

Nemoci z poruch volumu a tonicity

9. 4. 2008

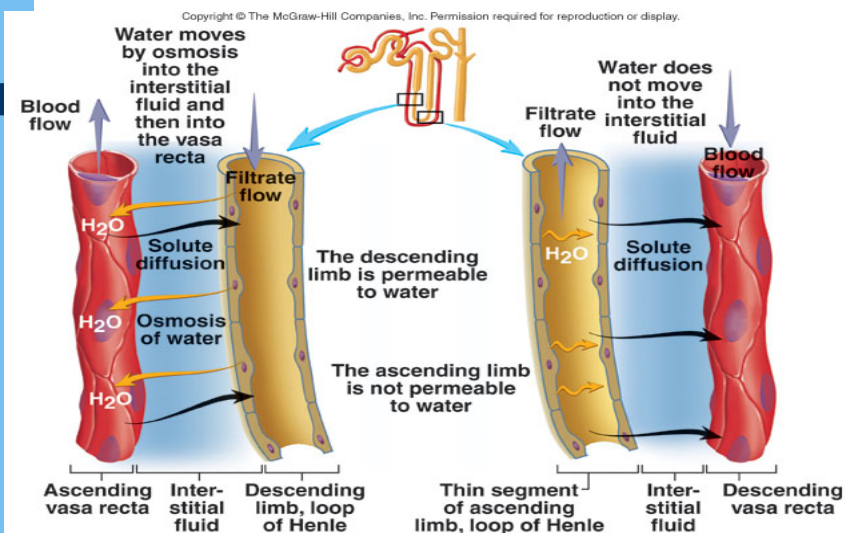
Osmolarita versus tonicita:

- **Osmolarita** měří efektivní gradient pro vodu za předpokladu, že osmoticky účinné látky nikam neprostupují. Je to jednoduše počet rozpuštěných částic. Proto 300 mM roztok glukózy, 300 mM roztok urey a 150 mM roztok NaCl mají stejnou osmolaritu.

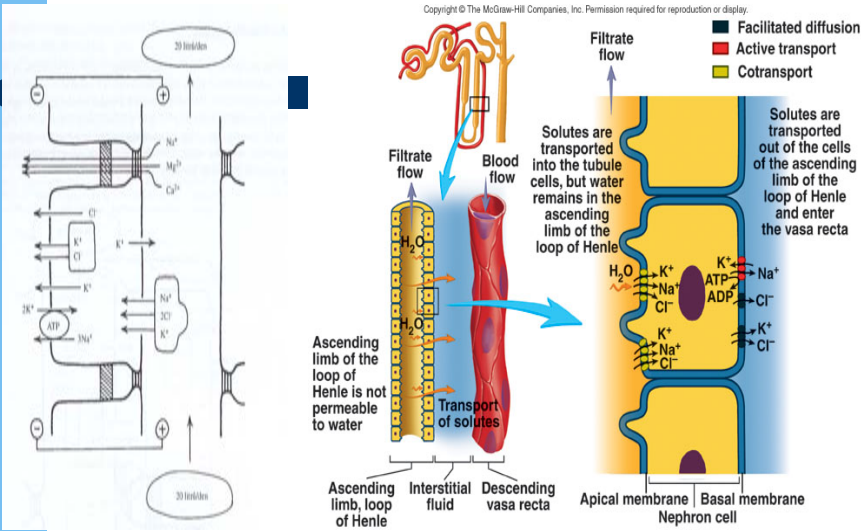
Osmolarita versus tonicita:

- **Tonicita** je funkční termín, který popisuje tendenci roztoku odolat expanzi extracelulárního objemu.
- Dva roztoky jsou **izoosmotické**, pokud obsahují stejný počet rozpuštěných částic bez ohledu na to, jak mnoho vody proteče přes danou membránu.
- Dva roztoky jsou **izotonické**, pokud nedojde k žádnému pohybu vody přes membránovou bariéru bez ohledu na to, jak mnoho částic je v nich rozpuštěných.
- 150 mM roztok NaCl bude **izoosmotický** a zároveň i **izotonický** - buňka v něm nebude otékat ani se nebude svrašťovat. V **izoosmotickém** roztoku 300 mM urey dojde k otoku buňky až k jejímu prasknutí, protože tento roztok urey se bude chovat jako **hypotonický**.

Reabsorpce v Henleově kličce

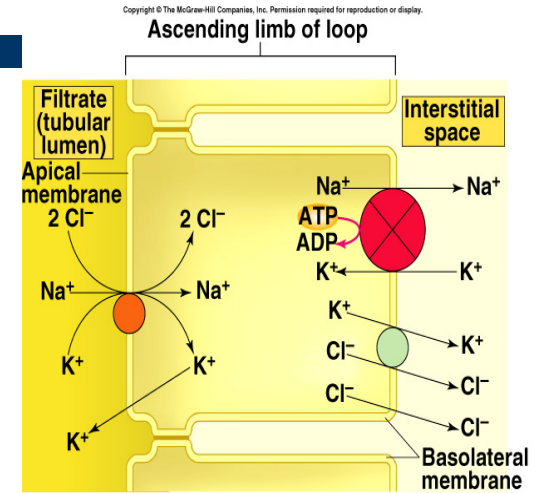


Reabsorpce v Henleově kličce

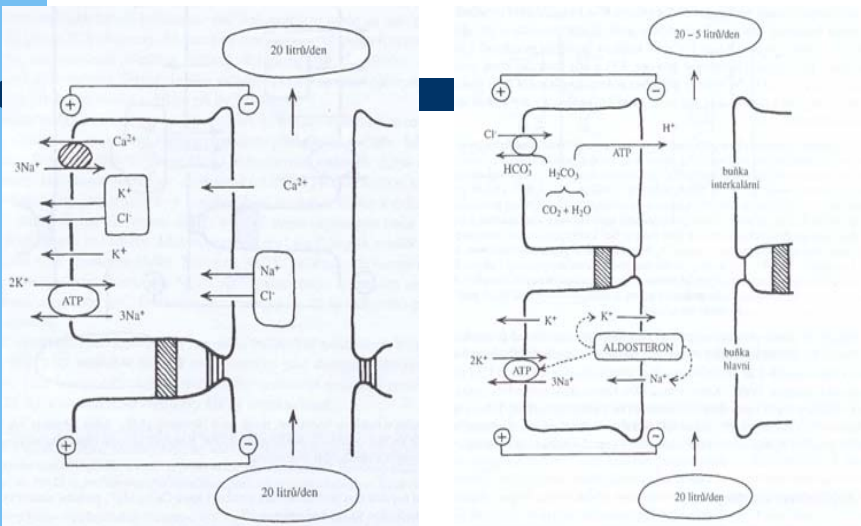


Ascendentní část Henleovy kličky

- 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 .

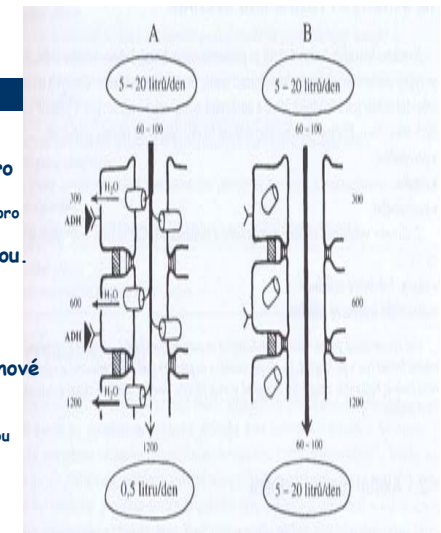


Distální tubulus



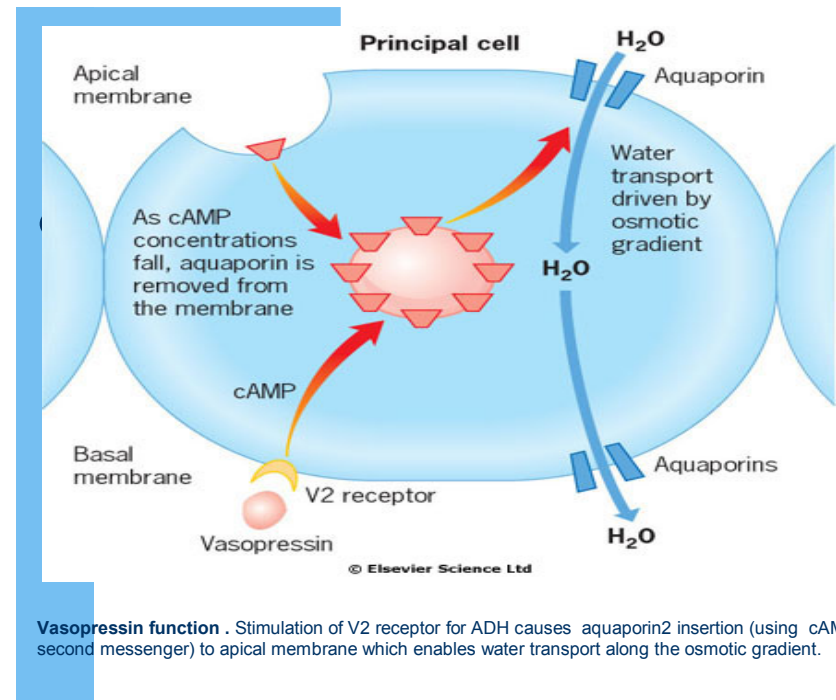
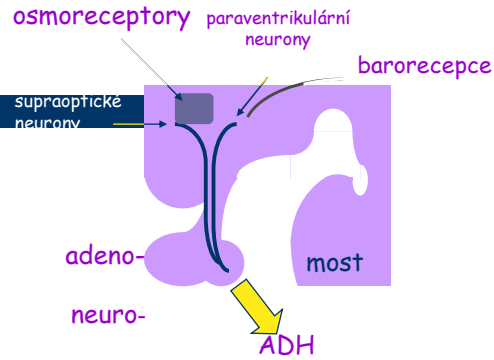
Sběrací kanálky

- 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.



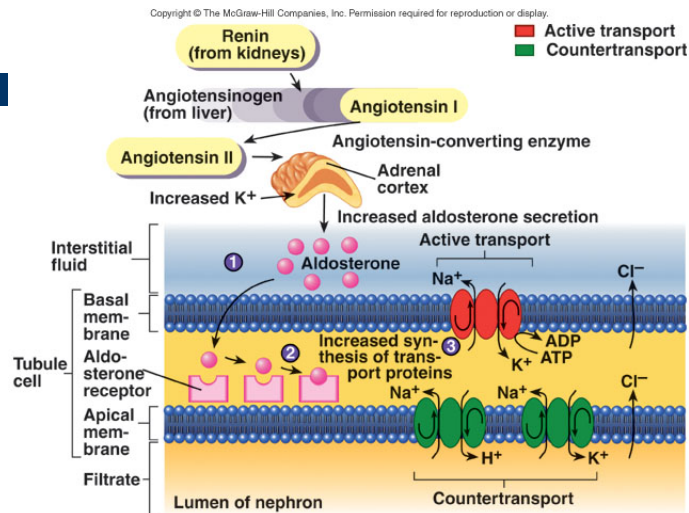
ADH

- Zvyšuje permeabilitu pro vodu v distálním tubulu a sběracím kanálku
- Způsobuje vazokonstrikci



Vasopressin function . Stimulation of V2 receptor for ADH causes aquaporin2 insertion (using cAMP second messenger) to apical membrane which enables water transport along the osmotic gradient.

Mechanismus účinku aldosteronu v distálním tubulu



Regulace volumu a tonicity

Voda: asi 1,5 l se vyměňuje denně nezbytně (z toho moče musí být min. 0,5 l), zbytek obratu je fakultativní.
Reguluje se příjmem (žízní) a vylučováním moče (adiuretinem).

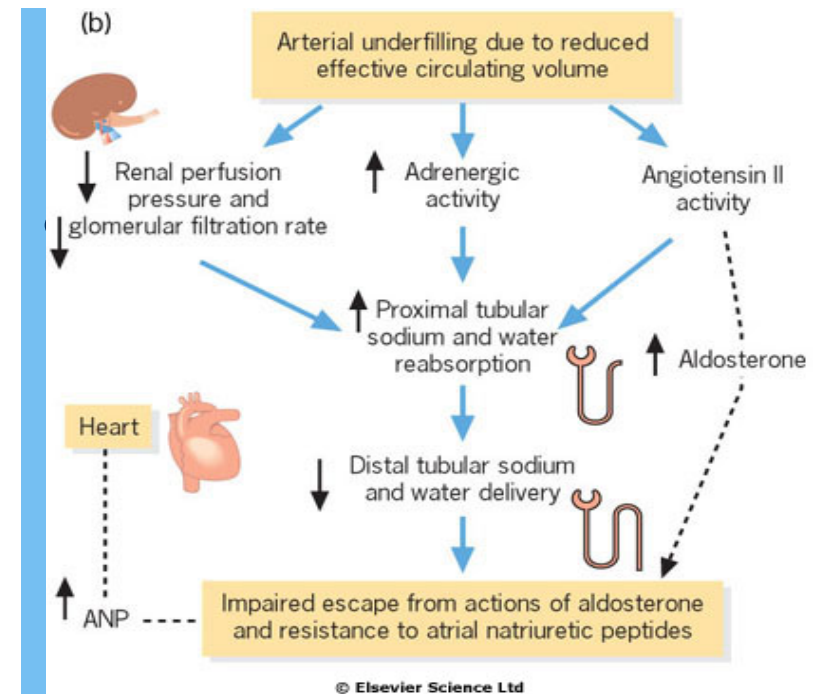
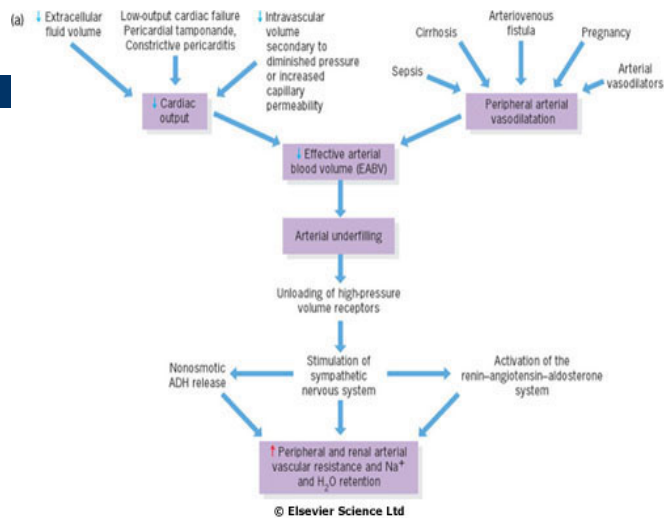
Tonicita se reguluje vodou, cirkulující objem v poslední instanci sodíkem.

Hypertonní stres

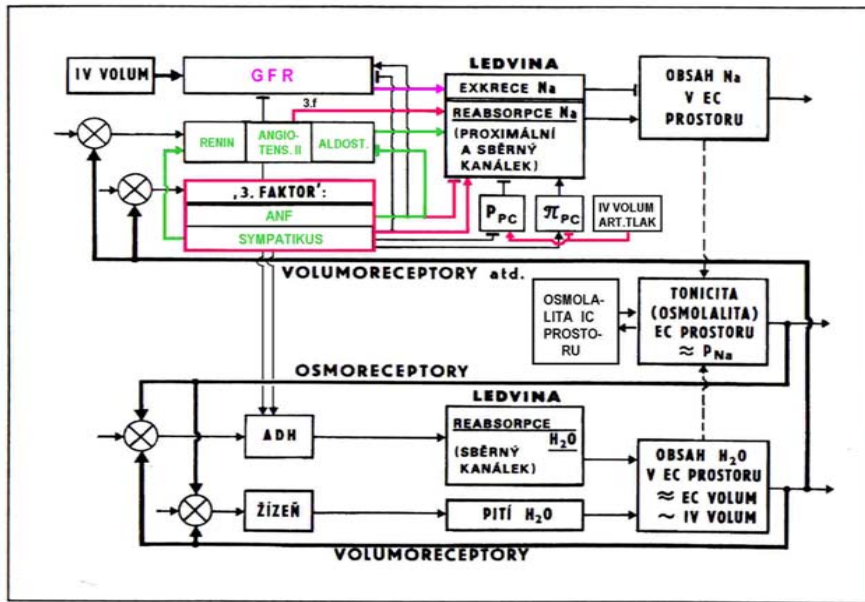
- V ledvinné vnitřní medulární intersticiální tekutině je velmi variabilní koncentrace NaCl, běžně je velmi vysoká, což je důležité pro koncentrování moči.
- Tento hypertonní stav je doprovázen buněčným hypertonním stresem se sraštěním buněk a zvýšenou koncentrací intracelulárních komponent včetně anorganických iontů.
- Přesto vnitřní medulární buňky přežívají a fungují. Univerzálním protektivním mechanismem proti hypertonicitě je akumulace vhodných organických osmolytů. Tato akumulace normalizuje volem buněk i koncentraci iontů.
- Ledvinné kompatibilní organické osmolyty:
 - glycine betaine (betaine), *myo*-inositol (inositol), and sorbitol.
- Jejich akumulace je regulována transkripčním faktorem „tonicity-responsive enhancer/osmotic response element-binding proteinem (TonEBP/OREBP). TonEBP/OREBP iniciuje akumulaci kompatibilních organických osmolytů zvýšenou transkripcí „betaine/ -aminobutyric acid transporteru“ (*BGT1*), the sodium-*myo*-inositol kotransportéru (*SMIT*) a aldose reduktázou (AR).
- BGT1 a SMIT transportují betain a inositol do buněk, aldose reduktáza katalyzuje konverzi glukózy na sorbitol.

Tonicity-responsive enhancer binding protein (TonEBP)

- Hraje klíčovou roli v ochraně renálních buněk před hypertonickým stresem
- Stimuluje transkripci genů.
- Aktivita TonEBP se zvyšuje v podmínkách hyperosmolarity
- TonEBP zvyšuje transkripci *AQP2* alespoň částečně přímo na úrovni promotoru genu pro *AQP2* v hlavních buňkách sběracího kanálku.
- TonEBP reguluje transkripční aktivitu *AQP2*
 - nezávisle na ADH
 - srovnatelně účinně s ADH
- Účastní se tvorby kortikopapilárního osmotického gradientu účastí v tvorbě intersticiální urey stimulací transkripční aktivity transportéru pro ureu regulovaného vasopresinem
- Chrání buňky před devastujícím efektem urey a hypertonicity indukci exprese heat-shock proteinu 70 a kompatibilních organických osmolytů.
- Nárůst akvaporinu 2 indukovaný TonEBP a ADH představuje pro organismus adaptační mechanismus na restrikcii vody.



Regulace volumu a tonicity



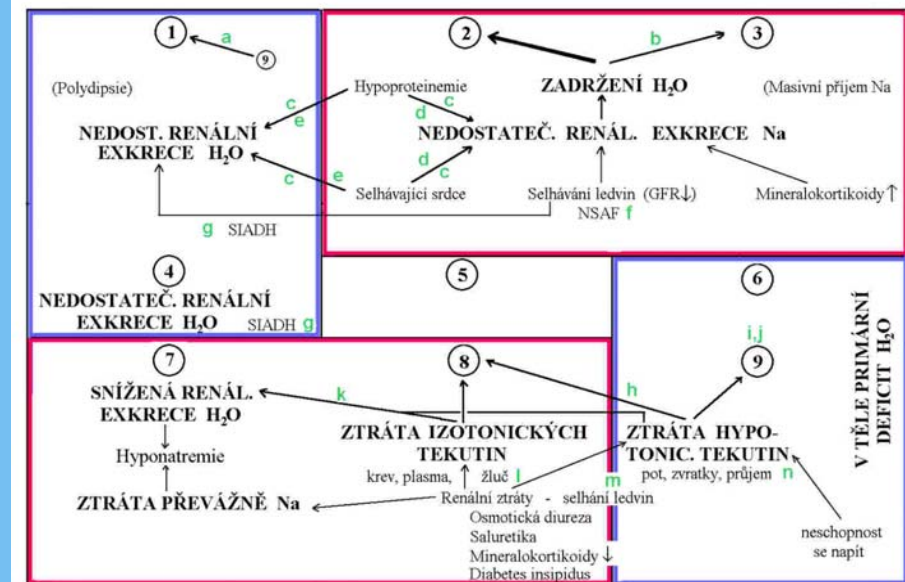
Kombinace poruch volumu a tonicity v extracelulárním prostoru (9 teoreticky možných kombinací)

		TONICITA		
		↓	-	↑
↑ VOLUM	↑	① Tělo dostává (zadržuje) převážně H ₂ O NEKONFLIKTNÍ Na H ₂ O	② Tělo dostává (zadržuje) převážně izoosmolární tekutinu Na H ₂ O	③ Tělo dostává (zadržuje) převážně Na KONFLIKT, KOMPROMIS Na H ₂ O
	-	④ NEPRAVDĚPOD. Na H ₂ O	⑤ NEPRAVDĚPOD. Na H ₂ O	⑥ NEPRAVDĚPOD. Na H ₂ O
	↓	⑦ Tělo ztrácí převážně Na KONFLIKT, KOMPROMIS Na H ₂ O	⑧ Tělo ztrácí převážně izoosmolární tekutinu Na H ₂ O	⑨ Tělo nedostává (ztrácí) převážně H ₂ O NEKONFLIKTNÍ Na H ₂ O

Poruchy tonicity ⇔ poruchy vody:
stavy 1, 4, 6, 9

Poruchy volumu ⇔ poruchy sodíku:
stavy 2, 3, 8, 7

Přehled poruch volumu a tonicity včetně příčin



Vysvětlivky k obrázku:

- a – přehnaná kompenzace hyperosmolality (stav 9) vodou
- b – kompromis pomocí ADH: hypervolemie nestoupá při značném vzestupu Na_{EC} tak výrazně, aby se udržela izosmolalita
- c – pokles efektivního krevního volumu
- d – tři faktory retence Na (GFR, aldosteron, 3. faktor)
- e – pomocí ADH
- f – nesteroidní antiflogistika (acetylosalicylová kyselina, salicylát sodný, fenacetin, paracetamol) tlumí ochranné prostaglandiny v ledvině → pokles GFR
- g – SIADH (**Inappropriate secretion of antidiuretic hormone**) je klinicky euvolemický, subklinicky hypervolemický
- h – pomocí žízně a ADH, předpokládá se ovšem i jistá ztráta soli

Vysvětlivky k obrázku:

- i – ačkoliv může být dehydratace těla při ztrátě hypotonických tekutin značná, pokles cirkulujícího volumu bývá při ní zanedbatelný (čistá ztráta vody hrazena z 90% nikoliv z cirkulujícího objemu)
- j – je-li ztráta vody o dost vyšší než ztráta soli, může být snížení Na_{EC} provázeno zvýšením P_{Na}
- k – organismus masivně ztratil sůl i vodu, rychlou zpětnou vazbou přes žížeň a ADH se však v této extrémní situaci snaží zachovat spíš objem, což se mu zdaří jen zčásti, a ještě za cenu hypotonie (opět kompromis); ztráty soli jsou zde hrazeny pouze pitím
- l – Na v moči < 10 mmol/L
- m – Na v moči > 20 mmol/L – příčinou ztráty Na je moč sama
- n – při malém objemu moče Na v moči > 600 mmol/L

STAV 1 hyperhydratace hypoosmolální

Tělo dostává (zadržuje) převážně vodu

Příčiny:

- infuze glukózových roztoků,
- nefrotický sy
- cirhoza
- psychogenní polydipsie
- renální oligo/anurie při zvýš. tubul. rezorpci vody, SIADH, chlorpropamid
- selhání srdce
- renální oligo/anurie sníž. GFR, zvl. je-li podána voda nebo glukózový roztok

STAV 2 hyperhydratace izosmolální

Tělo dostává (zadržuje) vodu izosmoticky

Příčiny:

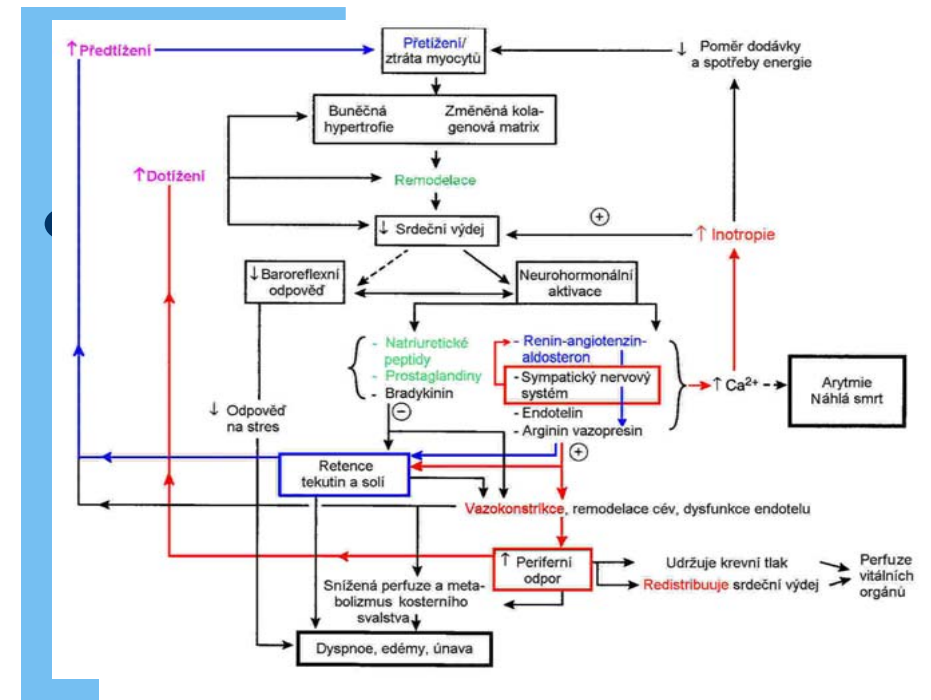
- iv. infuze izosmotických tekutin
- nefrotický syndrom
- cirhoza
- selhání srdce
- nesteroidní antiflogistika
- selhávající ledvina (GFR↓) akutně i chronicky, zvl. jsou-li podávány izosmotické roztoky

Důsledky hypervolémie

Hypervolémie → zvýšené předtížení levé komory →
→ zvýšený srdeční výdej

↑ srdeční výdej * nezměněný perif. odpor =
= ↑ arteriální tlak

↑ arteriální tlak → ↑ hydrostatický kapilární tlak →
→ ↑ filtrace do IC prostoru → edém



STAV 3 hyperhydratace hyperosmolální

Tělo dostává (zadržuje) převážně Na⁺

Příčiny:

- ☐ masivní příjem Na⁺ (per os, mořská voda, i.v.)
- ☐ primární nadbytek mineralokortikoidů
- ☐ akutní nemoci glomerulů
- ☐ oboustranná parench. onem. ledvin s chronickou ledv. nedostatečností (GFR < 10 mL/min)

STAV 7 dehydratace hypoosmolální

Tělo ztrácí převážně Na⁺

Příčiny:

- ☐ aliment. nedost. soli v kombinaci se ztrátami
- ☐ primární nedostatek mineralokortikoidů
- ☐ renální ztráty soli:
 - polyurie při akutním sehnání ledvin
 - ztráta hypotonických tekutin
 - osmotická diuréza
 - tlaková diuréza u extrémně ↑ TK
- BARTTERŮV sy
- abusus diuretik

STAV 8 dehydratace izoosmolální

Tělo propouští vodu izoosmoticky

Příčiny:

- ztráta krve nebo plazmy, popáleniny
- punkce ascitu
- průjem, žlučový drén, píštěle
- únik do intersticia nebo 3. prostoru
- rozdrčení tkání
- střevní obstrukce
- pankreatitis

STAV 9 dehydratace hyperosmolální

Tělo nedostává (propouští) převážně vodu

Příčiny:

- zvracení
- průjem
- pocení
- insenzibilní ztráty
- hyperventilace
- horečka, horko
- hyperglykémie u diabetes mellitus
- mannitol

STAV 9 dehydratace hyperosmolální

- snížená žízeň
 - novorozenci
 - bezvědomí
- diabetes insipidus (centrální)
- osmot. diuréza u diabetes mellitus
- diabetes insipidus (nefrogenní)
- polyurie při akutním selhání ledvin
-

Vliv renálních patofyziologických stavů na volum a osmolalitu

Stav	Na	H ₂ O
Akutní nemoci glomerulů	Retence	Retence
Stenóza art. renalis, velmi vysoký TK, tlaková diuréza	Retence ↑Exkrece	Retence ↑Exkrece
Prerenální azotémie	Retence	Retence
	účelné k úpravě tlaku nebo volumu	

Vliv renálních patofyziologických stavů na volem a osmolalitu

Stav	Na	H ₂ O
Akutní selhání ledvin, inic. fáze	Retence	Retence
ASL-fáze restituce (polyurická)- ledvina ztrácející sůl		↑Exkrece
Chronické renální selhání (až do pokročilého stupně) GFR < 10-20mL/min	Bez poruch	Bez poruch
	Retence	Retence
Tubulointersticiální nemoci, adrenální insuficience, diuretika, některé nefropatie	↑Exkrece	↑Exkrece

Děkuji za pozornost

