

aktivaci způsobují vazokonstrikci v cévách. V nadledvinách se stimuluje produkce a uvolňování hormonu aldosteronu a tím dochází k retenci sodíku a vody v těle. V ledvinách angiotenzin II zvyšuje reabsorpci sodíku i mechanismem na aldosteronu nezávislým. Všechny tyto pochody způsobují zvýšení krevního tlaku.

Dále existují receptory pro angiotenzin II typu 2, které stimulují spíše opačné děje a tlak snižují. U dospělých se však vyskytují v daleko menší míře a uplatňují se spíše ve fetálním vývoji.

ACE se podílí i na dalších reakcích v RAS (obr. 1). Fyziologicky důležitá je degradace angiotenzinu 1-7. Tato molekula působí přes vlastní MAS receptor a způsobuje vazodilataci a tím snížení krevního tlaku. Dále ACE štěpí kalikrein a bradykinin, které nejsou součástí RAS, ale působí vazodilatačně a snižují tedy tlak.

Kromě systémového renin-angiotenzin-aldosteronového systému se jeho jednotlivé součásti dají prokázat i lokálně v mnoha tkáních: mozku, srdci, cévách, ledvinách, tukové tkáni, pankreatu, játrech, reprodukčních orgánech, placentě, lymfatické tkáni a oku, v poslední době se mluví i o kostním metabolismu. Ve tkáních se pravděpodobně jako první krok neuplatňuje renin, ale

jiné enzymy. Naproti tomu ACE je v tkáních široce exprimován, ať už ve vaskulárním endotelu nebo jiných buňkách, jako je proximální tubulus, srdce, plíce, tenké a tlusté střevo, mozek, aktivované makrofágy a T-lymfocyty. Rozebírat účinky lokálního RAS přesahuje účel tohoto článku. Z experimentů je však jasné, že tento lokální systém se podílí na rozvoji škodlivých účinků vysokého tlaku, zejména v kardiovaskulárním systému a ledvinách. Systémová aktivita RAS a lokální produkce nemusí být v korelaci. Některá onemocnění ledvin, například diabetická nefropatie, mají často sníženou plazmatickou reninovou aktivitu, ale lokální RAS je aktivovaný. Podrobnější poučení o lokálním i systémovém RAS lze najít v nejrůznějších přehledech, např. Nehme a kol. (3).

Angiotenzin konvertující enzym se tedy účastní mnoha dějů, které mají za následek zvýšení krevního tlaku. Tyto děje se neomezuji jen na produkci angiotenzinu II a dokonce ne jenom na RAS. Snížení aktivity ACE je velmi efektivní v léčbě hypertenze.

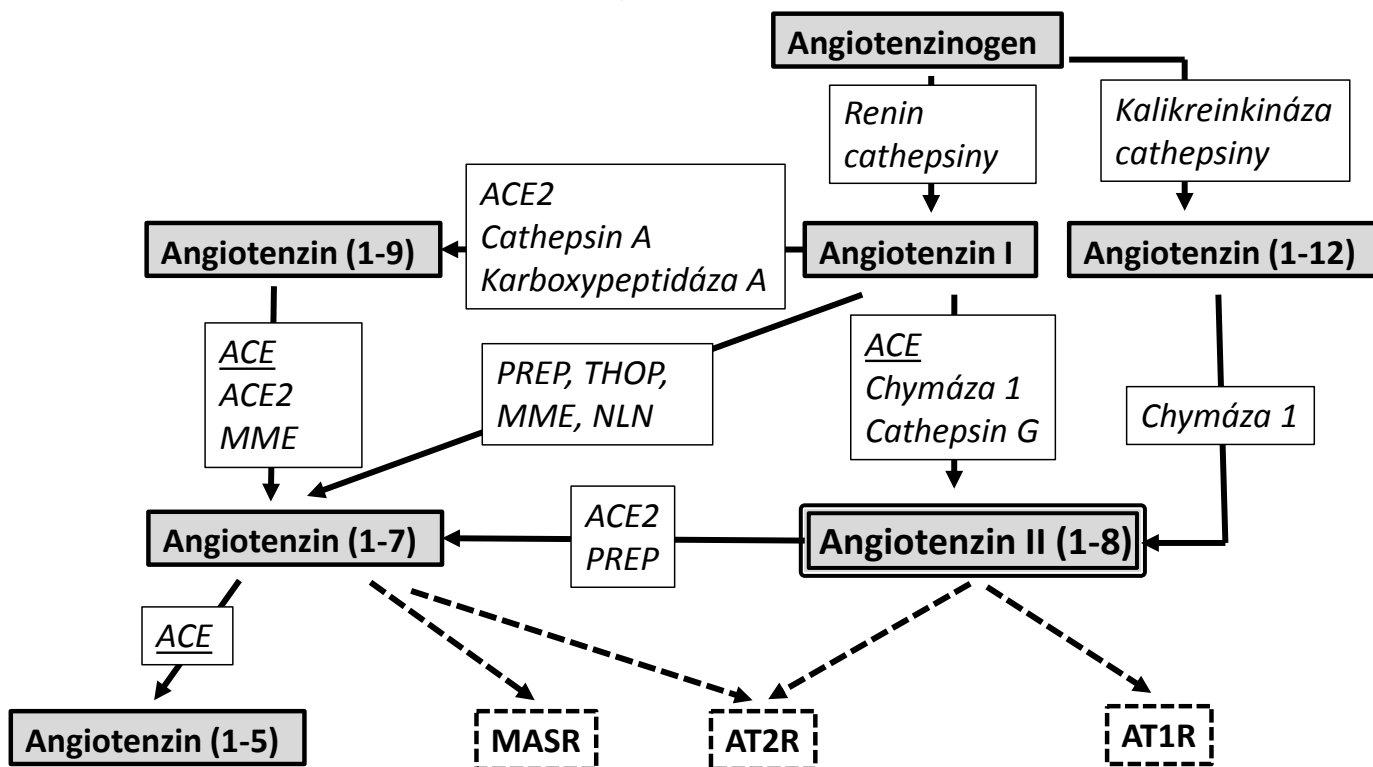
Ledviny a hypertenze

Přestože hypertenze je primárně kardiovaskulární onemocnění, ledviny jsou u hypertoniků

v centru dění. Normálně fungující ledviny používají účinnou autoregulaci, proto se ve velkém rozsahu systémového arteriálního tlaku udržuje průtok krve ledvinou, glomerulární tlak a tím i glomerulární filtrace na konstantní úrovni. Autoregulační mechanismy mohou být však nedostačující geneticky, například u populace afrického původu nebo některých jedinců jiných ras. Chronické onemocnění ledvin je také více či méně spojeno s narušením normálních regulačních mechanismů. Vysoký systémový tlak se pak přenáší do glomerulů a způsobuje jejich přetížení a postupný zánik. Pokud není přítomna jiná renální patologie, označuje se onemocnění jako hypertenzní nemoc ledvin nebo vaskulární nefroskleróza. U primárních onemocnění ledvin jiného původu pak neléčená hypertenze zrychluje zánik renální funkce a postup k terminálnímu selhání ledvin.

Ledviny ovšem mohou hypertenzi také způsobit – sekundární hypertenze z důvodu onemocnění ledvin je dlouho známá. Nejjednodušší vysvětlení má hypertenze u pokročilého renálního selhávání, kdy ledviny nedokáží dostatečně vylučovat sodík a vodu, což zvyšuje krevní tlak. To však není jediný mechanismus. I pacienti, kteří mají dosud zcela normální glomerulární filtraci,

Obr. 1. Zjednodušené schéma renin-angiotenzin-aldosteronového systému (částečně podle (14))



ACE – angiotenzin konvertující enzym, AT1R – receptor pro angiotenzin II typ 1, ACE2 – angiotenzin konvertující enzym typ 2, AT2R – receptor pro angiotenzin II typ 2, MASR – MAS receptor pro angiotenzin (1-7), MME – membránová metaloendopeptidáza, NLN – neurolysin, PREP – prolylendopeptidáza, THOP1 – thimetoligopeptidáza 1