

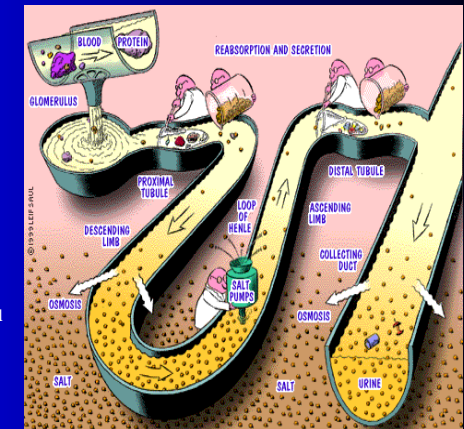
Ledvina jako regulační orgán, perfúze ledviny,

GFR

6. 12. 2007

Ledviny – k čemu slouží ?

- **Vylučování odpadních látek**, ale také k regulaci
- objemu tělesných tekutin
- krevního tlaku
- acidobazické rovnováhy
- **Produkce (metabolizmu) hormonů a bioaktivních působků**
(např. erythropoetin, vit.D3, renin, inzulin, PG, NO, IGF apod.)



Nefron

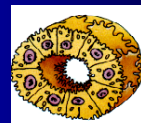
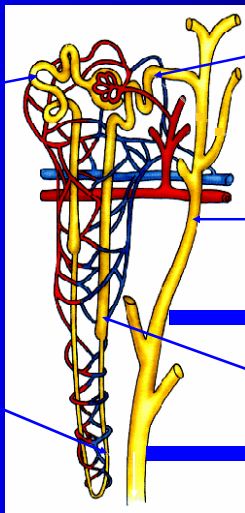
- Je základní funkční jednotka ledvin
- Každá část je tvořena buňkami zastávajícími specifické transportní funkce



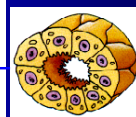
Proximální stočený tubulus



Ascendentní tenká část Henleyovy kličky



Distální stočený tubulus



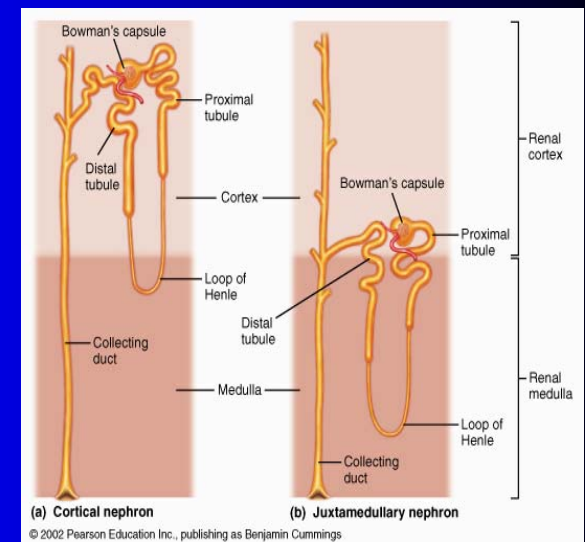
Sběrací kanálek



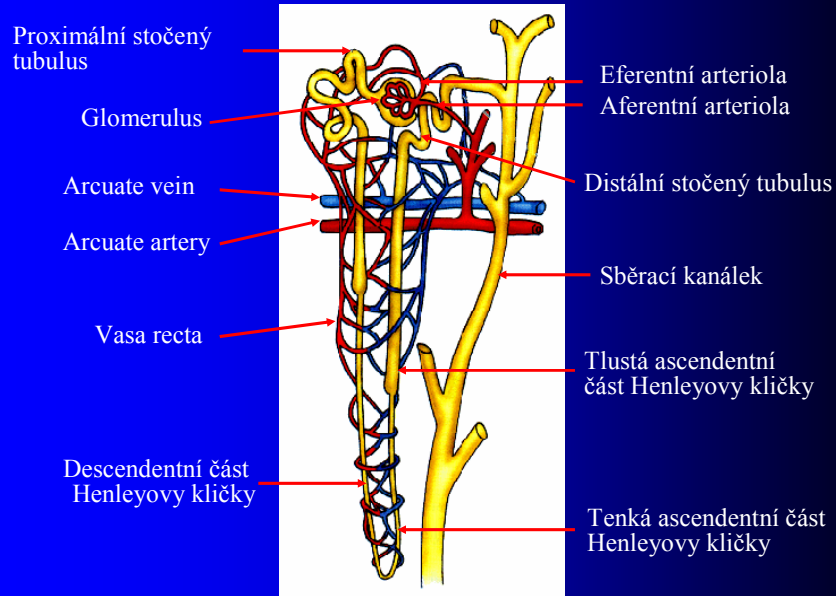
Ascendentní tlustá část Henleyovy kličky

Dva typy nefronů

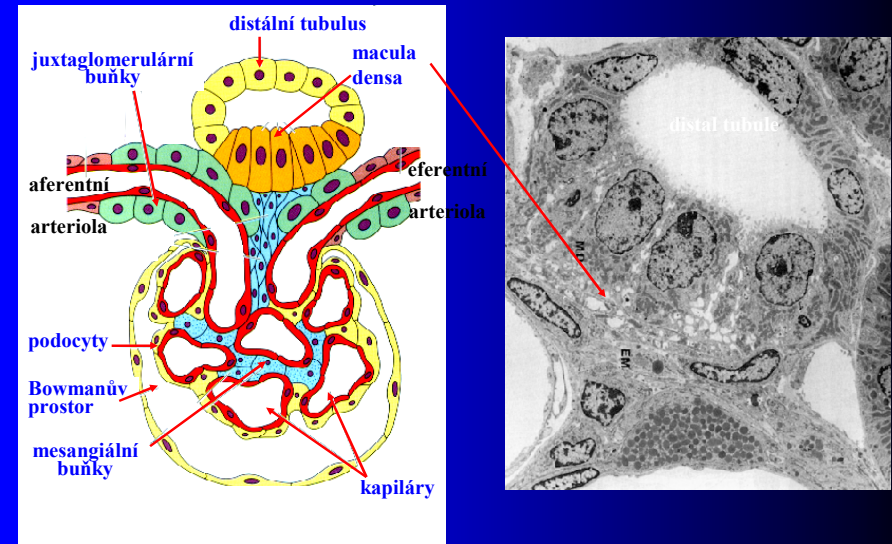
- **Kortikální nefrony:**
 - V zevních 2/3 kůry.
 - Osmolalita 300 mOsm/l.
 - Účast v reabsorpci solutů.
- **Juxtamedulární nefrony:**
 - Ve vnitřní 1/3 kůry.
 - Důležité pro produkci koncentrované moči.
 - Mají delší LH.



Cévní zásobení nefronu



Macula densa



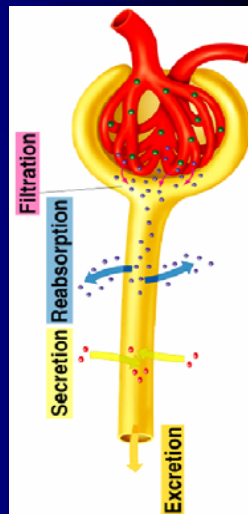
Tři základní ledvinné procesy určující a modifikující složení moče

Filtrace

Reabsorpce

Sekrece

$$\text{Vyloučené množství} = \text{Filtrované množství} - \text{Reabsorbované množství} + \text{Secernované množství}$$



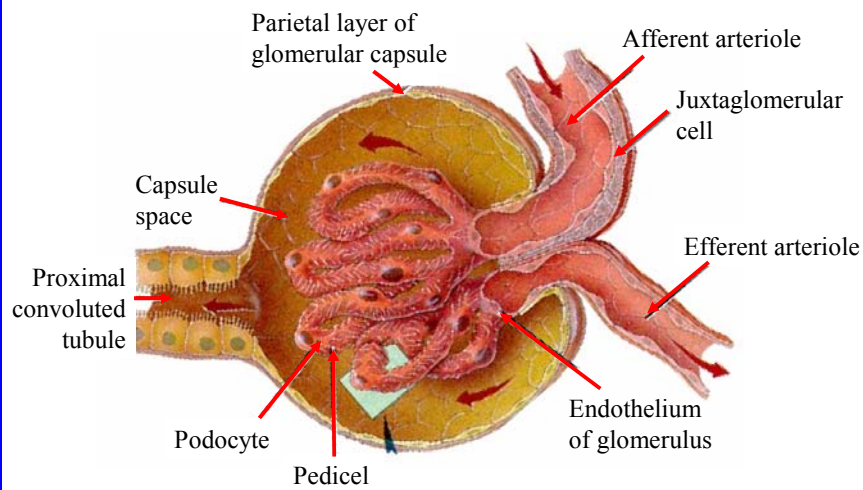
Glomerulární filtrace

GF je proces ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra.
glomerulární filtrační rychlost (GFR) je kolem 125 ml/min u zdravých dospělých

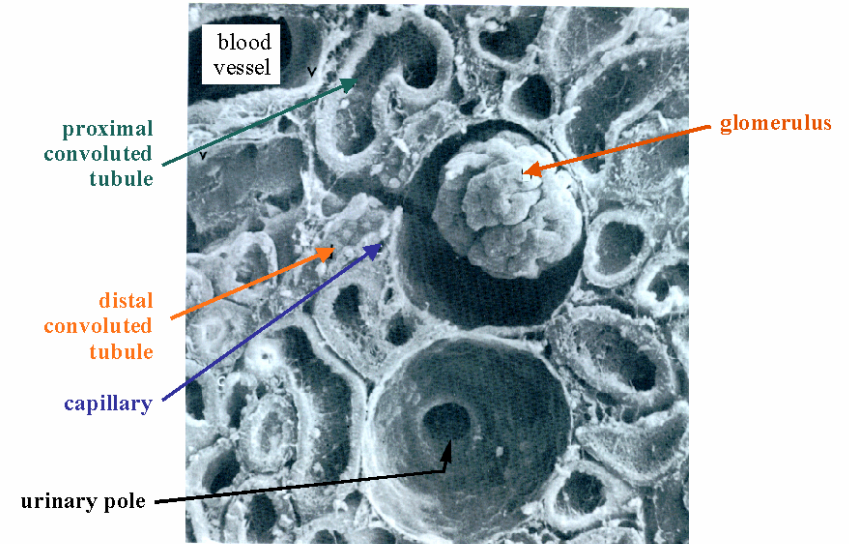
- Prvním krokem v tvorbě moči je produkce ultrafiltrátu plazmy.
- Tento ultrafiltrát je prostý buněk a proteinů, přičemž koncentrace nízkomolekulárních látek je v něm stejná jako v plazmě.
- Filtrační bariéra brání pohybu látek na základě jejich velikosti a náboje.
 - Molekuly < 1.8 nm filtrovány; >3.6 nm nefiltrovány
 - Kationty jsou lépe filtrovány než anionty při stejné velikosti.
 - Sérový albumin má velikost kolem 3.5 nm, ale jeho negativní náboj brání filtraci za normálních podmínek

U mnoha patologických stavů se ztrácí negativní náboj – proteiny mohou být snadno propouštěny přes filtrační membránu - proteinurie

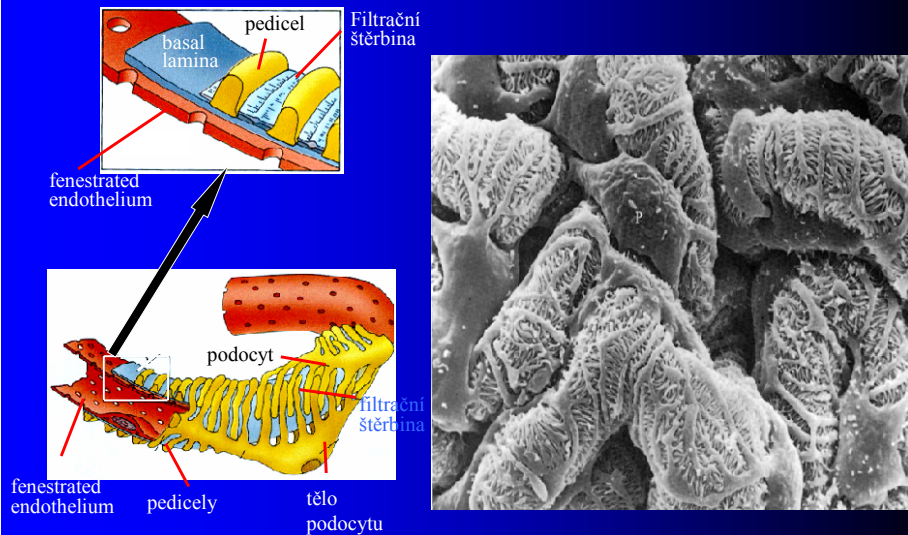
Struktura Bowmanova pouzdra



Bowmanovo pouzdro - s glomerulem

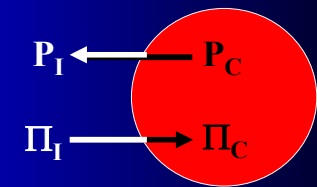


Filtrační bariéra - podocyty



Fyzikální faktory při glomerulární filtraci

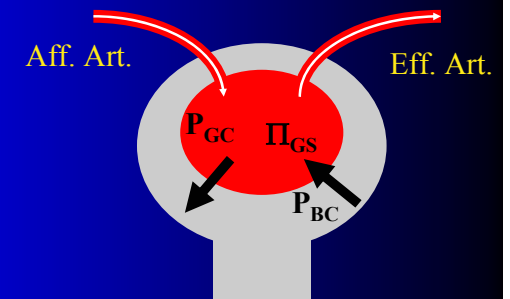
- při glomerulární filtraci se uplatňují Starlingovy síly
- Filtrace závisí na poměru mezi hydrostatickým (P) a osmotickým (Π) tlakem přes kapilární membránu



V glomerulu
Filtrační tlak je:

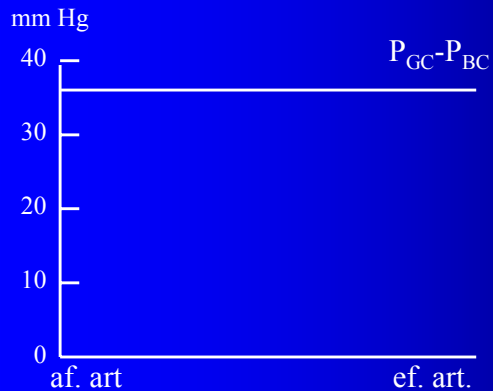
$$P_{GC} - P_{BC}$$

Opačně - absorbní tlak
 Π_{GC}



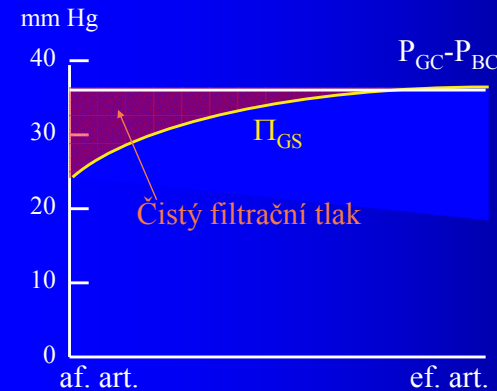
Glomerulus - Starlingova rovnováha

Glomerulus je zvláštní případ s ohledem na ostatní kapiláry těla

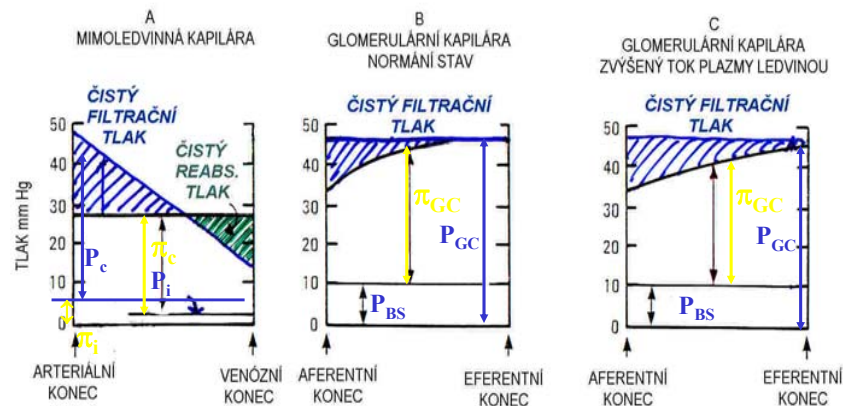


Glomerulární hydrostatický tlak, P_{GC} , je vysoký a relativně konstantní ≈ 45 mmHg.
To je vyrovnáváno tlakem v Bowmanově pouzdře $P_{BC} \approx 10$ mm Hg
Čistý filtrační tlak je: ≈ 35 mm Hg

Glomerulus - Starlingova rovnováha



Glomerulární hydrostatický tlak, P_{GC} , je vysoký a konstantní ≈ 45 mmHg.
To je vyrovnáváno tlakem v Bowmanově pouzdře $P_{BC} \approx 10$ mmHg
Čistý filtrační tlak je: ≈ 35 mm Hg
Osmotický tlak, Π_{GS} , ≈ 25 mm Hg.
Díky velké filtraci tekutiny se Π_{GS} zvyšuje v průběhu kapiláry na 35 mm Hg k dosažení rovnováhy tlaků.



Pozn. k obr.: faktor vypuzující tekutinu z kapiláry je $(P_c + \pi_i)$, faktor nasávající je $(\pi_c + P_i)$.

Pro GFR se běžně používá **Starlingovy rovnice**, ale ta má řadu vad:

- její některé faktory nejsou na sobě nezávislé
- předpokládá konstantní tlaky podél kapiláry, dále, že máme velikost filtrační plochy pod kontrolou atd.
- nevyjadřuje jednoznačným způsobem vliv perfuze (RBF nebo RPF)

Hydrostatický tlak v kapiláře je dán poměrně složitou souhrou aferentního a eferentního tlaku a odporu (obr. 23, 24)

FAKTORY URČUJÍCÍ GFR

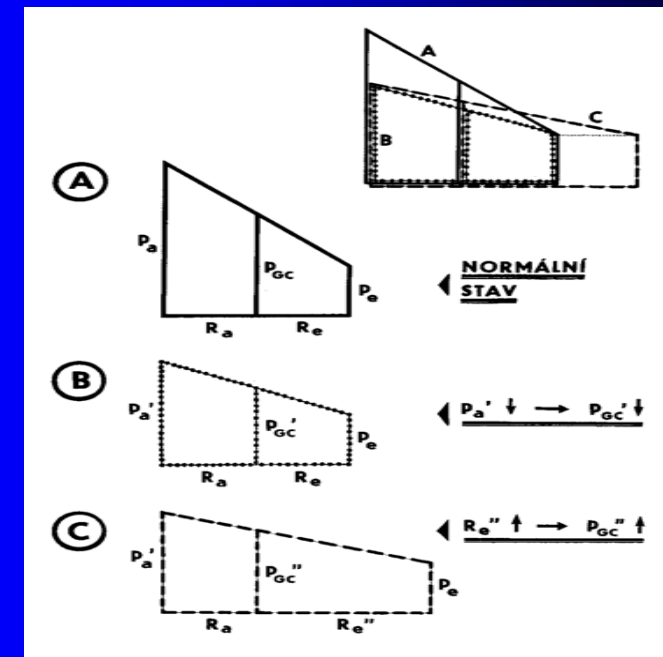
STARLINGOVY SÍLY

$$GFR = F * L_p * P_{UF}$$

$$P_{UF} = \frac{(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})}{\Delta P} \quad \Delta \pi$$

$$P_{GC} = \frac{R_e P_a + R_a P_e}{R_a + R_e}$$

23



24

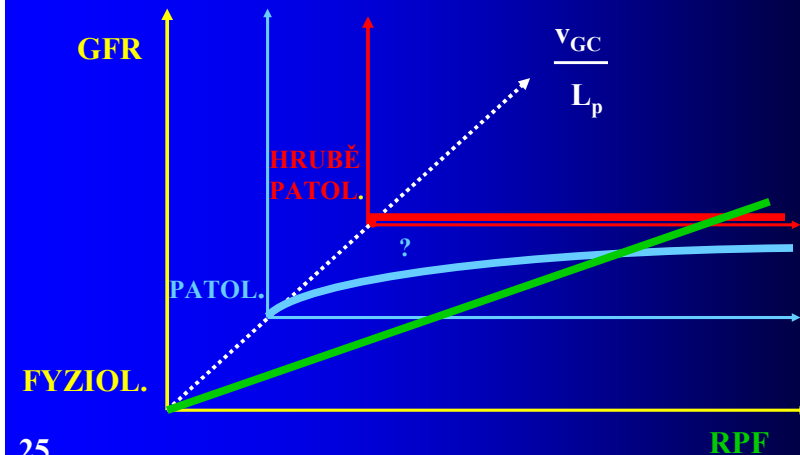
Na druhé straně je zřejmé, že GFR je určována **perfuzí** (i když zatím exaktně nezvládnutelným způsobem).

Jedině **za fyziologických okolností** (bodu rovnováhy je dosaženo v průběhu kapiláry) můžeme předpokládat **lineární vztah** mezi oběma.

Jestli však **za patologických situací** klesá hydraulická vodivost membrány vůči rychlosti proudu plazmy, bod rovnováhy “mizí za obzor” a **GFR nedrží krok s RPF**.

V limitním případě už přestává být GFR závislá na RPF vůbec (obr. 25)

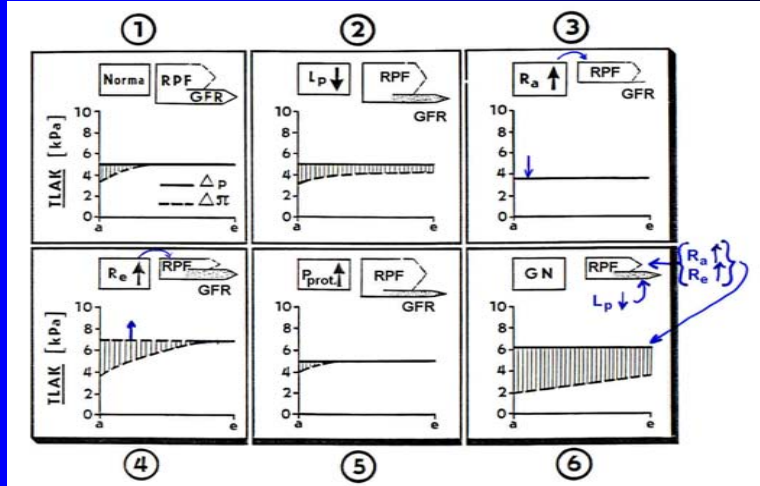
RENÁLNÍ TOK PLAZMY



25

Typické patofyziologické změny GFR a RPF

↓P → ↓GFR

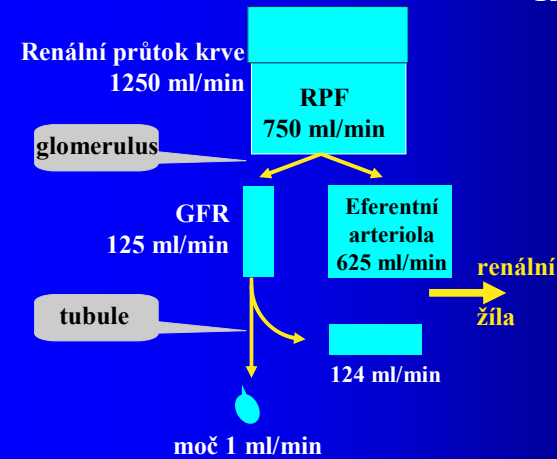


26

Filtrační frakce

Filtrační frakce je důležitým vyjádřením rozsahu glomerulární filtrace.

Poměr:
$$\text{Filtrační frakce} = \frac{\text{Glomerulární filtrační rychlost}}{\text{Renální průtok plazmy}}$$



It is the fraction of renal plasma flow that is filtered at the glomerulus

Filtrační frakce - příklad

Glomerulární filtrační rychlost (GFR) je cca: **125 ml/min**

Renální průtok krve ledvinou (RBF) je cca: **1250 ml/min**

Renální průtok plazmy (RPF) je cca: **750 ml/min**

Zapamatuj: Objem plazmy je kolem 60% celkového objemu krve

Tedy, v uvedeném příkladu je filtrační frakce: $\frac{125}{750} \approx 0.17$

GFR a RPF mohou být měřeny odděleně - metodami **clearance**

Průtok krve ledvinou (RBF)

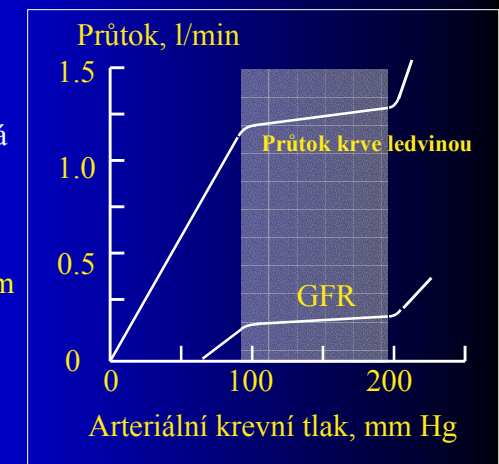
Průtok krve ledvinou je ≈ 1.25 l/min - cca 25% srdečního výdeje. Jde o vysoký průtok vzhledem k váze ledvin (≈ 350 g)

☞ RBF determinuje GFR

☞ RBF také modifikuje reabsorpci solutů a vody a dodává živiny buňkám nefronů.

☞ Průtok krve ledvinou je **autoregulován** mezi 90 a 180 mm Hg pomocí odporu renálních cév (RVR)

☞ přesněji odporů interlobulární arterie, aferentní a eferentní arterioly



Průtok krve ledvinou a filtrace

Autoregulace ledviny

Jako u všech orgánů platí i pro perfuzi ledviny Ohmova formule:

$$\text{Průtok krve ledvinou} = \text{RBF} = \frac{\Delta P}{R},$$

kde $\Delta P = P_a - P_e$ a $R = R_a + R_e$

R však musí být proměnlivé (tzv. **autoregulace ledviny**), neboť jak renální perfuze, tak GFR jsou v širokém rozmezí systémových tlaků (90-190 mm Hg středního arteriálního tlaku čili 11-25 kPa) konstantní.

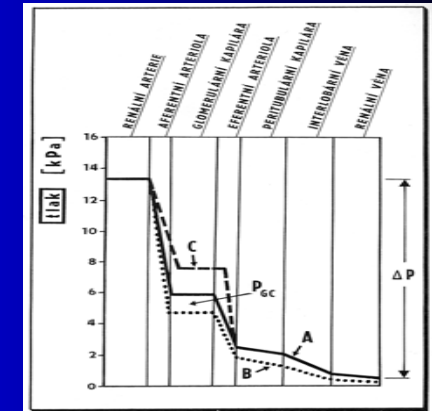
PRŮBĚH HYDROSTATICKÉHO TLAKU V OBĚHU LEDVIN

A - „NORMÁLNÍ“ PROFIL

B - KONSTRIKCE AFERENTNÍ ARTERIOLY, POKLES P_{GC}

C - KONSTRIKCE EFERENTNÍ ARTERIOLY, VZESTUP P_{GC}

ΔP - „NORMÁLNÍ“ PERFUZNÍ TLAK LEDVINNÉHO OBĚHU



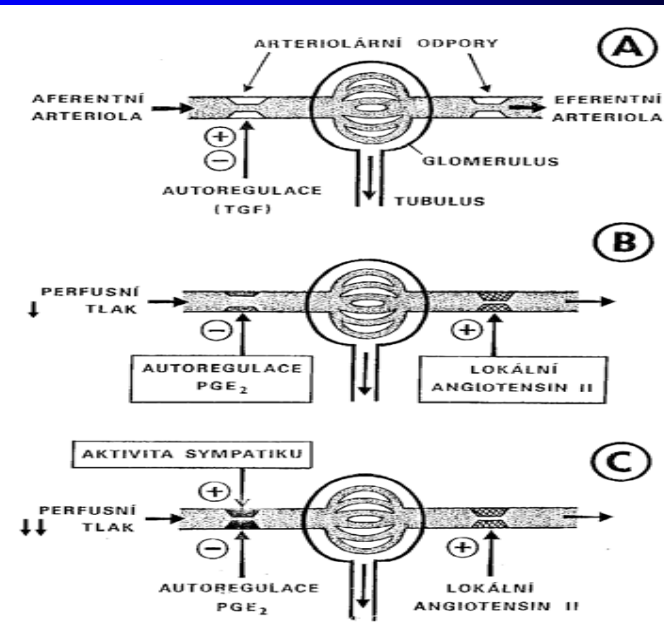
Horní formuli můžeme tedy přepsat jako

$$\text{RBF} = \frac{\Delta P}{R_a + R_e},$$

tj. RBF nebo RPF poklesne při zvýšení R_a , R_e nebo obou.

RBF je regulován ve dvojitým konfliktním zájmu:

- při mírném poklesu systémového tlaku autoregulačně
- při výrazném poklesu je ledvina “odstavena” → **prerenální azotémie**, případně s morfologickými důsledky (**akutní tubulární nekróza**), obr. 19 B a C



Průtok krve ledvinou – AUTOREGULACE

Autoregulace ledviny zajišťuje homeostázu prokrvení ledviny a GFR navzdory kolísání systémového tlaku

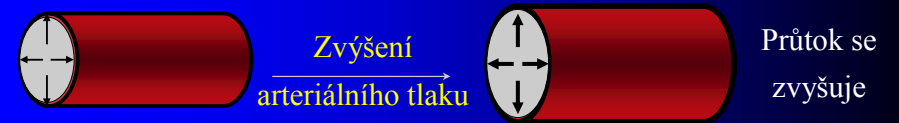
2 hypotézy k vysvětlení autoregulace

1. Myogenní hypotéza (Baylissův reflex)

2. Tubuloglomerulární zpětná vazba

1. Myogenní hypotéza (Baylissův reflex)

Když se arteriální tlak zvyšuje, je rozpínána aferentní arteriola

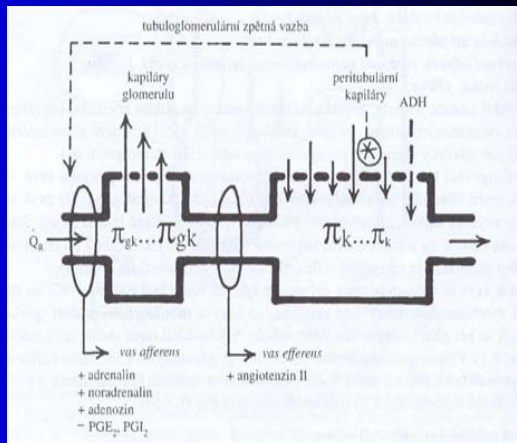


Hladké svalové buňky cév odpovídají kontrakci a tak se zvýší rezistence



2. Tubuloglomerulární zpětná vazba

Alterace průtoku v tubulech (nebo změna složení filtrátu) je detekována v buňkách JGA v macula densa a tvoří signál pro alteraci GFR.



Měření renálních funkcí - clearance

Metody clearance mohou být použity k měření několika aspektů renálních funkcí

- ☞ Glomerulární filtrace nebo průtoku krve ledvinou
- ☞ Reabsorpce solutů z tubulární tekutiny do krve
- ☞ Sekrece látek z krve do tubulární tekutiny

Vstup do ledviny látky x skrze

renální arterii

Výstup z ledviny látky x skrze

renální vénu
močovod



Měření renálních funkcí - clearance

Množství vstupující renální arterií za jednotku času je:

$$P_x^a \cdot \text{průtok plazmy ledvinou (RPF)}$$

Množství látky opouštějící ledvinu ledvinou žílou za jednotku času je:

$$P_x^v \cdot \text{průtok plazmy ledvinou (RPF)}$$

Množství odcházející ureterem za jednotku času je:

$$U_x \cdot V$$



$$\text{Tak: } P_x^a \cdot \text{RPF} = P_x^v \cdot \text{RPF} + U_x \cdot V$$

P_x a U_x jsou koncentrace látky x v plazmě a moči

Měření renálních funkcí - clearance

Clearance se týká exkrečních funkcí ledviny:

i.e. the rate at which a substance is excreted in the urine

Thus the urinary excretion of x is proportional to its delivery by the renal artery

$$U_x \cdot V \propto P_x^a$$

The proportionality constant is called the **clearance** of x , C_x .

$$U_x \cdot V = C_x \cdot P_x^a$$

The clearance of a substance x , C_x , is therefore defined as

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Note: units of C_x are in volume/per unit time - generally ml/min

GFR – CLEARANCE INULINU

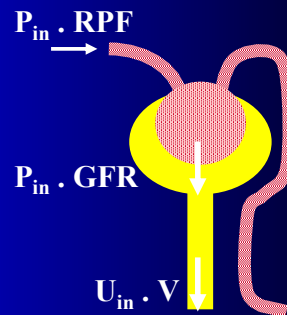
Inulin je polysacharid, který je:

- pouze filtrován
- není absorbován ani secernován tubuly
- není metabolizován
- samotný neovlivňuje GFR

Tedy za jednotku času:

Množství filtrované glomeruly

= Množství vyloučené moči



Množství filtrované = $P_{in} \cdot \text{GFR}$ Množství vyloučené = $U_{in} \cdot V$

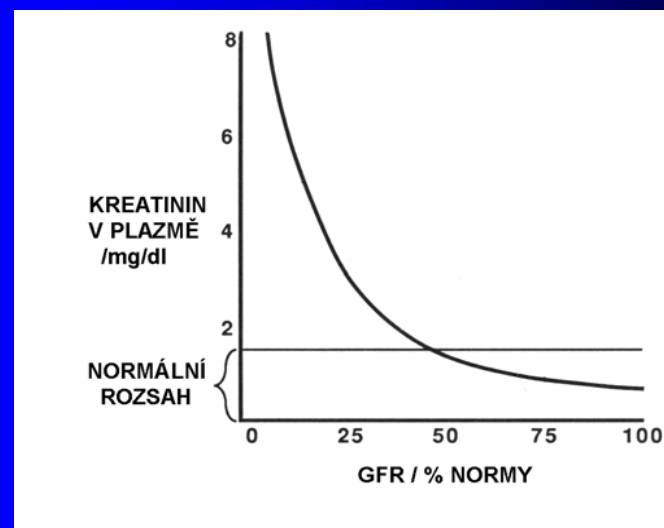
Tedy $P_{in} \cdot \text{GFR} = U_{in} \cdot V$

a

$$\text{GFR} = \frac{U_{in} \cdot V}{P_{in}}$$

Tedy, clearance inulinu je způsobem měření GFR

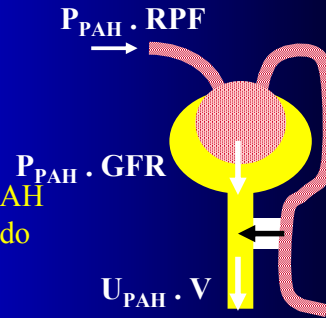
Vztah mezi $P_{\text{KREATININ}}$ a GFR je podle rovnice $EZ_{\text{KREATININ}} = P_{\text{KREATININ}} \cdot \text{GFR}$ hyperbolický a tudíž z diagnostického hlediska je $P_{\text{KREATININ}}$ indikátor málo senzitivní



RPF - PAH CLEARANCE

- Para-aminohipurová kyselina je
- secernována tubuly z krve do lumen
 - není metabolizována
 - samotná neovlivňuje GFR

Pokud P_{PAH} není vysoká, je všechna PAH v krvi eferentní arterioly secernována do tubulu, pak: $P_{PAH}^v \cdot RPF = 0$.



Jak: $P_{PAH}^a \cdot RPF = P_{PAH}^v \cdot RPF + U_{PAH} \cdot V$

Pak: $P_{PAH}^a \cdot RPF = U_{PAH} \cdot V$

A: $RPF = \frac{U_{PAH} \cdot V}{P_{PAH}}$ **Tedy, clearance PAH je způsobem měření RPF**

CLEARANCE GLUKÓZY

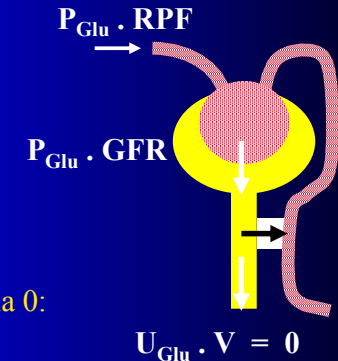
- Glukóza je:
- filtrována
 - absorbována tubuly z lumen do krve
 - není metabolizována
 - samotná neovlivňuje GFR

Pokud P_{glu} nejsou vysoké, všechna glukóza z glomerulárního filtrátu je reabsorbována a exkrece moči je rovna 0:

$$U_{Glu} \cdot V = 0$$

Tedy: $C_{glu} = \frac{U_{glu} \cdot V}{P_{glu}} = 0$

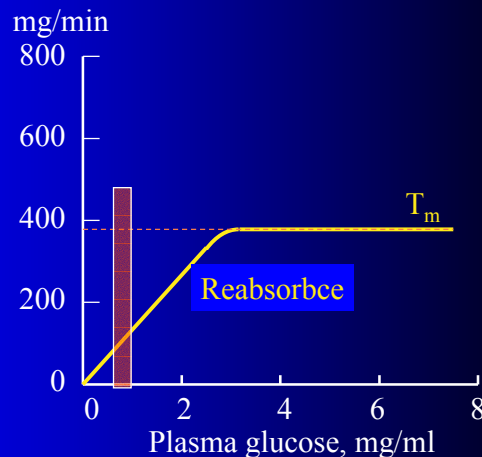
To je fyziologicky užitečná funkce tubulů: Reabsorbovat užitečnou látku z filtrátu jinak by byla ztracena moči



CLEARANCE GLUKÓZY

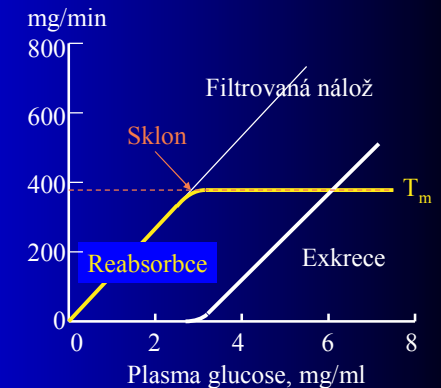
Reabsorbce glukózy je transportéry zprostředkovaný proces, a má tedy maximální transportní kapacitu -tubulární transportní maximum neboli T_m .

- ☞ Ledviny mohou reabsorbovat filtrovanou glukózu, pokud nepřesáhne kritickou hodnotu.



CLEARANCE GLUKÓZY

- ☞ Pokud koncentrace přesáhne kritickou hodnotu (transportní kapacity přenašečů), nemůže být dále reabsorbována a všechn tento „zbytek“ se vyloučí moči
- ☞ To se vyskytuje u **diabetes mellitus**.
- ☞ Kritická hladina je cca: **375 mg/min** filtrované glukózy
- ☞ Pro GFR 125 ml/min je to ekvivalent **3 mg/ml** glucose.
- ☞ Ovšem, glukóza se objevuje v moči už při nižších hodnotách - kolem **2 mg/ml**, což je dáno sklonem křivek a heterogenitou T_m v různých částech ledvin



Osmolální clearance a clearance volné vody:

Osmolální clearance je analogem pojmu clearance běžných metabolitů a stejně tak se i vypočítává;

clearance volné vody představuje rozdíl mezi množstvím moče a osmolální clearancí.

Mezi oběma je tedy úzký vztah, obr. 15

OSMOLÁLNÍ A VODNÍ CLEARANCE

OSMOLÁLNÍ CLEARANCE :

$$C_{OSM} * P_{OSM} = \dot{V} * U_{OSM}$$

$$C_{OSM} = \frac{\dot{V} * U_{OSM}}{P_{OSM}}$$

JE - LI

$$P_{OSM} = U_{OSM}$$

PAK

$$C_{OSM} = \dot{V}$$

15

JE - LI

$$C_{OSM} < \dot{V}$$

PAK

$$P_{OSM} > U_{OSM}$$

(moč hypoosmolální,
tělo ztrácí vodu)

$$1 > \frac{U_{OSM}}{P_{OSM}}$$

$$0 < 1 - \frac{U_{OSM}}{P_{OSM}}$$

JE - LI

$$C_{OSM} > \dot{V}$$

PAK

$$P_{OSM} < U_{OSM}$$

(moč hyperosmolální,
tělo zadržuje vodu)

⋮

$$0 < \dot{V} \left(1 - \frac{U_{OSM}}{P_{OSM}} \right)$$

$$0 < \dot{V} \left(\frac{\dot{V} * U_{OSM}}{P_{OSM}} \right)_{C_{OSM}}$$

clearance volné vody

$$0 < \dot{V} - C_{OSM}$$

$$\dot{V} > C_{OSM}$$

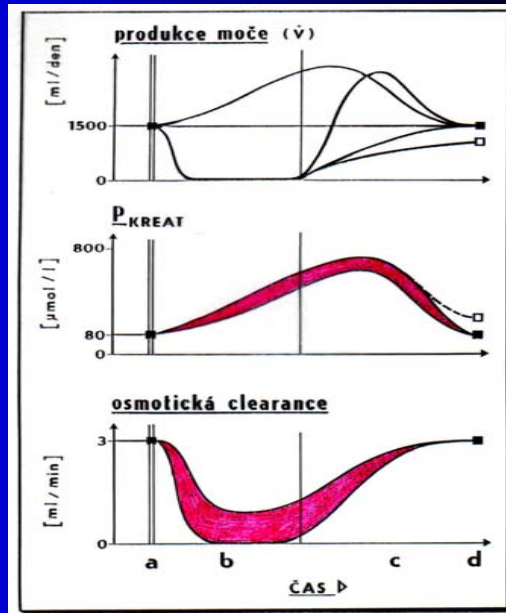
⋮

clearance volné vody,
ztráta vody menší než
solutů

$$0 > \dot{V} - C_{OSM}$$

$$\dot{V} < C_{OSM}$$

Pokles osmotické clearance je – na rozdíl např. od produkce moče – senzitivním příznakem renálního selhání:

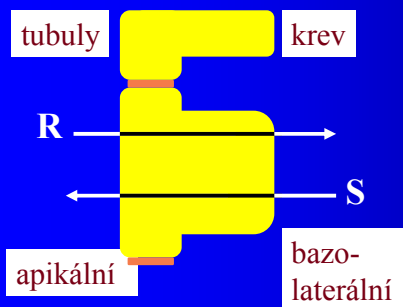


Tubulární resorpce/sekrece

- Analogií zpětné resorpce tkáňového moku do krve ve venózní části mikrocirkulace
- Komplexní povaha – aktivní i pasivní děje
 - ⇓
 - epitelové buňky ledvinných tubulů (a jejich hormonální řízení)
- Různé části tubulů → různé funkce

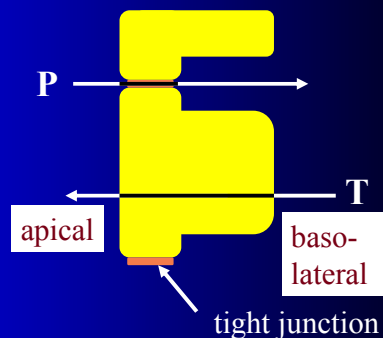
Principy transportů látek přes membránu

☞ Reabsorpce je transport z apikální na bazolaterální stranu.



☞ Sekrece je transport z bazolaterální na apikální stranu.

Transport může být buď paracelulárně (P)

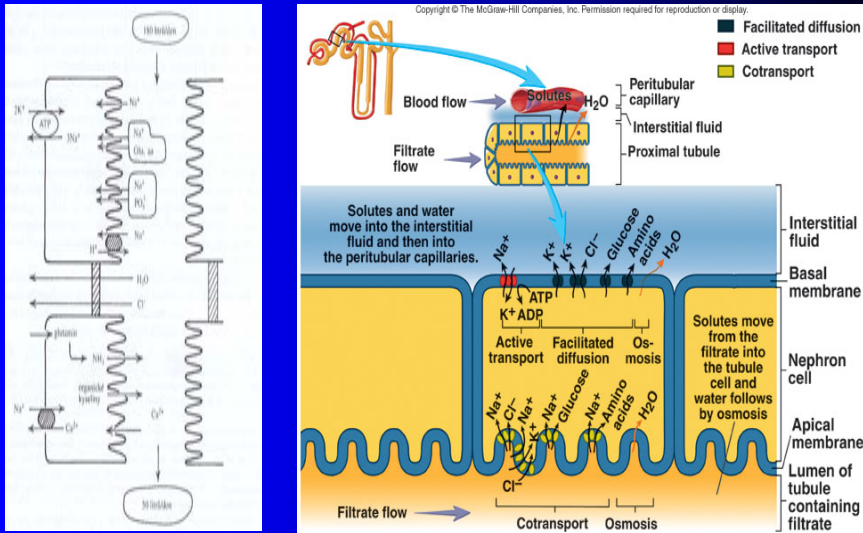


nebo transcelulárně (T)

Tubulární reabsorpce

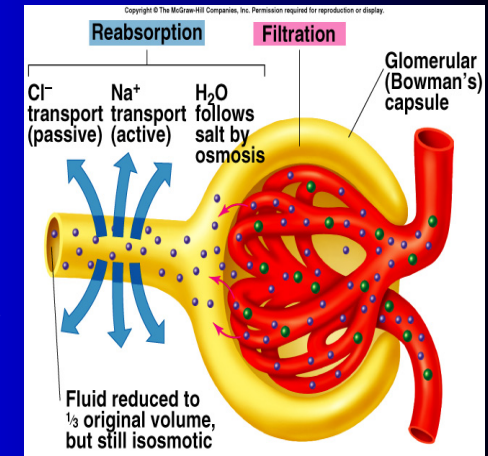
- Reabsorpce probíhá téměř z 90% v proximálním tubulu
- Transportované látky
 - Pasivním transportem
 - Aktivním transportem
 - Kotransportem
 - Aktivní transport Na^+ skrze stěnu nefronu
 - Jiné ionty a molekuly se přenášejí pomocí kotransportu
 - Pasivní transport vody, urey, lipidových, nepolárních látek
- Specializace tubulárních segmentů
- Distální tubulus a sběrací kanálek jsou pod vlivem hormonů ADH & aldosteronu

Reabsorpce v proximálním nefronu

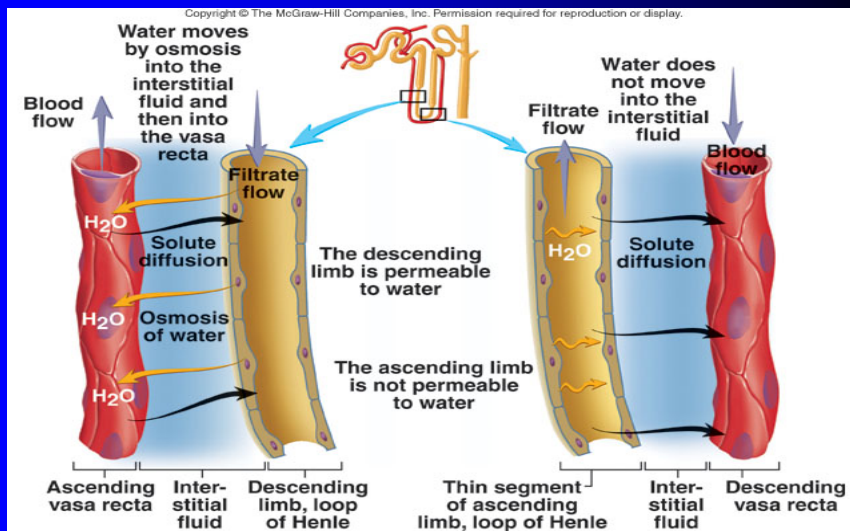


Reabsorpce v proximálním tubulu

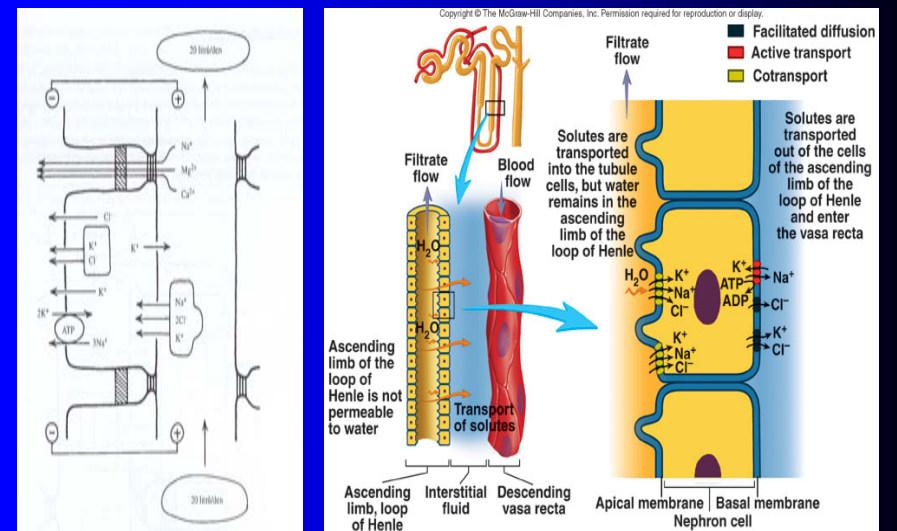
- 65% Na⁺, Cl⁻ a H₂O reabsorbována v proximálním tubulu do cévního systému.
- 90% K⁺ reabsorbováno.
- Reabsorpce probíhá konstantně bez ohledu na stav hydratace.
- Nepodléhá hormonální regulaci.



Reabsorpce v Henleově kličce

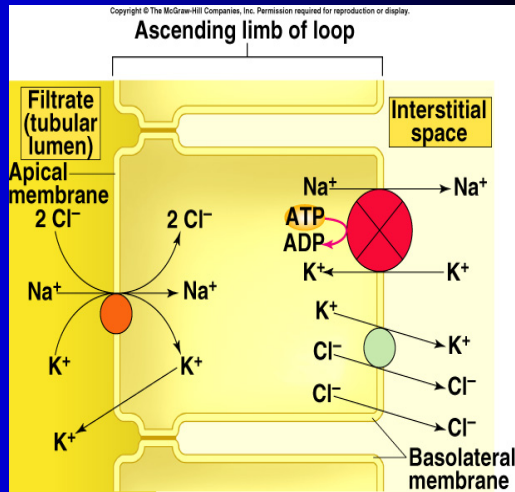


Reabsorpce v Henleově kličce

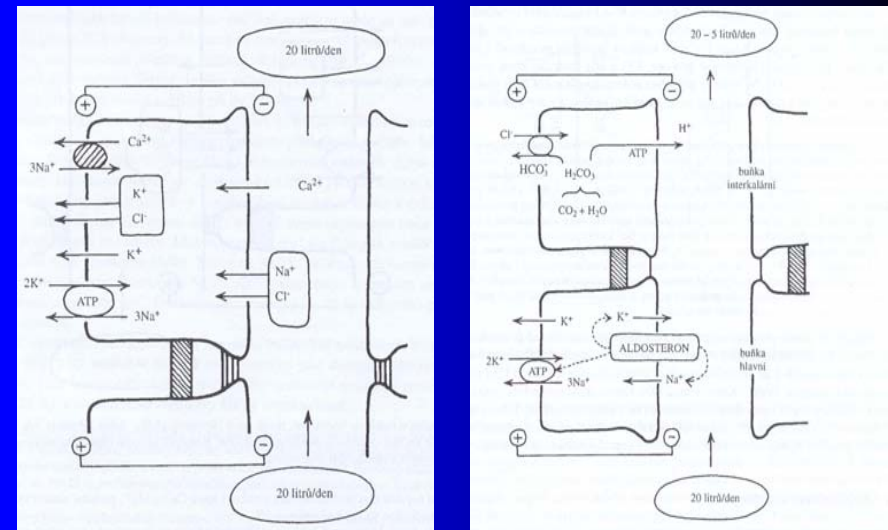


Ascendentní část Henleyovy kličky

- Na^+ difunduje přes apikální membránu sekundárně aktivním transportem s K^+ a Cl^- .
- Na^+ aktivně transportováno přes bazolaterální membránu Na^+/K^+ ATP-ázovou pumpou.
- Cl^- pasivně následuje Na^+ po elektrickém gradientu.
- K^+ pasivně prostupuje zpět do filtrátu.
- Vzestupná část je nepropustná pro H_2O .

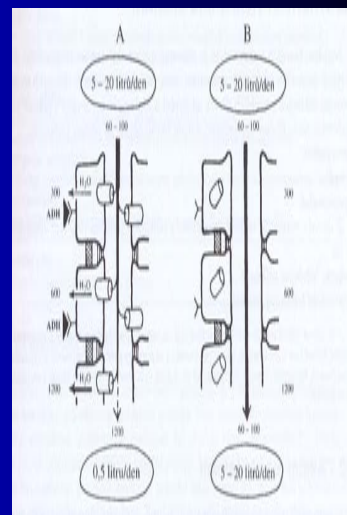


Distální tubulus



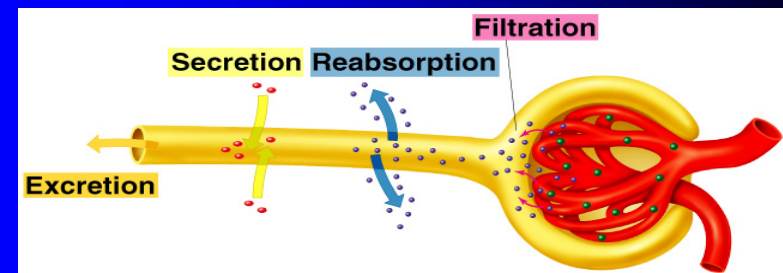
Sběrací kanálky

- Dřeňová oblast je nepermeabilní pro $[\text{NaCl}]$, které jsou vysoké v okolí.
 - Stěny sběracích kanálků jsou propustné pro H_2O .
- H_2O opouští sběrací kanálek osmózou.
 - Stupeň osmózy je podmíněn množstvím akvaporinů v buněčné membráně.
- Permeabilita pro H_2O závisí na přítomnosti ADH.
 - Když se ADH váže na membránové receptory sběracích kanálků, působí přes cAMP.
 - Stimuluje fúzi vezikul s plazmatickou membránou.
 - Inkorporují vodní kanály do plazmatické membrány.

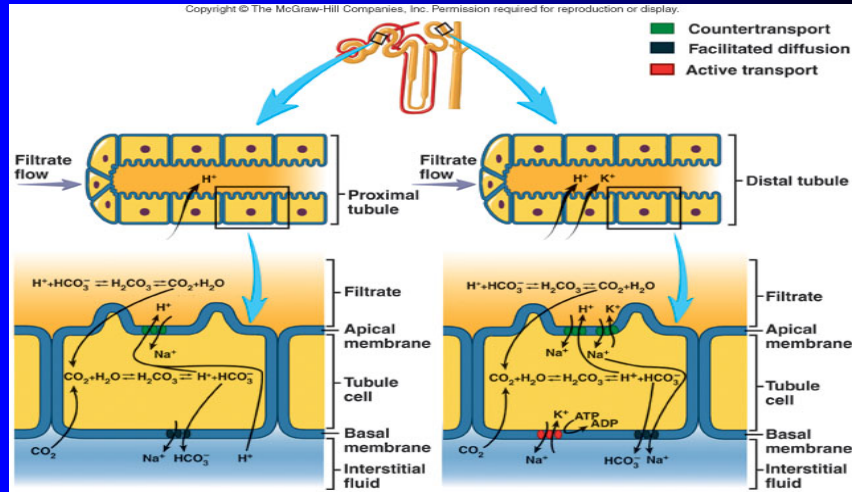


Sekrece

- Sekrece látek z peritubulárních kapilár do intersticiální tekutiny.
 - Pak jsou transportovány do lumen tubulů a do moči.
- Umožňují ledvinám rychle odstraňovat potenciální toxiny.



Tubulární sekrece



K⁺ Sekrece

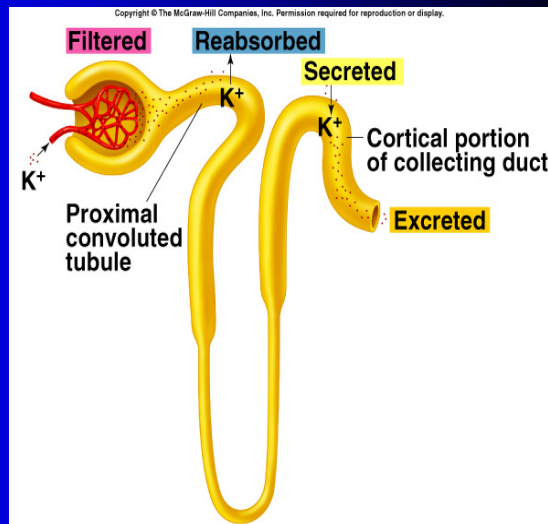
- 90% filtrovaného K⁺ je reabsorbováno v proximálních částech nefronu.
- Sekrece K⁺ probíhá ve sběracích kanálcích.

– Množství secernovaného K⁺ závisí na:

- Množství Na⁺ dodaného do oblasti.
- Množství vylučovaného aldosteronu.

K⁺ sekrece - pokračování

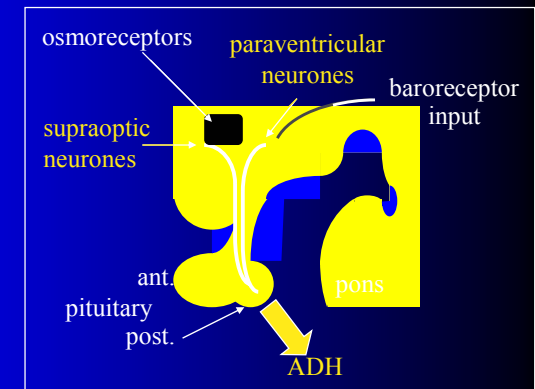
- Finální [K⁺] je řízena ve sběracích kanálcích pomocí aldosteronu.
 - Pokud chybí aldosteron, není K⁺ exkretováno do moči.
- Vysoké [K⁺] nebo nízké [Na⁺] stimuluje sekreci aldosteronu.



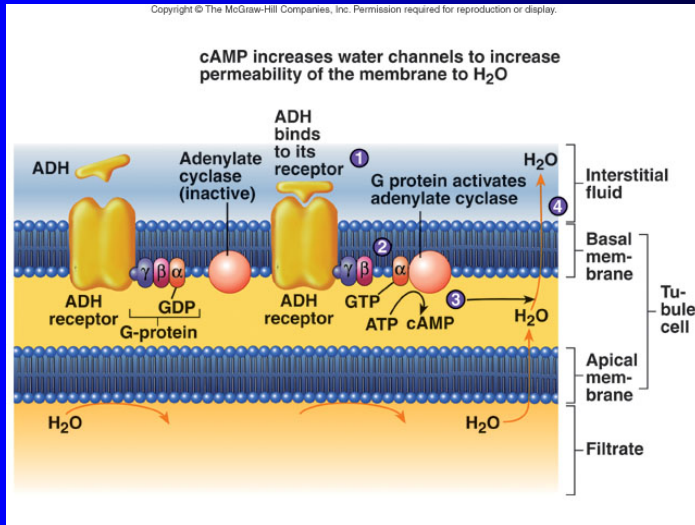
Hormonální mechanismy

ADH

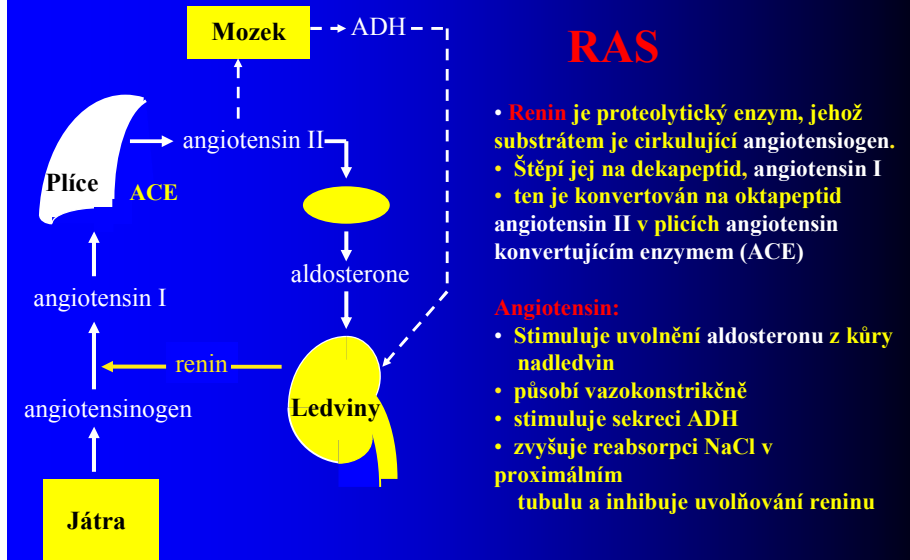
- Sekretovaný neurohypofýzou
- Zvyšuje permeabilitu pro vodu v distálním tubulu a sběracím kanálku



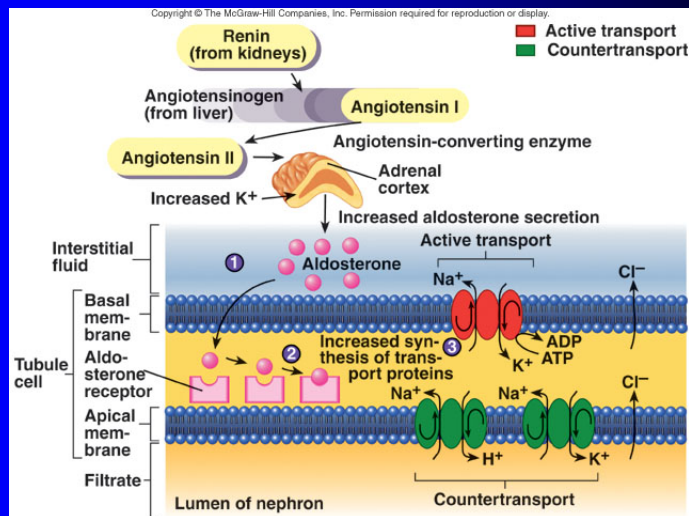
Působení ADH



Hormonální mechanismy



Působení aldosteronu v distálním tubulu



Diuretika

- Zvyšují objem vylučované moči.
(Zvyšují proporci glomerulárního filtrátu, který je vylučován jako moč).
- **Kličková diuretika:**
 - Inhibují NaCl transport ze vzestupné části LH.
- **Thiazidová diuretika:**
 - Inhibují NaCl reabsorpci v 1. segmentu DCT.
- **Osmotická diuretika:**
 - Zvyšují osmotický tlak filtrátu.

Místa působení diuretik

