

# (Patho)physiology of the renin-angiotensin system: relationships with sodium balance

## Citation for published version (APA):

Krekels, M. M. E. (1996). *(Patho)physiology of the renin-angiotensin system: relationships with sodium balance*. Universiteit Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/1996

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 9

---

**Summary and  
concluding remarks**

---

---

## Summary and concluding remarks

This thesis deals with two important aspects of blood pressure control: body sodium and the renin-angiotensin system. Over the past century both factors have received ample attention in the literature. Still, their respective roles in the pathogenesis and maintenance of hypertension are only poorly understood.

Normally, an increase in sodium intake with a concurrent rise in body sodium will suppress renin, angiotensin and aldosterone. With a reduction in sodium intake the opposite occurs. The renin-angiotensin-aldosterone system is primarily a system involved in the homeostasis of body sodium but it has also clear blood pressure raising effects. A disturbed balance between body fluid volumes and the activity of the renin-angiotensin system may, therefore, have pathophysiological significance, not only in hypertension but also in, for instance, congestive heart failure.

The aim of the present thesis was to explore in more detail some fundamental aspects of sodium handling by the kidney and the role of the renin-angiotensin system as a function of sodium balance.

In **chapter 1** a brief introduction is given about hypertension, some pathophysiological mechanisms in this disorder and the general aims of the studies.

In **chapter 2** the response of the kidney to a sudden reduction in sodium intake is explored. As it is generally assumed that urinary sodium output falls according to an exponential function, the rate constant of the decay function must vary considerably between individuals if one is to explain large variations in cumulative sodium loss between individuals. To examine differences in sodium output following sudden sodium restriction, ninety untreated essential hypertensives were admitted to a metabolic ward for seven days and put on a sodium restricted diet of 55 mmol/day. In these patients changes in urinary sodium excretion were rather variable and could be described by at least four different patterns. One group gradually reached sodium balance according to an exponential function, whereas another group showed an abrupt fall in sodium excretion on the third day of sodium restriction and an extremely fluctuating sodium excretion thereafter. A third group reached sodium balance on day four, but displayed a rise in sodium excretion during the following days and a fourth group attained sodium balance only very slowly or not at all. Compared to the others, the latter group lost more sodium and at the same time displayed a greater fall in blood pressure.

On the basis of these data we concluded that there are multiple patterns by which sodium balance can be reached following a reduction in sodium intake.

---

In **chapter 3** we investigated whether a certain degree of sodium sensitivity of blood pressure in essential hypertensives during sodium restriction is related to cumulative sodium loss. To this end one hundred and seventeen untreated essential hypertensives were admitted to a metabolic ward for seven days and put on a sodium restricted diet of 55 mmol/day. During these seven days urinary excretion of sodium was determined daily and so was blood pressure. Active plasma renin concentration and some other variables were assessed after seven days under steady state condition.

Based on the final changes in blood pressure the population was divided into tertiles with tertile 1 displaying the greatest fall in blood pressure from day 1 to day 7 and tertile 3 showing almost no change in blood pressure. The data from this study show that cumulative sodium losses were similar between the tertiles and that changes in blood pressure are not correlated to the amount of sodium lost by the body. However, levels of renin appeared to be significantly higher in tertile 3 as compared to tertile 1 which was the most sodium sensitive one. Therefore, the data suggest that sodium sensitivity of blood pressure in essential hypertensive subjects is not determined by sodium status, but rather by renin. In addition, the results indicate that sodium sensitivity is a gradual phenomenon and that one should not dichotomize patients into a sodium sensitive and a sodium resistant group simply on the basis of an arbitrary cut-off point.

In **chapter 4** these observations were stretched a little further. The purpose of the study presented in that chapter was to explore whether the degree of sodium sensitivity of blood pressure depends upon renin activation during steady state or upon initial renin activation during the first days of sodium restriction. This study was carried out in sixty-seven untreated essential hypertensive patients along the same lines as the study presented in chapter 3. Besides measurements in steady state condition (after seven days) active plasma renin concentration and aldosterone were also assessed during the first three days of sodium restriction. The results of this study show that both baseline sodium excretion and the activation of renin during the first three days predict total sodium loss after seven days. Changes in blood pressure were not related to changes in sodium balance, but they were to baseline blood pressure and renin activation during the early phase of sodium restriction. In addition, blood pressure appeared to fall more when the normal relationship between sodium loss and early (but not late) activation of renin was disturbed. It was concluded that sodium sensitivity of blood pressure during sodium restriction is linked to a relative unresponsiveness of the renin system during the early phase of sodium loss rather than to absolute renin levels during steady state.

---

Because the importance of the renin-angiotensin system had been amply demonstrated by the foregoing studies, attention was now directed towards the function of this system in normal men. The second part of this thesis, therefore, deals specifically with angiotensin I conversion and tissue effects of angiotensin II.

In **chapter 5** the systemic and renal effects of equimolar doses of angiotensin I and angiotensin II were compared in order to determine whether the effects of angiotensin I can be fully explained by conversion of angiotensin I into angiotensin II in the plasma compartment. To this end ten healthy volunteers who were in balance on a sodium-restricted diet were studied on two separate occasions during which, in random order, infusions of either angiotensin I or angiotensin II were given in stepwise increasing doses. Mean arterial pressure heart rate, effective renal plasma flow, glomerular filtration rate, renin, angiotensin I, angiotensin II and aldosterone were assessed at baseline, after each dose of angiotensin I or II and thirty minutes and sixty minutes after discontinuation of these infusions.

The results of these experiments indicate that the rise in angiotensin II was significantly lower during the angiotensin I infusion than during the angiotensin II infusion ( $p < 0.05$ ). The increments in blood pressure and aldosterone and the decrease in glomerular filtration rate, however, were comparable during both infusion regimens. In the kidney, on the other hand, the fall in renin and renal plasma flow during the angiotensin II infusion exceeded those during infusion of angiotensin I ( $p < 0.05$ ). After cessation of either infusion, angiotensin II concentrations returned to baseline as did blood pressure, renal plasma flow and aldosterone. Only renin remained significantly inhibited ( $p < 0.05$ ). These data strongly suggest that the effects of angiotensin I on blood pressure and aldosterone release may be brought about by angiotensin II, formed, at least partly, from angiotensin I at tissue sites. However, due to a low capacity of the kidney to convert angiotensin I, the renal effects of angiotensin I are less prominent than those of angiotensin II. The longer-lasting inhibition of renin after cessation of the angiotensin infusion points towards accumulation of angiotensin II in the kidney.

In **chapter 6** it is examined whether it is possible to discriminate between the effects of tissue and plasma angiotensin II in man. To this end the ACE-inhibitor enalaprilate was either infused alone or together with an infusion of angiotensin II. With the latter manoeuvre plasma angiotensin II levels were maintained at baseline levels. Comparison of both infusion regimens allowed to discriminate between effects that are entirely dependent upon plasma angiotensin II versus those that are related to tissue angiotensin II. This study shows that maintenance of plasma angiotensin II during ACE-inhibition elicits renal vasoconstriction and incompletely suppresses renin, while leaving blood pressure and aldosterone levels unchanged. After cessation of the angiotensin II infusion, renal vasoconstriction persists and the more so when higher doses of angiotensin II had been used. These effects could be

---

related to renal uptake of angiotensin II from the circulation.

To explore whether the tissue effects of angiotensin II are modified by alterations in sodium intake, the same study was undertaken in volunteers during both a low and a high sodium diet. Data from this study, described in **chapter 7** clearly demonstrate that most effects of ACE-inhibition are sodium-dependent when plasma angiotensin II is allowed to fall. When plasma angiotensin II is maintained, however, the observed effects are similar on both diets. The most likely explanation for these observations is that the infusion of angiotensin II had loaded the tissues (in particular the kidney) with this peptide which was subsequently protected from degradation for some time.

When all the data from this study are taken together, it can be concluded that the renin-angiotensin system plays a key role in determining the degree of sodium sensitivity. Whereas it is still unknown why activation of renin fails in some people, it seems that an unresponsive renin system carries the risk of too great a volume loss during sodium restriction. One can now entertain the hypothesis that under such conditions blood pressure has to fall in order to limit further sodium losses. This hypothesis needs to be tested in future experiments.

The renin-angiotensin system exerts its effects both through circulating angiotensin II and through angiotensin II that is present in tissues, notably the kidney. The data in this thesis lend support to the hypothesis that tissue depletion of angiotensin II may make tissue 'hungry' for this peptide. Specifically, this seems to be true in the kidney. It is worthwhile, therefore, to test this hypothesis in more detail and to assess whether ACE-inhibitors with different lipophilicity have different effects on tissue levels of angiotensins.



# Chapter 10

---

## Samenvatting

---



---

## Samenvatting

Dit proefschrift belicht twee belangrijke aspecten van de bloeddrukregulatie: de zouthuishouding van het lichaam en het renine-angiotensine systeem. Gedurende de laatste eeuw zijn beide aspecten ruimschoots in de literatuur aan bod geweest. Desalniettemin is hun beider rol in het ontstaan en het onderhouden van hypertensie nog steeds onvoldoende bekend.

Onder normale omstandigheden leidt een toename van zoutconsumptie met een gelijktijdige stijging van het lichaams natrium(=zout) tot onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron systeem. Het tegenovergestelde gebeurt wanneer het zoutgebruik wordt gereduceerd. Het renine-angiotensine-aldosteron systeem is echter niet alleen betrokken bij de homeostase van het lichaamsnatrium en (indirect) het circulerend volume, maar ook beïnvloedt dit systeem de bloeddruk. Een verstoorde balans tussen het circulerend volume en de activiteit van het renine-angiotensine systeem kan daarom pathofysiologisch van betekenis zijn, niet alleen in het geval van hypertensie, maar ook bijvoorbeeld bij hartfalen.

Dit proefschrift beoogt enkele fundamentele aspecten van het renine-angiotensine systeem in het kader van de regulatie van zoutbalans en bloeddruk te bestuderen.

In **hoofdstuk 1** wordt een korte inleiding gegeven over hypertensie, enkele pathofysiologische mechanismen van deze aandoening en de algemene vraagstellingen die leidden tot de in dit proefschrift beschreven studies.

In **hoofdstuk 2** wordt de reactie van de nier op een acute vermindering van de zoutconsumptie bestudeerd. Indien, zoals tot nu toe werd verondersteld, de zoutexcretie door de nier afneemt volgens een exponentiële functie, dan zal de snelheidsconstante van deze functie aanzienlijk moeten verschillen tussen individuen, als men tenminste de grote verschillen in het cumulatieve zoutverlies tussen verschillende patiënten wil verklaren. Om mogelijke inter-individuele verschillen in zoutuitscheiding na een acute reductie in het zoutgebruik te onderzoeken, werden negentig patiënten met essentiële hypertensie gedurende zeven dagen opgenomen. Gedurende deze opname nuttigden zij een zoutbeperkt dieet van 55 mmol natrium (=3 gram zout) per dag. In deze patiënten waren de veranderingen in de zoutexcretie zeer variabel en kon het beloop van de 24 uren natriumexcretie worden beschreven aan de hand van tenminste vier verschillende patronen. Één groep kwam geleidelijk in zoutbalans, volgens een exponentiële functie, terwijl een andere groep initieel een abrupte daling van de zoutexcretie liet zien gevolgd door een zeer fluctuerende excretie. De derde groep kwam in zout balans op de vierde dag, maar liet een duidelijke stijging zien in natriumexcretie gedurende de

---

daaropvolgende dagen, terwijl de vierde groep slechts zeer langzaam of geheel niet in balans kwam. Vergeleken met de andere groepen, verloor deze laatste groep dan ook het meeste zout en vertoonde daarbij ook een sterkere daling in de bloeddruk. Aan de hand van deze gegevens werd geconcludeerd dat er verschillende patronen zijn waarmee individuen na een plotse vermindering van het zoutgebruik in balans geraken.

In **hoofdstuk 3** werd vervolgens onderzocht of een zekere mate van zoutgevoeligheid van de bloeddruk in patiënten met essentiële hypertensie gedurende zoutrestrictie gerelateerd is aan het cumulatieve zoutverlies. Om dit na te gaan kregen honderdenzeventien onbehandelde hypertensieve patiënten gedurende zeven dagen een zoutbeperkt dieet van 55 mmol natrium (=3 gram zout) per dag. Gedurende deze zeven dagen werden zowel de natriumexcretie in de 24 uren urine als de bloeddrukveranderingen vastgelegd. De actieve plasma renine concentratie en enkele andere variabelen werden gemeten na zeven dagen in de 'steady state' situatie.

Aan de hand van de uiteindelijke veranderingen in bloeddruk werd de onderzochte populatie in tertielen verdeeld, waarbij tertiaal 1 de grootste bloeddrukdaling ten toon spreidde van dag één tot dag zeven, terwijl in tertiaal 3 vrijwel geen bloeddrukverandering optrad. De resultaten van deze studie lieten zien dat het cumulatieve zoutverlies in de drie tertielen gelijk was en dat de veranderingen in bloeddruk niet gecorreleerd zijn aan het totale zoutverlies van het lichaam. De steady state renine concentraties, bleken echter in tertiaal 3 hoger te zijn dan in tertiaal 1 (het meest zoutgevoelige tertiaal). Deze uitkomsten pleiten voor de hypothese dat de zoutgevoeligheid van de bloeddruk in essentieel hypertensieve patiënten niet wordt bepaald door de zoutbalans, maar eerder door het renine. Bovendien tonen deze resultaten nog eens dat zoutgevoeligheid van de bloeddruk een gradueel fenomeen is en dat patiënten niet geclassificeerd kunnen worden als zoutgevoelig of zoutongevoelig op grond van een arbitrair afkappunt.

In **hoofdstuk 4** werden deze waarnemingen nog wat verder uitgediept. Het doel van de in dit hoofdstuk beschreven studie was om te ontdekken of de mate van zoutgevoeligheid van de bloeddruk afhankelijk is van de mate van renine-activatie tijdens steady state of van de renine activatie gedurende de eerste paar dagen van de zoutbeperking. Deze studie werd uitgevoerd in zevenenzestig onbehandelde hypertensiepatiënten, grotendeels volgens hetzelfde protocol als dat van de studie in hoofdstuk 3. Naast bepalingen in steady state (na zeven dagen) werden het renine en het aldosteron ook bepaald gedurende de eerste drie dagen van de zoutbeperking. De resultaten van deze studie laten zien dat zowel de initiële zoutexcretie als de activatie van het renine gedurende de eerste drie dagen een

---

voorspellende waarde hebben voor het uiteindelijke zoutverlies na zeven dagen. De veranderingen in bloeddruk waren ook nu niet gerelateerd aan veranderingen in de zoutbalans, maar wel aan de initiële bloeddruk en de mate van renine activatie gedurende de vroege fase van de zoutrestrictie. Bovendien leek de bloeddruk meer te dalen wanneer de normale relatie tussen zoutverlies en de vroege activatie van renine verstoord was. Hieruit werd geconcludeerd dat de zoutgevoeligheid van de bloeddruk tijdens zoutbeperking eerder gekoppeld lijkt aan een relatieve ongevoeligheid van het renine systeem gedurende de vroege fase van het zoutverlies dan aan de absolute renine concentraties gedurende steady state.

Aangezien de betrokkenheid en relevantie van het renine-angiotensine systeem duidelijk was aangetoond in de voorgaande studies, werd de aandacht vervolgens gericht op de functie van dit systeem in de gezonde mens.

Het tweede gedeelte van dit proefschrift gaat dan ook over de conversie van angiotensine I en de weefseffecten van angiotensine II.

In **hoofdstuk 5** werden de systemische en renale effecten van equimolaire hoeveelheden van angiotensine I en angiotensine II vergeleken om te kunnen bepalen of de effecten van circulerend angiotensine I geheel kunnen worden verklaard door omzetting van angiotensine I in angiotensine II in het plasma compartiment. Hiervoor werden tien gezonde vrijwilligers, in zoutbalans op een zoutbeperkt dieet, op twee verschillende dagen onderzocht. Gedurende deze experimenten werd in willekeurige volgorde, ofwel angiotensine I ofwel angiotensine II in oplopende doseringen toegediend. De gemiddelde bloeddruk, de effectieve nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid, alsmede het renine, het angiotensine I en II en het aldosteron werden bepaald bij de start, na iedere dosis angiotensine I of II en respectievelijk dertig en zestig minuten na het stoppen van de infusies.

De resultaten van deze experimenten geven aan dat de stijging van het plasma angiotensine II na angiotensine I infusie significant kleiner was dan na angiotensine II infusie. De stijging in bloeddruk en aldosteron concentratie aan de ene kant en de daling in glomerulaire filtratiesnelheid aan de andere kant waren niet verschillend gedurende beide infusies. Dit in tegenstelling tot de daling van het renine en de nierdoorbloeding welke gedurende de angiotensine II infusie duidelijk sterker was dan gedurende de angiotensine I infusie. Na het stoppen van beide infusies daalden de angiotensine II concentraties naar het uitgangsniveau, evenals de bloeddruk, de nierdoorbloeding en het aldosteron. Alleen het renine bleef significant onderdrukt. Deze uitkomsten suggereren dat de effecten van angiotensine I op de bloeddruk en de aldosteron afgifte kunnen worden verklaard door omzetting van angiotensine I in angiotensine II, waarbij conversie waarschijnlijk ten dele op weefselniveau plaatsvindt. In de nier echter zijn de

---

effecten van angiotensine I minder uitgesproken dan die van angiotensine II. Dit hangt mogelijk samen met een lage angiotensine-omzettingscapaciteit in de nier. De nog voortdurende renine-inhibitie na het stoppen van de angiotensine infusies wijst mogelijk op accumulatie van angiotensine in de nier.

In **hoofdstuk 6** wordt vervolgens onderzocht of het mogelijk is onderscheid te maken tussen de effecten van weefsel en plasma angiotensine II in de mens. Daartoe werd de ACE-remmer enalapriilaat of wel alleen of wel in combinatie met angiotensine II geïnfundeed. Met deze angiotensine II infusie werd beoogd de plasma concentraties van angiotensine II op uitgangsniveau te houden. Het vergelijk tussen de twee infusieschema's (enalapriilaat alleen versus de gecombineerde infusie met angiotensine II) maakte het mogelijk om onderscheid te maken tussen effecten welke volledig afhankelijk zijn van het plasma angiotensine II en de effecten gerelateerd aan een extraplasmatisch mechanisme, waarschijnlijk het weefsel angiotensine II. Deze studie laat zien dat het handhaven van plasma angiotensine II spiegels tijdens ACE-inhibitie gepaard gaat met vasoconstrictie in de nier en een onvolledige suppressie van het renine, terwijl bloeddruk en de aldosteron spiegels onveranderd blijven. Na het beëindigen van de angiotensine infusie blijft de renale vasoconstrictie voortduren. Deze vasoconstrictie is zelfs sterker naarmate voorafgaand een hogere dosis angiotensine II is geïnfundeed. Dergelijke effecten zouden verklaard kunnen worden doordat de nier angiotensine II vanuit de circulatie opneemt en opslaat.

Om te kunnen bepalen of de weefseleffecten van angiotensine II worden beïnvloed door zout, werd dezelfde studie uitgevoerd bij vrijwilligers tijdens zowel een zoutbeperkt als een zoutverrijkt dieet. De uitkomsten van deze studie, beschreven in **hoofdstuk 7** geven duidelijk aan dat de meeste effecten van ACE-inhibitie zoutafhankelijk zijn, als het plasma angiotensine II daalt. Wanneer echter het plasma angiotensine II gelijk wordt gehouden, zijn de effecten van ACE-inhibitie op beide dieten gelijk. De meest aannemelijke verklaring voor deze waarnemingen is dat de angiotensine II infusie de verschillende weefsels (met name de nier) heeft opgeladen met dit peptide dat vervolgens in deze weefsels gedurende enige tijd wordt beschermd tegen afbraak.

Wanneer alle uitkomsten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek in ogenschouw worden genomen, kan worden geconcludeerd dat het renine-angiotensine systeem een sleutelrol speelt bij het bepalen van de mate van zoutgevoeligheid. Hoewel het nog steeds onbekend is, waarom in sommige mensen het renine niet adequaat reageert, lijkt het erop dat een niet reagerend renine een groter volumeverlies tijdens de fase van zoutbeperking tot gevolg heeft. Men zou zelfs kunnen beredeneren dat onder zulke omstandigheden de bloeddruk wel **moet** dalen om het zoutverlies zoveel mogelijk te beperken. Deze hypothese moet in

---

toekomstige experimenten getest worden.

Het renine-angiotensine systeem oefent zijn effect uit via enerzijds het circulerende angiotensine II en anderzijds het angiotensine II dat aanwezig is in de weefsels, met name in de nier. De resultaten van de in dit proefschrift beschreven studies onderbouwen de hypothese dat depletie van angiotensine II in de weefsels deze weefsels "hongerig" maakt voor dit peptide. Dit lijkt met name het geval te zijn in de nier. Het is daarom de moeite waard om deze hypothese verder te toetsen en te bezien of bijvoorbeeld ACE-remmers met verschillende lipofiliciteit ook verschillende effecten veroorzaken met betrekking tot de weefsel concentraties van angiotensines.