

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Enzym stellt sich vor: Renin

Tomaschitz A, Pilz S

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (3), 37-39

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Enzym stellt sich vor: Renin

A. Tomaschitz^{1,2}, S. Pilz^{3,4}

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; dem ²Frank Stronach Institute of Health, Oberwaltersdorf; der ³Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem ⁴Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

■ Historie

Bereits 1898 entdeckten Robert Tigerstedt und Per Bergman am Karolinska-Institut in Stockholm, dass die Injektion eines Kaninchennierenextraktes zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt [1]. Aufgrund des renalen Ursprungs wurde diese Substanz als „Renin“ bezeichnet. Einige Jahrzehnte später (1934) konnte Harry Goldblatt mit einem Modell der renalen Ischämie (durch eine bilaterale Konstriktion der Nierenarterien von Hunden) eine Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und die Entstehung der renovaskulären Hypertonie (Goldblatt-Effekt) nachweisen [2]. Weitgehend unbekannt blieb jedoch die Pionierarbeit des österreichisch-ungarischen Arztes Johann Lösch, der schon vor Goldblatt 1933 durch Publikation seiner experimentellen Arbeiten bei Hunden im *Zentralblatt für Innere Medizin* auf die Entstehung eines Bluthochdrucks durch Konstriktion der Nierenarterien hinwies [3]. Die Entdeckung dieser Pionierarbeit geht auf die detektivistische Arbeit eines weiteren österreichischen Mediziners, Bernhard Glodny, zurück [4]. Die durch die Publikation von Goldblatt initiierte Forschungslawine unterstrich in den darauffolgenden Jahrzehnten die zentrale Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) für die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, des Blutdrucks/Blutvolumens, der Gewebe- und Organperfusion sowie der Organ- und Gefäßfunktion.

■ Physiologie und Pathophysiologie

Renin wird als inaktive Vorstufe, als Präprohormon „Prorenin“, das durch ein Prosegment vor einer Aktivierung geschützt ist, in den juxtaglomerulären Zellen (JG) der Niere synthetisiert. Im so genannten JG-Apparat liegen die Epithelzellen des distalen Tubulus der afferenten Arteriole an. Während Renin ausschließlich in der Niere produziert wird, kann Prorenin auch z. B. in den Nebennieren, Ovarien, Testes, der Plazenta und Retina gebildet werden. Im Plasma ist Prorenin zwischen 10- und 100-fach höher konzentriert als Renin. Mehr als 98 % des Plasma-Prorenins liegt dabei als inaktive Form vor. Durch die proteolytische Abspaltung des 43 Aminosäuren langen Prosegments vom N-terminalen Ende konvertiert Prorenin zu Renin – dies findet ausschließlich in den JG-Zellen statt. Die aktive Form – Renin – wird in den JG-Zellen gespeichert und kann durch Exozytose nach einem entsprechenden Stimulus in die Zirkulation abgegeben werden.

Renin nimmt eine Schlüsselposition in der Regulierung der Aktivität des RAAS ein. Die Reninsekretion wird durch verschiedene systemische und lokale, voneinander unabhängige Faktoren reguliert: (1) durch die Detektion der NaCl-Konzen-

tration im Tubuluslumen durch die Macula densa, (2) durch die Registrierung des renalen Perfusionsdrucks, (3) durch das sympathische Nervensystem über β -adrenerge Rezeptoren an den JG-Zellen, (4) durch die negative Feedback-Regulation durch Angiotensin II und (5) durch zahlreiche lokale Faktoren: Prostaglandin E₂ und I₂ (Prostazyklin), CGRP (calcitonin gene-related peptide), Adrenomedullin, Stickstoffmonoxid, PAF (platelet-activating factor), Angiotensin II und Endothelin [5]. Zahlreiche experimentelle Studien und Beobachtungsstudien beim Menschen weisen zudem auf einen modulierenden Effekt von Vitamin D und Parathormon auf die Reninsynthese in den JG-Zellen hin [6, 7].

Intrazelluläres Kalzium spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Reninsekretion. Inhibitoren der Reninsekretion, z. B. Angiotensin II, steigern die intrazelluläre Kalziumkonzentration in JG-Zellen. Dies wird als „Kalziumparadoxon“ der Reninsekretion bezeichnet, da ein Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration an anderen sekretorischen Zellen zu einer gesteigerten Entleerung von Granulae führt.

Die Regulation und Bedeutung lokaler RAS auf Gewebe- und Organebene ist gegenwärtig unklar; jedoch wurde eine hohe Korrelation zwischen z. B. kardialer, vaskulärer und systemischer Plasma-Reninkonzentration nachgewiesen. Daher wird Renin, das für die lokale Angiotensinproduktion benötigt wird, nicht lokal gebildet sondern aus der Zirkulation aufgenommen. Auch die Bedeutung des intrazellulären Renins, z. B. in den Zona-glomerulosa-Zellen der Nebenniere, ist unklar, da derzeit keine Hinweise für eine intrazelluläre Angiotensinproduktion vorliegen.

Zahlreiche Studien sprechen für die Existenz eines membranständigen Prorenin-/Renin-Rezeptors (PRR). Der PRR wurde erstmals 2002 durch Nguyen et al. beschrieben und kann sowohl Prorenin als auch Renin, wenngleich mit 3–4-fach niedrigerer Affinität, binden [8]. Experimentelle Untersuchungen weisen auf Angiotensin-II-unabhängige, potenzielle renale und kardiovaskuläre Schäden durch die Aktivierung des PRR hin. Die Aktivierung des PRR ist u. a. mit der Initiierung inflammatorischer (z. B. COX-2) und profibrotischer (TGF β 1/PAI-1) Prozesse assoziiert. Trotzdem bleibt die Funktion des PRR auch 10 Jahre nach seiner Erstbeschreibung weitgehend unklar. Solange eine Pro- (Renin-) PRR-Interaktion nicht in vivo nachgewiesen werden kann, bleiben zahlreiche grundlegende Fragen für direkte (Pro-) Renin-induzierte Effekte unbeantwortet.

Renin reguliert den für die Aktivität des RAAS entscheidenden Schritt: Die Konversion des vermutlich biologisch inaktiven Angiotensinogens, das hauptsächlich in der Leber gebil-

det wird, zu Angiotensin I (Ang-[1–10]). Die Synthese von Angiotensinogen wird u. a. durch Glukokortikoide, Östrogene, Schilddrüsenhormone, Zytokine und durch Angiotensin II moduliert. Eine längerfristige Stimulation der Angiotensinogensynthese erfolgt zur Kompensation einer verminderten Reninsynthese. Die Umwandlung von Angiotensin I in das Oktapeptid Angiotensin II erfolgt durch eine enzymatische Hydrolyse durch die endothelständige, zellmembrangebundene, vor allem in der Lunge, aber auch im Bereich der renalen proximalen Tubuluszellen und neuroepithelialen Zellen lokalisierten Exopeptidase „angiotensin-converting enzyme“ (ACE). Angiotensin II [Ang-[1–8)] ist der biologische Effektor des RAAS und bewirkt direkt als auch indirekt über die Freisetzung von Aldosteron eine Erhöhung des Blutvolumens und des Blutdrucks.

■ Laborchemische Bestimmung von Renin

Die Messung des Biomarkers Renin hat sowohl für die klinische Charakterisierung hypertensiver Patienten als auch als Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zunehmende Bedeutung. Grundsätzlich kann sowohl die Aktivität als auch die Konzentration von Renin gemessen werden. In Abwesenheit einer Renin-inhibitorischen Therapie (durch Aliskiren) verhalten sich Aktivität und Konzentration grundsätzlich zueinander äquivalent. Renininhibitoren binden an den aktiven Bereich des Renins und an die offene Form des Prorenins. Unter einer Therapie mit einem Renininhibitor wird die Reninaktivität vermindert, während die Konzentration unverändert bleibt oder falsch-hoch gemessen wird. Dies ergibt sich aus der Detektion der Bindung des Renininhibitors an den aktiven Bereich des Prorenins (mit offener Konformation) durch den Immunoassay. Grundsätzlich sind bei der Messung der Reninaktivität (Messung der Umwandlung des Angiotensinogen zu Angiotensin I durch die enzymatische Aktivität des Renin) und Reninkonzentration mehrere Vorbedingungen zu beachten: (1) Die Kryoaktivierung des Prorenins und damit eine (falsch) zu hohe Reninkonzentration entsteht bei Kühlung der Plasmaprobe zwischen -5°C und $+4^{\circ}\text{C}$. Grundsätzlich sollten Plasmaproben zur Reninmes-

sung unter Raumtemperaturbedingungen unverzüglich zentrifugiert und eingefroren werden. Auch unter Raumtemperatur (nach ca. 8 Stunden) kommt es durch Entfaltungsprozesse des Proreninprosegments zu einer Überschätzung der Reninaktivität bzw. -konzentration [9]. (2) Ein weiteres *Caveat* besteht in der Beeinflussung der Plasmareninaktivität/-konzentration durch zahlreiche endogene (z. B. diätetische Kochsalzzufuhr) und exogene (z. B. Pharmakotherapie) Einflussfaktoren [10].

■ Renin als Biomarker

Eine inadäquat gesteigerte Aktivierung des RAAS ist mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, renale und kardiovaskuläre Schäden verbunden (Abb. 1).

Renin, als Initiator des RAAS, hat als Biomarker sowohl in der Hypertensiologie als auch in der kardiovaskulären Medizin eine zunehmende Bedeutung.

Derzeit erreichen nur rund 50 % aller Bluthochdruckpatienten das vorgegebene Therapieziel. Alderman et al. zeigten, dass eine Plasmarenin-basierende antihypertensive Therapie zu einer signifikanten Besserung der antihypertensiven Response nach Einleitung einer Monotherapie führt [11]. Dabei postulieren Laragh et al. entsprechend der gemessenen Reninaktivität 2 pathophysiologisch unterschiedliche Varianten der arteriellen Hypertonie: (1) die Salz-Volumen-induzierte Hypertonie mit niedriger Reninaktivität (ca. 30 %; $< 0,65 \text{ ng/ml/h}$) und (2) die RAS-induzierte Hypertonie mit entsprechend hoher Reninaktivität (ca. 10 %; $> 4,5 \text{ ng/ml/h}$) [12]. Zusätzlich wird eine arterielle Hypertonie mit medianer Reninaktivität beschrieben (ca. 60 %; $0,66\text{--}4,5 \text{ mg/ml/h}$). Hypertonieformen mit hoher Reninaktivität werden nach dem Modell von Laragh et al. vor allem mit Betablockern, Renin-Inhibitoren, ACE-Inhibitoren und ARBs behandelt. Die volumenabhängige arterielle Hypertonie mit niedriger Reninaktivität soll laut Laragh et al. hingegen mit Thiaziddiuretika, Schleifen-diuretika, Kalziumkanalblockern und gegebenenfalls mit einer MR-Blockade therapiert werden.

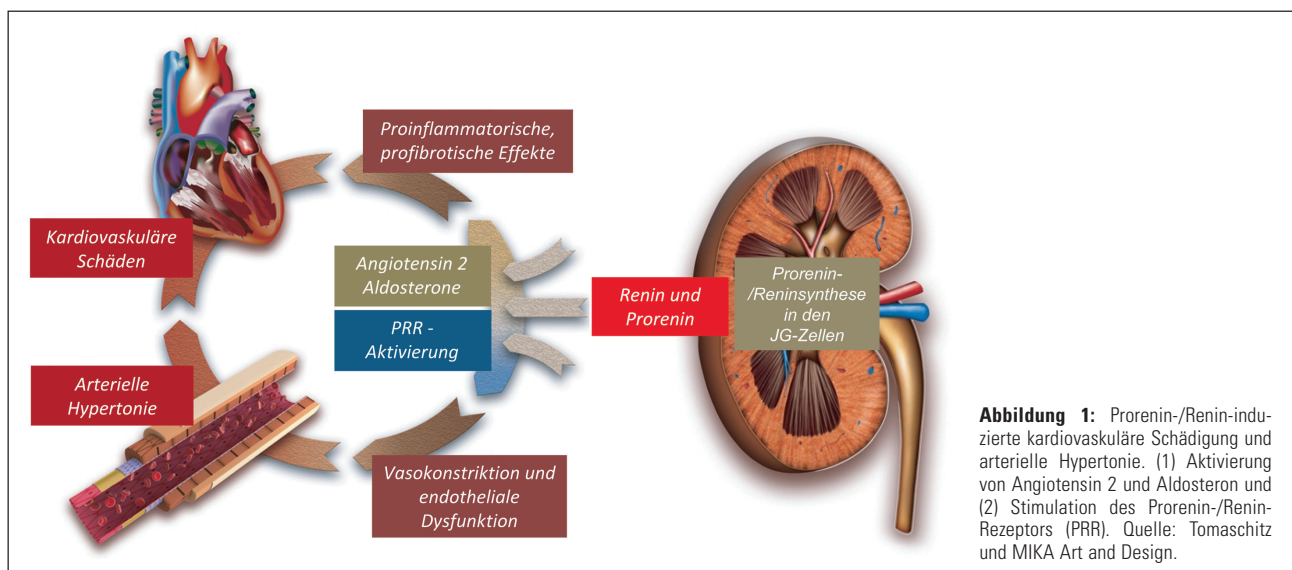


Abbildung 1: Prorenin-/Renin-induzierte kardiovaskuläre Schädigung und arterielle Hypertonie. (1) Aktivierung von Angiotensin 2 und Aldosteron und (2) Stimulation des Prorenin-/Renin-Rezeptors (PRR). Quelle: Tomaschitz und MIKA Art and Design.

Aldermann et al. konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Plasma-Reninaktivität und dem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Myokardinfarktes bei hypertensiven Patienten nachweisen [13]. Auch in der „Framingham Offspring Study“ war die Plasma-Reninkonzentration mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert [14]. Kürzlich zeigte sich in der „Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health“- (LURIC-) Studie, dass eine höhere Plasma-Reninkonzentration unabhängig von Angiotensin II und Aldosteron prädiktiv für den plötzlichen Herztod und Tod durch Herzinsuffizienz ist [15].

Grundsätzlich ist die inadäquate Rückregulation der Reninsynthese bei steigendem Blutdruck mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Schäden verbunden, wobei eine Reninerhöhung nicht grundsätzlich als pathologisch betrachtet werden sollte, da Renin auch als Ausdruck einer physiologischen Antwort auf eine intravaskuläre oder intrazelluläre Volumenabnahme (z. B. durch eine diuretische Therapie oder durch eine diätetische Kochsalzrestriktion) gebildet wird. Gegenwärtig wird die Bestimmung des Plasma-Renins als potenzieller Prädiktor der KHK sowohl vor als auch unter einer laufenden RAS-Blockade in verschiedenen Risikogruppen diskutiert. Dies wurde durch Beobachtungen einer verbesserten Prädiktivität des Framingham-Risk-Score durch Renin untermauert [16].

Literatur:

1. Marks LS, Maxwell MH. Tigerstedt and the discovery of renin. An historical note. *Hypertension* 1979; 1: 384–8.
2. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, et al. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347–79.
3. Lösch J. Ein Beitrag zur experimentellen Nephritis und zum arteriellen Hochdruck I. Die Veränderungen im Blutdruck II. Die Veränderungen in der Blutchemie. *Zentralbl Innere Med* 1933; 7: 144–69.
4. Glodny B, Glodny DE. John Loesch, discoverer of renovascular hypertension, and Harry Goldblatt: two great pioneers in circulation research. *Ann Intern Med* 2006; 144: 286–95.
5. Persson PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol* 2003; 552: 667–71.
6. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1354–60.
7. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 10–9.
8. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–27.
9. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, et al. Activity assays and immunoassays for plasma renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clin Chem* 2009; 55: 867–77.
10. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio – a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res* 2010; 42: 382–91.
11. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1031–7.
12. Blumenfeld JD, Laragh JH. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 894–6.
13. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098–104.
14. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631–9.
15. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 2642–9.
16. Gonzalez MC, Cohen HW, Sealey JE, et al. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1181–6.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Andreas Tomaschitz
Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: andreas.tomaschitz@gmx.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)