0,65%. La nivelul elevat de presiune coronariană RFC se atestă sub valoarea martor (-10,3%), dar diferența este nesemnificativă: 8,84±0,78 vs 9,86±0,83%.

Important de menționat, că premedicația cordului izolat cu Ang 1-7 diminuează efectul coronar-constrictor al Ang II în DED la cote similare lotului-martor, iar pe fondalul blocării receptorilor mas prin A799 acesta, dimpotrivă, este potențat (tab. 4).

De notat, în primul rând, că acțiunea Ang II a produs în DED o micșorare semnificativ mai mare cu 46% a fluxului coronarian. În al doilea rând, în ambele loturi Ang 1-7 a atenuat reducerea FC sub acțiunea Ang II în măsură practic egală, cu 42,3 și 43,3%. Pe fondalul blocării receptorilor mas declinul FC s-a majorat cu 55,8% în lotul-martor și cu 52,5% în DED.

Administrarea peroxidului de hidrogen în perfuzatul cordului izovolumic (presiunea coronariană – 100 cm col. H<sub>2</sub>O) s-a manifestat în DED printr-o creștere mai pronunțată a fluxului coronarian, RFC fiind semnificativ superioară indicelui martor în concentrațiile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 10<sup>-6</sup> și 10<sup>-5</sup>M (tab. 5).

Diferența RFC estimată la acțiunea radicalului liber de oxigen în aceste concentrații constituie 22,4 și, respectiv, 31,5%.

**Discuții.** Evaluarea fenomenului coronarian Gregg în DED a evidențiat unele particularități de reglare, care pot fi tratate drept mecanisme compen-

Tabelul 2

**Rezerva funcțională coronariană la acțiunea Brk pe fondalul blocării receptorilor B2**

Lot	Presiunea perfuziei 70 cm col H <sub>2</sub> O		Presiunea perfuziei 100 cm col H <sub>2</sub> O	
	Brk	HOE-140+Brk	Brk	HOE-140+Brk
Martor	16,4±1,1%	5,25±0,44%	21,7±1,9%	3,27±0,25%
DED	11,3±0,81%*	8,4±0,65%*	14,1±1,2%*	6,35±0,58**

Legendă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01 – semnificația discrepantei comparativ cu lotul-martor

Tabelul 3

**Rezerva funcțională coronariană la acțiunea Ang 1-7**

Lot	Presiunea, 70 cm col. H <sub>2</sub> O	Presiunea, 100 cm col. H <sub>2</sub> O
Martor	7,38±0,65%	9,86±0,83%
DED	8,23±0,82%	8,84±0,78%

Tabelul 4

**Gradul de reducere a fluxului coronarian (%) la acțiunea Ang II pe fondalul stimulării sau blocării receptorilor mas la presiunea de perfuzie 70 cm col. H<sub>2</sub>O**

Lot	Ang II (10 <sup>-6</sup> M)	Ang 1-7 + Ang II	A779 + Ang II
Martor	16,3±1,4%	9,4±0,8%&	25,4±2,2%&
DED	23,8±1,9%*	13,5±1,2%*&	36,3±2,7%*&

Legendă: \* - p<0,05 vs lotul-martor; & - p<0,01 vs Ang II

Tabelul 5

**Rezerva funcțională coronariană la acțiunea peroxidului de hidrogen**

Lot	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (10 <sup>-7</sup> M)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (10 <sup>-6</sup> M)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (10 <sup>-5</sup> M)
Martor (n=8)	9,4±0,6 %	12,5±0,7 %	14,9±1,2 %
DED (n=7)	10,8±0,8 %	15,3±1,0 %	19,6±1,4 %
	p>0,05	p<0,05	p<0,05

satorii în condițiile afectării capacității endotelului de expresie a NOsec și, respectiv, de sinteză a NO, manifestate în studiul nostru prin micșorarea semnificativă a RFC la acțiunea acetilcolinei și bradikininei. Acțiunea coronarodilatatoare a Brk este mediată predilect prin receptorii B2 endoteliali, iar aportul receptorilor B1 este vehiculat în conexiune cu abilitatea acestora de a induce hiperpolarizarea tunicii musculare medii. H.Odhe și colab. (1991) au demonstrat capacitatea Brk de a contracara contractia *in vitro* a inelelor izolate de arteră coronariană canină intactă indusă prin ET-1, efect abolit prin răzuirea endotelului sau blocarea receptorilor B2 [6]. E. Kintsurashvili și colab. (2005) consideră, că expresia receptorilor B1 în condiții normale este joasă în sistemul coronarian (sau chiar poate fi neglijată în unele specii de mamifere), aceasta fiind în creștere multiplă odată cu vârsta sau afectarea miocardului, fenomen protector vizavi de impactul ischemic grație acțiunii hiperpolarizante asupra miocitului neted coronarian [7]. Acțiunea Brk asupra cordului izolat pe fondalul blocării receptorilor B2 s-a impus în DED printr-un declin notabil mai mic al RFC comparativ cu cordul intact, fapt ce sugerează aportul mecanismului coronarodilatator al Brk mediat prin receptorii B1, expresia cărora în alterarea endotelială diabetogenă crește. Fezabilitatea acestui mecanism este în deosebi evidentă în condițiile elevării presiunii coronariene, când augmentarea stresului hemodinamic induce activarea NOsec pentru a spori rata de sinteză a NO, RFC fiind în aceste condiții atestată de 1,94 ori mai mare comparativ cu paternul martor. Bradikinina este unul din factorii metabolici importanți de creștere a fluxului coronarian în condiții de efort, efectul căreia este susținută și prin acțiunea coronarodilatatoare a adenozei, eliberată în cadrul degradării compușilor macroergici. Disfuncția endotelială compromite implicația NO în medierea coronarodilatației colinergice, iar creșterea expresiei receptorilor B1 poate compensa periclitarea efectului Brk dependent de receptorii endoteliali B2. Mecanismele acestui fenomen, la fel ca și ale reducerii expresiei receptorilor B2 în cadrul evoluției afecțiunilor coronariene și miocardice nu sunt suficient cunoscute. Se admite în acest context, că expresia inductibilă a receptorilor B1 este declanșată de citokinele proinflamatoare (în primul rând IL-1-beta și factorul nuclear- $\kappa$ ), stresul oxidativ și deficitul de NO. Pe de altă parte se trece în evidență faptul, că expresia receptorilor B1 pe parcursul evoluției insuficienței cardiace și coronariene poate fi temperată prin acțiunea Ang II, iar datele obținute de J.Hu și colab. (2009) pe șoricea cu gena *knockout*-B1 demonstrează că efectul cardioprotector al inhibitorilor enzimei de conversie clasice (kininaza II) și antagoniștilor receptorilor AT1

este mediat prin receptorii B1, expresia cărora crește pe fondalul acestei medicații [8].

Oportunitatea reglării fenomenului coronarian Gregg prin mecanismul de hiperpolarizare în DED este confirmată și prin evidențele obținute la acțiunea peroxidului de hidrogen, care prin intermediul receptorilor canalelor  $K_{Ca}$  activează canalele de potasiu și provoacă relaxarea miocitului neted vascular [9]. Mai mult decât atât, efectul coronarodilatator al  $H_2O_2$  nu numai că s-a decelat prezervat în DED, dar în concentrații mari radicalul a indus o majorare mai considerabilă a FC *versus* efectul martor. Sub acest aspect ar fi plauzibilă creșterea receptorilor canalelor  $K_{Ca}$  în cadrul unui feed-back pozitiv pe fondalul activării stresului oxidativ și creșterii conținutului de  $H_2O_2$ , fenomen bine dovedit în afecțiunile cardiace, asociate în special cu diabet. Remarcabil că sinteza peroxidului de hidrogen în cord la cote de peste 90% se datorează respirației mitocondriale cardiomiocitului și crește în diferite suprasolicitări. Difuziunea  $H_2O_2$  de la cardiomiocit spre vasul coronarian și prin adventicea arterei coronariene permite cuplarea radicalului cu receptorii miocitari ai canalelor  $K_{Ca}$  independentă de endoteliu, numărul lor fiind în creștere odată cu acumularea radicalului. Prin urmare, coronarodilatarea mediată prin acest mecanism poate fi un patern funcțional fiabil de alternativă vizavi de periclitarea sistemului endotelial abordat prin NOsec sau receptorii B2 ai bradikininei.

Ultimul aspect consolidat în cadrul analizei rezultatelor studiului ține de efectul coronarodilatator al Ang 1-7 mediat prin receptorii *mas* și prezervat în DED. Este semnificativ faptul că efectul coronarodilatator al Ang 1-7 în DED a fost mai accentuat în cadrul perfuziei cordului izolat la presiune coronariană redusă, fenomen iminent insuficienței funcției de pompă a ventriculului stâng și asociat de micșorarea expresiei NOsec. Totodată, Ang 1-7 a atenuat, iar blocarea receptorilor *mas* a potențat la valori similare lotului-martor efectul coronarodilatator al Ang II. Astfel, axa Ang (1-7)-receptorii *mas* se anunță drept o verigă importantă de modulare a efectelor cardiovasculare ale Ang II, iar manevrele farmacologice de majorare a sintezei heptapetidului sau a expresiei receptorilor *mas* pot nota beneficii terapeutice. S.Savergnini și colab. (2010) au remarcat acțiunea coronarodilatatoare și cardioprotectivă a stimulării receptorilor *mas* [10], iar M.Bader și colab. (2012) aduc la apel datele de sinteză a studiilor realizate în ultimii 10 ani, care dovedesc atât oportunitatea axei Ang (1-7)-receptorii *mas* privind funcționalitatea sistemului intrinsec de modulare al inimii, cât și eficiența terapeutică a diferitor posibilități de stimulare a componentelor acesteia [11].

Perspectiva agonistului natural al receptorilor mas (*i.e.* Ang 1-7) în cardiologie este fundamentată și prin faptul, ca Ang 1-7 atenuează concludent formarea și hiperplazia neointimei în cadrul leziunilor mecanice induse ale arterei coronariene, elementul cheie al restenozei intra-stent la pacienții după aplicarea angioplastiei.

#### Concluzii:

1. În disfuncția endotelială diabetogenă reglarea fenomenului Gregg dependentă de endotelium este compromisă, fapt dovedit prin micșorarea semnificativă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilolinei și bradikininei.

2. Diminuarea efectului coronarodilatator al acestor factori importanți de reglare a perfuziei coronariene în repaus și efort este contracarată în parte prin: i) creșterea expresiei receptorilor B1 ai bradikininei; ii) hiperpolarizarea miocitului neted coronarian prin acțiunea peroxidului de hidrogen; iii) atenuarea constricției coronariene a Ang II sub acțiunea Ang 1-7 mediată prin receptorii mas.

#### Bibliografie

1. Dankelman K., Stassen H., Spaan J. *Interaction between Gregg's phenomenon and coronary flow control: a model study.* Med. Biol. Eng. Comput., 1999; 37(6): 742-749.
2. Duncker D., Bache R.J. *Regulation of coronary blood flow during exercise.* Physiol. Rev., 2008; 88(3): 1009-1086.
3. Algranati D., Kassab G., Lanir Y. *Why is the subendocardium more vulnerable to ischemia?* Am. J. Physiol. Heart., 2011; 300(3): H1090-H1100.
4. Westerhof N., Lamberts R., Sipkema P. *Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature.* Physiol. Rev., 2006; 86(4): 1263-1308.
5. Abeeleh M.A. *Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats.* Eur. J. Scientific. Res., 2009; 32(3): 398-402.
6. Odhe H., Morimoto S., Ogihara T. *Bradykinin suppresses endothelin-induced contraction of coronary artery through its B2-receptor on the endothelium.* Biochem. Int., 1991; 23(6): 1127-1132.
7. Kintsurashvili E., Duka D., Ignjacev I. et al. *Age-related changes of bradykinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors in rat heart.* Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2005; 289: H202-H205.
8. Hu J., Carretero O., Shesely E. et al. *The kinin B1 receptor contributes to the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in mice.* Experim. Physiology., 2009; 94: 322-329.
9. Cobeț V. *Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale., 2010; 2(25): 65-72.
10. Savergnini S., Lautner R., Costa-Fraga F. et al. *Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the mas receptor.* Hypertension., 2010; 56: 112-120.
11. Bader M., Santos R., Unger T. *New therapeutic pathways in the RAS.* Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System., 2012; 13(4): 505-508.