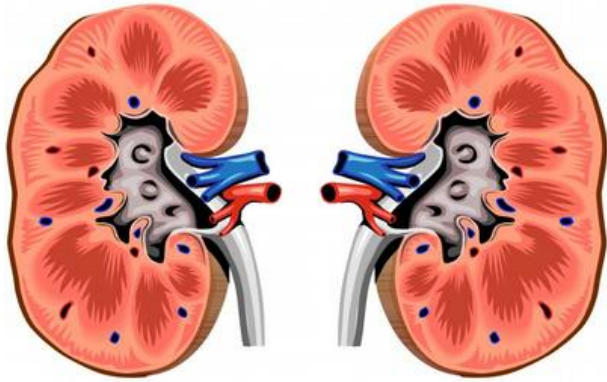




Patofyziologie ledvin

5. 12. 2007

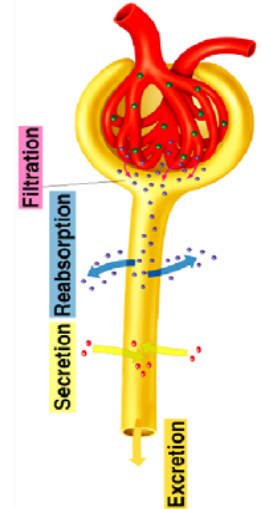


Tři základní ledvinné procesy určující a modifikující složení moče

Filtrace

Reabsorpce

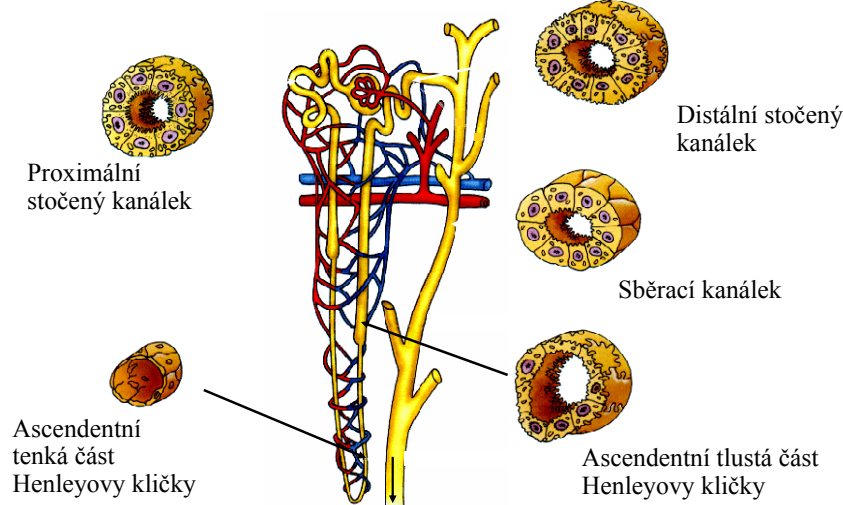
Sekrece



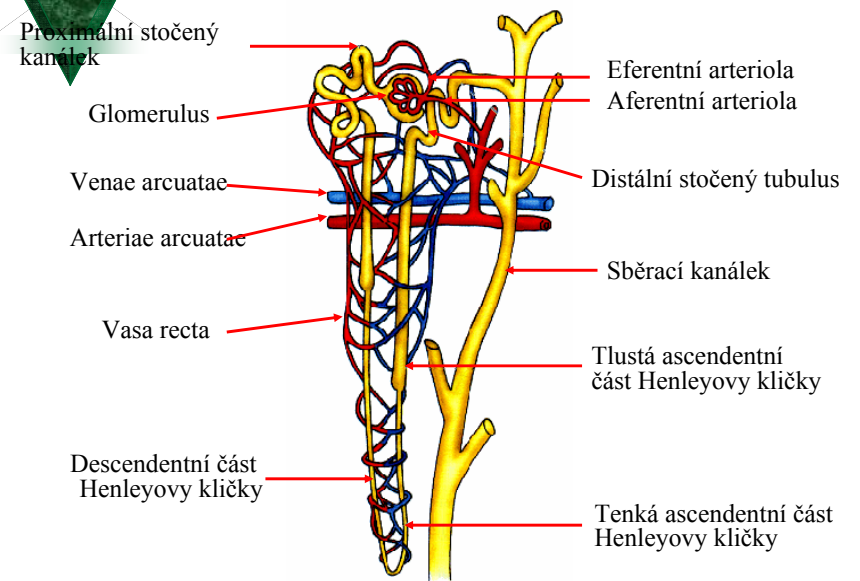
Nefron

Je základní funkční jednotka ledvin

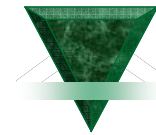
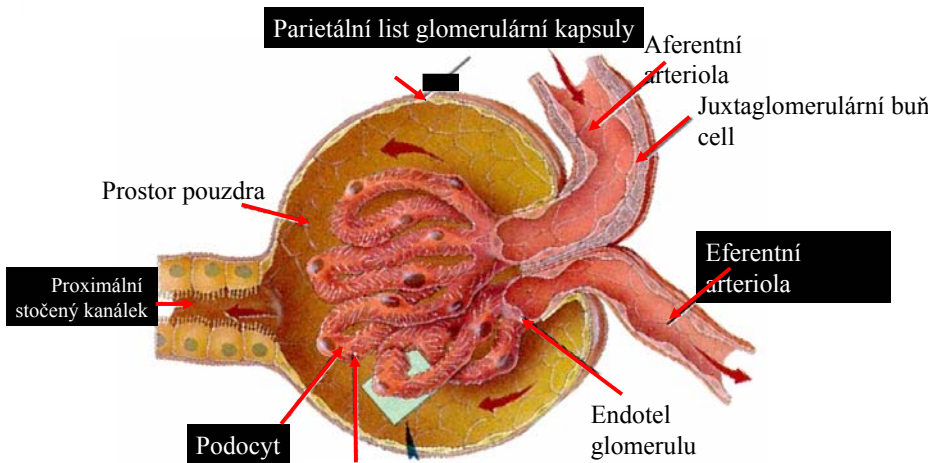
- Každá část je tvořena buňkami zastávajícími specifické transportní funkce



Cévní zásobení nefronu

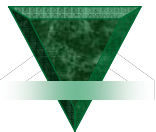
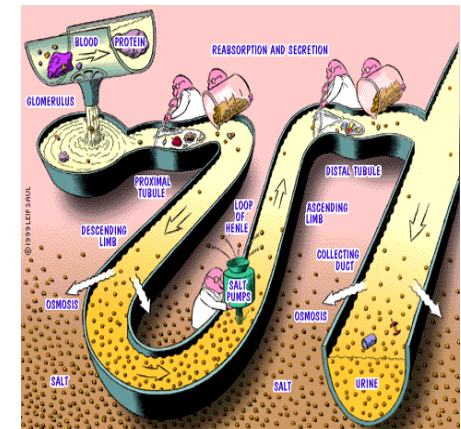


Struktura Bowmanova pouzdra



Ledviny - funkce

- ✓ **Vylučování odpadních látek,**
- ✓ **Regulace**
- **objemu tělesných tekutin**
- **krevního tlaku**
- **acidobazické rovnováhy**
- **produkce (metabolizmu) hormonů a bioaktivních působků (např. erytropoetin, vit. D3, renin, inzulin, PG, NO, IGF apod.)**

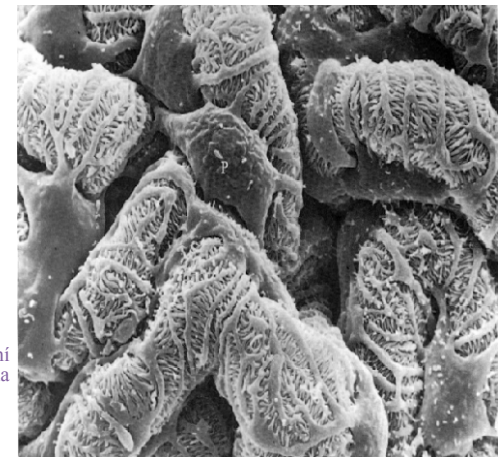
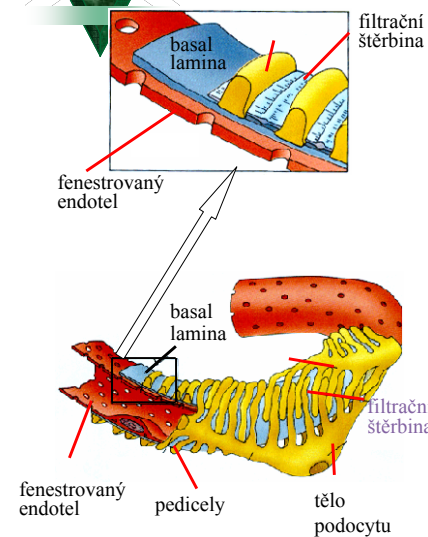


Glomerulární filtrace

- ☞ **GF je proces ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra.**
- ☞ **glomerulární filtrační rychlost (GFR) je 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.**
- ★
- ★
- ★



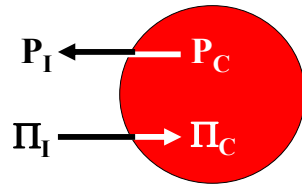
Filtrační bariéra - podocyty



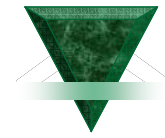
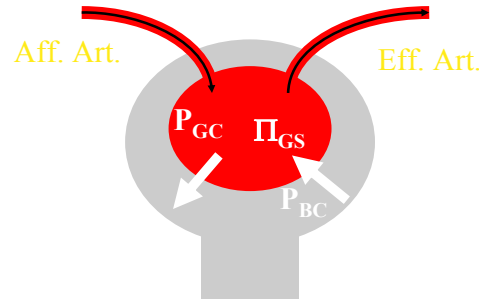


Fyzikální faktory při glomerulární filtraci

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

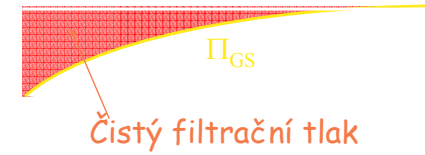


V glomerulu
Filtreační tlak je:
 $P_{GC} - P_{BC}$

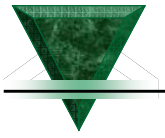


Glomerulus - Starlingova rovnováha

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



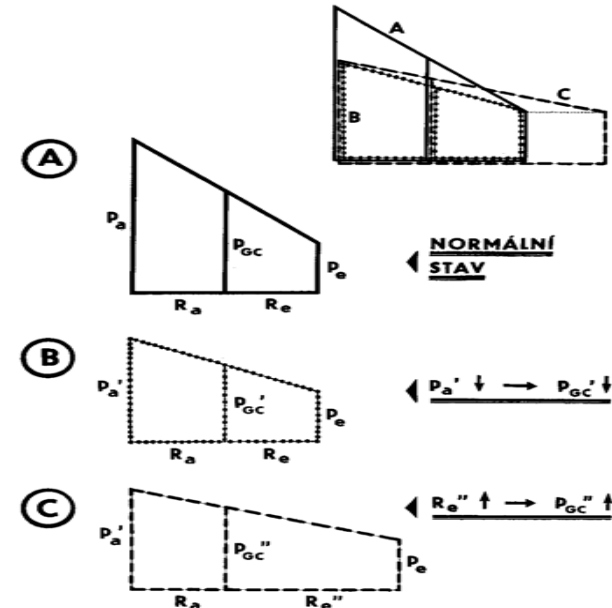
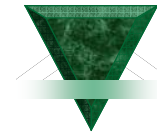
Osmotický tlak, P_{GS} , ≈ 25 mm Hg.
Díky velké filtraci tekutiny se P_{GS} zvyšuje v průběhu kapiláry na 35 mm Hg k dosažení rovnováhy tlaků.

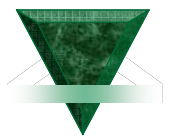


FAKTORY URČUJÍCÍ GFR

Efektivní transglomerulární tlak

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

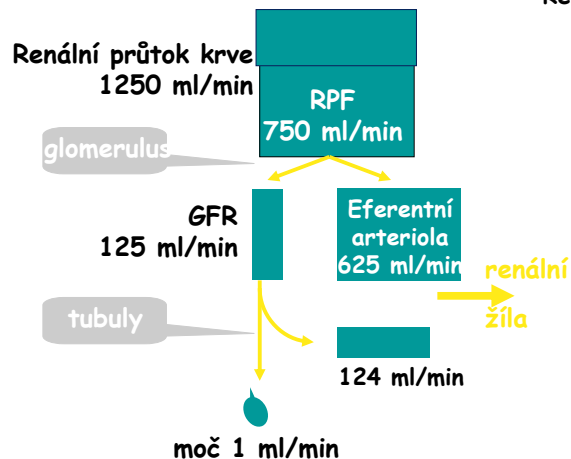




Filtrační frakce

Filtrační frakce je vyjadřuje velikost glomerulární filtrace.

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



Je frakce plazmy, která je filtrována do glomerulu

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

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 mezi 90 a 180 mm Hg pomocí odporu renálních cév (RVR), přesněji odporů interlobulární arterie, aferentní a eferentní arterioly



Průtok krve ledvinou (RBF) a filtrace

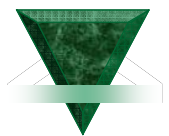
Autoregulace ledviny

pro perfuzi ledviny Ohmův zákon:

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

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

R 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.



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

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

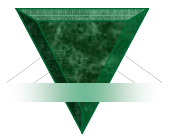
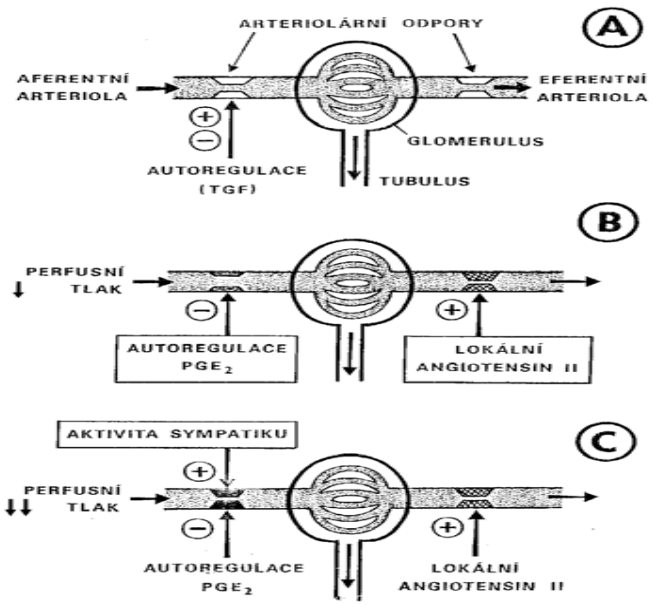
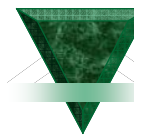
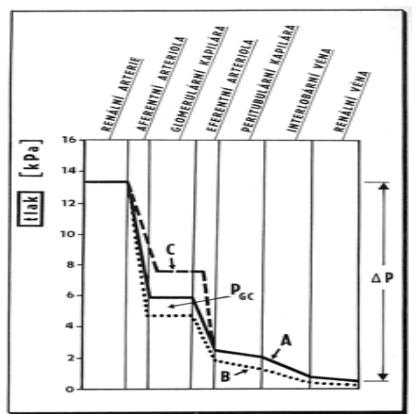
RBF je regulován:

- při mírném poklesu systémového tlaku autoregulačně
- při výrazném poklesu je ledvina "odstavena" → **prerenální azotémie**, případně s morfologickými důsledky (**akutní tubulární nekróza**)



Hodnoty hydrostatického tlaku V krevním 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



Mechanismy autoregulace pro průtok krve ledvinou

Autoregulace ledviny zajišťuje homeostázu prokrvení ledviny a GFR v podmínkách kolísání systémového tlaku

2 mechanismy vysvětlení autoregulace

(Baylissův reflex)

2. Tubuloglomerulární zpětná vazba



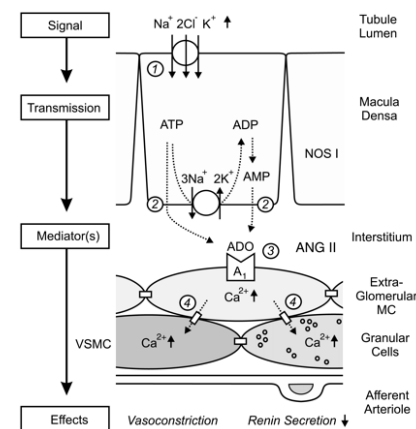
Když se arteriální tlak zvyšuje, je rozpínána aferentní arteriola



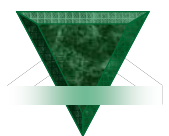
Hladké svalové buňky cév odpovídají kontrakcí a tak se zvýší rezistence



Schéma transdukce tubuloglomerulární zpětné vazby (TGF).



Vallon, V. News Physiol Sci 18: 169-174 2003;

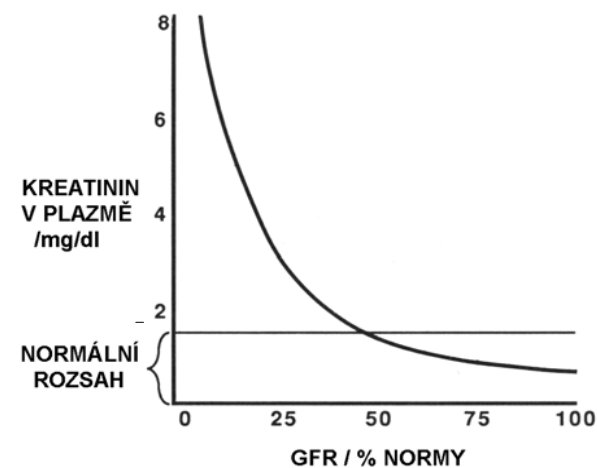


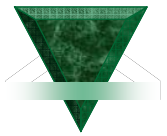
K předchozímu obrázku:

- ✓ 1: koncentračně závislá resorbce Na^+ , K^+ a Cl^- do buněk macula densa pomocí $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ kotransportéru;
- ✓ 2: intra- nebo extracelulární tvorba adenosinu (ADO) za účasti 5'-nukleotidázy;
- ✓ 3: ADO aktivuje adenosin A_1 receptory, co vede k nárůstu cytosolového Ca^{2+} v extraglomerulárních mezangiálních buňkách (MC);
- ✓ 4: intenzivní „coupling“ mezi extraglomerulárními MC, granulárními buňkami obsahujícími renin a hladkými svalovými buňkami aferentních arteriol (VSMC) prostřednictvím gap junctions dochází k propagaci zvýšeného Ca^{2+} signálu. To má za následek vazokonstrikci aferentní arterioly a inhibici sekrece reninu. Tuto odpověď moduluje lokální sekrece angiotenzinu II (ANG II) a neuronální syntetázy NO (NOS I).



Vztah mezi plasmatickou hladinou kreatininu a GFR



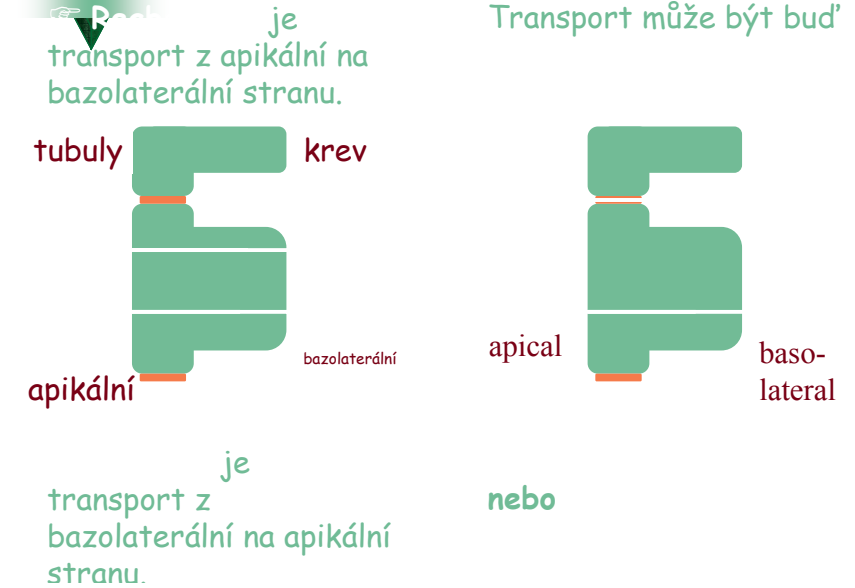


Tubulární resorpce/sekrece

- 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

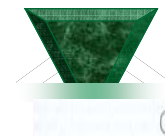


Principy transportů látek přes membránu

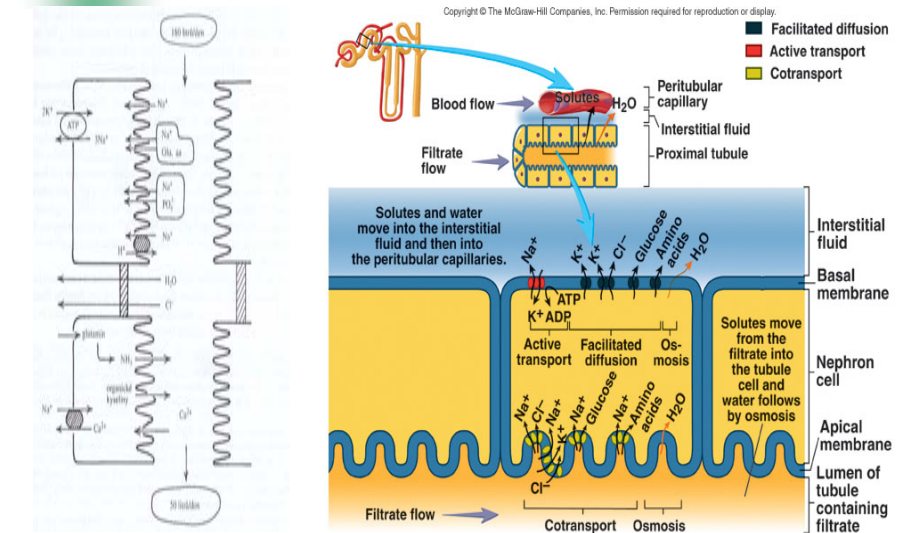


Tubulární reabsorpce

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



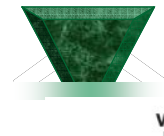
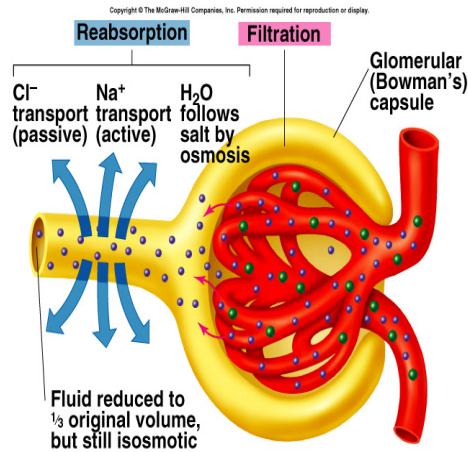
Reabsorpce v proximálním nefronu



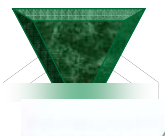
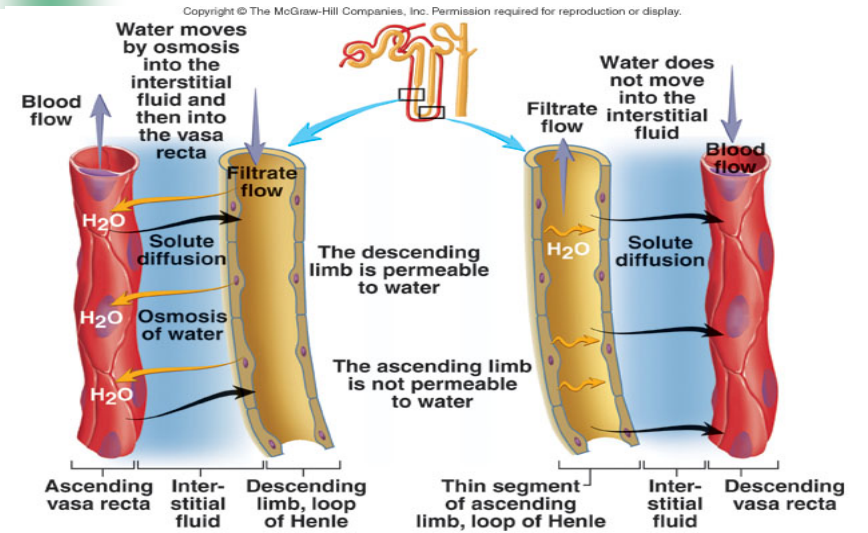


Reabsorpce v proximálním tubulu

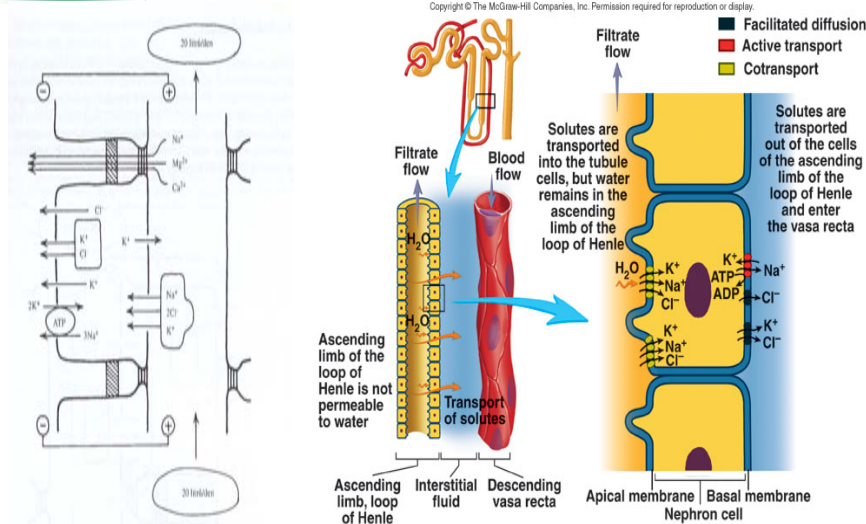
- 65% Na^+ , Cl^- a H_2O reabsorbována v proximálním tubulu do cévního systému.
- 90% K^+ reabsorbováno.
- Reabsorpce probíhá konstantně bez ohledu na stav hydratace.
- Nepodléhá hormonální regulaci.



Reabsorpce v Henleově kličce

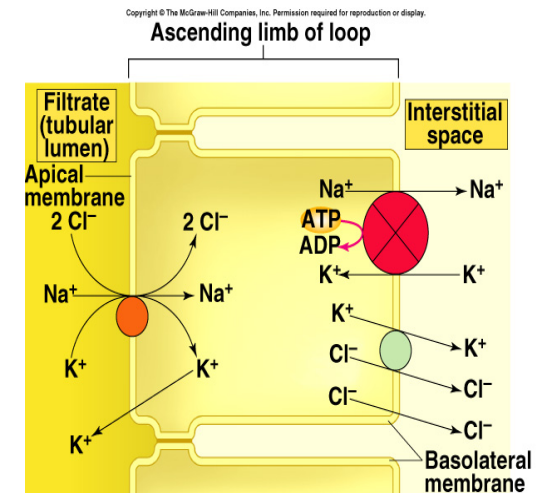


Reabsorpce v Henleově kličce

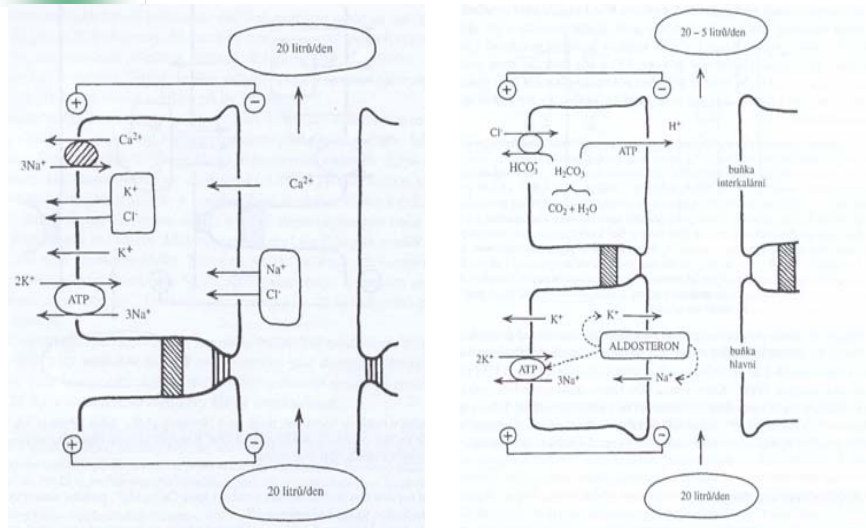


Ascendentní část Henleyovy kličky

- ✓ 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 .

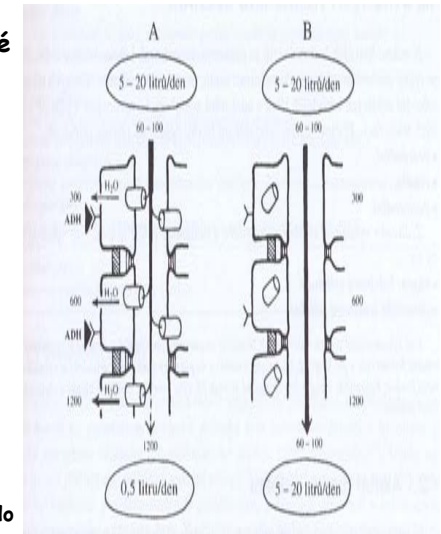


Distální tubulus



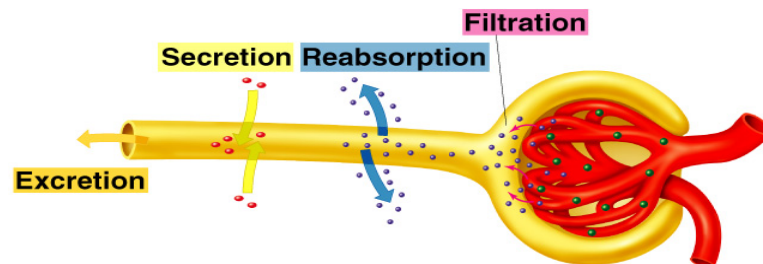
Sběrací kanálky

- ✓ **Dřeňová oblast je nepermeabilní pro [NaCl], které jsou vysoké v okolí.**
 - Stěny sběracích kanálků jsou propustné pro H₂O.
- ✓ **H₂O opouští sběrací kanálek osmózou.**
 - Stupeň osmózy je podmíněn množstvím akvaporinů v buněčné membráně.
- ✓ **Permeabilita pro H₂O 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.



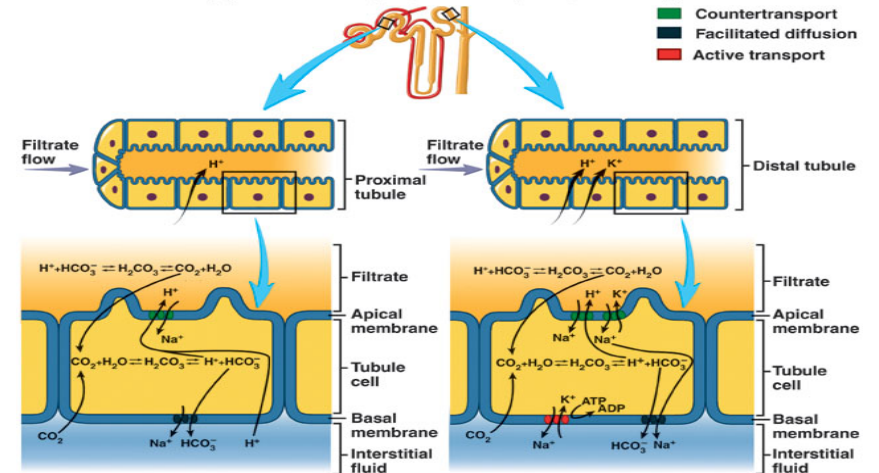
Sekrece

- ✓ **Sekrece látek z peritubulárních kapilár do intersticiální tekutiny. Ty jsou dále transportovány do lumen tubulů a do moči.**
- ✓ **Umožňuje ledvinám rychle odstraňovat potenciální toxiny.**



Tubulární sekrece

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





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 upravena ve sběracích kanálcích pomocí aldosteronu.**
 - Pokud chybí aldosteron, není K⁺ exkretován do moči.
- ✓ **Vysoké [K⁺] nebo nízké [Na⁺] stimulují sekreci aldosteronu.**

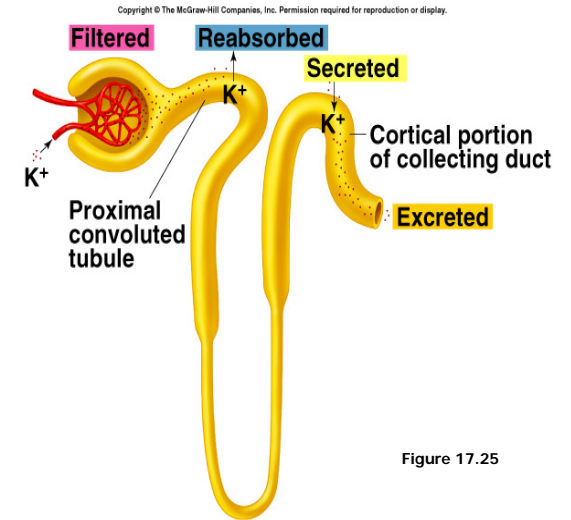


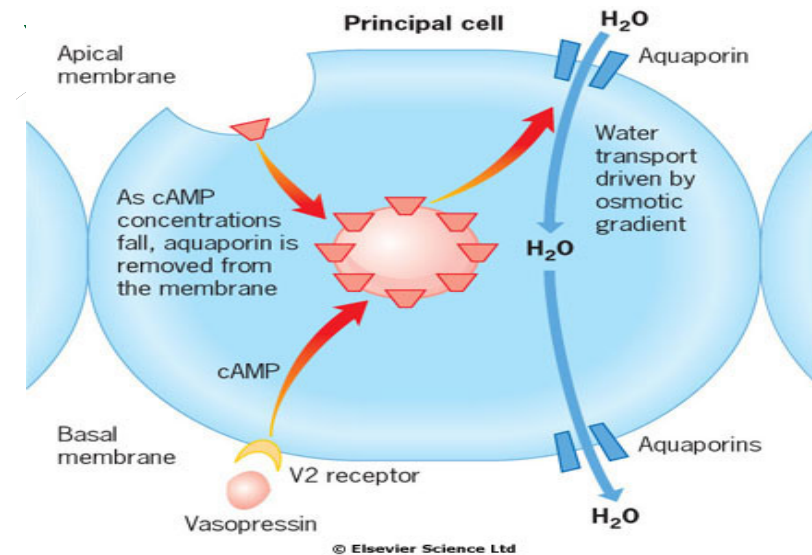
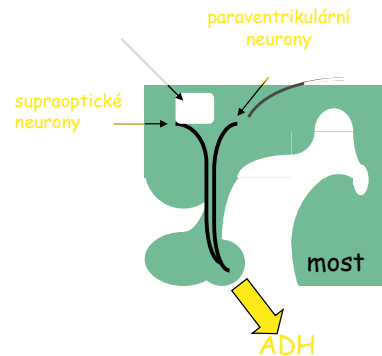
Figure 17.25



Hormony a ledviny

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.

Hormony a ledviny

Mozek

RAS

Renin je proteolytický enzym, jehož substrátem je cirkulující

- Štěpí jej na decapeptid,
- ten je konvertován na oktapeptid v plicích

Angiotensin II

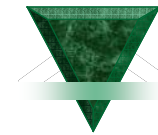
- Kontrahuje stěnu arteriol, což vede k uzavření kapilár
- Stimuluje proximální tubuly k reabsorpci sodíku
- Stimuluje kůru nadledvin k produkci aldosteronu
- Působí pozitivně inotropně
- Stimuluje neurohypofýzu k uvolnění ADH.

ACE

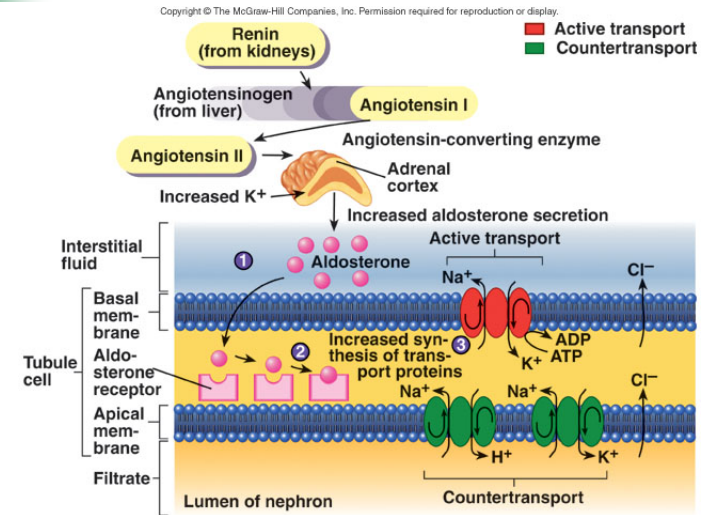
renin

Ledviny

Játra



Mechanismus účinku aldosteronu v distálním tubulu



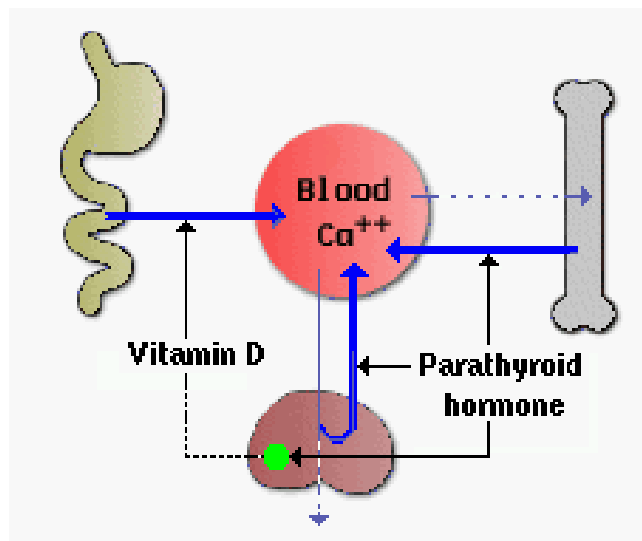
Diuretika

- ✓ **Zvyšují objem vylučované moči.**
(Zvyšují proporci glomerulárního filtrátu, který je vylučován jako moč).
- ✓ **Kličková diuretika:**
 - Inhibují NaCl transport ze vzestupné části Henleovy kličky
- ✓ **Thiazidová diuretika:**
 - Inhibují NaCl reabsorpci v distálním tubulu
- ✓ **Osmotická diuretika:**
 - Zvyšují osmotický tlak filtrátu.

Erythropoetin (EPO)

- ✓ Hormon produkovaný ledvinou a játry, který podporuje tvorbu erytrocytů stimulací kostní dřeně.
- ✓ glykoprotein s molekulární hmotností 34000 kD.
- ✓ Buňky ledvin produkující EPO jsou citlivé na nízké hladiny kyslíku v krvi a tvoří EPO, pokud detekují nízké hladiny kyslíku v ledvině.
- ✓ EPO gen leží na 7q21. Alternativní sestřih mRNA, orgánově specifický pro ledviny a játra.
- ✓ Normální hodnoty 0 - 19 mU/ml
- ✓ Vyšší hladiny-polycytémie
- ✓ Nižší hladiny- chronické selhání ledvin

Snížená hladina kalcia v krvi-regulace



Účinky PTH na ledvinu

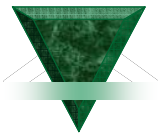
- PTH má malý vliv na modulaci kalciových toků v proximálním tubulu, kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na⁺ a voda.
- PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHrR)**, transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukci jak cestou adenylátcyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C. Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru Na⁺/Pi⁻ (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k fosfaturii.

Účinky PTH na ledvinu

- Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky
- 15% se reabsorbuje v distálních tubulech, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
- V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita Na⁺/K⁺/2Cl⁻ kotransportéru, který řídí reabsorpci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorpci kalcia a magnézia.

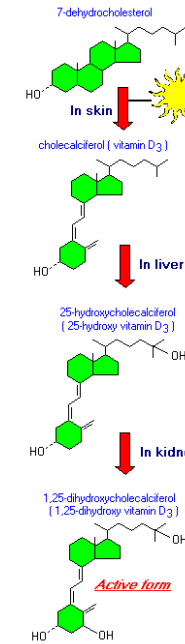
Účinky PTH na ledvinu

- V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:
- přesun luminálního Ca²⁺ do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
 - translokaci Ca²⁺ přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
 - aktivní vyloučení Ca²⁺ z tubulární buňky do krve cestou výměníku Na⁺/Ca²⁺ (NCX1).
- PTH zjevně stimuluje reabsorpci Ca²⁺ v distálním tubulu zvýšením aktivity NCX1 mechanismem závislým na cAMP.



Účinky PTH na ledvinu

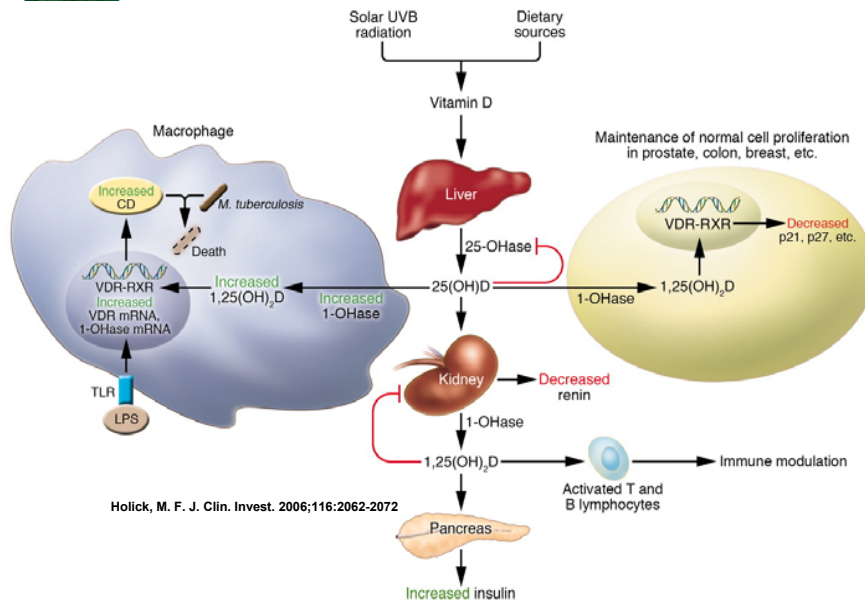
- ❑ PTH může po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D3-1alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)2D3.
- ❑ Redukce kalcia v ECF může sama o sobě stimulovat produkci 1,25(OH)2D3, ale není v současnosti jasné, zda je to možné přes CaSR.
- ❑ PTH může také inhibovat reabsorpci Na⁺ a HCO₃⁻ v proximálním tubulu inhibicí
 - ✓ Na⁺/H⁺ výměníku apikálního typu 3,
 - ✓ Na⁺/K⁺-ATPázy na bazolaterální membráně
 - ✓ Na⁺/Pi⁻ kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.



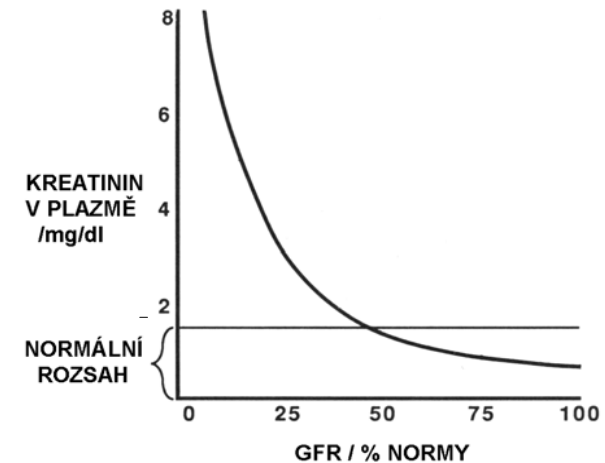
Vznik kalcitriolu postupnou aktivací v kůži, játrech a ledvinách

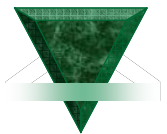


Kalcitriol



Vztah mezi koncentrací kreatininu v krvi a GFR je hyperbolický, a tudíž z diagnostického hlediska je koncentrace kreatininu málo citlivý indikátor renální filtrace





Děkuji za pozornost

