

DOPLŇKOVÉ ČTENÍ
k přednáškám a seminářům
z FYZIOLOGIE

OBSAH

Předmluva

1. Tělní tekutiny
 - a. Kompartmenty tělesných tekutin
 - b. Objemy tělesných tekutin a jejich měření
 - c. Rovnováha mezi příjmem a výdejem tělesných tekutin
 - d. Složení tělesných tekutin
2. Krev
 - a. Tvorba, složení a funkce krve
 - b. Hemostáza
3. Srdce
 - a. Srdce – poznámky ke struktuře
 - b. Elektrofyzologie srdce
 - c. Elektrokardiogram
 - d. Mechanika srdeční
4. Cévy
 - a. Biofyzikální poznámky k hemodynamice
 - b. Tlakové poměry ve velkém krevním oběhu
 - c. Regulace krevního tlaku
 - d. Speciální oběhy
 - i. Koronární oběh
 - ii. Plicní oběh
 - iii. Oběh ve splanchické oblasti
 - iv. Průtok krve kosterním svalem
 - v. Oběh v ledvinách
 - vi. Fetální oběh
 - vii. Oběh kůží
 - e. Hodnocení tlaku krve
 - f. Metody měření krevního tlaku
 - i. Invazivní metody měření krevního tlaku
 - ii. Neinvazivní metody měření krevního tlaku

5. Fyziologie vylučovacího systému
 - a. Úvod
 - b. Nefron
 - c. Řízení činnosti ledvin
 - d. Ledviny a homeostáza
 - e. Endokrinní funkce ledvin
 - f. Vývodné cesty močové a močový měchýř
 - g. Funkční vyšetření ledvin
6. Gastrointestinální systém
 - a) Struktury gastrointestinálního systému
 - b) Obecné principy funkce gastrointestinálního systému
 - c) Funkce jednotlivých částí gastrointestinálního systému
 - d) Trávení a vstřebávání základních živin
 - e) Regulace příjmu potravy
7. Fyziologie endokrinního systému
 - a. Úvod
 - b. Speciální část
 - i. Kůže jako endokrinní orgán
 - ii. Tuková tkáň jako endokrinní orgán
 - iii. Hormony gastrointestinálního traktu
 - iv. Cévní endotel jako endokrinní orgán
8. Termoregulace
 - a. Obecné poznámky
 - b. Hnědá tuková tkáň a termogeneze
9. Metabolismus
 - a. Úvod
 - b. Energetický výdej a jeho složky
 - c. Řízení energetického metabolismu
 - i. Řízení glykémie
 - ii. Hladovění
 - d. Metody stanovení energetického metabolismu
 - e. Hodnocení stavu výživy
10. Vitamíny

PŘEDMLUVA

Milé studentky a studenti,

dostává se Vám do rukou text, který vznikl na Fyziologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Pokud budete listovat obsahem, zjistíte, že se jedná pouze o vybrané kapitoly, rozhodně ne o celou fyziologii. Dále Vás možná překvapí, že některé kapitoly jsou napsány velmi podrobně, zatímco jiné jsou pouze takovým „průvodním textem“, procházkou „po povrchu problematiky“, tedy úvodem do daného tématu. Je to dáno tím, že soubor těchto kapitol vznikl ve velmi krátké době, během pro vás i pro učitele nelehké doby pandemie Covid-19. Vznikl díky značnému úsilí vyučujících Fyziologického ústavu LF MU zpracovat anebo „oprášit“ a vhodně doplnit texty, které původně vznikly za zcela jiným účelem. Snažíme se vám přiblížit některá fyziologická témata, která jsou obtížná anebo která nejsou zpracována přehledně v dostupných učebnicích fyziologie. Namátkou je možné jmenovat např. kapitolu věnovanou speciální fyziologii endokrinního systému – v našem textu nenajdete ony „klasické“ kapitoly uváděné v každé učebnici fyziologie, ale naopak naleznete podkapitoly věnované kůži, tukové tkáni a endotelu jako endokrinním orgánům a hormonům gastrointestinálního traktu. Tato témata se v dnešní době stávají stále důležitějšími, ale přitom jejich zpracování v české literatuře chybí. Jiné kapitoly mají za cíl provést vás opravdu jen po povrchu, nastínit vám obecné principy a nasměrovat vás, kterým směrem se máte ubírat při samostudiu.

Tyto texty si rozhodně nekladou za cíl přinést obsáhlé kompendium současných znalostí humánní fyziologie a už vůbec nelze tvrdit, že uváděné penzum informací je dostatečné k úspěšnému složení zkoušky z Fyziologie. Účelem je přiblížit vám vybraná témata a nasměrovat vás. Fyziologie je předmět velmi specifický. Není oním telefonním

seznamem, který když se naučíte nazpaměť, máte vyhráno. Fyziologie je o vazbách a spojeních, o propojení a v konečném důsledku o jednom celku – fungování lidského organismu, lidského těla. Tedy, obrazně řečeno, fyziologie není o množství jmen v telefonním seznamu, ale o propojení těchto jmen, o znalosti příbuzenských a jiných vztahů (samozřejmě obrazně řečeno). Z tohoto pohledu nemohou být žádná skripta (nebo učebnice) dostatečná. Vždyť ono vytváření vazeb je pouze na vás a na tom, jak fyziologii uchopíte. My můžeme být pouze a jen vašimi průvodci, kteří vás vhodně nasměrují a ukáží vám cestu. Věříme proto, že předkládané doplňkové čtení vám pomůže v onom nasměrování a hledání cesty a že vám bude prospěšné a užitečné.

Ve snaze pomoci vám zvládnout obtížný předmět v situaci, kdy vám nemůžeme být nápomocní při kontaktní výuce, vám předkládáme toto doplňkové čtení v pracovní podobě – texty prošly jen základní jazykovou a obsahovou korekcí, na víc není v tuto chvíli čas.

Za Fyziologický ústav LF MU

Petr Babula

Marie Nováková

Kolektiv autorů:

Petr Babula, Markéta Bébarová, Jana Hrušková, Roman Kula, Marie Nováková, Veronika Olejníčková, Matej Pekař, Michael Sekej, Tibor Stračina, Jana Svačinová

Obrázky: není-li uvedeno jinak, je autorkou obrázků Jana Hrušková

1. TĚLNÍ TEKUTINY

a. Kompartmenty tělesných tekutin

Celková tělesná voda je rozdělena do dvou základních kompartmentů, kterými jsou *intracelulární tekutina (ICT)* obsažená v buňkách a *extracelulární tekutina (ECT)* mimo buněčný prostor. Extracelulární tekutina se dále dělí na *intersticiální tekutinu (IST)* a krevní *plazmu*. Plazma a krevní elementy vyplňující cévní systém tvoří *celkový objem krve*.

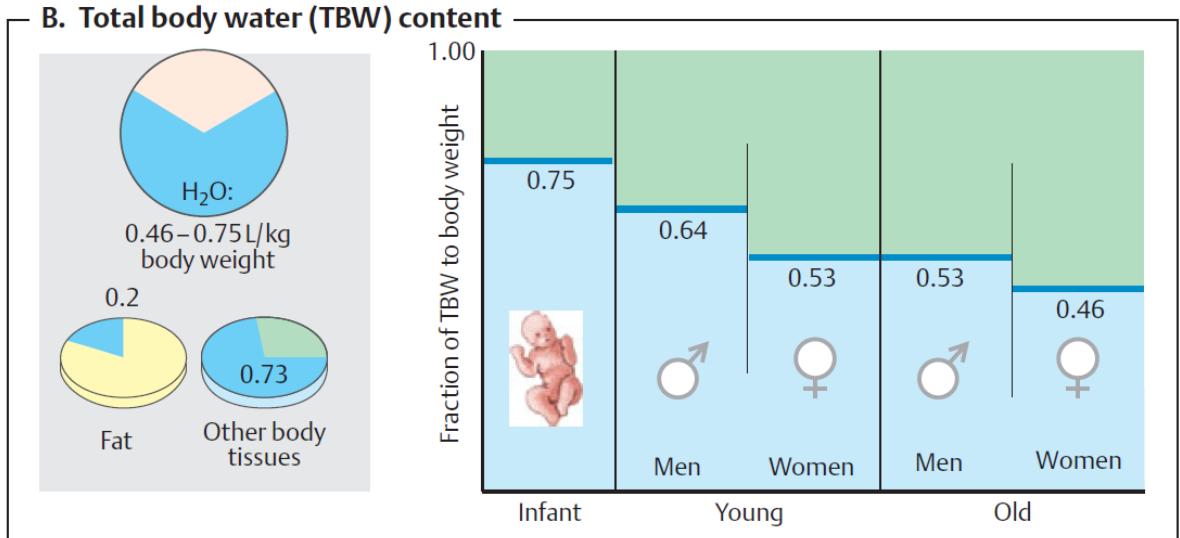
Za specializovaný typ extracelulární tekutiny je považován i kompartment nazývaný *transcelulární tekutina* (celkový objem za fyziologických okolností kolem 1-2 l), který zahrnuje určité specifické tekutiny, například cerebrospinální mok, intraokulární, synoviální, peritoneální a perikardiální tekutinu.

b. Objemy tělesných tekutin a jejich měření

Celková tělesná voda tvoří asi 60 % tělesné hmotnosti. Existují rozdíly v množství celkové tělesné vody mezi mužem a ženou (Obr. 1). V důsledku vyššího zastoupení tukové tkáně u ženy a svalové tkáně u muže je obsah vody v těle nižší u žen než u stejně starých mužů. Množství vody se mění i v průběhu života; s vyšším věkem se postupně snižuje. Starší lidé jsou proto více ohroženi dehydratací.

Celková tělesná voda u novorozence představuje asi 75 %. Většina této vody je lokalizována extracelulárně. V porovnání s dospělým tak mají relativně větší množství tekutiny, avšak její absolutní množství je podstatně menší. Proto jsou při ztrátách tekutin (např. průjem) ohroženi dehydratací výrazně více než dospělí.

Z celkového objemu tělesné vody je 40 % lokalizováno intracelulárně a 20 % lokalizováno extracelulárně (Obr. 2). Z extracelulární tekutiny se 1/4 nachází v cévním řečišti (plazma, 5 % tělesné hmotnosti), 3/4 se nacházejí mimo cévní řečiště (intersticiální tekutina, 15 % tělesné hmotnosti).



Obr. 1: Podíl vody na tělesné hmotnosti – závislost na pohlaví a věku (Despopoulos & Silbernagl, Color Atlas of Physiology, 5th edition).

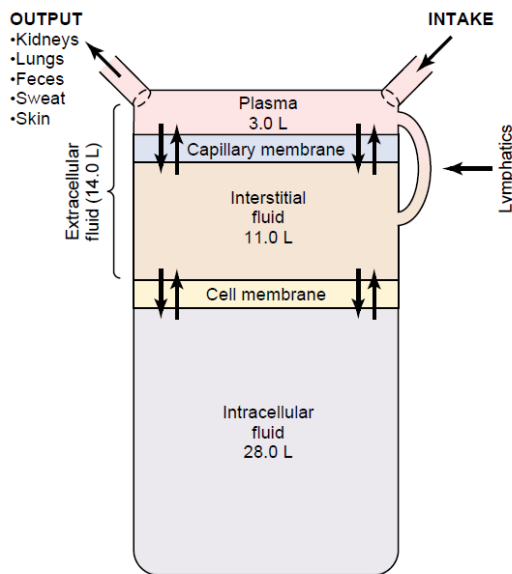


Figure 25-1

Summary of body fluid regulation, including the major body fluid compartments and the membranes that separate these compartments. The values shown are for an average 70-kilogram person.

Obrázek 2: Tělesné kompartmenty. Hodnoty odpovídají situaci u osoby o hmotnosti 70 kg (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Měření objemů tělesných tekutin

Množství tekutin nacházejících se v určitém kompartmentu je možné změřit tak, že se podá známý objem indikátorové látky o známé koncentraci, která se v daném kompartmentu rovnoměrně zředí. Změřením výsledné koncentrace indikátorové látky můžeme vypočítat, v jak velkém objemu se zředila:

$$\text{Výsledný objem} = \frac{\text{Objem látky A} \times \text{Koncentrace látky A}}{\text{Výsledná koncentrace}}$$

K tomu musí být splněno několik podmínek: (1) látka se musí rovnoměrně rozptýlit v celém kompartmentu, (2) látka se musí rozptýlit jen v kompartmentu, který chceme měřit, (3) látka se nesmí metabolizovat ani příliš rychle vylučovat, aby byla během měření udržena její stabilní koncentrace. Pro změření objemu jednotlivých kompartmentů je potřebné využít látky s vhodnými vlastnostmi.

Obr. 3: Indikátorová diluční technika pro měření objemu tělesných tekutin (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

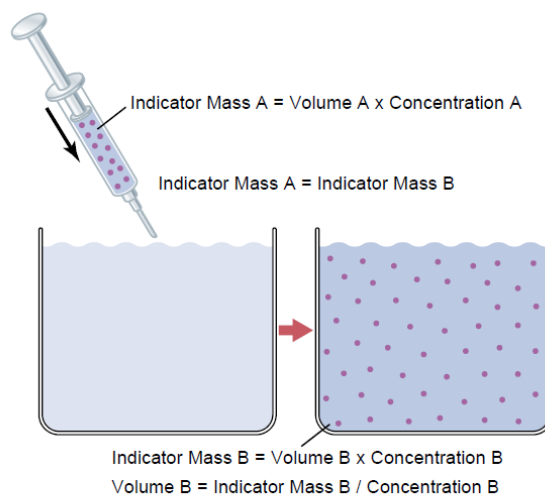


Figure 25-4

Indicator-dilution method for measuring fluid volumes.

Při měření celkové tělesné vody se jako indikátor nejčastěji využívá *těžká voda* (D_2O , 2H_2O , deuterium); využít lze i *radioaktivní vodu* (tritium, 3H_2O) nebo *aminopyrin*.

Objem extracelulární tekutiny je možné měřit např. pomocí *inulinu*, *sacharózy* nebo *manitolu*.

Pro měření objemu plazmy lze využít *Evansovu modř* (T-1842) nebo radioaktivním jodem značený albumin (^{125}I -albumin).

Objem intracelulární a intersticiální tekutiny přímo měřit nelze. Jejich objemy se zjišťují výpočtem:

Intracelulární tekutina = Celková tělesná voda – Extracelulární tekutina.

Intersticiální tekutina = Extracelulární tekutina – Objem plazmy.

Pokud známe objem plazmy, je možné s využitím znalosti hematokritu vypočítat i celkový objem krve:

$$\text{Celkový objem krve} = \frac{\text{Objem plazmy}}{1 - \text{Hematokrit}}$$

Dalším způsobem, jak změřit objem krve, je využití značených červených krvinek, které se injekčně vpraví do cirkulace. Nejčastěji se využívá značení radionuklidem chromu (^{51}Cr); je možné využít i jiné radionuklidy (^{59}Fe , ^{32}P) nebo označit povrch červených krvinek vhodnými antigeny.

c. Rovnováha mezi příjmem a výdejem tělesných tekutin

V průběhu dne dochází ke kontinuální výměně tekutin a elektrolytů nejen mezi jednotlivými kompartmenty těla, ale i mezi tělem a zevním prostředím. Pro zachování homeostázy organismu je nutné udržet rovnováhu mezi příjmem a výdejem tekutin. Pokud není rovnováha zachována, dochází buď k nedostatku tekutin s následnými projevy dehydratace (slabost, poruchy vědomí, snížené kožní napětí neboli turgor, suchost sliznic) nebo naopak k hromadění tekutin s projevy hyperhydratace (prosáknutí podkoží, otoky dolních končetin, výpotky v tělesných dutinách, např. v dutině břišní – tzv. ascites, nebo v dutině hrudní – fluidotorax).

Denní příjem tekutin

Příjem tekutin a potravy představuje hlavní zdroj vody pro organismus. Jeho hodnota může výrazně kolísat v závislosti na teplotě, fyzické aktivitě či celkovém stavu

organismu, včetně patologických stavů (např. průjem, zvracení, horečka, popáleniny). Za fyziologické situace je v průměru 2 – 2,5 l/den.

Metabolická voda vzniká jako konečný produkt oxidace živin a představuje asi 0,2 l/den (tato složka příjmu tělesných tekutin je poměrně stabilní).

Denní výdej tekutin

Insenzibilní ztráta vody (perspiratio insensibilis), ke které dochází odpařováním přes kůži (0,35 l) a z respiračního traktu (0,35 l). Poškození struktury kůže, například při popáleninách, vede k nárůstu ztrát až na několik litrů denně.

Ztráta vody pocením zprostředkovaná činností potních žláz v kůži. V závislosti na teplotě, fyzické aktivitě nebo emočním vypětí může kolísat od desítek mililitrů za den až k několika litrům za hodinu.

Ztráta vody v stolici je za normálních okolností malé, asi 0,1 l. Výrazně se však mohou zvýšit u průjmu a vést tak ke ztrátě mnoha litrů tekutin.

Ztráta vody v moči je zprostředkována činností ledvin, které kontrolují rovnováhu mezi příjmem a výdejem tekutin a elektrolytů tím, že regulují výsledný objem a složení moče. Normálně se za den vytvoří asi 1,5 l moči, toto množství však může značně kolísat: od 0,5 l/den při dehydrataci až ke zhruba 20 l/den při intenzivním příjmu tekutin.

d. Složení tělesných tekutin

Intracelulární a extracelulární tekutina jsou od sebe odděleny cytoplazmatickou membránou, která je semipermeabilní, tj. je dobře propustná pro vodu a nepropustná pro většinu elektrolytů.

Intracelulární tekutina obsahuje vysokou hladinu draselných iontů, fosfátů a bílkovin (Obr. 4, Tab. 1). Naopak, koncentrace sodíkových a chloridových iontů jsou zde nízké. U iontů vápenatých je cytosolická koncentrace extrémně nízká, konkrétně až 10 000x nižší než v extracelulární tekutině, z důvodu signálních funkcí vzrůstu této koncentrace (např. funkce druhého posla po aktivaci membránových receptorů spřažených s Gq proteinem, kontrakce, exocytóza).

Složky extracelulární tekutiny, plazma a intersticiální tekutina, mají díky vysoké permeabilitě kapilár většiny tkání (s výjimkou zejména CNS – hematoencefalická

bariéra) podobné složení. Hlavní rozdíl je výrazně vyšší obsah proteinů v plazmě, protože tyto kapilární bariérou prostupují minimálně. Extracelulární tekutina obsahuje vysokou koncentraci sodných a chloridových iontů, vyšší koncentraci bikarbonátů než intracelulární tekutina (významný pufr ECT), a nízké koncentrace draselných a vápenatých iontů a fosfátů (Obr. 4, Tab. 1).

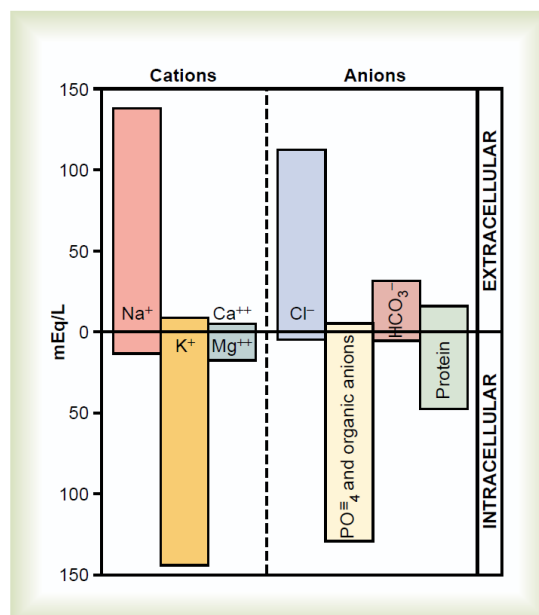


Figure 25-2

Major cations and anions of the intracellular and extracellular fluids. The concentrations of Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺ represent the sum of these two ions. The concentrations shown represent the total of free ions and complexed ions.

Obr. 4: Rozdíly ve složení intra- a extra-celulární tekutiny. Koncentrace udávají sumu daného iontu nacházejícího se v dané tekutině volně i ve vázané formě. Koncentrace Ca²⁺ a Mg²⁺ ukazují sumu obou těchto iontů. (Zdroj: Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition)

mmol/l		
Kationty	Plazma	Cytosol
Na ⁺	142	12
K ⁺	4,3	140
Ca ²⁺	2,5	< 0,001
Mg ²⁺	1,0	1,6
Anionty	Plazma	Cytosol
Cl ⁻	103	3
HCO ₃ ⁻	24	10
anorg. fosfát	2	30
bílkoviny	14	54
jiné	6	54

Tabulka 1: Koncentrace jednotlivých solutů v plazmě a v cytosolu

Existují i drobné rozdíly v iontovém složení plazmy a intersticiální tekutiny. Příčinou je negativní náboj na proteinech krevní plazmy. Ten v plazmě oproti intersticiu zvyšuje množství kladných iontů a snižuje množství záporných iontů. Tento jev se označuje jako Donnanův efekt.

2. KREV

Krev je tělní tekutina, která koluje v uzavřeném cévním řečišti. Krev chápána jako tekutý orgán vnitřního prostředí organismu a skládá se z krevní plazmy (tekuté složky) a formovaných elementů (buněčná složka). Má tedy suspenzní charakter, z čehož vyplývají četné interakce mezi tekutou a buněčnou (formovanou) složkou krve. Krev tvoří 6 až 8 % hmotnosti lidského těla (pro alespoň přibližný výpočet objemu krve se využívají Nadlerova rovnice nebo rovnice Lemmens-Bernstein-Brodsky; tyto rovnice počítají s hmotností a výškou těla, případně BMI). Tekutá složka představuje přibližně 55 % objemu krve, buněčná složka pak přibližně 45 % objemu krve. Důležitým a používaným pojmem je krevní sérum. Vzniká po vysrážení plné krve (spotřeba fibrinogenu a dalších faktorů srážení krve) s následným odstraněním buněčných elementů.

1. Tvorba, složení a funkce krve

Pod pojmem krvetvorba se rozumí tvorba krve v krevtovorných orgánech. Jedná se o velmi složitý a komplikovaný proces, ve kterém zůstává ještě řada neobjasněných míst. Krvetvorbu lze rozdělit do dvou základních fází – krvetvorba prenatální a postnatální. Krvetvorba začíná již v raném období těhotenství, většinou 14. až 19. den nitroděložního života. Zpočátku probíhá v krevních ostrůvcích žloutkového vaku a vznikají prakticky pouze červené krvinky – erytrocyty, později, po vytvoření základu brzlíku, je tento osídlen kmenovými buňkami a vznikají tak mateřské buňky lymfocytů. Toto období se nazývá mezoblastové období krvetvorby. To je vystřídáno obdobím hepatolienálním, tedy obdobím, kdy se vytváří jaterní a slezinný parenchym. Játra jsou hlavním místem krvetvorby přibližně do poloviny nitroděložního života, krvetvorba v nich však probíhá až do porodu. Vznikají zde nejen normoblasty, které vyzrávají v erytrocyty, ale také mateřské buňky bílých krvinek (leukocytů) a destiček (trombocytů). Přibližně od 20. týdne nitroděložního života nastává medulární období krvetvorby; kostní dřev přebírá krvetvorbu a vznikají tak zde všechny buněčné krevní elementy. Postupně také ustává extramedulární krvetvorba. Postnatální krvetvorba probíhá za fyziologických okolností pouze v kostní dřev. Kostní dřev je tedy zdrojem všech cirkulujících elementů krve. U dětí probíhá v kostní dřev prakticky všech kostí, u dospělých pouze v některých kostech lebky, obratlích, žebrech, hrudní kosti, křížové kosti, páni, pažních a stehenních kostech. Část lymfocytů se však tvoří mimo kostní dřev (lymfatické tkáně, v případě monocytů, resp. makrofágů, různé tkáně), stejně tak jako velmi malá část trombocytů (plíce). Při zvýšených nárocích se může obnovit krvetvorba extramedulární. Kostní dřev představuje jeden z největších orgánů lidského těla (až 3500 g u dospělých). Funkčně aktivní je červená kostní dřev (u dětí ve všech kostech, u dospělých ve výše vyjmenovaných kostech), která je během ontogenetického vývoje (již od 4. roku života) nahrazována tukovou tkání, čímž vzniká neaktivní žlutá kostní dřev. Žlutá kostní dřev se však při zvýšených nárocích na krvetvorbu může znovu aktivovat. Kostní dřev se skládá z několika typů morfologicky i funkčně odlišných buněk. Pro potřeby krvetvorby jsou však klíčové kmenové buňky, progenitorové buňky jednotlivých krevních řad, prekurzorové buňky jednotlivých krevních řad a zralé krevní elementy, které přecházejí do cirkulace. Tvorba krevních elementů se označuje jako

hematopoéza. Na počátku hematopoézy stojí pluripotentní kmenová buňka, která se dále diferencuje do příslušných progenitorových buněk jednotlivých krevních řad – lymfoidní (pre-T/B–T a B lymfocyty), erytroidní (erytrocyty) a myeloidní (trombocyty, granulocyty, monocyty/makrofágy, mastocyty – žírné buňky).

Hematopoéza je řízena velmi komplexními a komplikovanými mechanismy. Uplatňuje se zde nejen povaha příslušného typu buňky a její metabolický status, ale také vliv mikroprostředí kostní dřeně a interakce nekrvetvorných buněk s příslušnými krvetvornými buňkami, ale také vliv vnější, tedy vliv prostředí. Na řízení krvetvorby se zásadním vlivem podílí nervové a zejména humorální řízení. Humorální řízení krvetvorby je následující (pouze velmi stručný a zjednodušený přehled):

Růstové faktory a interleukiny: skupina proteinů a glykoproteinů různého původu, které stimulují tvorbu příslušných prekurzorových buněk (SCF – faktor kmenových buněk), tvorbu neutrofilů a monocytů, resp. makrofágů (GM-CSF – granulocyt-makrofág-kolonie stimulující faktor), granulocytů (G-CSF – granulocyt-kolonie stimulující faktor), monocytů (M-CSF – makrofág-kolonie stimulující faktor). Dále je sem možno zařadit některé interleukiny, např. IL-3 (stimulace tvorby bazofilů), nebo IL-5 (stimulace tvorby eosinofilů).

Erytropoetin: glykoprotein tvořený v játrech (během nitroděložního vývoje majoritně, postnatálně pouze 10–15 %), endotelových buňkách peritubulárních kapilár kůry ledvin (majoritně v dospělosti, až 90 %) a zcela minoritně v dalších tkáních (CNS, kosterní svaly, buňky kostní tkáně – zde reguluje lokální procesy, působí tedy parakrinně nebo autokrinně). Stimulem pro sekreci erytropoetinu je tkáňová hypoxie, metabolické změny (alkalóza), jeho sekreci stimulují testosteron (rozdílný počet erytrocytů u mužů a žen), katecholaminy, růstový hormon, hormony štítné žlázy a některé prostaglandiny (zejména PGE₂), sekrece je inhibována naopak estrogeny. Erytropoetin stimuluje erytropoézu, tedy tvorbu erytrocytů, a to prakticky na všech úrovních.

Trombopoetin: glykoprotein tvořený majoritně v játrech a minoritně v jiných tkáních (ledviny, kosterní svalstvo, kostní dřeň), který stimuluje diferenciaci progenitorových buněk v kostní dřeni do megakaryocytové řady a zrání megakaryocytů, ze kterých následně vznikají krevní destičky. Část trombopoetinu je tvořena konstitutivně.

Cirkulující trombopoetin se váže na receptory na povrchu trombocytů, čímž se stává nedostupným pro progenitorové buňky a megakaryocyty. Při poklesu počtu trombocytů se snižuje také množství dostupných receptorů pro trombopoetin; ten se stává v tomto případě dostupným pro progenitorové buňky a megakaryocyty a stimuluje tvorbu krevních destiček. Tvorba trombopoetinu je stimulována také stárnutím krevních destiček, desialylací a odhalením oligosacharidových zbytků, což umožňuje vazbu na AM receptor („asialoglykoproteinový“ receptor) s následnou stimulací genové exprese a tvorby trombopoetinu.

Funkce krve

Transportní funkce: krev transportuje dýchací plyny – kyslík z plic ke tkáním a oxid uhličitý od tkání do plic. Stejně tak transportuje živiny (např. glukóza, aminokyseliny, volné mastné kyseliny) k buňkám a odpadní látky (např. močovinu) od buněk do orgánů, kde se vyloučí z organismu. Krví se také přenáší hormony, vitamíny a elektrolyty nutné pro metabolismus buněk. Průtokem krve orgány s vysokým metabolismem (játra) se krev otepluje, a tak se teplo rozvádí do celého organismu, popř. je krevním oběhem zprostředkována výměna tepla mezi krví protékající kůží a zevním prostředím. Krev se tak významně podílí na termoregulaci.

Homeostáza (stálost vnitřního prostředí): výměnou látek mezi krví a intersticiálním prostorem se krev podílí např. na udržení pH, rozložení elektrolytů, objemu krve apod.

Obrana organismu (nespecifická i specifická): je realizována prostřednictvím bílých krvinek, protilátkami a reakcí komplementu.

Hemostáza: hemostatickými mechanismy brání ztrátě krve při poranění cév.

Základní vlastností krve je viskozita. Viskozita krve představuje jeden z naprosto zásadních a klíčových parametrů, které popisují a charakterizují krev. Viskozita krve je významná z hlediska proudění krve kardiovaskulárním systémem a perfuze tkání. Zejména její zvýšení má klinické dopady a může vyústit ve zhoršení krevní cirkulace v některých orgánech a projevit se posléze ve formě poruchy funkce orgánu. Zvýšená viskozita krve je spojena se zvýšeným rizikem trombózy. Z pohledu biofyzikálního je

krev neneuronovská kapalina, tedy nelineárně viskózní kapalina, pro kterou neplatí Newtonův zákon viskozity, tedy, že rychlost deformace není úměrná napětí. Zjednodušeně je možné konstatovat, že její viskozita narůstá při snižující se rychlosti jejího proudění. Tato okolnost má několik významných patofyziologických konsekvencí, např. při cirkulačním kolapsu. Základními parametry ovlivňující viskozitu krve jsou:

Složení krve

Teplota. Teplota je parametr ovlivňující všechny procesy probíhající v živých organismech.

Průměr cévy. Zde se uplatňuje Fahraeus-Lindqvistův efekt, který popisuje chování krve, resp. její viskozity, v závislosti na průměru kapiláry. Zatímco v kapilárách s průměrem menším, než je průměr erytrocytů, se musí erytrocyty deformovat, což má za následek poměrně vysokou viskozitu krve, v kapilárách, které odpovídají přibližně průměru erytrocytů je viskozita krve nejnižší. Tento efekt je možné vysvětlit specifickým průchodem krve těmito kapilárami. Podél stěny kapilár se vytváří tenká vrstva krevní plazmy. Vzhledem k tomu, že se jedná pouze o krevní plazmu bez krevních elementů, její viskozita je velmi nízká. Toto ovšem platí pouze pro malé kapiláry, se zvyšujícím se průměrem kapiláry již toto neplatí a viskozita krve se opět zvyšuje. Krevní elementy jsou transportovány středem kapiláry, nedotýkají se její stěny, a díky bikonkávnímu tvaru jsou transportovány za sebou. Uplatňuje se zde i efekt krevní plazmy a charakteru jejího proudění mezi erytrocyty.

Rychlost proudění krve.

Koncentrace fibrinogenu. Fibrinogen interaguje s povrchem erytrocytů. Jeho vysoká koncentrace spolu s LDL vede ke shlukování erytrocytů, čímž se zvyšuje viskozita krve.

Hematokrit. Hematokrit je zásadní klinický parametr ve vztahu k viskozitě krve. Zvýšený hematokrit vede k těsnějším interakcím mezi erytrocyty, čímž se viskozita krve zvyšuje. Při fyziologickém hematokritu (40 %) je relativní viskozita krve přibližně 4. Při jeho zvýšení o 50 % na 60 % se relativní viskozita krve zvyšuje na 8, tedy o 100 %.

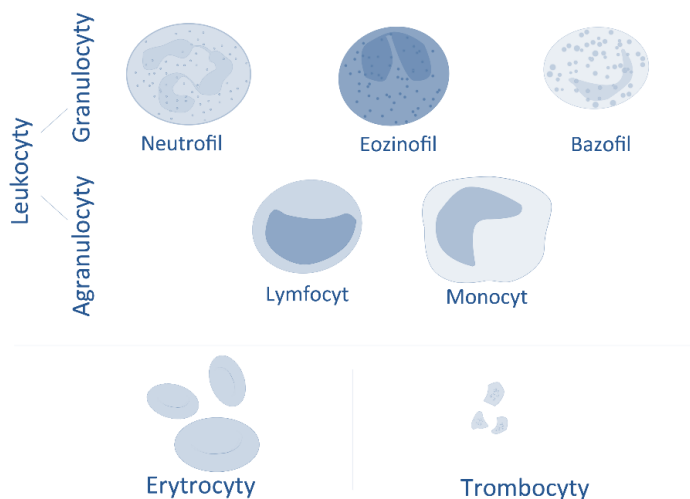
Zvýšená viskozita více zatěžuje srdce a kardiovaskulární systém a negativně ovlivňuje perfuzi orgánů.

Přítomnost specifických proteinů. Některé proteiny (kryoglobuliny – imunoglobuliny skupiny G a M), mají schopnost při nižších teplotách precipitovat, čímž zásadně zvyšují viskozitu krve. Jsou produkovány u některých chorob krve a cév.

Základní složení krve

Krevní plazma představuje tekutou složku krve. Je tvořena především vodou (cca 93 %) a v ní rozpuštěnými organickými (cca 6 %) a anorganickými látkami (cca 1 %) látkami. Mezi hlavní organické látky bílkoviny krevní plazmy (albumin, globuliny, bílkoviny krevního srážení, z nichž je majoritní fibrinogen a další), nutrienty (živiny) – glukóza, fruktóza, volné mastné kyseliny, aminokyseliny, lipidy, dále vitamíny, ionty (majoritně sodné kationty a chloridové anionty, dále ionty draselné, vápenaté, hořečnaté, hydrogenuhličitanové a fosfátové) a mnohé další látky, např. hormony, odpadní produkty (močovina, kreatinin, kyselina močová, bilirubin), ale také různé signální molekuly. Koncentrace těchto látek se u zdravého jedince pohybují v tzv. **fyziologických rozmezech** a mění se při různých onemocněních, což je poté mnohdy spojeno s různými klinickými příznaky, neboli symptomy (např. koncentrace hlavních iontů plazmy je pro sodík 136-145 mmol/L, draslík 3,5-5,1 mmol/L a chloridy 98-107 mmol/L; v případě dehydratace, např. vlivem zvracení či průjmu, kdy pacient tyto ionty intenzivně ztrácí a nestíhá je hradit, se rozvíjí hyponatrie, hypokalémie a hypochlorémie, která má za následek např. svalovou slabost a neschopnost chůze). Zásadní význam mají proteiny krevní plasmy. Jejich fyziologická koncentrace se pohybuje v rozmezí 65 až 80 g/L. Jedná se o více než 300 různých proteinů, z nichž dominantní je albumin (35 až 50 g/L). Syntetizovány jsou převážně v játrech (např. albumin), ale také v lymfocytech (imunoglobuliny), buňkách endotelu, enterocytech a dalších tkáních. Význam proteinů krevní plazmy je zásadní. Podílí se na udržování intravazálního objemu (onkotický tlak ve vztahu ke Starlingovým silám), slouží jako pufrý (podílí se na udržování stabilního pH krevní plazmy), váží a transportují celou škálu různých látek, a to jak nespecificky (albumin), tak i specificky (specifické transportní proteiny). Kromě

toho se jedná o proteiny vykovávající specifické funkce – proteiny krevního srážení a fibrinolytického systému, enzymy a jejich prekurzory, protilátky, také řada hormonů je proteinové, resp. peptidové povahy. Tím, že řada proteinů váže ionty přechodných kovů, zejména dvojmocné železo, zabraňuje tím Fentonově reakci. Tyto proteiny tak plní nepřímou antioxidační funkci. Z klinicky významných proteinů je možné jmenovat enzymy alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), alkalická fosfatáza (ALP), kreatinkináza (CK), laktát dehydrogenáza (LD), α -glutamyltransferáza (GMT), které se dnes rutinně stanovují. Jiné proteiny krevní plazmy slouží jako významné markery činnosti orgánů. Příkladem lze uvést kardiální markery a jejich dynamiku v čase sloužící k posouzení srdeční funkce a srdečního poškození (troponiny, natriuretické peptidy, ischemií modifikovaný albumin, vazebný protein pro mastné kyseliny atd.).

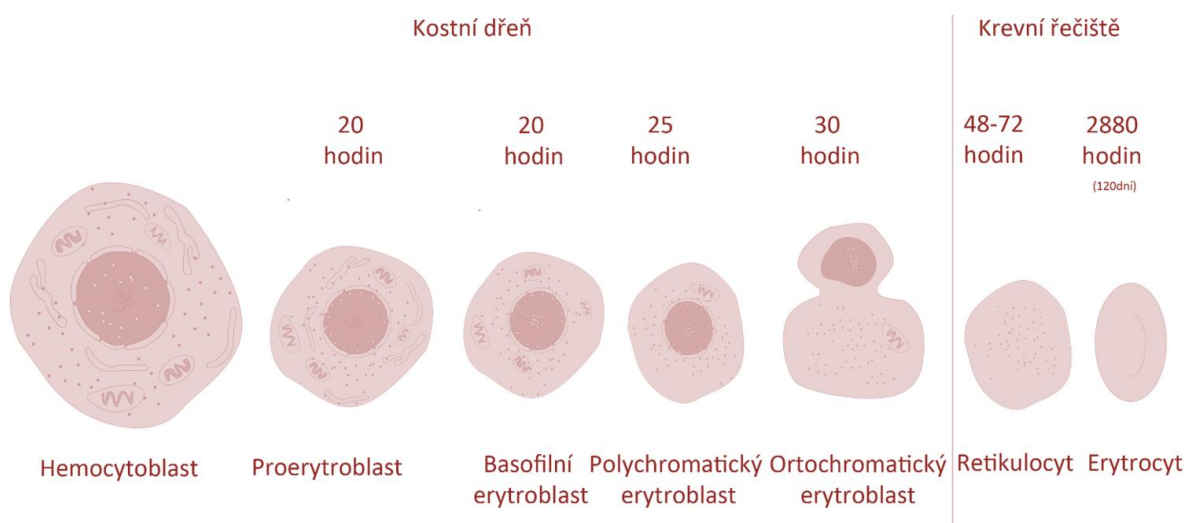


Formované elementy jsou hlavně erythrocyty, leukocyty a trombocyty.

ERYTHROCYTY

Jedná se o červené krvinky, krevní elementy, které nemají jádro a jsou strukturálně velmi jednoduché. Mají povětšinou tvar bikonkávního disku, avšak i v krvi zdravého jedince můžeme najít tvary jiné (srpkovitý, soudečkovitý, kulovitý) – tento stav označujeme jako **fyziologickou poikilocytózu** („erythrocyty různého tvaru“). Tvar bikonkávního disku je nesmírně důležitý pro vlastní funkci erythrocytů. Zvětšuje jejich

povrch (až o 30 % větší povrch v porovnání se stejně velikou buňkou kulovitěho tvaru) a umožňuje další významnou vlastnost erytrocytů – deformabilitu, tedy schopnost měnit tvar a procházet tak kapilárami, které mají menší průměr, než je průměr erytrocytů. Je-li průměr buňky 7,4 μm , označujeme ji jako normocyt, menší buňky označujeme jako mikrocyty a větší jako makrocyty, případně megalocyty (neplést s megakaryocyty, prekursorů destiček). Velikost erytrocytů, resp. zastoupení erytrocytů jednotlivých velikostí, lze vynést do grafu. Získáme tak Price-Jonesovu křivku, která má pomocný význam v posouzení, zda pacient trpí či netrpí některým typem anemie (mikrocyty vznikají nejčastěji následkem ztrát krve, nedostatku železa, zvýšenými nároky na železo – křivka se posouvá doleva, makrocyty jsou naopak patrné při deficienci vitamínu B₁₂ a folátu). V klinické praxi se pro rozdělení erytrocytů na normo-/mikro-/makrocyty užívají spíše než hodnoty průměru hodnoty MCV (mean corpuscular volume = střední objem červené krvinky) – viz dále. V krvi zdravého člověka se vyskytují jak normocyty, tak mikro- i makrocyty a tento stav se označuje jako fyziologická **anisocytóza** („erytrocyty různé velikosti“). Prekursorů erytrocytů, které též můžeme najít v krvi, se nazývají **retikulocyty** – rovněž nemají jádro a během dvou dní dozrávají v typické erytrocyty. Je-li hladina retikulocytů zvýšena (normálně tvoří 0,5 – 1,5 % červených krvinek), hovoříme o **retikulocytóze**. Retikulocytózu nacházíme např. u pacientů, u nichž došlo ke krevním ztrátám, což následně vystimulovalo erytropoézu (tvorbu nových krvinek) ve snaze ztracené krvinky doplnit.



Muži mají fyziologicky více červených krvinek a ženy mají fyziologicky méně červených krvinek, což je v období menstruace navíc potencováno krevními ztrátami z rodidel. Po vyzrání kolují erythrocyty cca 90 dní (3 měsíce) v krevním řečišti, načež jsou vychytávány ve slezině, stráveny slezinnými makrofágy a v erythrocytech obsažené železo je recyklováno a využito k tvorbě nových krvinek. S okolností eliminace erythrocytů z cirkulace se pojí důležitý parametr erythrocytů – plazmatická membrána a její vlastnosti. Plazmatická membrána erythrocytů je typickou lipidovou dvojvrstvou, která zajišťuje jak deformabilitu erythrocytů, tak i potřebnou stabilitu. Průchod krevním řečištěm je velmi náročný a je spojen se stresem – deformacemi, změnami tonicity a pH, pO_2 . Tyto okolnosti vedou ke změnám ve vlastnostech plazmatické membrány erythrocytů. Za fyziologických podmínek je asymetrická, což znamená, že ve vnější vrstvě fosfolipidů převládají fosfatidylcholin a sfingomyelin a ve vnitřní fosfatidylethanolamin a fosfatidylserin. Vidíme zde různou distribuci v rámci vnější a vnitřní vrstvy fosfolipidové dvojvrstvy. Hovoříme tak o její asymetrii. Během života ztrácí erythrocyty tuto asymetrii plazmatické membrány a také schopnost se deformovat. Tato skutečnost vede k zachycení erythrocytů, které ztratily schopnost deformovat se, v sinusoidech sleziny, signálem pro makrofágy k fagocytóze je pak vystavení fosfatidylserinu ve vnější fosfolipidové dvojvrstvě, tedy ztráta oné asymetrie. Plazmatická membrána erythrocytů neobsahuje pouze fosfolipidy. Nese také řadu proteinů, ať již integrálních, nebo periferních. Také jejich zastoupení, jak kvalitativní, tak i kvantitativní, určuje její stabilitu. Tyto proteiny vykazují antigenní vlastnosti, v řadě případů slouží pro další charakterizaci a klasifikaci do méně často používaných krevních skupin. Na tyto proteiny jsou navázány proteiny další, které zprostředkovávají jejich spojení s cytoskeletem. Jedná se zejména o ankyrin a spektrin. Toto propojení umožňuje deformabilitu erythrocytů.

Jak již bylo výše uvedeno, erythrocyty jsou elementy jednoduché, postrádající jádro. Znamená to tedy, že nemají schopnost obnovy poškozených nebo opotřebovaných struktur. I z tohoto důvodu je jejich životnost limitována a činí 100 až 120 dnů. Vykazují i některé metabolické zvláštnosti, které však úzce souvisí s jejich funkcí. Jsou schopny uvolňovat ATP jako vazodilatačně působící látku následkem

nízkého pO_2 , čímž umožňují zvýšenou oxygenaci tkání v případě potřeby. Nesou hemoglobin, který je významným transportérem dýchacích plynů.

Dospělá červená krvinka vykonává v těle řadu funkcí, z nichž nejdůležitější je přenos kyslíku z plic do tkání. K tomuto úkolu využívají červené krvinky hemový protein zvaný **hemoglobin** (je složen z porfyrinového kruhu obsahujícího železo – **hemu** a bílkovinné části – **globinu**). Jedna molekula hemoglobinu je schopna přenášet až 4 molekuly kyslíku a zároveň se podílí na přenosu oxidu uhličitého z tkání do plic, odkud je poté vydýchán. Dojde-li ke snížení množství hemoglobinu v červené krvi (hodnota MCH – mean corpuscular hemoglobin, viz dále), hovoříme o **hypochromii**, dojde-li ke zvýšení MCH, hovoříme o **hyperchromii**. Hemoglobin se vyskytuje v různých formách v závislosti na tom, jaký plyn přenáší. Pokud kyslík, mluvíme o oxyhemoglobinu, pokud oxid uhličitý, mluvíme o karbaminohemoglobinu, pokud oxid uhelnatý, pak mluvíme o karboxyhemoglobinu. Pokud je centrální dvojmocné železo nahrazeno železem trojmocným, hovoříme o methemoglobinu, který je však za využití NADPH a enzymu NADPH-methemoglobin reduktáza konvertován zpět na hemoglobin. Pokud hovoříme o typech hemoglobinu, jedná se o hemoglobin, který má stejnou hemovou část, ale liší se v části globinové, tedy v proteinových řetězcích. Během nitroděložního vývoje jsou syntetizovány embryonální a fetální typy, v dospělosti pak hemoglobin dospělého typu HbA a HbA₂. Vzájemně se odlišují afinitou ke kyslíku, tedy schopností kyslík vázat v plicích nebo placentě a uvolňovat jej dále ve tkáních. Zatímco nitroděložního vývoje jsou syntetizovány typy s vysokou afinitou ke kyslíku, po porodu jsou tyto většinou nahrazeny formou adultní, která kyslík snadněji uvolňuje ve tkáních. Z klinického pohledu má význam glykovaný hemoglobin, tedy hemoglobin, který odráží glykémii, hladinu glukózy v krvi, po dobu života erytrocytu. Jeho hladiny jsou důležité pro monitorování kompenzace diabetu. Transport kyslíku a dýchacích plynů hemoglobinem pak představuje zcela specifickou kapitolu, která kombinuje biochemii a fyziologii. Z fyziologického pohledu je významná disociační křivka hemoglobinu pro kyslík a faktory, které ovlivňují afinitu hemoglobinu ke kyslíku, zejména pO_2 a pCO_2 a pH, teplota jako klíčový parametr ve všech procesech, a přítomnost dalších látek, které interferují s hemoglobinem.

Protože hemoglobin obsahuje ve své struktuře železo, bylo by vhodné alespoň krátce zmínit resorpci železa z potravy a jeho další osud, byť se jedná o téma z větší části biochemické. Železo je v potravě přítomno v podobě nehemové a v podobě hemové. Pro resorpci hraje klíčovou roli kyselina chlorovodíková a vlastní složení žaludeční šťávy. Je to kyselina chlorovodíková, která umožňuje uvolnění iontů železa z různých komplexů (ochota iontů železa tvořit komplexy například s polyfenoly obsaženými v čaji je známa dlouhou dobu; jeho resorpci snižují také vápenaté ionty, fytáty, některé rostlinné nebo živočišné proteiny). Zvláštní význam mají glykoproteiny muciny, které tvoří rozpustné komplexy s dvojmocným i trojmocným železem, a zejména askorbát, který vytváří cheláty s trojmocným železem v kyselém prostředí žaludku, díky čemuž zůstává tato forma železa rozpustná i v duodenu, kde je pH naopak zásadité. Pro vlastní resorpci železa enterocyty je nutné, aby trojmocné železo bylo konvertováno pomocí enzymů přítomných v kartáčovém lemu (ferrireduktáza, duodenální cytochrom B) na dvojmocné, které pak do enterocytu vstupuje prostřednictvím transportéru pro dvojmocné ionty (DMT1). Hemové železo se resorbuje snadněji, a to díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem. Využívá však hemový transportér, HCP1 (heme carrier protein 1). V enterocytech je železo skladováno v komplexech s ferritinem. Ferritin je velmi zvláštní, neboť má ferroxidázovou aktivitu, což umožňuje mobilizaci železnatých iontů, tedy dvojmocného železa. V bazolaterální membráně je přítomen další transportní systém – ferroportin, který je schopen transportovat pouze dvojmocné železo. Je současně jediným efluxním transportním systémem. Je regulován proteinem hepcidinem, který je primárně syntetizován v hepatocytech. Hepcidin se váže na ferroportin a vytváří s ním komplex, který je internalizován a degradován. Jeho tvorba je stimulována vysokými (dostatečnými) zásobami železa v organismu, zánětlivými cytokiny a vysokým pO_2 . Stimuluje snížení zásob železa deskvamací enterocytů. Ferroportin tedy transportuje pouze dvojmocné železo. To však musí být napřed konvertováno na trojmocné, které má schopnost vázat se na transportní protein transferin. Tuto konverzi zabezpečuje hephaestin a ceruloplazmin, dva proteiny, které ve své struktuře obsahují měď. Vlastní komplex trojmocného železa s transferinem tak udržuje železo v dostupné, rozpustné formě,

působí navíc preventivně před vznikem reaktivních forem kyslíku a usnadňuje jeho vstup do buněk.

V klinické praxi se s erytrocyty setkáváme denně – vyšetření krevního obrazu (který v sobě zahrnuje i tzv. červený krevní obraz, viz dále) či vyšetření sedimentace červených krvinek (viz dále) patří mezi běžná screeningová vyšetření, prováděná u pacientů trpících nespecifickými obtížemi (např. zvýšená únavnost, teploty...). U pacientů, u nichž je po stanovení krevního obrazu zjištěna **anémie**, tj. snížení koncentrace hemoglobinu v krvi, je následně nutné zjistit její příčinu; u pacientů se závažnou anémií s projevy tzv. anemického syndromu (únava, dušnost, tachykardie apod.), je nutné podat krevní transfuzi.

Červený krevní obraz

Stanovením krevního obrazu rozumíme stanovení:

- množství červených krvinek
- koncentrace hemoglobinu
- hematokritu
- dalších dopočítávaných parametrů (MCV, MCH, MCHC)

Stanovení počtu červených krvinek

Fyziologická rozmezí pro množství červených krvinek jsou **4,3-5,3 x 10¹²/L u muže a 3,8-4,8 x 10¹²/L u ženy**. Snížené množství erytrocytů označujeme jako **erythrocytopenii**, zvýšené množství erytrocytů jako **erythrocytózu** (též polycytémii/polyglobulii). Nejčastěji se jedná o patofyziologický stav, ale také důsledek ztráty tekutin (dehydratace, hypovolémie). Množství červených krvinek se v hematologických laboratořích stanovují pomocí vodivostní (impedanční) nebo fotooptické metody, běžně se stále používá také metoda baničková (Hayemovým roztokem naředíme krev v baničce a následně spočítáme červené krvinky pomocí Bürkerovy komůrky). K mikroskopickému vyšetření krevního obrazu se v klinice přistupuje u konkrétních jedinců v případě, že jsou výsledky z automatických analyzátorů patologické.

Stanovení koncentrace hemoglobinu v krvi

Koncentrace hemoglobinu v krvi se udává v gramech na litr a fyziologické rozmezí je pro muže **135-175 g/L** a pro ženy **120-160 g/L**. Snížení koncentrace hemoglobinu v krvi označujeme jako **anémii**.

Průměrná hodnota koncentrace hemoglobinu se stanovuje spektrofotometricky po lýze červených krvinek transformačním roztokem. Jednotlivé deriváty hemoglobinu má význam stanovit u pacientů trpících respiračním selháním (oxy/deoxyhemoglobin), či trpících otravou oxidem uhelnatým. U silných kuřáků, kteří si od těla dobrovolně vpravují oxid uhelnatý, mohou hladiny karboxylhemoglobinu dosáhnout až 10 % z celkového hemoglobinu.

Novorozenci mají fyziologicky zvýšenou hladinu hemoglobinu na 160-240 g/l. Tento fakt souvisí s tím, že fetální hemoglobin má sice vyšší afinitu ke kyslíku, ale parciální tlak kyslíku v krvi novorozence je obecně nižší, než později po narození (kyslík se do krve novorozence přenáší z mateřské krve přes placentu; není tedy možné dosáhnout takového parciálního tlaku kyslíku v krvi novorozence jako je tomu u dospělého člověka, kterému se kyslík do těla dostává přes plíce z okolního prostředí). Protože je parciální tlak kyslíku v krvi dítěte nižší, je tvorba červených krvinek stimulována, a novorozenci proto mají více hemoglobinu, aby ten „mohl vycíkat potřebné množství kyslíku“; vyšší afinita ke kyslíku pak vycíkáání usnadňuje. Se zvýšeným množstvím hemoglobinu ve fetální krvi souvisí i novorozenecká žloutenka (*icterus neonatorum*), která se může u novorozence vyvinout jako reakce na zvýšený rozpad fetálního hemoglobinu (rozpadem hemoglobinu vzniká žluté barvivo bilirubin a nezralá játra novorozence tento nezvládají účinně konjugovat a vyloučit z těla; proto se hromadí v těle a dává kůži žlutavé zbarvení).

Stanovení hematokritu

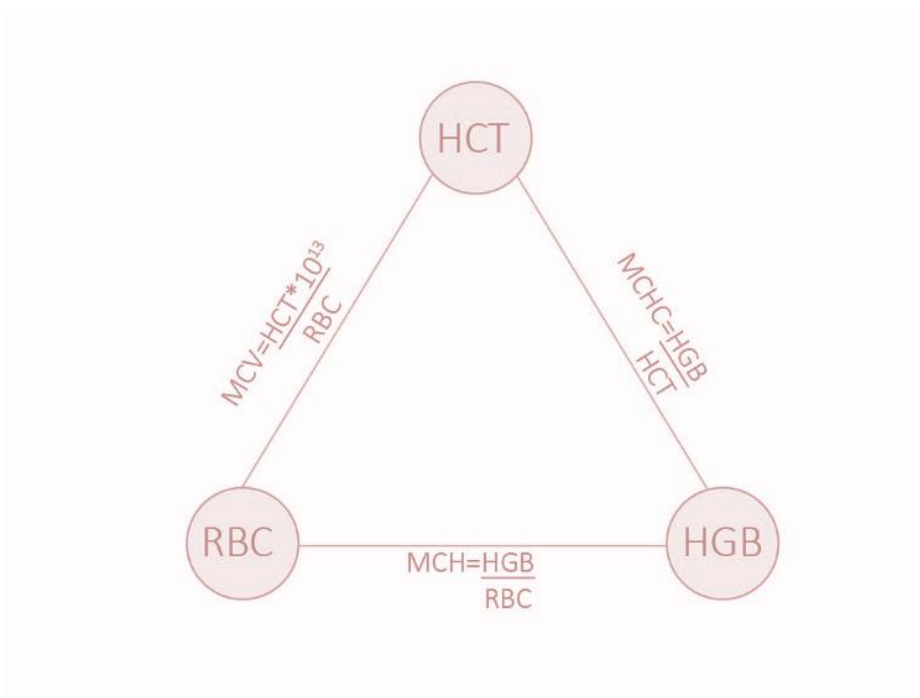
Hematokrit vyjadřuje procento podílu normovaných krevních elementů na celkovém objemu krve (jedná se tedy o bezrozměrné číslo, po vynásobení 100 získáváme procenta). Jeho stanovení probíhá z nesrážlivé krve, která se centrifuguje a zastoupení červených krvinek se odečte pomocí k tomu upravených měřidel.

Vypočítávané hodnoty červené krevní složky

Z výše uvedených hodnot počtu červených krvinek, hematokritu a koncentrace hemoglobinu jsme schopni dopočítat následující parametry:

- MCV = mean corpuscular volume [80 – 90fL] MCV = počet erytrocytů/hematokrit
- MCH = mean corpuscular hemoglobin [27 – 32pg]; MCH = počet erytrocytů/koncentrace Hb
- MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration [310–360 g Hb/L červených krvinek], MCHC = Hkt/ koncentrace Hb

Dle hodnoty MCV, která odpovídá objemu červené krvinky, lze odvozovat nepřímo i její velikost a dle hodnot MCV se proto krvinky rozdělují na normocyty, mikrocyty a makrocyty. Dle hodnoty MCH, tzv. barevného indexu červené krvinky, se krvinky rozdělují na normochromní, hypochromní a hyperchromní. Hodnota MCH odráží „barevnost červené krvinky“.



Kombinace parametrů MCV a MCH se využívá v **klinické** klasifikaci **anémií**. V případě, že je u pacienta zjištěna anémie, je nutné zjistit, co vedlo k jejímu vzniku. V případě, že se jedná o anémii **normocytární normochromní** (tj. krvinky vyžívají a barví se normálně), pátráme u pacienta po anamnéze akutního krvácení, rovněž se může jednat o anémii hemolytickou (z nadměrné hemolýzy) např. na podkladě

autoimunitního procesu. V případě, že se jedná o anémii **mikrocytární hypochromní** (tj. krvinky jsou menší a málo barevné), je její příčinou většinou nedostatek železa v organismu. Tento může být buď **absolutní** a vzniká na podkladě chronických ztrát železa (např. při nádorech zažívacího traktu, protrahovaném gynekologickém krvácení apod.), nebo **relativní** a vzniká, protože organismus s železem špatně pracuje. V prvním případě se pak hovoří o **anémii sideropenické** („anémii z nedostatku železa“), v druhém případě o **anémii chronických chorob** (doprovázející např. autoimunitní nemoci, systémová onemocnění pojiva, a další situace, kdy si tělo „schovává železo a neefektivně s ním pracuje“). Třetí nejčastější případem jsou pak anémie **makrocytární hyperchromní** (tj. krvinky jsou velké a výrazně zbarvené). Tyto anémie vznikají na podkladě nedostatku vitamínu B12, nebo vitamínu kyseliny listové. Obě dvě látky jsou nezbytné pro správné vyžívání červených krvinek (jsou nezbytné pro replikaci DNA pro přenos methylových zbytků). Vstřebávání vitamínu B12 je komplikovaný proces, do něhož je zapojen žaludek (produkuje tzv. vnitřní faktor) a terminální ileum (kde se pro komplex vitamín B12-vnitřní faktor nacházejí receptory) – u pacientů po resekci žaludku, či u pacientů s Crohnovou nemocí je vstřebávání vitamínu B12 výrazně narušeno a může dojít k rozvoji anémie, není-li vitamín B12 pravidelně doplňován intramuskulární (nitrosvalovou) injekcí. Ve starších učebnicích se setkáme s pojmem perniciózní anémie („zhoubná“), která v době, kdy ještě nebyla možná suplementace intramuskulární injekcí vitamínu B12 vedla k úmrtí pacienta, typicky po resekci žaludku z různých příčin.

Určení krevní skupiny skličkovou metodou

Objev krevních skupin patří mezi významné objevy lékařství počátku 20. století. Jako první objevil krevní skupiny (přesněji krevní skupiny AB0 systému) vídeňský lékař Karl Landsteiner již v roce 1900 (identifikoval však pouze 3 skupiny). Za svůj objev obdržel v roce 1930 Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii. Spolu s Alexandrem Wienerem se podílel i na objevu Rh systému v roce 1937. Objev krevních skupin je však pevně spjat i se jménem českého lékaře Jana Janského (1873–1921). Jan Janský jako první zjistil, že člověk má jednu ze 4 krevních skupin (jako první tedy popsal všechny 4 skupiny), a to na základě křížových pokusů s krevními séry. Bez ohledu na objevitele –

tento poznatek měl obrovský význam pro transfuze, které postupem času přestaly být smrtelným rizikem pro pacienta.

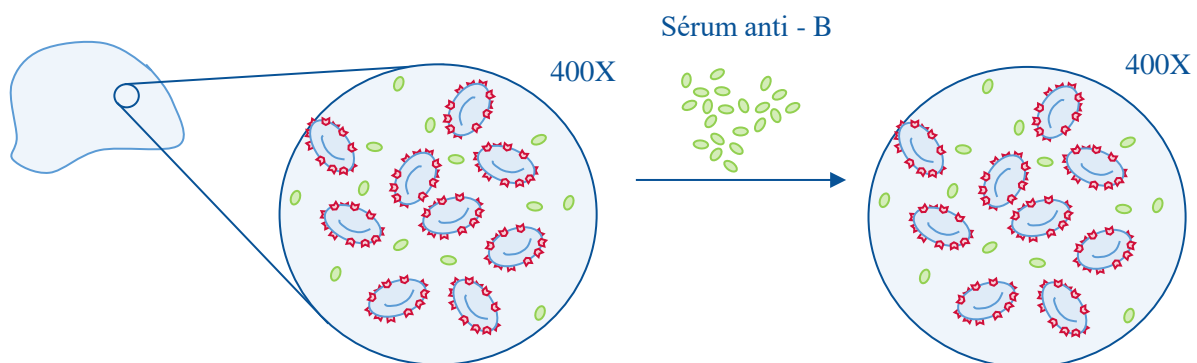
Krevní skupiny jsou vrozené znaky, které se dědí Mendelovskou dědičností – v majoritním systému ABO existují dvě kodominantní alely A a B, které jsou dominantní vůči alele i (též 0). Máme tedy celkem čtyři možné krevní skupiny:

- krevní skupina A: alely AA nebo A0
- krevní skupina B: alely BB nebo B0
- krevní skupina AB: alely AB
- krevní skupina 0: alely 00

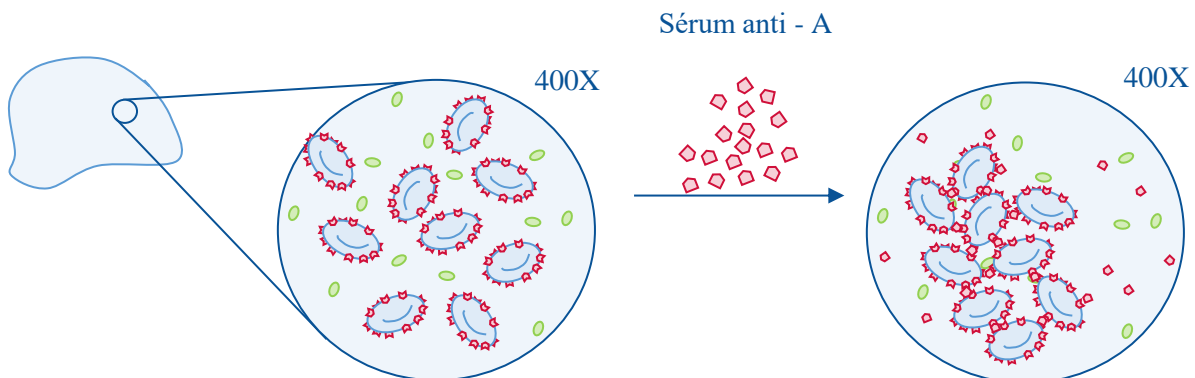
Alely A, B a 0 kódují tzv. aglutinogeny, tedy lipopolysacharidové struktury, který se nachází na povrchu erytrocytů a obecně je můžeme zařadit mezi tzv. antigeny, tedy látky, které jsou rozeznatelné imunitním systémem a jsou schopné vyvolat imunitní odpověď. Alela A kóduje aglutinogen A, alela B kóduje aglutinogen B a alela 0 kóduje aglutinogen H.

V krvi se pak nachází tzv. aglutininy, anti-A a anti-B, které patří do třídy protilátek (γ -globulinů). V krvi jednoho člověka se nesmí nacházet aglutinogen a aglutinin stejného písmene, jinak by došlo k aglutinaci (shlukování) – např. anti-A se nemůže nacházet v krvi člověka krevní skupiny A, apod.

Krevní skupina A - bez reakce



Krevní skupina A - aglutinace



Agglutinace se využívá v tzv. křížové zkoušce, kdy vzorek krve pacienta přidáváme k jednotlivým anti-sérům (anti-A, anti-B) a pozorujeme pozitivní, či negativní reakci. Pacient s krevní skupinou A bude mít pozitivní reakci s anti-A, pacient s krevní skupinou B bude mít pozitivní reakci s anti-B, pacient s krevní skupinou 0 nebude mít žádnou pozitivní reakci a pacient s krevní skupinou AB bude mít obě reakce pozitivní.

Kromě systému AB0, existují i další systémy krevních skupin (např. systém MN má význam při transplantacích), z nichž obecně známější je systém Rh. Jedinci, kteří Rh-faktor mají a na jejich krvinkách se tedy nachází aglutinogen D, jsou označováni jako Rh⁺ (Rh-pozitivní), jedinci bez Rh-faktoru jsou označováni jako Rh⁻ (Rh-negativní).

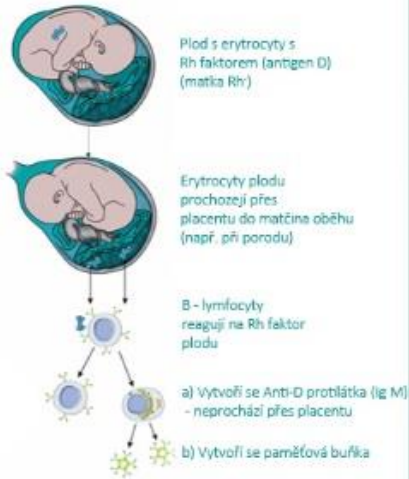
Znalost krevní skupiny je nezbytná při krevních převodech. U pacientů se symptomatickou anémií, např. po masivním krvácení, je nutné ihned doplnit chybějící množství erytrocytů. Dříve se ke krevním převodům užívala plná krev, od tohoto trendu se však již upouští a pacientům se podávají tzv. erymasy, tj. erytrocyty resuspendované ve vhodném roztoku bez původní plazmy dárce. Většinou je snaha podat pacientům erymasu stejné krevní skupiny, v případě nutnosti je možné podat kterémukoliv pacientovi krev krevní skupiny 0 Rh⁻ (na krvinkách jedinců s krevní skupinou 0 se nenachází žádné aglutinogeny a vpravení jejich krvinek do těla příjemce proto nevyvolá imunitní reakci; jedinci s krevní skupinou 0 jsou proto označováni jako **univerzální dárce**). Naopak, jedincům s krevní skupinou AB je možné podat krev jakékoliv krevní skupiny (v plasmě jedinců s krevní skupinou AB se totiž nenachází ani anti-A ani anti-B aglutininy a když jim do těla vpravíme krvinku s jakýmkoliv aglutinogenem, nedojde ke vzniku imunitní reakce; jedinci s krevní skupinou AB se proto označují jako **univerzální příjemci**).

Fetální erytroblastóza

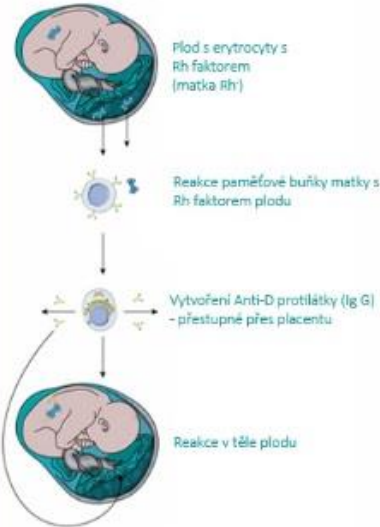
Další situací, při níž je nutné znát krevní skupinu, resp. Rh-faktor, je těhotenství. Je-li dítě jiné krevní skupiny než matka, v rámci systému AB0, nečiní to problém – krev matky a dítěte se během těhotenství nemísí a aglutininy anti-A a anti-B patří do třídy protilátek označovaných jako IgM, které přes placentu nepřecházejí. Problém může nastat, je-li matka Rh-negativní a dítě Rh-positivní. Tělo matky Rh faktor nezná, nikdy se s ním nesešlo a považuje jej za cizí strukturu, kterou je potřeba označit a zlikvidovat (podobně jako bakterie, či viry). První těhotenství by mělo proběhnout bez potíží – krev matky a dítěte se nemísí, avšak při porodu dochází k odlučování placenty, jedná se o krvavý proces, kdy může dojít k tomu, že se i malé množství krvinek dítěte dostane do oběhu matky a ta proti nim vytvoří protilátky – tyto již budou třídy IgG. V dalším těhotenství pak může dojít k tomu, že tyto protilátky budou procházet placentou a budou napadat krvinky dítěte, což povede k hemolýze, hypoxii a stavu, který nazýváme **fetální erytroblastóza**. Prevencí tohoto stavu je podání tzv. anti-D antiséra matce ihned po porodu – v případě, že by se nějaké krvinky dítěte do těla matky

dostaly, byly by zničeny antisérem a imunitní systém matky by si jich „nevšiml“ a další těhotenství by tedy mělo proběhnout bez komplikací.

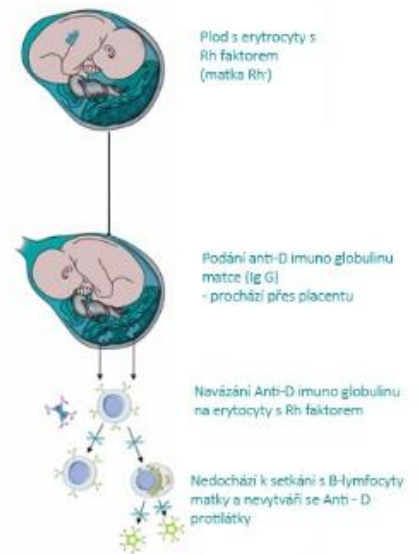
1. Těhotenství



2. Těhotenství



Prevence



Sedimentace červených krvinek (suspensní stabilita krve)

Z fyzikálního hlediska bychom mohli vztah krve a erytrocytů popsat slovem **suspenze** – tedy směs erytrocytů (a dalších látek) volně se pohybujících v krevní plazmě. Erytrocyty jsou v krevní plazmě rovnoměrně rozptýleny – nedochází k jejich výraznému seskupování, či shlukování, což je dáno vlastnostmi jejich plazmatické membrány. Ta je tvořena fosfolipidy a proteiny; významně je zastoupen spektrin – na tuto bílkovinu jsou napojeny glykoproteiny (zvané glykoforiny), které na svých volných koncích nesou molekuly kyseliny sialové. Kyselina sialová je výrazně záporně nabitou molekulou a povrch erytrocytu tak získává záporný náboj. V krevní plazmě se pak nachází kladně nabití ionty, které jsou tímto záporným nábojem přitahovány – hovoříme o tzv. Helmholtzově elektrické dvojvrstvě, která zajišťuje, že se od sebe krvinky vzájemně odpuzují a zůstávají v suspenzi (hovoříme o **suspensní stabilitě**).

Nepřímo úměrná suspensní stabilitě je sedimentace (tzn., že čím je vyšší suspensní stabilita krve, tím pomaleji krev sedimentuje). Je tedy patrné, že faktory, které budou zvyšovat suspensní stabilitu, budou snižovat rychlost sedimentace a naopak. Z fyzikálního hlediska představuje sedimentace proces usazování těžších (a hustších) částic, nerozpustných v kapalně, či plynné směsi. Čím jsou částice větší/hustší/těžší, tím je jejich ukládání rychlejší.

Z výše uvedeného lze odvodit některé následující faktory, které urychlují a zpomalují sedimentaci:

- při **erythrocytopenii**, kdy se v plazmě nachází méně červených krvinek, bude **sedimentace rychlejší** (v krvi se nachází méně krvinek, krvinky se od sebe „méně odpuzují“ a rychleji sedimentují), naopak, při **erythrocytóze**, bude **sedimentace pomalejší** (v krvi se nachází více krvinek, „více se od sebe odpuzují“, jsou v suspenzi více stabilní a méně sedimentují)
- při **změnách hladin albuminu**, který je podobně jako erytrocyty záporně nabitý a ve svém okolí udržuje kladně nabití ionty, dochází buď ke **zrychlení sedimentace** (je-li **hypalbuminémie**, tedy snížené hladiny albuminu) nebo k jejímu **zpomalení** (při **hyperalbuminémii**); zjednodušeně si představme, že se molekula albuminu

chová podobně jako erytrocyt a platí podobné vztahy jako při erythrocytopenii a erythrocytóze

- při **dehydrataci** pacienta, kdy se sice **nezvětšuje absolutní** množství červených krvinek ani albuminu (počet krvinek je stále stejná), dochází k **relativnímu zvýšení** množství červených krvinek i albuminu – proto se krev dehydratovaného pacienta chová jako krev jedince s erythrocytózou a hyperalbuminěí a bude tedy pomaleji sedimentovat,
- v **těhotenství**, kdy se v krvi ženy nachází více **fibrinogenu**, bude sedimentace rychlejší, protože fibrinogen je „obojetná molekula“ (obsahuje záporný i kladný náboj) a svou přítomností v krvi narušuje Helmholtzovu dvojvrstvu, erythrocyty jsou od sebe tedy méně odpuzovány, dochází k penízkovatění erythrocytů (vznikají válečky, tzv. rouleaux [čti roló], které si můžeme představit jako mince naskládané na sebe do sloupce) a tyto rychleji klesají ke dnu

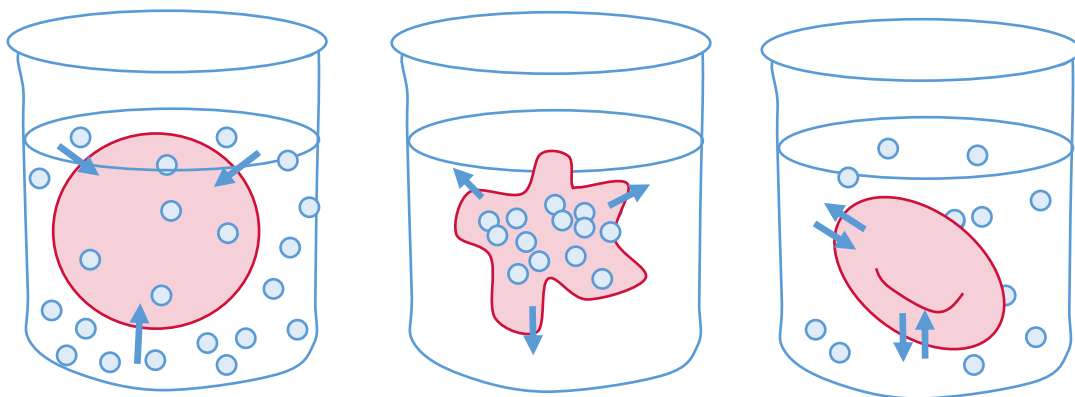
Protože krev odebraná z těla má tendenci se na vzduchu ihned srážet, je k vlastnímu vyšetření sedimentace nutno zajistit krev nesrážlivou – toho dosáhneme přidáním protisrážlivých agens, jako je např. heparin, citrát sodný, EDTA apod. Sedimentaci červených krvinek pak můžeme provádět dle Fahraeuse-Westergrena (zkracováno jako **FW**), či v „šikmé“ obměně dle Wintroba.

Fyziologické hodnoty sedimentace červených krvinek pro muže jsou 2-8 mm/hod a pro ženy 7-12 mm/hod (i zde vidíme vliv vyššího množství červených krvinek u mužů – jejich krev sedimentuje pomaleji). Sedimentace se však mění i s věkem, kdy se její rychlost zvyšuje.

Osmotická rezistence červených krvinek

Osmóza je proces, kdy dochází k přesunu rozpouštědla přes selektivně propustnou (nepřesně též „polopropustnou“) membránu, na podkladě odlišné koncentrace osmoticky aktivních látek na obou stranách membrány. Představme si nádobu naplněnou oslazenou vodou. Do nádoby vložíme selektivně propustnou membránu, která nádobu rozdělí na dvě poloviny. Námi užitá selektivně propustná

membrána je schopná propouštět vodu, avšak není schopna propustit větší molekuly, jako je např. glukosa. Pokud nyní do levé části nádoby přisypeme glukosu, zvýší se koncentrace glukosy v této části. **Kdyby** byla membrána **volně** propustná, došlo by k **difuzi** – molekuly glukosy by se po koncentračním spádu přesunuly z levé části nádoby do pravé, tedy z oblasti, kde je jejich koncentrace vyšší do oblasti, kde je jejich koncentrace nižší. Protože my ale používáme selektivně propustnou membránu, dojde k **osmóze** – přesouvat přes membránu se nebudou molekuly glukosy, ale molekuly vody (rozpuštědla), a to z pravé části do levé části, až se koncentrace glukózy v obou polovinách vyrovná. Kdybychom chtěli vodě zabránit, aby přešla přes membránu, museli bychom na hladinu v levé části nádoby působit určitým tlakem – tlak potřebný k zastavení osmózy je zvaný **osmotický tlak**.



Membrána erytrocytů je podobně jako membrána ve výše popsaném experimentu selektivně propustná – obsahuje řadu kanálů, přenašečů, propouští malé nepolární molekuly atd. Vnitřní prostředí erytrocytu má určitou osmolalitu, stejně tak jako má určitou osmolalitu i plazma, ve které se erytrocyty nachází. Když porovnáváme osmolalitu roztoku (v našem případě vnitřního prostředí erytrocytu) a osmolalitu plazmy, užíváme pojem **tonicita**. Je-li roztok **izotonický** má stejnou osmolalitu jako plazma, **hypotonický** ji má nižší a **hypertonický** ji má větší. V **hypotonických** roztocích dochází k **hemolýze** erytrocytů (do erytrocytu začíná proudit tekutina, aby vyrovnala koncentraci osmoticky aktivních látek na obou stranách membrány, což vede k jejich prasknutí), v **hypertonických** roztocích dochází ke vzniku **echinocytů** („ježkovitých buněk“, tekutina z erytrocytu proudí do okolí a erytrocyty se proto „svrašťují“ a získávají tvar přirovnávaný k „ježku v kleci“).

Je důležité si uvědomit, že ne všechny izoosmotické roztoky (tedy roztoky se stejným osmotickým tlakem) jsou zcela izotonické. Námi užívaný fyziologický roztok (0,9% NaCl) splňuje obě kritéria, neboť chlorid sodný nedifunduje do buněk (disociované ionty Na^+ a Cl^- **volně** neprochází membránou) a roztok ani není buňkami metabolizován. Kdybychom však užili izotonický roztok glukosy, bude tento zpočátku izotonický, ale buňky začnou glukózu postupně metabolizovat, čímž z roztoku vytvoří roztok hypotonický, což způsobí hemolýzu. Podobně tomu je i s roztokem močoviny: močovina **volně difunduje** přes membránu erytrocytů; v okamžiku, kde se do erytrocytu dostane, stává se okolní roztok hypotonický, erytrocyt nasává vodu a ve výsledku praskne.

Popsaným způsobem je možné stanovit **osmotickou rezistenční šíři**, tj. rozmezí mezi minimální a maximální osmotickou rezistencí (minimální osmotickou rezistenci odečteme z první zkumavky s narůžovělým zbarvením, maximální osmotickou rezistenci mají erytrocyty ve zkumavce, ve které se na dně ještě nachází poslední sediment).

Se sníženými hodnotami minimální rezistenční šíře (= krvinky hemolyzují dříve, než by normálně měly) se setkáváme u onemocnění, které postihují tvar krvinek, např. u sférocytózy (dědičné onemocnění; stavba membrány erytrocytu je narušena a erytrocyt má kulovitý tvar, snáze podlehne hemolýze).

Výše uvedený typ hemolýzy je typ osmotický. Je tedy vyvolán osmoticky aktivní látkou. Nejedná se o jediný typ hemolýzy. Hemolýzu můžeme vyvolat mechanicky, kdy dojde k mechanickému poškození plazmatické membrány erytrocytů, například vlivem nešetrného třepání se vzorkem krve během jeho ředění, ale také působením nízkých nebo vysokých teplot nebo ultrazvuku. Chemická hemolýza nastává vlivem látek, které mají schopnost interagovat s komponenty plazmatické membrány, nejčastěji s fosfolipidy. Je vyvolána působením rozpouštědel, těžkých kovů, kyselin a zásad, nebo také povrchově aktivními látkami – tenzidy. Biologická hemolýza nastává po působení některých bakteriálních toxinů, rostlinných metabolitů nebo zvířecích jedů. Ze zvířecích jedů schopných vyvolat masivní hemolýzu je možno jmenovat hadí jedy některých ploskolebců, ostrolebců, křovinářů, chřestýšů, kober a pakober. Významné jsou rovněž

toxiny produkované houbami, řasami, sasankami, rybami, žábami, nebo pavouky (koutníci). Tento typ hemolýzy vzniká také jako následek parazitárních infekcí (malárie – rod *Plasmodium*, dále *Trypanosoma*, *Babesia*, *leishmania*), bakteriálních infekcí (*Clostridium*, *Bartonella*, *Leptospira*), virových infekcí (spalničky, cytomegalovirové infekce, plané neštovice, herpetické infekce, EVB, HIV). Posledním typem je hemolýza imunologická, která vzniká transfuzí inkompatibilní krve. Dříve, před objevením krevních skupin, byla velmi častá, dnes je však vzácná. Vzniká následkem aktivace komplementu.

LEUKOCYTY

Bílé krvinky plní významnou roli v obraně organismu v rámci imunitního systému. Jejich množství se fyziologicky pohybuje v řádech tisíců na mikrolitr krve (3000–11000/ μ L). U dětí jsou hodnoty fyziologicky zvýšeny na 5500–18000/ μ L. Vyšší hodnoty dále nacházíme při zánětlivých, či nádorových onemocněních, u pacientů, kteří používají kortikoidy apod. (hovoříme o **leukocytóze**). Nižší hodnoty (**leukopenie**) nacházíme u jedinců s poruchami kostní dřeně, u jedinců s AIDS a u jedinců po chemo/radioterapii apod.

Podle jejich funkce v organismu rozlišujeme různé druhy bílých krvinek:

- ⇒ granulocyty
 - neutrofilní (též nazývané mikrofágy; zodpovědné za boj s bakteriemi)
 - eozinofilní (zodpovědné za boj s parazity, sekundární význam mají při alergiích)
 - bazofilní (podílí se na indukci zánětu)
- ⇒ monocyty (krevní neaktivovaná forma makrofágů, účinní „odklížeči“ provozující fagocytózu, produkují tzv. endogenní pyrogeny a jsou schopny vyvolat horečku)
- ⇒ NK (natural killers) buňky (jsou zodpovědné za likvidaci buněk nakažených viry a buněk nádorových)
- ⇒ lymfocyty

- T-lymfocyty (vyvíjí se v thymu (proto „T“), tvoří buněčnou složku specifické imunity, dle antigenů na jejich povrchu dále rozlišujeme:
 - CD4+ buňky: patří sem tzv. „pomocné T-lymfocyty (T_H)
 - CD8+ buňky: patří sem cytotoxické T-lymfocyty (T_C)
- B-lymfocyty (vyvíjí se v kostní dřeni (odtud „B“ – z angl. bone marrow), tvoří humorální složku specifické imunity, neboť produkují protilátky

Pro zhodnocení funkčního stavu imunitního systému se v klinické praxi běžně využívá tzv. **diferenciálního rozpočtu leukocytů** (tzv. „diferenciálu“), kde běžné zastoupení jednotlivých buněk v organismu je:

- ⇒ Neutrofily 30-85%
 - „tyčky“ (mladé neutrofily s rovným jádrem)
 - „segmenty“ (starší neutrofily s laločnatým jádrem)
- ⇒ Bazofily 0-1%
- ⇒ Eosinofily 0-3%
- ⇒ Monocyty 1-12%
- ⇒ Lymfocyty 15-50%

Dochází-li ke zvýšenému množství neutrofilů, svědčí to pro probíhající bakteriální infekci; jako „posun doleva“ pak označujeme situaci, kdy se v krvi jedince nachází více „neutrofilních tyček“, dochází tedy k tvorbě nových granulocytů. Eosinofily jsou zvýšeny u onemocnění vyvolaných parazity a u alergických stavů (např. asthma bronchiale, kopřivka apod.). Zvýšené hodnoty lymfocytů najdeme u jedinců s virovými onemocněními, snížené hodnoty lymfocytů jsou u jedinců trpících onemocněním vyvolaným virem HIV.

TROMBOCYTY

Krevní destičky se rovněž řadí mezi krevní elementy. Nejedná se o buňky, nýbrž o fragmenty megakaryocytů, které nemají vlastní jádro. Fyziologicky najdeme u ženy 180

000 – 400 000/ μ L krve a u muže 180 000 – 360 000/ μ L krve. Krevní destičky hrají nezastupitelnou roli při zástavě krvácení (hemostáze), proto o nich bude podrobně pojednáno v příslušné kapitole věnované. V tomto poměrně složitém procesu prochází trombocyty „třemi A“:

- ⇒ **adhezí** („přilepení“ k poškozenému endotelu pomocí von Willebrandova faktoru)
- ⇒ **aktivací** (adherované trombocyty uvolňují do svého okolí obsah svých granul, tímto jim ubývá cytoplazmy a dochází k deformaci jejich membrány, na povrch se tak dostávají nové antigeny, zejména pak antigen IIb/IIIa)
- ⇒ **agregací** (přes antigen IIb/IIIa dochází ke shlukování trombocytů přes molekuly fibrinogenu za vzniku primární zátky)

V dalších fázích krevního srážení jsou pak destičkové lipoproteiny, zejména tzv. tkáňový faktor, nezbytné pro zdárný průběh koagulační kaskády, jejímž výsledkem je vznik fibrinových filament a vznik definitivní zátky.

2. Hemostáza

Stavění krvácení (hemostáza) je mnohostupňový, komplexní a komplikovaný proces, nezbytný k přežití jedince v případě poranění cévní stěny, kdy je ohrožen vykrvácením. Jedná se tedy o proces homeostatický. Cévy se ihned po poškození kontrahují (vazokonstrikce), jednak reflexně (nastává ve zlomcích sekund), jednak působením vasokonstrikčních působků (např. adrenalin, serotonin, tromboxan A₂ a další, které se uvolňují z trombocytů nebo v důsledku akutního stresu). Na porušenou cévu však působí mechanicky i okolní tkáň. Souběžně s vazokonstrikcí se pak rozbíhají další dva procesy: **primární hemostáza** zajišťovaná **krevními destičkami (trombocyty)**, jejímž cílem je vytvořit **destičkový trombus** a dále pak **sekundární hemostáza (hemokoagulace)** zajišťovaná **plazmatickými koagulačními faktory**, jejímž cílem je vytvořit **krevní sraženinu**. Primární hemostáza zahrnuje adhezi trombocytů a jejich aktivaci (desetiny sekund až sekundy) a následnou agregaci s vytvořením primárního destičkového trombu (sekundy až minuty). Sekundární hemostáza zahrnuje aktivaci koagulačních faktorů (sekundy až minuty) a vytvoření pevné fibrinové zátky (minuty). Z tohoto časového přehledu jasně vyplývá, že jednotlivé fáze hemostázy nejsou od sebe odděleny, ale vzájemně se prolínají. Krevní sraženina

vyplní defekt v cévní stěně a brání dalším ztrátám krve do doby, než se cévní stěna stihne zregenerovat (dojde k proliferaci endotelií, fibroblastů a hladkosvalových buněk a vzniku „nové“ cévní stěny). Konečnou fází hemostázy je tedy regenerace poraněné cévní stěny a rozpuštění krevní sraženiny, fibrinového koagula – fibrinolýza. Fibrinolýza je však aktivována již v řádu několika minut, a kromě jiného omezuje vznik nadměrně velké krevní sraženiny. Definitivní rozpuštění krevní sraženiny však trvá až desítky hodin. Těmito kroky je proces hemostázy uzavřen.

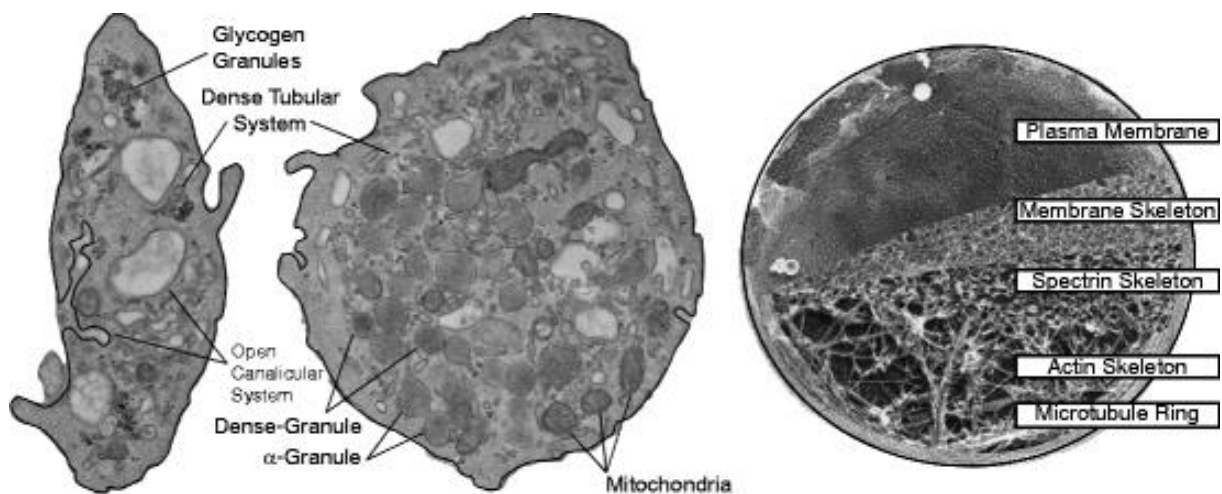
Mohlo by se zdát, že složkou hemostázy jsou pouze krevní destičky, trombocyty. Není tomu tak. První a zásadní složkou hemostázy je **cévní stěna**, zejména endotelové a subendotelové struktury a molekuly, zejména kolagen. Povrch endotelu zajišťuje nesmáčivý povrch a podílí se na regulaci lumen cévy prostřednictvím vazokonstrikce a vazodilatace. Endotelové buňky se podílí na regulaci činnosti trombocytů při hemostáze, dále zajišťují selektivní propustnost pro různé molekuly, včetně proteinů, z cirkulace a naopak, syntetizují a sekretují celou řadu molekul včetně cytokinů. Z těchto jsou nejvýznamnější prostaglandiny, dále prostacykliny, oxid dusnatý, enzymy metabolizující ADP, aktivátory proteinu C, fibrinolýzy (a její inhibitory; př. t-PA, u-PA, PAI-1), nebo látky potencující účinek antitrombinu a trombomodulinu (heparan sulfát). Zvláštní kapitolu pak představuje endotelin, který byl objeven až v roce 1988 a v současné době známe jeho 3 izoformy. Z nich nejvýznamnější je endotelin 1, (ET-1), který je velmi účinný vazokonstriktor (nejúčinnější v lidském těle) a jeho uvolňování je stimulováno celou řadou působků včetně trombinu a některých cytokinů. Vzniká činností endotelin konvertujícího enzymu (ECE) na povrchu endotelií. Další složkou jsou vlastní **trombocyty**, resp. jejich počet a kvalita. Trombocyty představují zdroj řady lokálně působících působků (viz níže), ale také katalyzují některé procesy v dalších krocích hemostázy (fosfolipidy). Dále je to stav vlastních **prosrážlivých**, a naopak **fibrinolytických** systémů. V neposlední řadě je to **tkáňový faktor**, který je produkován buňkami, které nejsou v přímém kontaktu s cirkulující krví, tj. buňkami subendoteliálními (fibrolasty, hladkosvalové buňky) a některými leukocyty, a **charakter proudění krve v cévě**. Je to právě krev, která přináší řadu koagulačních faktorů a dalších působků na straně jedné a na straně druhé odplavuje ty, které se uvolňují v místě poraněné cévy.

Primární hemostáza a funkce destiček

Krevní destičky (trombocyty) jsou disky o průměru 2-4 μm . Jejich počet činí 150 000 až 400 000 v jednom μL krve a jejich množství není věkově ani pohlavně závislé, na rozdíl od červených krvinek, erytrocytů. Přibližně dvě třetiny se vyskytují v cirkulaci, jedna třetina pak ve slezině (po splenektomii vzrůstá počet trombocytů v krvi, mluvíme o trombocytóze). Vznikají v procesu trombopoézy z megakaryocytů, v kostní dřeni. Trombopoéza je řízena hormonem trombopoetinem. Jejich životnost je velmi krátká a činí 9 až 12 dní (poločas 4 dny). Eliminace trombocytů z cirkulace je dána kvalitativní i kvantitativní změnou jejich vnější plazmatické membrány (desialylace, fosfatidylserin). Na jejich eliminaci se podílí zejména hepatocyty a makrofágy. Trombocyty plní celou řadu funkcí – kromě ochrany organismu před ztrátou krve se podílí na udržování integrity endotelu a cévní stěny. Jsou významné během zánětu. Uvolňují celou řadu působků ze skupiny eicosanoidů, cytokinů, chemokinů a růstových faktorů, které působí prozánětlivě a působí jako chemoatraktanty, „přítahovače“ monocytů, makrofágů, T-buněk, a neutrofilů; některé z působků působí stimulačně na jejich adhezi a přechod přes endotel cévní stěny do místa zánětu. Podílí se však i na dalších imunitních reakcích a odstraňování patogenů. Stejně tak na svém povrchu dobře adsorbují některé látky, mimo jiné také léčiva. Vznikají fragmentací megakaryocytů a jsou proto bezjaderné. Obecně lze konstatovat, že jejich stavba je velmi jednoduchá (Obr. 1). Ve své cytoplazmě obsahují celou řadu funkčně významných proteinů a dalších molekul i struktur, které jsou nezbytné pro jejich správnou funkci:

- **kontraktilní proteiny** (aktin, myosin, trombostenin), které jim umožňují kontrahovat se a změnit tvar, což je nezbytným předpokladem nejen pro degranulaci, ale také pro vlastní změnu tvaru, což je významné z hlediska poměru plocha/objem.
- **mitochondrie**, které představují místo tvorby energie.
- **endoplazmatické retikulum**, které umožňuje syntetizovat některé proteiny, ale zejména slouží jako zásobárna pro vápenaté ionty. Schopnost trombocytů aktivně syntetizovat proteiny je však velmi omezená a většinu proteinů si trombocyty přinášejí z doby před předchozího ontogenetického života.
- **alfa granula**, která jsou poměrně početná (až 80 na jeden trombocyt), obsahující von Willebrandův faktor, faktory V, VIII, fibrinogen, destičkový faktor 4 a PDGF (platelet-derived growth factor), tedy složky nezbytné pro sekundární hemostázu a regeneraci

- **delta granula** (denzní granula) v počtu až 8 na jednu destičku. Obsahují ADP a ATP (v poměru 3:2), vápenaté ionty, serotonin (vychytáván z plazmy), tedy složky nezbytné pro úspěšnou aktivaci dalších destiček, ale také enzymy pro syntézu derivátů kyseliny arachidonové.
- **lysozomy**, které obsahují enzymy typu elastázy, kolagenázy, katepsinů a destičkový faktor 3, tedy destičkové fosfolipidy.

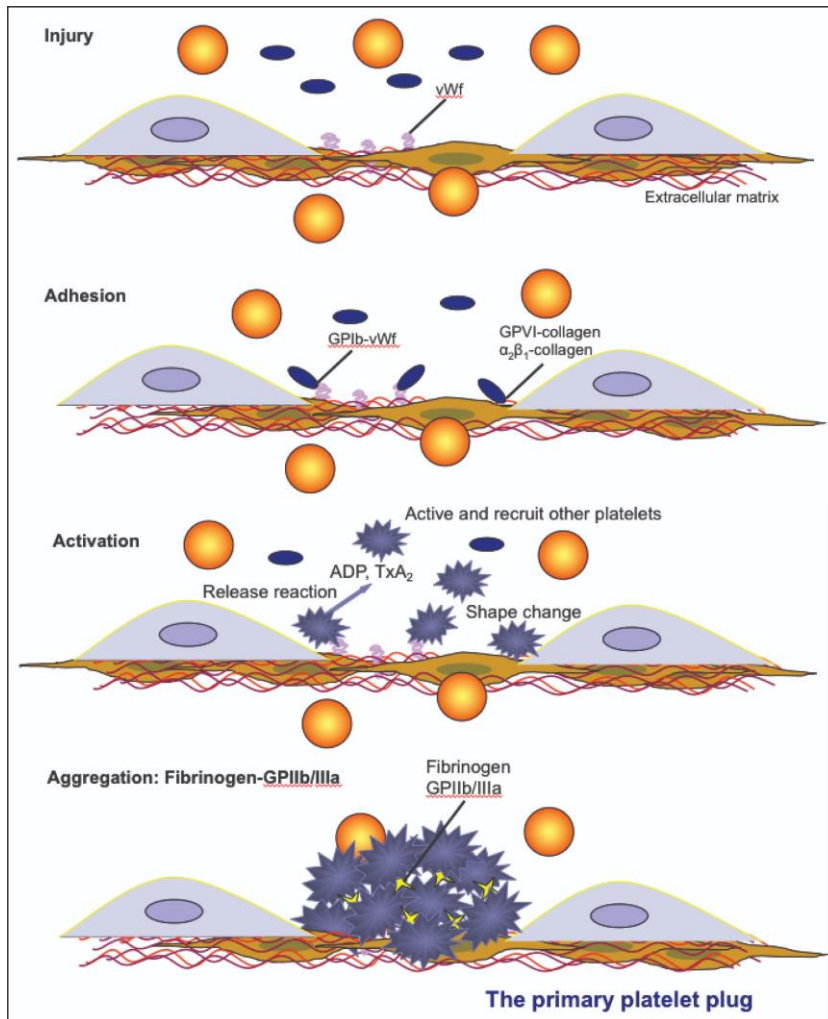


Obr. 1: Struktura trombocytu.

Je patrné, že struktura trombocytu (Obr. 1) je velmi zjednodušená. Není přítomno jádro, naopak jsou přítomny mitochondrie a četná granula, jak alfa, tak i delta (denzní). Na obrázcích je patrný také kanalikulární systém, systém „šachet“, který zvětšuje povrch trombocytu a usnadňuje, kromě jiného, degranulaci. Na obrázku vpravo je znázorněn cytoskelet, který umožňuje změnu tvaru trombocytu po aktivaci. Převzato: Thon J.N., Italiano J.E. (2012) Platelets: Production, Morphology and Ultrastructure. In: Gresele P., Born G., Patrono C., Page C. (eds) Antiplatelet Agents. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 210. Springer, Berlin, Heidelberg. Dne 25. 3. 2020.

Dojde-li k poškození cévní stěny, obnažují se pod endoteliemi uschovaná **kolagenová vlákna a další proteiny extracelulární matrix**. Na kolagen se váže **von Willebrandův faktor** (vWF, cirkulující v plazmě, syntetizován převážně v endotelu a subendoteliální pojivové tkáni, ale je přítomen také v alfa granulech trombocytů) a na tento následně **adherují** krevní destičky prostřednictvím glykoproteinového komplexu. Pro **adhezi** je tedy nezbytný glykoproteinový komplex Ib/IX/V. Po adhezi následuje proces **aktivace** destiček (vyvolaný adhezí přes glykoproteinový komplex) –

adherované destičky se kontrahují a mění svůj tvar (vytvářejí výběžky), čímž dochází ke zvětšení jejich povrchu, ale také degranulaci. Obsah granul se dostává do okolí, nastává **degranulace** – alfa granula obsahují faktory krevního srážení nezbytné pro sekundární hemostázu, delta granula do okolí vyplavují serotonin, adrenalin a ADP – všechny tyto látky se vážou na receptory na vlastních i na okolních krevních destičkách a vyvolávají tak jejich **aktivaci**. Jedná se o příklad parakrinní i autokrinní signalizace. Uplatňují se zde i mechanismy pozitivních zpětných vazeb, které celé celý proces zefektivňují. Příkladem může být tvorba tromboxanu A₂ (TXA₂) aktivovanými trombocyty. Uvolněný TXA₂ dále stimuluje uvolnění dalšího TXA₂ z aktivovaných trombocytů. Serotonin, adrenalin, ale i TXA₂ potencují vazokonstrikci, čímž se zpomaluje tok krve; tato okolnost je významná z hlediska lokálního průběhu a zefektivnění hemostázy. Uvolňují se i další molekuly von Willebrandova faktoru, který umožňuje nábor dalších trombocytů. Aktivace i následná agregace trombocytů je potencována i trombinem. V rámci aktivace je na povrchu destiček exprimován glykoprotein IIb/IIIa. Tento glykoprotein je nezbytný pro další krok, a to pro **agregaci destiček**. Glykoprotein IIb/IIIa umožňuje interakci jednotlivých trombocytů s von Willebrandovým faktorem a také se navzájem spojovat přes molekulu fibrinogenu, čímž vzniká **primární destičkový trombus** (sraženina, zátka). Vazba fibrinogenu je extrémně významná rovněž z pohledu dalších kroků hemostázy, zejména hemokoagulační kaskády.



Obr. 2: Zjednodušený, ale velmi názorný pohled na primární hemostázu, která je zajištěna dominantně trombocyty. Zahrnuje kroky adheze, aktivace včetně degranulace, a agregace. vWf – von Willebrandův faktor, ostatní zkratky jsou uvedeny výše v textu. Převzato z <http://eclinpath.com/hemostasis/physiology/primary-hemostasis/print-11/> dne 26. 3. 2020.

Menší defekty cévní stěny se hojí pouze vznikem primárního trombu – po jejich zahojení jsou potom použité trombocyty odstraněny fagocytózou a fibrinogen/fibrin je odstraněn pomocí plazminu (viz dále).

Procesy primární hemostázy jsou regulovány celou řadou působků. Ve zdravých, neporaněných cévách, je naprosto nezbytné inhibovat adhezi, aktivaci i degranulaci trombocytů. Zde plní zásadní funkci zdravý, neporušený endotel, který produkuje působky inhibující tyto procesy, např. oxid dusnatý (NO) a prostacyklin PGI_2 . Naopak,

během zánětu dochází k uvolňování látek (zejména z leukocytů a endotelu, ale také trombocytů), které tyto procesy stimulují – např. PAF, faktor aktivující trombocyty.

Sekundární hemostáza

Pokud destičkový trombus nestačí k zastavení krvácení, zahajuje se proces sekundární hemostázy (též zvaný hemokoagulace). V tomto procesu plní nezastupitelnou úlohu **faktory krevního srážení** (Tab. 1), které jsou převážně syntetizovány v játrech (to naznačuje možné patofyziologické konsekvence v případě některých jaterních chorob). Tyto faktory jsou označovány římskými číslicemi, a to v pořadí, v jakém byly objeveny. Ve schématech je nutno rozlišovat mezi neaktivními a aktivovanými faktory. Aktivované faktory se označují přídatným písmenem „a“. Cílem sekundární je vytvoření velkého množství fibrinu, který vytvoří „sít“ do níž jsou zachyceny erytrocyty, leukocyty i trombocyty a které společně se podílejí na vytvoření definitivní zátky – trombu. Vznik fibrinu je komplikovaný proces, ke kterému vede celá kaskáda dějů, které jsou vzájemně propojeny. Dle klasického **bílkovinného modelu krevního srážení** se skupina faktorů krevního srážení nachází v krevní plazmě v neaktivní podobě a dojde-li k poškození cévní stěny, či integrity endotelu, tak dochází k jejich kaskádovité aktivaci. Pojem sekundární hemostáza by mohl naznačovat fakt, že se jedná o druhý oddělený krok hemostázy. Není tomu tak, jak primární, tak i sekundární hemostáza jsou vzájemně propojeny a z větší části probíhají prakticky současně.

Tabulka 1: Faktory krevního srážení

Faktor	Název	Funkce
I	fibrinogen	prekurzor fibrinu, který je nezbytný k vytvoření fibrinové sítě
II	protrombin	prekurzor trombinu, který je nezbytný k přeměně fibrinogenu na fibrin a k zpětnovazebné aktivaci dalších faktorů a destiček

III	tkáňový tromboplastin (tkáňový faktor)	kofaktor faktoru VII, stojí na počátku aktivace vnější cesty krevního srážení (a dle novějších modelů celé koagulace)
IV	Ca ²⁺	kofaktor řady dalších faktorů nezbytný pro jejich vazbu na fosfolipidy destiček
V	proakcelerin	prekurzor akcelerinu, který přeměňuje protrombin na trombin v rámci tenasového komplexu
<u>VII</u>	prokonvertin	iniciátor vnější cesty krevního srážení, aktivuje faktor X
VIII	antihemofilický faktor A	kofaktor faktoru IX
<u>IX</u>	antihemofilický faktor B	nezbytný pro aktivaci faktoru X v rámci vnitřní cesty
<u>X</u>	Stuartův-Prowerové faktor	jedna z centrálních molekul hemostázy, je aktivován vnitřní i vnější cestou a přeměňuje protrombin na trombin
XI	antihemofilický faktor C	nezbytný pro aktivaci faktoru IX
XII	Hagemanův faktor	stojí na počátku vnitřní cesty koagulace, je aktivován kalikreinem jehož přeměnu z prokalikreinu pozitivně zpětnovazebně umocňuje
XIII	fibrin stabilizující faktor	je aktivován trombinem a následně zajišťuje přeměnu fibrinových monomerů do podoby fibrinové sítě

Pozn. Podtržené faktory jsou při své syntéze závislé na vitamínu K.

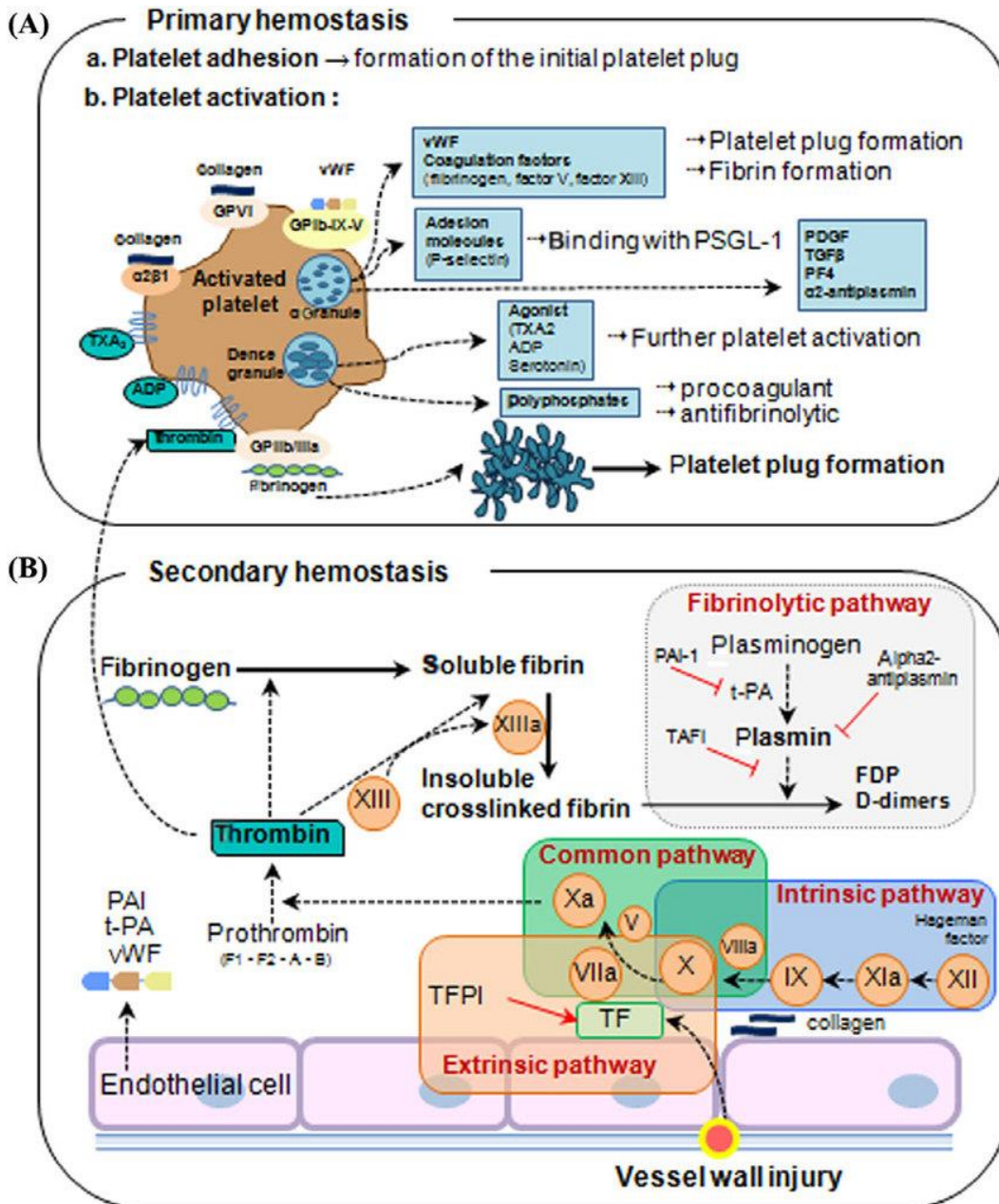
Pokud se vrátíme k hemokoagulačním faktorům, je možné je rozdělit do několika skupin. Jedná se o serinové proteázy (faktory II, VII, IX, X, XI a XII, prekallikrein), které zajišťují proteolýzu a aktivaci některých faktorů, dále faktory, které slouží jako kofaktory enzymů (účastní se tedy tvorby koagulačně aktivních komplexů), fibrinogen jako prekurzor fibrinu, faktory stabilizující fibrinovou síť, a v neposlední řadě také vápenaté ionty. Některé faktory krevního srážení jsou vitamín K dependentní, tedy závislé na vitamínu K. Zjednodušeně lze říci, že tyto faktory mají tzv. gla doménu, tedy oblast, jejíž γ -karboxylová část je v přítomnosti vitamínu K karboxylována dále γ -karboxylázou. Tato γ -karboxylace znamená zavedení další karboxylové skupiny, tedy možnost interakce s vápenatými ionty (význam γ -karboxylace vidíme u proteinů účastnících se výstavby kostní tkáně a procesů remodelace). Pro doplnění je nutno uvést, že závislé na vitamínu K jsou také proteiny C a S, které jsou součástí antikoagulačního systému.

V případě původního, tedy bílkovinného pojetí sekundární hemostázy, rozlišujeme dvě cesty aktivace koagulační kaskády, které se setkávají u faktoru X, který je součástí cesty společné. Pro lepší znázornění je tento tradiční model sekundární homeostázy znázorněn na Obr. 3, kde je ukázána také její návaznost na primární hemostázu.

Jaké je tedy ono tradiční pojetí sekundární hemostázy? Sestává z následujících cest:

- **vnější cesta** zahrnuje poškození cévní stěny vnějším stimulem (např. pořezání), čímž dochází k poškození a zániku endotelových a hladkosvalových buněk; poškozením těchto buněk dochází k vyplavení faktoru III (tkáňový faktor), který v komplexu s faktorem VII, vápenatými ionty a destičkovými fosfolipidy dokáže aktivovat faktor X na faktor Xa;
- **vnitřní cesta** je komplikovanější a zahrnuje narušení integrity endotelu nebo pouze změnu jeho smáčivosti (endotelovou dysfunkci), která vyvolá aktivaci faktoru XII; tohoto faktoru se v rámci pozitivní zpětné vazby s prokalikreinem vytvoří více a aktivovaný faktor XIII následně aktivuje faktor XI na faktor XIa, ten faktor IX na IXa a ten faktor VIII na VIIIa. Faktor VIIIa pak s faktorem IXa, vápenatými ionty a destičkovými fosfolipidy vytvoří komplex zvaný „tenasa“ (z angl. *ten* = deset), který je schopen aktivovat faktor X na faktor Xa;
- aktivací faktoru X se obě cesty setkávají, načež faktor Xa aktivuje faktor Va; tyto dva faktory spolu a opět s destičkovými fosfolipidy a vápenatými ionty vytvoří komplex zvaný **protrombinasa**, která je zodpovědná za aktivaci protrombinu (faktoru II) na

trombin (faktor IIa); trombin pozitivní zpětnou vazbou urychlí aktivaci faktorů V, VII, VIII, XI, a dále je nezbytný pro aktivaci faktoru I (fibrinogenu) na Ia (fibrin); vzniklý fibrin označujeme jako monomerní (jde o jednotlivá vlákna), ta se pomocí aktivovaného faktoru XIII (aktivovaného rovněž trombinem) přemění na fibrinová vlákna a fibrinovou síť.

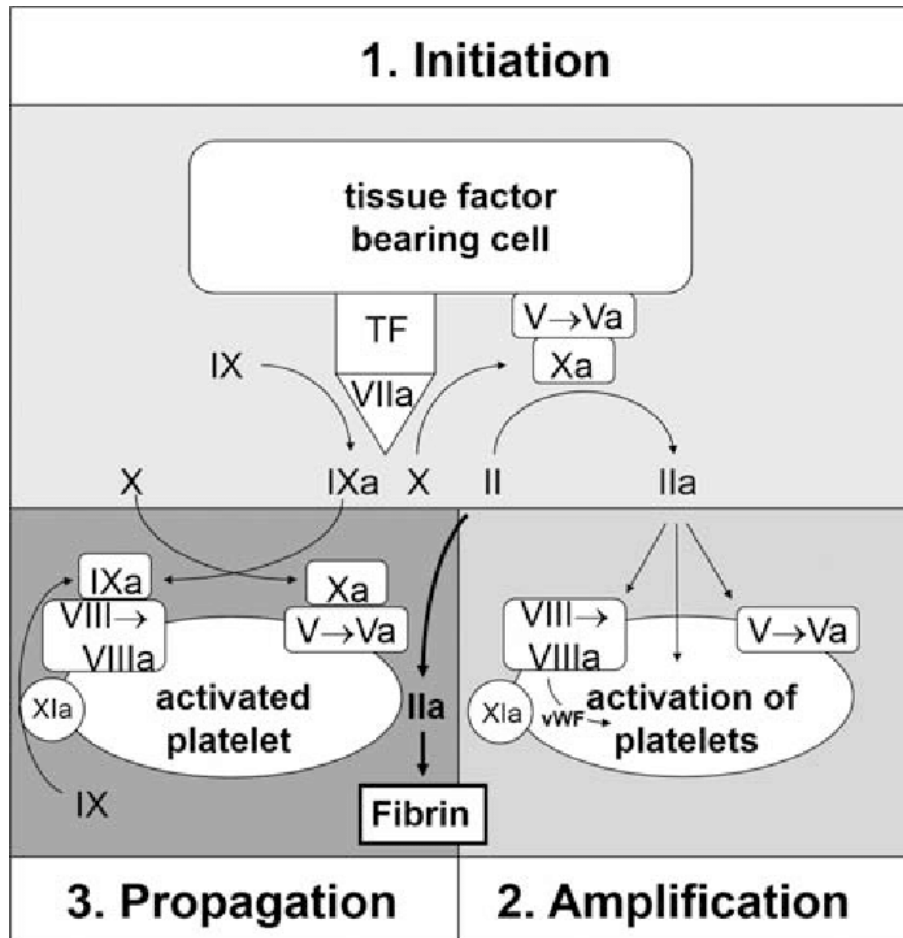


Obr 3: Primární a sekundární hemostáza v tradičním, bílkovinném modelu, a jejich propojení. Sekundární hemostáza zahrnuje cestu vnější a vnitřní, které se pak potkávají v cestě společné. Centrální molekulou je zde trombin, který je však akcentován i

v moderním pojetí hemostázy. Trombin katalyzuje konverzi fibrinogenu na fibrin, který je následně zastabilizován za vzniku pevného a definitivního trombu. Vlastní trombin působí rovněž na trombocyty, a to prostřednictvím PAR-1/PAR-4 receptorů. Trombin tedy potencuje aktivaci a agregaci trombocytů. Převzato: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-hemostasis-A-Primary-hemostasis-the-formation-of-the-primary-platelet_fig1_319243849. Dne 27. 3. 2020.

Výše uvedený model krevního srážení založený na funkci bílkovin (pro lepší) byl a je stále používán v klinické praxi, avšak pro jeho nedostatky je postupně nahrazován modelem novým, tzv. buněčným. Zjednodušeně lze tedy konstatovat, že hlavním benefitem bílkovinného, tedy tradičního modelu, je jeho poměrně snadné pochopení, ale také jeho poměrně jednoduchý popis a *in vitro* aplikace – měření jednotlivých parametrů hemokoagulační kaskády „ve zkumavce“. Je však nutné zdůraznit *in vitro*, tedy ve zkumavce. Na stranu druhou, takto popsáný průběh zcela neodpovídá procesům, které probíhají v lidském těle, a nedokáže rovněž objasnit některé patofyziologické stavy, které v lidském těle probíhají.

V rámci buněčného modelu platí výše uvedené vztahy (tj. jednotlivé faktory se vzájemně aktivují, jak je uvedeno výše), avšak větší důraz je kladen na **destičky** a na **buňky nesoucí tkáňový faktor**. Je to právě **tkáňový faktor**, který je považován za spouštěče koagulace. Buňky nesoucí tkáňový faktor nejsou za fyziologických podmínek vystaveny cirkulující a trombocytům. Jsou exprimovány v buňkách subendotelia (fibroblasty, hladkosvalové); jeho poměrně vysoká exprese byla identifikována i v některých tkáních, např. mozku. Exprimován je rovněž monocyty a makrofágy. Tkáňový faktor je onou zásadní iniciační molekulou, která je navíc exprimována na povrchu buněk již ve funkční podobě. Jak již bylo uvedeno výše, za fyziologických podmínek, kdy je céva intaktní, není tkáňový faktor vystaven cirkulující krvi. To se ale mění při poranění cévy. Po kontaktu cirkulující krve s poškozenou stěnou cévy se odhaluje tkáňový faktor a váže na sebe faktor VII. Tento faktor cirkuluje v krvi majoritně v neaktivované podobě, velmi malé množství cirkuluje v podobě aktivní. Následně dochází k jeho aktivaci a podobně jako ve vnější cestě popisované výše pak aktivují faktor IX. Tato část buněčného modelu koagulace se dá označit jako **iniciační fáze**.



Obr. 4. Moderní pojetí hemokoagulace – buněčný model. Schéma ukazuje první tři fáze tohoto procesu – iniciaci, amplifikaci a propagaci, není ukázána fáze stabilizace. vWf – von Willebrandův faktor. Převzato: https://www.researchgate.net/figure/Cell-based-model-of-coagulation-Adapted-from-Hoffman-M-and-Monroe-DM-Three-stages-of_fig1_322550411, na základě Hoffman M and Monroe DM. Three stages of the coagulation process: Initiation, Propagation, and Amplification. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemostasis*. 2001;85: 958-965. 27. 3. 2020.

Současně je však aktivován i faktor X, což je součástí další fáze, **fáze amplifikační** (amplifikace = zesílení). Celý proces se přesouvá z buněk exprimujících tkáňový faktor k trombocytům. Významná je limitace těchto procesů pouze do místa poranění cévy. Současně zde totiž působí antitrombotický systém (zejména antitrombin, ale i inhibitor dráhy tkáňového faktoru), který zajišťuje, že činnost aktivovaných faktorů bude limitována právě do místa poranění cévy. Aktivovaný faktor X aktivuje faktor V a společně již v této iniciální fázi aktivují malé množství protrombinu

na trombin. Vzniká velmi malé, prakticky stopové množství trombinu. Toto množství není dostatečné k tomu, aby iniciovalo konverzi fibrinogenu na fibrin, aktivuje však v okolí přítomné krevní destičky za uvolnění obsahu destičkových granúl. Současně aktivuje faktory V, VIII a XI. Na aktivovaných destičkách, které poskytují povrch pro spojování všech faktorů do výše popisovaných komplexů, pak spojením jejich fosfolipidů, vápenatých iontů, faktoru Xa a Va vzniká **protrombinázový komplex**, který je zodpovědný za vznik velkého množství trombinu, který je následně schopen konvertovat fibrinogen na fibrin. Tato fáze se označuje jako **fáze propagační** (propagace = rozšiřování). Pro tvorbu trombinu jsou klíčové faktory VIII a IX. Jeho produkce je natolik masivní, že se někdy označuje jako *trombin burst*, tedy trombinové vzplanutí. Uplatňuje se zde několik pozitivních zpětných vazeb (na tomto příkladu vidíme fyziologický význam pozitivních zpětných vazeb). Následuje **fáze stabilizace**. V této fázi tedy vzniká polymer fibrinu, který je dále stabilizován aktivovanými faktory XII a XIII. Aktivovaný faktor XII plní tedy funkci stabilizátoru trombu, jeho funkce v původním pojetí, tedy funkce iniciační, nebyla *in vivo* prokázána (po dlouhou dobu chyběly důkazy o významu tohoto faktoru v hemokoagulaci). Tento faktor je skutečně aktivován až v procesu stabilizačním, tedy opožděně. Jeho úloha spočívá také v tvorbě bradykininu, který působí vazodilatačně. Faktor XIII stabilizuje tromby proti spontánní fibrinolýze (propojuje von Willebrandův faktor a vznikající fibrin) a je v poměrně velkém množství obsažen v trombocytech. Velmi stručné schéma fáze iniciace, amplifikace a propagace je ukázáno na Obr. 4. Buněčný model vychází z modelu bílkovinného a naznačuje, že vnitřní a vnější cesta aktivace krevního srážení jsou ve své podstatě jedna a tatáž cesta probíhající souběžně.

Antikoagulace a fibrinolýza

Cílem všech výše uvedených procesů je vytvoření definitivní zátky, která zabrání nadměrným ztrátám krve po poškození cévní stěny. Pokud by však výše probíhající procesy nebyly velice citlivě regulovány a včas zastaveny, vedly by nejen k vytvoření zátky v cévní stěně, ale i k úplnému ucpání cévního lumen, a to by mělo za následek ischemii (nedokrvení) všech tkání touto cévou vyživovaných. Navíc, jakmile je céva

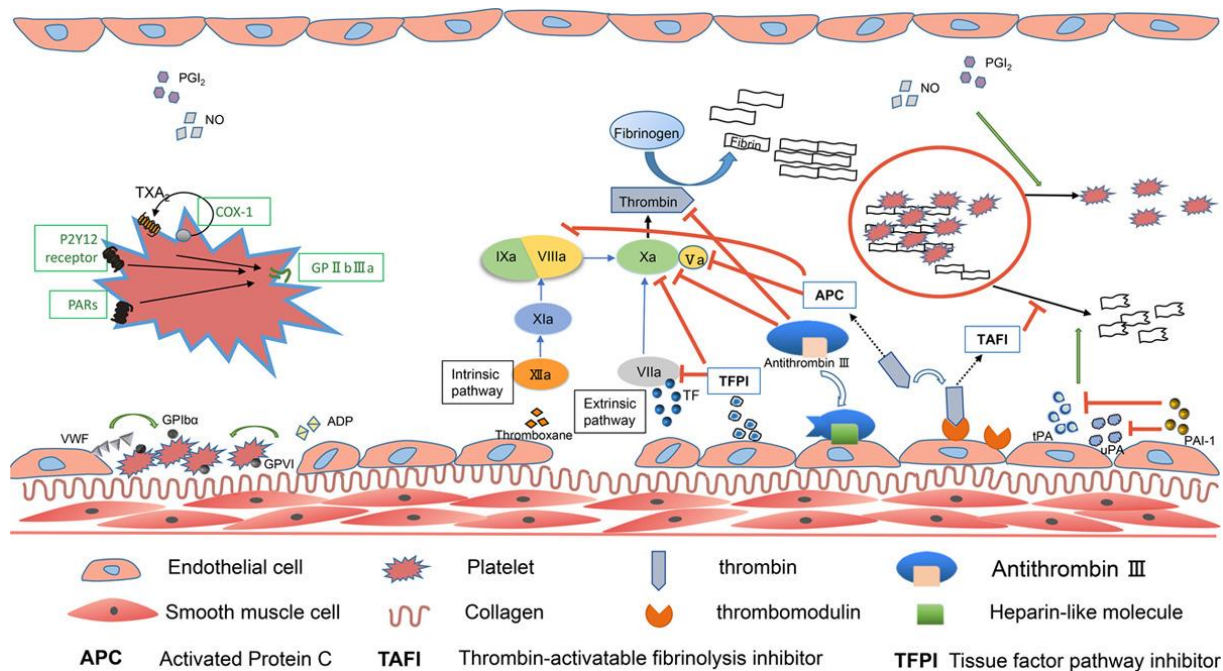
zahojena, je potřeba zátku odstranit v procesu **fibrinolýzy**. Organismus si proto vyvinul řadu mechanismů, které umožňují krevní srážení účinně regulovat a následně vzniklý trombus retrahovat. Hemokoagulace je tedy řízena komplexně, a to jak nehumorálními mechanismy (porušený versus neporušený endotel, proud krve, který odnáší lokálně uvolňované působky), i systémy humorálními (TXA₂ versus antagonisticky působící PGI₂, který je spolu s NO a ADP uvolňován z neporušeného endotelu a inhibuje agregaci trombocytů, ale také degradace ADP uvolněného z aktivovaných trombocytů enzymem ADPázou, který je exprimován na povrchu endotelu). Pro přehled viz Obr. 5. Mezi hlavní antitrombotické a fibrinolytické mechanismy patří:

Antitrombin (také jako antitrombin III) je protein, serinová proteáza. Jedná se tedy o enzym, který inaktivuje (štěpí) trombin a další faktory, jmenovitě IX, X, XI a XII, ale také faktor VII (ten však pouze při vazbě na tkáňový faktor). Fyziologicky je relevantní inaktivace aktivních faktorů X, IX a II (trombin). Vzhledem ke skutečnosti, že trombin hraje zcela klíčovou roli v koagulační kaskádě, má jeho inhibice zásadní význam. Kromě vlivu na trombocyty zabraňuje antitrombin nasedání neutrofilů na poškozený endotel a snižuje uvolňování prozánětlivých cytokinů endoteliálními buňkami. V klinické praxi pak užíváme látku zvanou **heparin**, který se na antitrombin váže a zvyšuje jeho účinnost, čímž pacienta tzv. antikoagulujeme (lidově „ředíme krev“). Vazba antitrombinu na heparin zvyšuje jeho aktivitu zásadně. Inaktivace trombinu je za přítomnosti heparinu urychlena až 4000x.

Systém proteinu C a proteinu S inhibuje již aktivované faktory V a VIII. Syntéza proteinu C je podobně jako syntéza faktorů II, VII, IX a X závislá na vitamínu K a probíhá v játrech a pravděpodobně i v endotelu. Jakmile vznikne v rámci hemokoagulační kaskády trombin, kromě pozitivní zpětné vazby v rámci aktivace jiných faktorů aktivuje spolu s trombomodulinem i protein C. Aktivace proteinu C probíhá na povrchu endoteliálních buněk, které exprimují trombomodulin. Po vazbě trombinu vzniklý komplex aktivuje protein C. Tímto způsobem je současně aktivován antitrombotický mechanismus. Aktivovaný protein C se váže s proteinem S, která je kofaktorem proteinu C; vzniklý komplex proteolyticky inaktivuje faktory Va a VIIIa.

Inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI) reverzibilně – vratně – inhibuje aktivovaný faktor X. Komplex TFPI-Xa následně inhibuje aktivovaný faktor VII v komplexu s tkáňovým faktorem.

Plazmin je enzym, který je schopen štěpit fibrin na fibrinové degradační produkty. Vzniká z **plazminogenu**, který je syntetizován v játrech. Plazminogen je konvertován na plazmin působením tzv. **tkáňového aktivátoru plazminogenu** (tPA = *tissue plasminogen activator*), který se poměrně pomalu uvolňuje z endotelu, kromě jiného také působením trombinu, a **urokizázy** (u-PA). Tyto dva aktivátory představují vnější systém aktivace plazminogenu. Vnitřní systém aktivace plazminogenu se skládá z faktorů XI, XII, prekallikreinu a kininogenu. Třetím systémem aktivace plazminogenu je systém exogenní. Tento systém však nemá žádnou funkci za fyziologického stavu – jeho aktivátorem jsou některé bakteriální proteiny nebo léčiva. Inhibičně působí PAI-1 a PAI-2, inhibitory aktivátorů plazminu. Za zmínku stojí i trombinem aktivovatelný inhibitor fibrinolýzy – TAFI. Jedná se o karboxypeptidázu, která po aktivaci komplexem trombin-trombomodulin snižuje fibrinolýzu odštěpením C-terminálních konců fibrinu, které představují místa vazby plazminogenu. Vlastní plazminogen je plazmatický protein, který je během procesu hemokoagulace zachycen ve fibrinové síti. Pro zjednodušení – z poškozených tkání se pak postupně uvolňuje tkáňový aktivátor, který tento plazminogen postupně aktivuje (většinou v průběhu několika dní od vzniku definitivního trombu), což vede k pomalému rozpuštění krevní sraženiny. V klinické praxi se používají léčiva, které je možné pacientům, u nichž trombus ucpal některou z tepen (ať již mozkové tepny v rámci mozkové mrtvice, plicní žíly v rámci plicní embolizace, či srdeční tepny v rámci akutního infarktu myokardu), aplikovat a uměle u nich aktivovat fibrinolýzu a vzniklé sraženiny rozpustit (což může těmto pacientům zachránit život).



Obr. 5. Hlavní antitrombotické mechanismy, které jsou popsány v textu. Obrázek ukazuje jejich návaznost na primární, resp. sekundární hemostázu, která je zde prezentována ještě ve starém, bílkovinném pojetí. Převzato: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.310367> - Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L. (2018) Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology*, vol. 38, no. 6, e90-e95. Dne 27. 3. 2020.

KLINICKÁ POZNÁMKA – Vyšetření koagulačních parametrů – NEPOVINNÉ 😊

Vyšetření funkce koagulačního systému je nezbytné zejména u pacientů, u nichž jsou plánovány operační výkony (pacienti, u nichž je koagulace narušena ať už směrem k zvýšené krvácivosti nebo směrem ke zvýšené tvorbě sraženin, musí být předem připraveni, aby výkon proběhl bez komplikací), dále u pacientů, kteří jsou léčeni antiagregancii/antikoagulancii (monitorování účinnosti léčby), či u pacientů s podezřením na trombofilní či krvácivé stavy.

Trombocyty

Většinou si vystačíme se stanovením počtu trombocytů. Pokud jsou jejich hodnoty alterovány, je však nutné přistoupit k řadě testů, kdy zkoumáme jejich funkci – např. otestovat jejich aktivaci přidáním ADP, adrenalinu, tromboxanu apod.

Aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT)

Test vnitřní a společné cesty koagulace. V organismu je vnitřní cesta spuštěna narušením endotelu a odkrytím záporného náboje subendotelového kolagenu, při tomto testu do dekalciifikované plazmy přidáme záporně nabitý kefalín a vápenaté ionty, čímž spustíme vnitřní cestu koagulace; měříme čas nutný ke vzniku fibrinové sraženiny.

Fyziologické rozmezí pro aPTT je 26–40 sekund. Proloužený je u hemofilii (deficit faktorů VIII, IX a XI při hemofilii A, B a C v uvedeném pořadí) a dále při léčbě **heparinem**.

Protrombinový čas (PT = Quickův test, INR)

Test vnější a společné cesty koagulace. V organismu je vnější cesta spuštěna tromboplastinem, a i v tomto testu přidáme do dekalciifikované plazmy tromboplastin a vápenaté ionty; měříme čas do vzniku fibrinové sraženiny.

Fyziologické rozmezí pro PT je 12–15 sekund, ale většinou se používá v podobě tzv. **INR** (*international normalized ratio*), protože komerčně dodávané kity s tkáňovým tromboplastinem užívaným v tomto testu se mezi sebou výrazně liší – pro výpočet INR se použije hodnota referenční pro daný kit (např. 12,3 sekund) a hodnota získaná pro konkrétního pacienta (např. také 12,3 sekund, $INR = 12,3/12,3 = 1$) – normální INR je tedy kolem 1 (0,8 – 1,2). Hodnoty INR jsou delší u pacientů léčených **warfarinem** (cílíme na hodnoty kolem 2 – 2,5), nebo u pacientů s těžkou poruchou syntetické funkce jater.

Trombinový čas

Test přímé přeměny fibrinogenu na fibrin. Do dekalciifikované plazmy přidáváme přímo trombin a vápenaté ionty.

D-Dimery

D-Dimery jsou fibrin-degradační produkty. V klinické praxi jejich stanovení používáme při diagnostice plicní embolizace, či hluboké žilní trombózy – neslouží nám však k potvrzení přítomnosti nemoci, ale k **vyločení** její přítomnosti. D-dimery vznikají, jakmile kdekoli v těle vznikne trombus a začne se rozkládat fibrinolýzou. Pokud u pacienta D-dimery nenajdeme, znamená to, že žádný trombus nemá a diagnóza plicní embolie či hluboké žilní trombózy je u něj tedy vysoce nepravděpodobná.

FARMAKOLOGICKÁ POZNÁMKA – NEPOVINNÉ ☺

U pacientů, u nichž je zvýšené riziko vzniku sraženin je nutné podávat terapii **antiagregační** nebo případně **antikoagulační**. U pacientů, u nichž již trombus vznikl je nutné jej rozpustit fibrinolýzou. Pacienti, kteří mají nedostatek koagulačních faktorů a jsou ve zvýšeném riziku krvácení potřebují jejich substituci.

Antiagregační terapie cílí proti destičkám – dlouhodobě užívaným preparátem je kyselina acetylsalicylová (ASA, známý přípravek Aspirin), která blokuje enzym cyklooxygenázu v trombocytech a tím brání vzniku prostaglandinů a tromboxanů, např. tromboxanu A₂, čímž brání aktivaci destiček. Mezi novější antiagregancia patří clopidogrel, ticlopidin a ticagrelor, které blokují receptor pro ADP na destičkách a tím brání jejich aktivaci. Nejmodernější protilátky (např. abciximab) pak míří přímo proti glykoproteinu IIb/IIIa a tím brání agregaci destiček, avšak jejich význam v klinické praxi je zatím malý.

Antikoagulační terapie je cílená proti procesům sekundární hemostázy – inhibuje koagulační kaskádu. Mezi nejznámější léčivo patří **heparin** (buď nefrakcionovaný podávaný přímo do cév nebo nízkomolekulární hepariny aplikované v subkutánních injekcích). Hepariny se vážou s antitrombinem a zvyšují jeho antikoagulační účinnost. **Warfarin** je druhý nejznámější zástupce antikoagulancií, který je možné podávat per os – funguje jako antagonist vitamínu K, a u pacientů proto nedochází ke vzniku funkčních faktorů II, VII, IX a X, čímž je narušena koagulační kaskáda na několika místech; účinnost warfarinu je však nutné pravidelně monitorovat (INR), protože je ovlivňována např. stravou (listová zelenina s vitamínem K), či přítomností infekce (zejména průjmy měnící mikroflóru našeho střeva). V klinické praxi se v posledních letech objevila celá řada nových antikoagulancií, např. xabany, které přímo inhibují aktivovaný faktor X, nebo gatransy, které přímo inhibují trombin. Podávají se podobně jako warfarin *per os* avšak není nutné monitorovat jejich hladiny.

U pacientů, u nichž již ke vzniku trombu došlo, je možné podat **trombolýzu** – většinou se používá rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu – altepláza. Altepláza aktivuje plazminogen na plazmin, což vede ke štěpení fibrinu na jeho degradační produkty.

V případě, že jsou koagulační parametry prodlouženy a u pacienta je tedy zvýšené riziko krvácení, je nutné zjistit, v jaké části koagulačního systému je chyba a následně **substituovat** chybějící složky. U pacientů s hemofiliemi se pravidelně doplňují chybějící faktory krevního srážení. U pacientů s prodlouženým INR je možné podat vitamin K, který (pokud fungují dobře játra) zajistí, že se hladiny srážecích faktorů na vitaminu K závislých doplní. Pokud na toto nemáme čas, je možné podat pacientovi předem připravené přípravky s faktory II, VII, IX a X. V neposlední řadě pak poměrně často používanou možností, jsou-li u pacienta koagulační parametry narušeny a je nutný akutní operační výkon, je podání **čerstvě mražené plasmy** (plazma od zdravých dárců obsahuje všechny faktory krevního srážení).

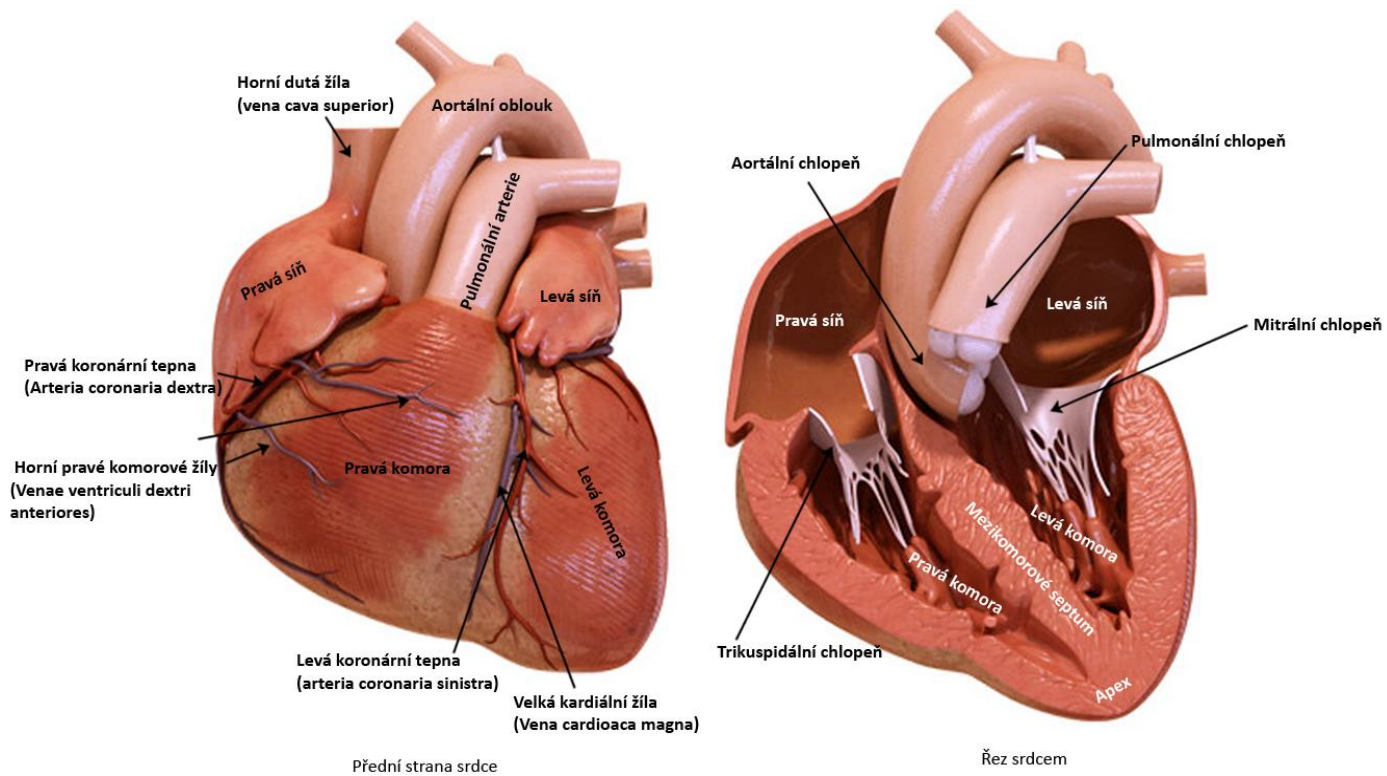
3. SRDCE

Srdečně-cévní (kardiovaskulární) soustava představuje jeden z klíčových systémů podílejících se na zajištění stálosti vnitřního prostředí (homeostáza). Udržuje v neustálé cirkulaci krev, základní transportní médium pro teplo, substráty (metabolity, katabolity, krevní plyny, ionty, aj.), informační molekuly (hormony), ale i xenobiotika, léky, plní funkci obrannou atd. Systém pracuje již od časných fází prenatálního života – první známky vznikajícího srdce a cév jsou patrné již ve třetím týdnu po oplození. Základním úkolem srdce je krev čerpat; cévy jsou pak struktury, kterými krev putuje. Cévy spolu se srdcem tvoří dva oběhy – velký (systémový, vysokotlaký) a malý (plicní, nízkotlaký). Cévy se dělí na tepny (arterie) a žíly (vény), mezi které je vmezeřeno kapilární řečiště. Struktura tepen se liší v závislosti na funkci – tepny elastického či muskulárního typu a arterioly.

a. Srdce – poznámky ke struktuře

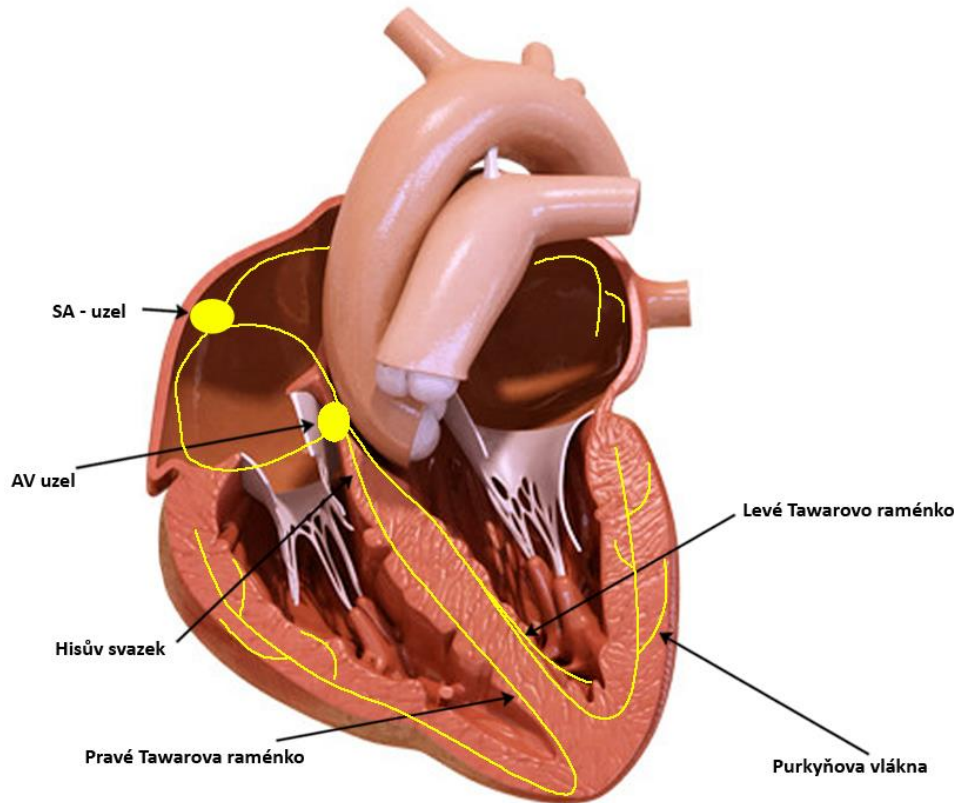
Srdce (Obr. 1) je dutý svalový orgán, uložený v hrudníku, chráněný hrudním košem a částečně plicemi, uzavřený v obalu (perikard) se serosní dutinou. Hmotnost srdce se pohybuje průměrně kolem 300–350 g u mužů, u žen váží kolem 250–300 g (zvýšení hmotnosti srdce nad 400 g u muže a nad 350 g u ženy označujeme za hypertrofii srdeční). Srdeční hypertrofie může vznikat jak z fyziologických, tak patofyziologických

příčin – fyziologicky se tak děje u sportovců, patofyziologicky např. při chorobách chlopní.



Obr. 1: Srdce – přední strana a řez srdcem.

Srdce je orgán, jehož struktura odráží jeho funkci. Srdeční tkáň histologicky i funkčně rozlišujeme na převodní systém (Obr. 2), zajišťující spontánní elektrickou aktivitu a přenos této elektrické aktivity do všech částí srdce a na pracovní myokard sloužící ke stahu, a tedy k čerpání krve. Protože je myokard **funkčním syncytiem**, podnět, který vznikne kdekoli v komorách a síních, vždy vyvolá úplnou kontrakci obou komor i síní – zákon „vše nebo nic”.

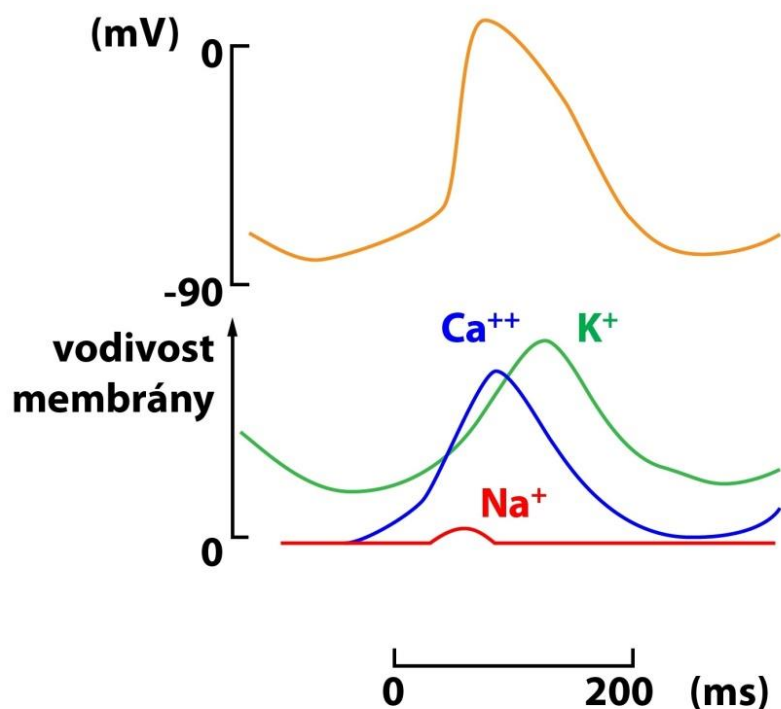


Obr. 2: Převodní systém srdeční

b. Elektrofyziologie srdce

Všechny kardiomyocyty jsou obdařeny jistou schopností tvorby vzruchu – srdeční automacie. Fyziologicky se ovšem vzruch generuje výhradně v pacemakerových buňkách. V převodním systému srdečním existuje tzv. gradient srdeční automacie (hierarchie jednotlivých částí převodního systému podle toho, jak rychle je daná část schopna tvořit vzruchy, tj. s jakou frekvencí bude generovat akční potenciály). Primárním centrem automacie je SA uzel, sekundárním – AV uzel, terciárním – Purkyňova vlákna (s vlastní frekvencí cca 100/min, 60-40/min a 40-20/min – pozor, bez vlivu vegetativního nervstva!).

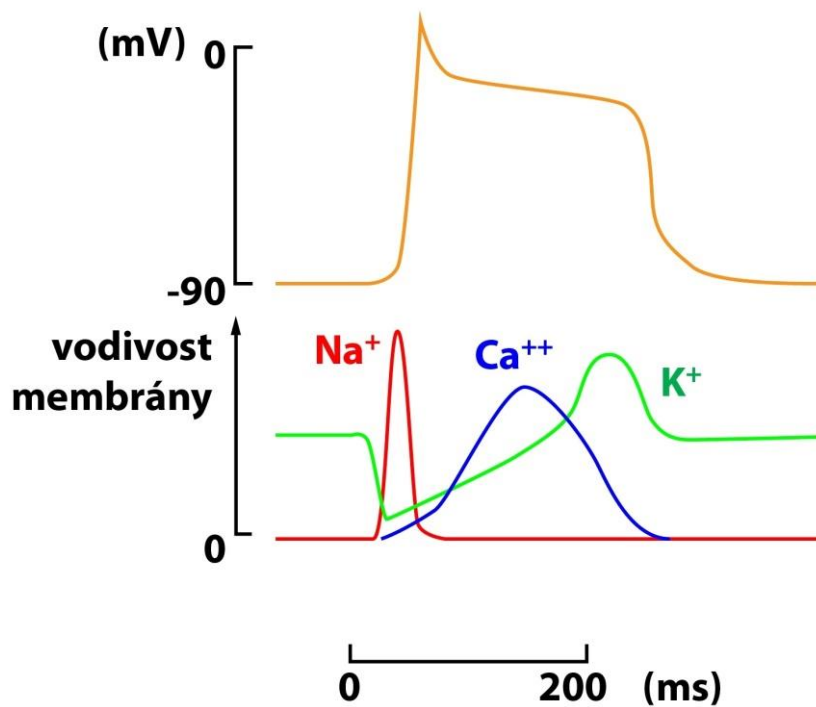
Sinusový uzel se nazývá srdeční (primární) pacemaker, protože za fyziologických podmínek podnět pro podráždění myokardu vzniká právě v něm. Podráždění (depolarizace) se šíří síňovými drahami od SA k AV uzlu, kde se depolarizace přicházející ze síní fyziologicky zpomaluje. (Tím se získá čas pro náplň komor při systole síní.) Dále se vzruch šíří Hisovým svazkem na levé a pravé Tawarovo raménko a poté systémem Purkyňových vláken lokalizovaných pod endokardem komor, které přenesou podráždění na celý myokard komor. V něm se šíří podráždění směrem zevnitř k vnějším vrstvám (od endokardu k epikardu) a směrem od hrotu k bázi.



Obr. 3: Elektrické děje v pacemakerové buňce (převzato z „Funkce buněk a lidského těla, UK Praha)

V buňkách SA uzlu (Obr. 3) vstupují Ca^{2+} ionty pomalými kanály do nitra buňky, čímž klesá hodnota klidového membránového potenciálu (KMP, -65 mV) – hovoříme o tzv. prepotenciálu. Pacemakerové buňky se tedy postupně „spontánně depolarizují“, dokud nedosáhnou prahového potenciálu (-40 mV). Po jeho dosažení se otevřou rychlé, napěťově řízené vápníkové kanály podmiňující rychlou fázi depolarizace. Během následné repolarizace se uplatňují draselné kanály umožňující únik K^+ z buněk. Hodnota membránového potenciálu se stává negativnější a proces se navrácí ke svému

počátku. Depolarizaci v SA (a také v AV uzlu) tedy způsobuje influx vápníkových iontů do buňky a repolarizaci vyvolává vytékání draselných kationtů z buňky. Podíl sodíkových kationtů na tomto procesu je zanedbatelný.



Obr. 4: Elektrické děje v buňce pracovního myokardu (převzato z „Funkce buněk a lidského těla, UK Praha)

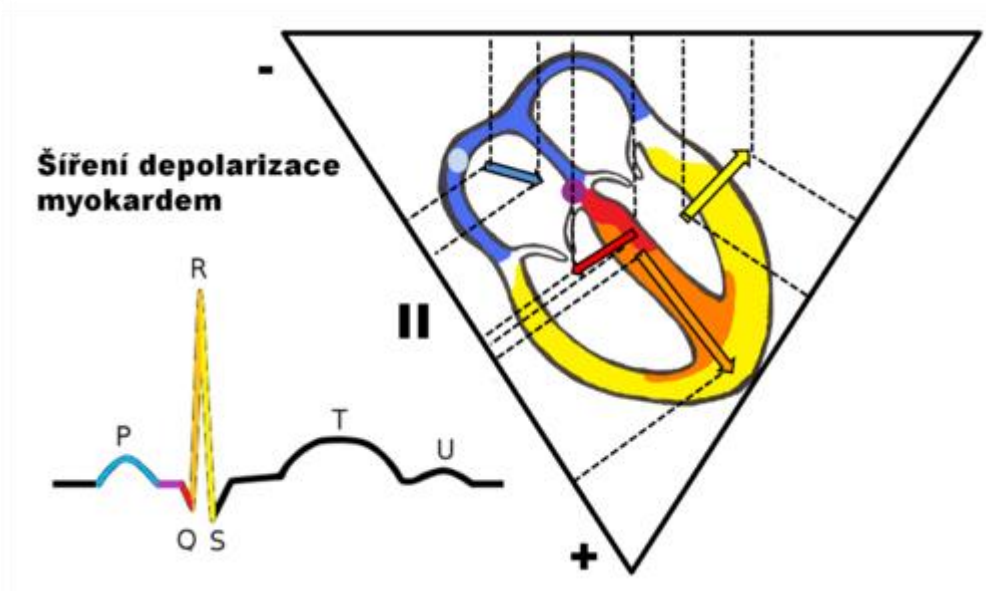
U buněk pracovního myokardu (Obr. 4) vzniká při akčním potenciálu po proběhnutí depolarizace (fáze 0 – otevření napěťových Na⁺ kanálů a vtok sodíku do buňky) a fáze rychlé repolarizace (fáze 1 – uzavření Na⁺ kanálů, rychlý výtok K⁺ z buňky) tzv. fáze plató. Ta je podmíněna otevřením napěťových Ca²⁺ kanálů a pomalým vtokem Ca²⁺ do buňky. Repolarizace vedoucí k dosažení klidového membránového potenciálu může nastat až po uzavření vápníkových kanálů a způsobuje ji výtok K⁺ z buňky (fáze 3 a 4). Během tzv. **absolutní refrakterní fáze** (fáze 1 a 2) nelze ani nadprahovým stimulem podnítit AP. Tím je myokard chráněn zejména před kroužením vzruchu – tzv. reentry. V tzv. **relativní refrakterní fázi** se dá AP generovat pouze nadprahovým podnětem.

c. Elektrokardiogram

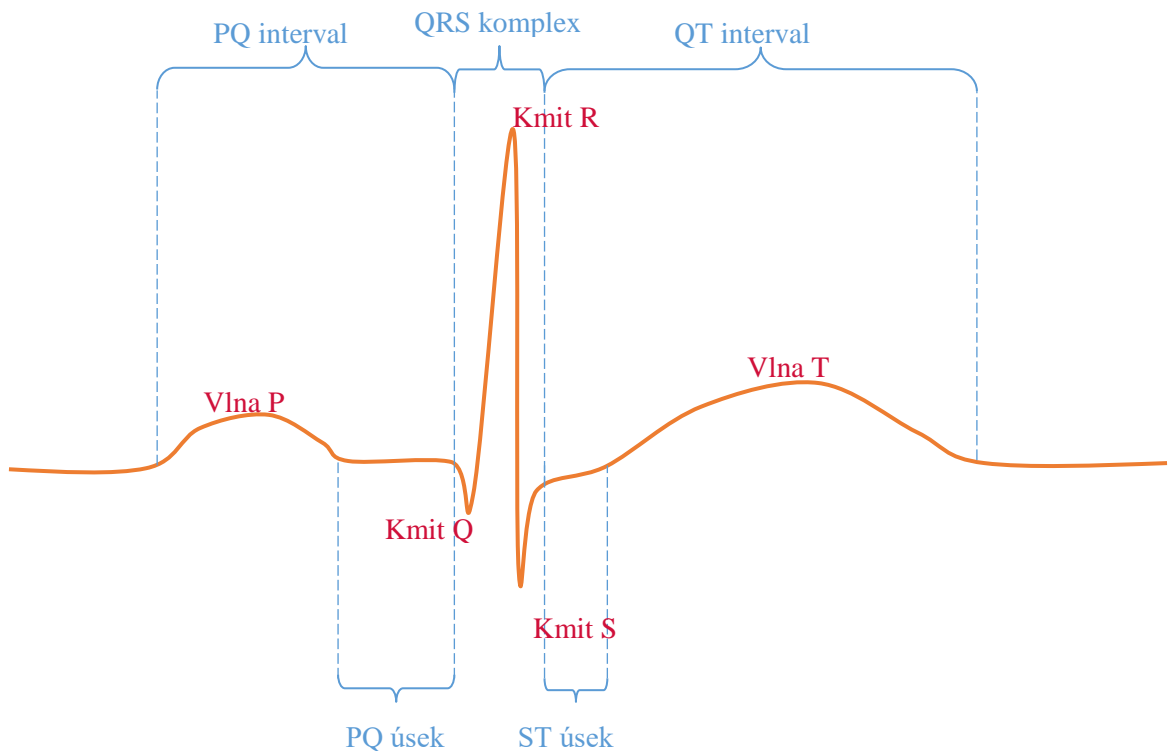
Elektrokardiogram (EKG) je záznam elektrických potenciálových rozdílů na povrchu těla, které vznikají díky depolarizaci a repolarizaci srdečního svalu (jedná se tedy o průmět elektrické aktivity srdeční na povrch těla).

EKG křivka informuje o srdečním rytmu, akci, frekvenci a také o poloze srdce (osa). Změny v jednotlivých kmitech a vlnách nás upozorňují na možné patologické procesy. **EKG nemá žádnou výpovědní hodnotu o kontrakci srdečního svalu a o funkci srdce jako čerpadla!!!**

Šíření podráždění v srdci způsobuje vznik extracelulárních proudů. Ty vedou k malým rozdílům potenciálů na povrchu těla, protože extracelulární tekutina tvoří elektricky vodivé spojení mezi srdcem a povrchem těla. Potenciálové rozdíly jsou snímány kontaktními elektrodami a zesíleny tak, aby se daly hodnotit (Obr. 5). Velikost potenciálových rozdílů závisí na velikosti extracelulárních proudů a ty zase na počtu současně podrážděných buněk srdečního svalu.



Obr. 5.: Elektrokardiografický záznam z II. bipolárního svodu



Obr. 6.: Elektrokardiografický záznam z II. bipolárního svodu – popis v textu

- Akční potenciál myokardu normálně vzniká spontánní depolarizací v sinoatriálním uzlu, odkud se šíří na svalovinu síní a projevuje se jako **vlna P (depolarizace síní)**. Pomalým vedením v atrioventrikulárním uzlu dochází ke zbrzdění postupu depolarizace ze síní na komory kvůli oddělení systoly síní od systoly komor. Na EKG tomu odpovídá izoelektrická linie, tedy **PR segment**. V tu chvíli jsou všechny buňky svaloviny síní depolarizována a není tam tedy žádný potenciálový rozdíl, který by bylo možno zaznamenat. Celkový převod depolarizace ze síní na komory potom udává PQ interval.
- Následuje **depolarizace komor**, kterou na EKG tvoří **QRS komplex**. Vzruch postupuje skrze Hisův svazek a Tawarova raménka na svalovinu mezikomorového septa, kde se depolarizace šíří zleva doprava. Na EKG se píše buď negativní kmit Q, nebo pozitivní kmit R, záleží na svodu (na svodu na obrázcích je Q negativní a R pozitivní, protože se jedná o II svod).
- Dále se vzruch šíří k srdečnímu hrotu a vytváří střední část QRS komplexu (ve většině svodů kmit R). Odtud se depolarizace přes Purkyňova vlákna rozšíří na pracovní myokard obou komor, a to směrem od endokardu k epikardu. V okamžitém vektoru se projeví především mohutnější svalovina levé komory, směřuje tedy doleva, a na závěr doleva nahoru při depolarizaci bazální části levé komory, a tím dokončuje komorový QRS komplex.
- Po skončení depolarizace je elektrický srdeční vektor chvíli nulový – všechny kardiomyocyty komor jsou depolarizovány, žádné elektrické proudy se myokardem nešíří a na EKG záznamu vidíme izoelektrickou linii – **ST úsek**.
- V tomto okamžiku začíná **komorová repolarizace**, která postupuje opačně, a to od epikardu k endokardu. Výsledný sumační vektor je ale stejný jako při depolarizaci, a to kvůli tomu, že repolarizace je elektricky opačný děj. **Vlna T**, která obráží repolarizaci komor, je tedy **konkordantní** ke kmitu R.

- Někdy lze na EKG záznamu zaznamenat vlnu U, jejíž původ není přesně znám, pravděpodobně jde o projev repolarizace papilárních svalů, ale spojuje se i se sportovní aktivitou, protože se vyskytuje převážně u sportovců.

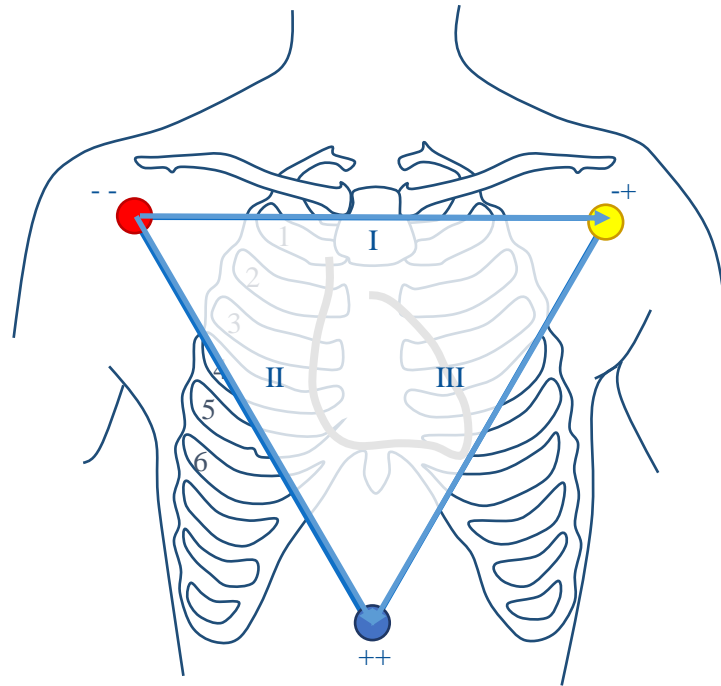
EKG svody

V současné době se používá 12svodové EKG, které sestává ze:

- bipolárních končetinových svodů – I, II, III
- 3 unipolárních zesílených svodů – aVR, aVL, aVF
- 6 unipolárních hrudních svodů – V1-6

BIPOLÁRNÍ KONČETINOVÉ SVODY (dle Einthovena, **STANDARTNÍ**)

- zjišťují rozdíly potenciálů mezi dvěma elektrodami. Svodná místa jsou na končetině a tvoří tzv. Einthovenův trojúhelník.
- Končetinové elektrody použil již Einthoven a nazývají se:
 - R = Rechts – pravá ruka (červeně)
 - L = Links – levá ruka (žlutě)
 - F = Fuß – levá noha (zeleně)
 - N= Neutral – pravá noha (černě) jako zemnicí
 - Končetinové elektrody se běžně umísťují na předloktí poblíž zápěstí, resp. na oblast holeně či lýtka poblíž kotníku. Ale není problém je umístit až po rameno nebo po třísla – na tvar EKG křivky to nemá žádný vliv.
 - Zemnicí elektroda spojuje neutrální potenciál přístroje s pacientem tak, aby se minimalizovalo rušení či přetížení vstupních zesilovačů ("plavání signálu").
 - Končetinové elektrody vytváří pomyslný trojúhelník s vrcholy RLF. Tento trojúhelník v Einthovenově zjednodušujícím modelu považujeme za rovnostranný (tj. všechny úhly 60°). Einthoven připojoval měřicí přístroj mezi různé páry končetinových elektrod, a tak obdržel tři různé svody:
 - = L – R – svod **I**
 - = F – R – Svod **II**
 - = F – L – Svod **III**
 - Zápis značí, že I. svod je dán rozdílem potenciálů mezi elektrodami L a R.



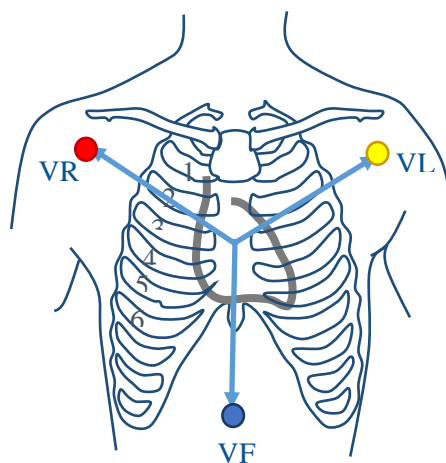
Obr. 1: Einthovenovo zapojení EKG elektrod

Na Obr. 7 směr šipek a znaménka + a – znamenají, že (příklad pro I. svod): při zvyšujícím se potenciálu L (směrem ke kladným hodnotám) jde křivka směrem nahoru (a naopak při zvyšujícím se potenciálu R, tj. směrem ke kladným hodnotám, jde křivka směrem *dolů*)

- Protože jsou výchylky v Einthovenových svodech dány rozdílem potenciálů dvou elektrod, nazývají se **bipolární svody**.

UNIPOLÁRNÍ SVODY (dle Wilsona)

- Na rozdíl od bipolárních svodů (Einthoven) sledujeme u **unipolárních svodů** změny potenciálu na jedné elektrodě, vztažené k nějakému referenčnímu bodu. U Wilsonových svodů je tímto bodem **Wilsonova svorka**, na které je vytvořena průměrná hodnota potenciálu všech končetinových elektrod.

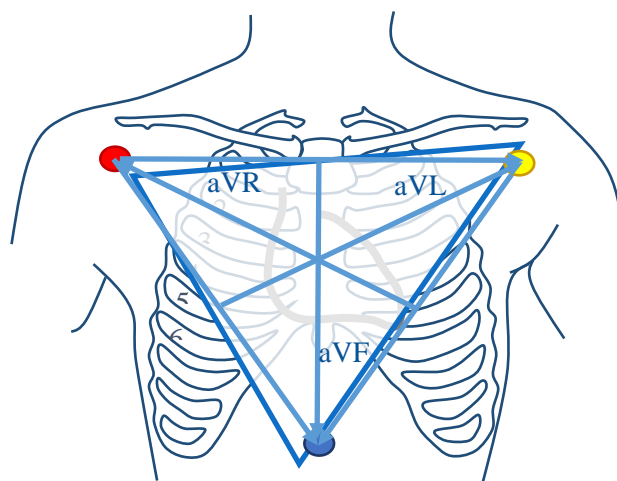


Obr. 2: Wilsonova svorka (všimněte si, že pojmenování svodů je bez a!).

- Označíme-li R, L, F potenciály na končetinových elektrodách a W potenciál Wilsonovy svorky, pak platí: $W = (R+L+F)/3$
- Pro potenciální rozdíl na unipolárních Wilsonových svodech VR, VL, VF potom platí:
 - $V_R = R - W = (2R-L-F)/3$
 - $V_L = L - W = (2L-R-F)/3$
 - $V_F = F - W = (2F-L-R)/3$

UNIPOLÁRNÍ SVODY (dle Goldbergera)

- Wilsonovy svody mají oproti Einthovenovým o dost menší amplitudu (vektory jsou kratší). Proto Goldberg v roce 1942 zvýšil voltáž unipolárních svodů tím, že referenční body umístil na protilehlé strany trojúhelníka.
- Tím pádem se délka vektorů prodloužila o 1/2, tj. na 3/2 původní délky, a tolikrát se také zvýšilo napětí Goldbergových svodů oproti Wilsonovým.
- Prodloužení = augmentace, proto se Goldbergovy svody jmenují augmentované (**a** na začátku): **aVR**, **aVL**, **aVF**.
- Potenciál referenčního bodu Goldbergových svodů je průměrem potenciálů dvou zbývajících elektrod. Tudiž platí:
 - $aVR = (2R - L - F)/2$
 - $aVL = (2L - R - F)/2$
 - $aVF = (2F - R - L)/2$
- V porovnání se vztahy pro napětí Wilsonových svodů vidíme, že jsou skutečně 3/2-krát větší.



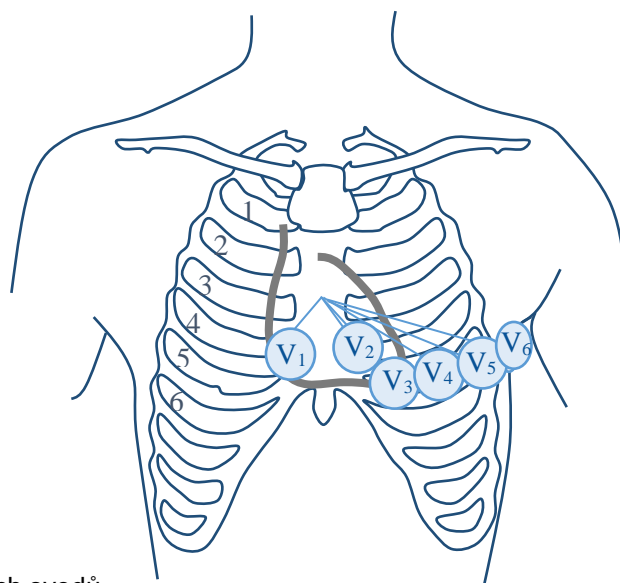
Obr. 3: Schéma zdokonalení Wilsonovy svorky Goldbergovou metodou

Výsledkem tedy je spojení Einthovenových svodů a Goldbergových augmentovaných svodů, které tvoří prvních 6 svodů z 12 svodového EKG. Dalšími jsou potom hrudní unipolární svody.

UNIPOLÁRNÍ HRUDNÍ SVODY

- Dosud jsme sledovali projekci elektrického srdečního vektoru ve frontální rovině.
- Projekci v transversální rovině vytváří 6 hrudních (prekordiálních) svodů.
- Jedná se o unipolární svody, tj. sledujeme potenciál každé elektrody vzhledem ke společné referenci.
- Hrudní svody značíme:

V1	4. mezižebří vpravo od sternu
V2	4. mezižebří vlevo od sternu
V3	mezi V2 a V4
V4	5. mezižebří v čáře medioklavikulární
V5	ve výši V4 v přední axilární čáře
V6	ve výši V4 ve střední axilární čáře



Obr. 4: Zapojení hrudních svodů

Fyziologická EKG křivka

- Vlna P zachycuje elektrickou aktivitu síní, první část zaznamenává depolarizaci pravé síně, část druhá depolarizaci síně levé. Fyziologická délka trvání je do 0,12 s.
- Interval PQ (od začátku P do začátku Q) informuje o čase, který potřebuje elektrický impuls cestující z SA uzlu pro průnik AV uzlem, Hissovým svazkem, Tawarovými raménky a Purkyňovými vlákny až k počátku depolarizace svaloviny komor. Normální délka trvání je 0,12-0,2 s. Úsek PQ (od konce P do začátku Q) je tím úsekem, během něhož jsou kompletně aktivovány síně, nachází se v úrovni 0 mV.
- **Obraz repolarizace síní není na EKG záznamu viditelný**, protože ji za normálních okolností překrývá komplex QRS (mohutná elektrická aktivita na komorách).
- Komplex QRS je obrazem postupu elektrické aktivace (tedy depolarizace) myokardu komor. Elektrické síly, které vznikají při depolarizaci komor, se zaznamenávají jako ostré, hrotnaté kmity. Komplex popisujeme jako QRS i v případě, že některá z jeho komponent chybí. Podle definice je první pozitivní kmit vždy označován jako R. Normální délka trvání komplexu je do 0,1 s. Interval QT (od začátku Q do konce T) zaznamenává celkové trvání depolarizace a repolarizace komor a jeho normální délka trvání je do 0,4 s.
- Úsek ST (od konce S do začátku T) je onou dobou, během níž jsou kompletně aktivovány komory, nachází se v úrovni 0 mV. Vlna T je výrazem repolarizace komor.

Základní postup při popisu EKG záznamu

- Při popisu EKG záznamu nejdříve určíme základní parametry, které se dají ze záznamu vyčíst – rytmus, akci, frekvenci a určení osy srdeční (**RAFO**). Dále následuje popis jednotlivých kmitů, vln, úseků a intervalů. RAFO v praxi není

sled dějů, zkušený kardiolog je schopen bez složitého odečítání všechny parametry odhadnout přímo ze záznamu.

Rytmus

- V případě přítomnosti fyziologického rytmu, kdy SA uzel je pacemakerem (tzv. sinusový rytmus), je vzdálenost kmitů R vždy identická a je přítomna pozitivní vlna P, zejména ve svodech I, II, aVF a V2-V6. Ve svodech III, V1 a aVL může být vlna P pozitivní, negativní nebo bipolární. V aVR je negativní. Vzdálenosti PP a RR se shodují. Rozhodujícím faktorem pro to, abychom rytmus mohli nazvat sinusovým, je přítomnost vlny P a pravidelnost akce.

Akce

- Akce může být pravidelná nebo nepravidelná. V případě, že vzdálenost jednotlivých kmitů R je vždy stejná, se jedná o pravidelnou akci a naopak.

Frekvence

- Jestliže se papír posunuje běžnou rychlostí 25 mm/s, jeden velký čtverec (nebo 5 malých čtverečků) v tomto případě představuje 0,2 s. Frekvenci můžeme odečíst jednoduše dle následující tabulky:

Počet velkých čtverců v jednom intervalu RR	Srdeční frekvence
1	300/min
1,5	200/min
2	150/min
4	75/min
6	60/min
10	30/min

Elektrická osa srdeční

- U zdravých osob je souhrnný vektor QRS nejčastěji ve sklonu 60 stupňů – tzv. intermediární polohový typ.
- Směr vektoru se může za fyziologických podmínek posunout jak do horizontální (0 stupňů), tak vertikální (90 stupňů) polohy. Za fyziologické se ještě považuje vychýlení v rozmezí -30 až +115 stupňů.
- Deviace doprava nastává při přetočení směru vektoru nad +120 stupňů, deviace doleva při překročení tolerance -30 stupňů.

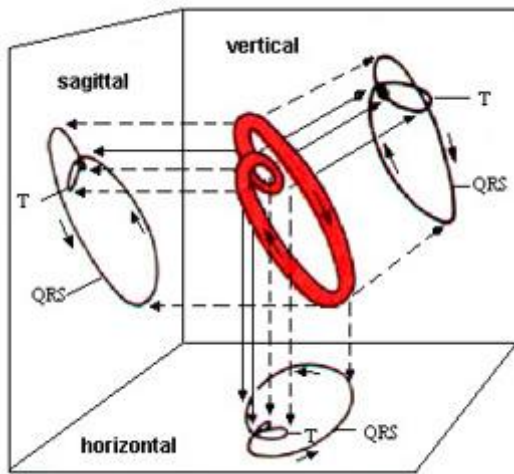
POZNÁMKA

- Vychýlení srdeční osy pomáhá při EKG diagnostice. V klinické praxi platí, že je-li ve svodech I a aVF převažující kmit komplexu QRS pozitivní, je sklon elektrické osy normální. Dále se dá sklon srdeční osy jednoduše odečíst dle následující tabulky:

OSA	Komplex QRS ve svodu I	Komplex QRS ve svodu aVF
Norma	QRS pozitivní	QRS pozitivní
Doleva	QRS pozitivní	QRS negativní
Doprava	QRS negativní	QRS negativní

Vektorkardiogram – typ růžice, popř. vektorová smyčka (Obr. 11)

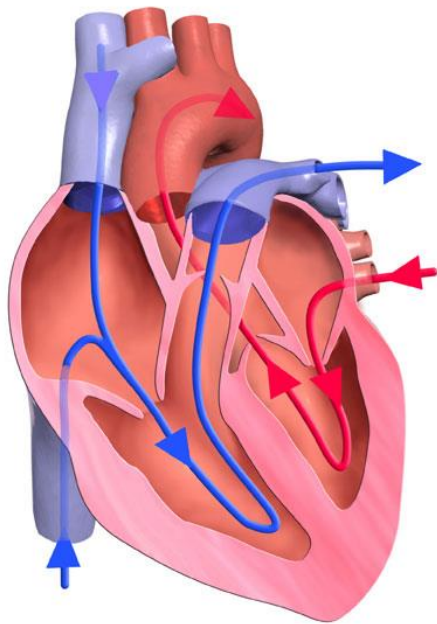
- Kmity a vlny EKG se dají chápat jako okamžité projekce výsledného elektrického dipólu na spojnici mezi svodovými místy. Vektorkardiografie je znázorněním kroužení hrotu dipólu v průběhu srdeční revoluce.
- Sledujeme-li pohyb okamžitého el. sumačního vektoru v prostoru a čase, dostaneme trojici smyček, odpovídajících vlně P, komplexu QRS a vlně T. Takovéto zobrazení se označuje jako **vektorkardiogram**. Jde o jinou formu záznamu elektrických projevů srdce z povrchu těla.
- Svodový systém je pravoúhlý, a tudíž lépe odpovídá zobrazení srdečního elektrického pole v trojrozměrném prostoru. Je proto přínosnější pro výzkumnou analýzu el. projevů srdce.
- Neumožňuje ovšem analýzu poruch srdečního rytmu!
- Pro představu o elektrickém poli se vektorkardiogram vyhodnocuje ve třech na sebe kolmých rovinách – frontální, transverzální a sagitální. Elektrody jsou bipolární a tvoří 3 na sebe kolmé svody:
 - vertikální (elektrody: krk + levá noha),
 - horizontální příčná (střední klavikul. čára vpravo 4. mezižebří + druhá stejně, ale vlevo)
 - Předozadní (4. mezižebří nad sternem + druhá ve stejné výši nad páteří)



Obr. 11: Vektorkardiogram

d. Mechanika srdeční

Funkčně je srdce v podstatě tlakově-objemové čerpadlo, složené ze dvou hemodynamicky samostatných jednotek – pravé a levé – zapojených v sérii (Obr. 12). Každou z těchto částí tvoří příslušná síň a komora, které odděluje vazivový skelet. Jedná se o elektricky nevodivou část srdce, bez vlastní inervace a cévního zásobení, díky které přechází depolarizace ze síní na komory za fyziologické situace jen převodním systémem (AV uzlem). Dutiny srdeční jsou od sebe odděleny septem (pravá a levá síň či komora) a chlopní (pravá síň a pravá komora chlopní trikuspidální, levá síň a levá komora chlopní mitrální). Chlopně fungují v podstatě jako ventily. Cévní soustava pak se srdcem tvoří paralelně zapojený systém srdečních dutin a regionálních řečišť.



Obr. 12: Schématické znázornění pohybu krve srdcem

Systém dutých žil přivádí žilní krev do pravé síně, odkud je čerpána pravou komorou do malého oběhu (plicního). Okysličená krev pak přitéká plicními žilami do levé síně a levé komory, odkud je čerpána do velkého (tělního, systémového) oběhu. Tlakové poměry v obou řečištích se významně liší: levá komora musí čerpat proti až pětinasobnému odporu ve srovnání s komorou pravou. Tomu odpovídá výrazně mohutnější stěna levé komory. Navzdory tomuto faktu pracují obě komory se stejným výkonem (vyjádřeno jako minutový výdej srdeční).

Celulární úroveň

Jak bylo zmíněno výše, v srdeční aktivitě lze vysledovat dva děje: elektrickou (aktivaci) a mechanickou (odezvu), a to od úrovně jednotlivé srdeční buňky (kardiomyocytu) až po úroveň celého orgánu (srdce). Mezi oběma těmito ději existuje velmi těsný vztah, nazývaný **spojení excitace s kontrakcí**. Excitaci – tj. vznik a přenos elektrického signálu zajišťuje převodní systém srdeční. Ostatní kardiomyocyty patří k tzv. pracovnímu myokardu. Ten tvoří stěny srdečních dutin, včetně přepážek mezi nimi. Jeho buňky jsou charakterizovány centrálně uloženým jádrem a velkým množstvím myofibril, sarkoplasmatického retikula a mitochondrií. Funkční podjednotkou myofibrily je sarkomera (o délce zhruba 2 mikrometry), obdobně jako u kosterního svalu.

Koordinovaný stah buněk pracovního myokardu zajišťuje vypuzení krve ze srdeční dutiny. Změny elektrické jsou následovány změnami mechanickými - stahem (*kontrakcí*) a uvolněním (*relaxací*).

Srdeční sval se nemůže stahovat bez vstupu vápníku z vnějšího, extracelulárního prostředí (tím se liší od svalu kosterního). Naopak, myokard se trochu podobá svalu hladkému, protože u něj dochází k cirkulaci vápníku mezi extracelulárním prostorem a cytoplazmou (tzv. vnější cyklus vápníku). Tento pohyb kalcia zajišťují pomalý proud vápníku do buňky během fáze plateau akčního napětí a membránový $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník (transportuje přebytečný Ca^{2+} z buňky ven; jedná se o sekundárně aktivní transport, hnací silou je gradient pro sodík vytvořený membránovou Na^+/K^+ -ATPázou). Vnitřní cyklus vápníku (stejně jako u svalu kosterního) probíhá mezi sarkoplazmickým retikulem a sarkoplazmou a je udržován sarkoplazmickou Ca^{2+} -ATPázou (tzv. SERCA, čerpá vápník z cytoplazmy zpět do retikula, a umožňuje tak svalu relaxovat).

Další odlišnost myokardu od ostatních typů svalů tkví v délce trvání stahu – kontrakce trvá jen o málo déle než akční napětí (řádově stovky ms; záleží na tom, zda se jedná o kardiomyocyt síňový nebo komorový, Obr. 4). Dobu, po kterou nelze vyvolat nový stah dalším elektrickým podnětem o normální intenzitě, označujeme jako tzv. refrakterní fázi. Refrakterní perioda trvá od začátku depolarizace do doby zotavení depolarizačního proudu (rychlý sodíkový proud) z inaktivace (přibližně na konci repolarizace). Tento ochranný mechanismus brání vzniku tetanického stahu, který by pro čerpací funkci srdce znamenal naprostou katastrofu. Tetanický stah je typický pro kosterní sval a lze ho vyvolat i u svalu hladkého.

Orgánová úroveň

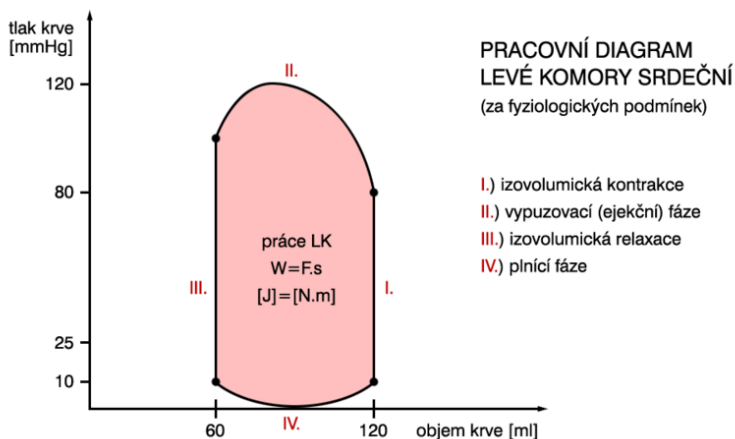
Poté, co se vzruch rozšíří z převodního systému lokálními proudy skrze **nexy** (součást **gap junctions**) na svalovinu síní a poté komor, dojde ke koordinovanému stahu svaloviny, tvořící stěny srdečních dutin. Aby srdce mohlo pracovat jako čerpadlo (tedy kompletní stah síní předchází komorovou kontrakcí), existuje u zdravého srdce jen jediná cesta přenosu elektrického signálu ze síní na komory (jinak jsou síně a komory elektricky izolovány vazivovým cytoskeletem) – a to je AV uzel. Vedení vzruchu

se v této části převodního systému také výrazně zpomalí, což představuje významnou filtrační funkci: především při výrazné tachykardii (zvláště patologické, fyziologické zvýšení srdeční frekvence například při zátěži není tak velké) se na komory převádí jen některé vzruchy a čerpací funkce komor nemusí být vysokou frekvencí s ní kriticky ohrožena.

Srdeční cyklus

Srdce pracuje rytmicky, a to ve dvou fázích: v diastole je srdeční dutina relaxovaná a plní se krví. V systole se srdeční oddíly stahují a vypuzují krev do oběhu. Síně fungují především jako rezervoár krve, tlakově-objemovou práci pak vykonávají komory.

Srdeční cyklus probíhá ve čtyřech fázích, které vyjádřené jako tlakově-objemové změny tvoří tzv. tlakově-objemovou smyčku či P-V diagram (z *angl.* pressure-volume diagram nebo loop, Obr. 13). Lze ho popsat následujícím způsobem:



Fáze plnění komor (plnicí fáze): v první třetině této fáze se krev nashromážděná v síních pod tlakem, ale zatím bez přičinění svaloviny síní dostává do komory. Nadchází tzv. fáze rychlého plnění komor, kdy asi 80 % náplně komory přiteče přímo do komory bez nutnosti stahu síně. Ve druhé třetině této fáze se dostává do komory jen málo krve, která přitéká do síní z velkých žil. V poslední třetině pak dojde ke kontrakci síní, která způsobí doplnění zbylých 20 % náplně komory. Na konci plnicí fáze se uzavřou cípate chlopně a komory dosahují **end-diastolického objemu**. Rozdíl v tomto objemu je v případě pravé a levé komory trvale zhruba 1%, což je dáno rozdílným žilním návratem

v důsledku fyziologického „zkratu“ přes *aa. bronchiales* a *vv.cordis minimae*. U dospělého zdravého srdce je enddiastolický objem zhruba 120 ml. Jak již bylo zmíněno, současně s fází plnění komor probíhá systola síní.

Fáze izovolumické (izometrické) kontrakce: roste tenze stěny, svalová vlákna se nezkracují - jedná se tedy o stah izometrický. Na jejím konci je uvnitř komory dosaženo aktuální hodnoty tlaku v aortě, tj. cca 80 mmHg (resp. 8-10 mmHg v plicnici u pravé komory) a vzniklým tlakovým gradientem se otevírají semilunární chlopně.

Ejekční (izotonická) fáze: období vypuzování krve z komory. Objem krve v komoře klesá, na konci je dosaženo tzv. **endsystolického (reziduálního) objemu**. Tento objem je u obou komor stejný (přibližně 50 ml), díky rozdílné síle stahu u levé a pravé komory, zajištěné heterometrickou autoregulací. Tenze ve stěně se dále nezvyšuje (nebo jen velmi málo), svalová vlákna se zkracují, jedná se tedy o stah izotonický. Rozdíl objemu enddiastolického a endsystolického nazýváme **objem systolický** (v klidu u zdravého srdce je to zhruba 75 ml). V první třetině ejekční fáze se vyprázdní asi 70 % procent objemu komory (fáze rychlé ejekce), v dalších dvou třetinách dochází k ejekci 30 % vypuzovaného objemu (fáze pomalé ejekce).

Fáze izovolumické relaxace: všechny chlopně jsou uzavřeny, tlak uvnitř komory klesá díky klesající tenzi srdečního svalu tvořícího stěnu komory. V okamžiku, kdy nitrokomorový tlak klesne pod aktuální hodnotu tlaku uvnitř síně, otevřou se znovu cípaté chlopně a nastává nový srdeční cyklus.

Při pohledu na změny nitrokomorového tlaku v ejekční fázi vidíme, že v průběhu vypuzování krve z komory tlak dále roste, ačkoliv klesá objem krve v komoře, a očekávali bychom tedy spíše tlakový pokles. Odpověď nalezneme, pokud na srdeční dutinu aplikujeme Laplaceův zákon:

$$T = P \times r / h$$

kde T je tenze stěny, P je tlak uvnitř komory, r je poloměr komory a h je tloušťka stěny komory.

V průběhu ejekční fáze tlak roste i při neměnné tenzi, protože při zkracování svalových vláken komorového myokardu roste tloušťka stěny a zároveň klesá poloměr dutiny.

Srdeční práce

Velikost práce vykonané komorou v průběhu srdečního cyklu lze graficky znázornit jako plochu ohraničenou P-V smyčkou. Lze ji také vypočítat jako přečerpaný objem násobený vygenerovaným tlakem, tedy:

$$\text{Práce srdce} = \Delta V \times \Delta P$$

Plnění srdce (dané žilním návratem) – **preload** – se neustále mění i za fyziologických podmínek. Velikost žilního návratu závisí na řadě faktorů, z nichž především změny polohy těla (např. ortostatická reakce), fyzická aktivita anebo i hluboké dýchání, ovlivňují míru, do jaké bude pravá síň naplněna. Jakákoliv změna preloadu se samozřejmě projeví jako změna práce srdce.

Stejně tak ovlivní velikost práce srdce odpor, proti kterému komory čerpají, jinými slovy tlak, který musí komory vygenerovat, aby se otevřely semilunární chlopně - **afterload**. Změny periferního odporu nastávají jak za fyziologických podmínek (např. při fyzické práci), tak – poměrně často – za patologické situace (systémová hypertenze, plicní hypertenze).

Srdce vykonává především práci statickou (viz. $\Delta V \times \Delta P$). Práce dynamická představuje v klidu jen asi 1 % celkové srdeční práce a je potřebná na urychlení sloupce krve.

Srdeční výdej

Výkon srdce jako pumpy lze jednoduše popsat parametrem, který můžeme vypočítat jako součin systolického objemu a srdeční frekvence a nazýváme jej **srdeční výdej** (minutový objem srdeční, minutový výdej srdeční). Je to množství krve přečerpané srdcem do periferního oběhu za jednu minutu. **Srdeční výdej obou komor je stejný** a u zdravého dospělého srdce činí zhruba 5 l/min (tj. 75 ml x 72/min). Hodnota srdečního výdeje závisí na plnění srdce (kde není co čerpat, není třeba velký výkon),

tedy preladu (žilním návratu) a na schopnosti srdečního svalu se stáhnout – **kontraktilitě**.

Kontraktilitu myokardu významně ovlivňuje z fyzikálních faktorů například teplota. Klíčové pro udržení kontraktility jsou dostupnost energie a kalcia. Velký význam má správné prokrvení srdečního svalu – koronárním řečištěm přicházejí substráty a kyslík pro tvorbu ATP, které je nezbytné pro zajištění nejen stahu a relaxace, ale také pro elektrickou aktivitu srdeční (např. udržení a obnovu klidového membránového napětí). Kontraktilitu myokardu lze hodnotit různými invazivními i neinvazivními přístupy. V klinické praxi má bezpochyby největší uplatnění stanovení ejekční frakce při echokardiografickém vyšetření.

Srdeční rezerva

Srdce může zvýšit svou práci v případě potřeby (především při fyzické aktivitě) - srdeční rezerva. Vypočítá se jako poměr mezi maximálním minutovým výdejem a výdejem klidovým. U zdravého dospělého srdce je to 5, u srdce trénovaného až 7. Srdeční rezerva se skládá z chronotropní rezervy (maximální srdeční frekvence dělená klidovou srdeční frekvencí, tedy u zdravého srdce je to zhruba 3, $210/70$); u sportovců je tato rezerva až 5) a rezervy objemové (maximální systolický objem dělený klidovým systolickým objemem, u zdravého srdce s nezvětšenou komorou zhruba 1,5, tedy $115/75$). Je tedy zřejmé, že zvýšení srdeční frekvence se na srdeční rezervě podílí více než zvýšení systolického objemu.

Srdeční rezervu podmiňuje rezerva koronární, tj. schopnost zvýšit průtok koronárním řečištěm (až 5x). Toto zvýšení se děje především na základě metabolické autoregulace průtoku. Snížení koronární rezervy je typické pro ischemickou chorobu srdeční.

Pokud není srdce z jakýchkoliv důvodů schopno přečerpávat dostatek krve do periferie, ačkoliv je žilní návrat dostatečný, nastává **srdeční selhání**. Příčiny srdečního selhání jsou různé, od chlopňových vad přes kardiomyopatie až po myokarditidy a řadu dalších onemocnění. Často do srdečního selhání progreduje neléčená či špatně léčená hypertenze nebo ischemická choroba srdeční. V důsledku snížené perfúze periferních

tkání se rozvíjí pestrá škála příznaků, často únavnost, snížení výkonu, cyanoza, dušnost a otoky.

Regulace srdeční činnosti

V průběhu fylogeneze se u srdce vyvinula řada velmi výkonných kontrolních a regulačních mechanismů, které zajišťují jednak sladění práce pravého a levého srdce, jednak přizpůsobení se různým podmínkám, za kterých srdce pracuje (především rozdíly v preloadu a afterloadu, které mají celou řadu fyziologických i patologických příčin). Srdce je díky těmto mechanismům schopno promptně a velmi efektivně reagovat na měnící se nároky organismu, do kterého krev čerpá.

Na srdci rozlišujeme mechanismy autoregulační (patrné i na izolovaném srdci, což v klinické praxi v podstatě představuje například transplantované srdce) a klasické regulace, zde především nervové.

Vzhledem k tomu, že u srdce, což je vlastně rytmicky pracujícího čerpadlo, není možná časová a prostorová sumace, petrifikovaly se v průběhu evoluce u tohoto orgánu dva autoregulační mechanismy, kterými se stupňuje síla stahu: heterometrická a homeometrická autoregulace. První – jak název napovídá ta, kde se mění délka sarkomery – je tzv. **Starlingův princip** (Starlingův jev, Starlingův zákon): se zvyšující se náplní srdce (vyšší preload) se zvětšuje síla stahu. Mohutnější kontrakce se vyvine díky tomu, že se sarkomery více protáhnou, a tím se zvětší aktivní zóna pro překrytí aktinových a myosinových filament. Optimální iniciální délka myokardiální sarkomery je 2.2 μ m. Při větším protažení (kterého je ovšem fyziologicky málokdy dosaženo), je překryv tenkých a silných myofilament menší, a důsledkem je slabší stah. Dalším mechanismem, který se na heterometrické autoregulaci podílí, je protažení vláken cytoskeletárního proteinu titinu, čímž se k sobě vlákna aktinu a myosinu přibližují. V neposlední řadě se heterometrické autoregulace účastní troponin C, jehož citlivost stoupá s prodlužující se sarkomerou.

Primárně slouží heterometrická autoregulace k okamžitému vyrovnávání přirozených výchylek v náplni levé a pravé komory, má ale i další důležité úlohy: vyrovnávání kontrakce jednotlivých oblastí stěny srdeční, síly na sebe navazujících

svalových vláken a stahu za sebou zapojených sarkomer, kompenzace nepříznivého vlivu Laplaceova zákona (bez této autoregulace by při větším preloadu nitrokomorový tlak z čistě fyzikálních důvodů klesal) a řízení srdečního výdeje při změnách žilního návratu (dýchání, změny polohy těla, Valsalvův manévr, Müllerův manévr, apod.).

Druhou – tzv. homeometrickou – autoregulaci srdeční činnosti nazýváme také **frekvenční efekt** či frekvenční jev (Bowditchův fenomén, Bowditchův jev, Bowditchovy schody, schodišťový fenomén): při zvýšení srdeční frekvence se síla stahu zvýší. Je to mechanismus, který ve skutečnosti udrží sílu stahu dostatečně vysokou, ačkoliv při zvýšení srdeční frekvence dojde ke zkrácení doby plnění komory, a tím zmenšení preloadu. Heterometrickou autoregulací by tedy síla stahu klesla! Kdyby se s trváním a silou kontrakce nic nedělo, při srdeční frekvenci kolem 100/min by se oběh úplně zastavil. Mechanismus této nutné kompenzace je velmi komplikovaný. Jde o složitou souhru elektrického signálu (akčního potenciálu), jím řízené celulární bilance vápníku a navíc citlivosti troponinu C ke kalciumu. Možným vysvětlením frekvenčního jevu je neschopnost Na^+/K^+ -ATPázy udržet gradient sodíku při vyšších srdečních frekvencích. V takové situaci – například při stimulaci sympatikem – má L-typ vápníkového kanálu zvýšenou aktivitu. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník (3 Na^+ vstupují po gradientu do buňky a jeden Ca^{2+} opouští buňku) se snaží odčerpat přebytek vápníku z buňky. Při zvyšování srdeční frekvence dochází ke zkrácení diastoly a Na^+/K^+ -ATPáza nezvládá odstraňovat sodík, vstupující do kardiomyocytu prostřednictvím $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku. Gradient pro sodík se snižuje a vápník ve zvýšené koncentraci zůstává v kardiomyocytu. Důsledkem je pozitivně inotropní efekt. Stejný děj lze také nahlížet tak, že díky značnému zkrácení diastoly nemá $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník dostatek času odstranit vápník z kardiomyocytu, což vede k pozitivně inotropnímu efektu (zvyšuje se poměr mezi intracelulárním a extracelulárním vápníkem).

Z výše uvedeného je zřejmé, že obě autoregulace síly srdečního stahu mají tedy jeden společný jmenovatel, a tím je **vápník**.

Kromě autoregulačních mechanismů nacházíme u srdce také řízení nervové a humorální. Nervové řízení převažuje, humorální efekt na srdeční činnost vykazují například cirkulující katecholaminy (uvolňované z dřeně nadledvin). Lokální účinek na

kardiomyocyt mají také různé další cirkulující látky, jejichž receptory jsou na srdeční buňce exprimovány, ale za fyziologické situace jsou tyto efekty jen minoritní a nanejvýš modulují sílu srdečního stahu.

Nervové řízení se děje prostřednictvím vegetativního (autonomního) systému. Srdce je v klidu převážně pod vlivem parasymptiku, který vykazuje obecně tlumivý vliv, a to: negativně **chronotropní** (snižující srdeční frekvenci), negativně **dromotropní** (zpomalující vedení vzruchu, především AV uzlem a dále komorami) a negativně **bathmotropní** (snižující dráždivost). Naopak sympatikus vykazuje obecně stimulační efekt na srdeční aktivitu, a to kromě výše zmíněných (pozitivně chronotropní, dromotropní a bathmotropní) také pozitivně **inotropní** (zvyšující stažlivost) a pozitivně **lusitropní** (urychlující relaxaci srdečního svalu, což je zajištěno fosforylací fosfolambanu a troponinu I).

Z klinického hlediska je nejvíce patrný efekt srdečních nervů na srdeční frekvenci. Srdeční nervy ovlivňují rychlost spontánní klidové depolarizace, a řídí tak srdeční frekvenci podle okamžitých potřeb organismu (sympatická vlákna *nn. cardiaci* ji urychlují, parasympatický *n. vagus* ji zpomaluje). Vysoký tonus parasymptiku v klidu udržuje srdeční frekvenci na ekonomicky nízké hodnotě (přibližně 72/min, oproti spontánní frekvenci SA uzlu = 100/min), a vytváří tak předpoklad pro až trojnásobné (u sportovců až pětinasobné) zvýšení frekvence za tělesné námahy (viz. chronotropní rezerva). Další zvýšení srdeční frekvence (nad 100/min) například při zátěži je pak realizováno zvýšeným tonem sympatiku.

4. CÉVY

a) Základy hemodynamiky

Vztah krevního tlaku, cévního odporu a průtoku krve

Funkcí krevního oběhu je distribuovat krev do tkání v závislosti na jejich aktuálních potřebách, přičemž potřebám jednotlivých tkání je nadřazeno zachování základních životních funkcí (srdce a mozek mají vždy přednost). Cílovým parametrem

funkce kardiovaskulárního systému je průtok krve (Q). V analýzách můžeme věnovat pozornost průtoku krve konkrétní cévou, tkání nebo orgánem, stejně jako lze analyzovat průtok krve celým tělem, tedy minutový srdeční výdej (CO, cardiac output). Průtok krve cévou je závislý na krevním tlaku (P) a cévním odporu (R). Vztah Q, P a R je analogický Ohmově zákonu.

$$\text{Rovnice 1} \quad I = \frac{U}{R} = \frac{\phi_1 - \phi_2}{R} \sim Q = \frac{\Delta P}{R} = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

Elektrický proud (I) je analogický průtoku krve Q, který udáváme v jednotkách objemu za čas (např. ml/s, l/min, ...). Napětí elektrického obvodu (U) je analogické tlakovému gradientu ΔP (např. mmHg, Pa, kPa,...). Stejně jako se U počítá z rozdílů elektrických potenciálů ($\Phi_1 - \Phi_2$), tak se ΔP vypočítává z rozdílů tlaků na začátku a na konci cévního řečiště ($P_1 - P_2$). Elektrický odpor R pak odpovídá odporu (rezistenci) cévního řečiště (např. mmHg.s/l, kPa.min/l...). Cévní odpor si lze představit jako velikost tlakového gradientu potřebného pro to, aby dané množství krve mohlo protéct cévním řečištěm za určitou časovou jednotku.

Vyjádření a role středního arteriálního tlaku

Průtok krve celým tělem označujeme jako minutový srdeční výdej, CO (z *angl.* cardiac output), který se udává v litrech za minutu. CO můžeme spočítat jako násobek srdeční frekvence, HR (z *angl.* heart rate), a systolického (tepového) objemu, SV (z *angl.* stroke volume). SV je objem krve, který je do aorty vypuzen během jednoho srdečního stahu. Cévní odpor pak představuje celkovou periferní rezistenci, TPR (z *angl.* total peripheral resistance). Tlak na začátku řečiště P_1 představuje střední arteriální tlak MAP (z *angl.* mean arterial pressure). MAP je definován jako střední hodnota arteriálního tlaku v průběhu celého srdečního cyklu a můžeme jej vyjádřit jako

$$\text{Rovnice 2} \quad \mathbf{MAP = CO \cdot TPR = HR \cdot SV \cdot TPR}$$

Jinými slovy, tlak, pod jakým je krev hnána srdcem krevního oběhu, je definován HR, SV a TPR. Protože regulace krevního tlaku probíhá pomocí změn těchto kardiovaskulárních parametrů, bude tato rovnice hrát klíčovou úlohu i v následujících

kapitolách. MAP ve větších arteriích počínaje aortou je víceméně konstantní, proto je považován za perfuzní tlak pro většinu orgánů a lze jej odhadnout z krevního tlaku tradičně měřeného na *a. brachialis*. Tlak na konci řečiště P_2 je žilní tlak v dutých žilách. Protože při srdci je žilní krevní tlak blízký nule, můžeme tuto hodnotu u zdravých jedinců zanedbat. P_2 však může být za některých patologických okolností zvýšený (např. selhání pravého srdce) a způsobit tak městnání krve v jednotlivých orgánech.

Obdobně je nutné chápat průtok krve regionálními oběhy, který je také dán podílem tlakového gradientu (rozdíl tlaků na arteriální a žilní straně) a odporu řečiště (viz Rovnice 1). Tlak v arteriální vtokové části je reprezentován MAP. Některé patologie mohou zvyšovat tlak v žilní výtokové části, nejčastěji kompresí zvenčí (např. intrakraniální či intraabdominální hypertenze). Dochází tak ke snížení tlakového gradientu, a tím i k omezení průtoku krve orgánem (Q) navzdory normálnímu MAP.

POZNÁMKA: *V tomto textu používáme zkratky anglických výrazů (CO: cardiac output, SV: stroke volume, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, TPR: total peripheral resistance). Ovšem v jiných textech může SV vyjadřovat českou zkratku pro srdeční výdej, nikoliv systolický objem. Systolický objem bývá někdy nazýván tepovým objemem nebo také srdečním objemem. V případě srdečního objemu již nemusí být jasné, zdali máte na mysli SV nebo CO. Proto kdykoliv budete s těmito názvy pracovat, mějte jasnou představu, které kardiovaskulární parametry uvažujete.*

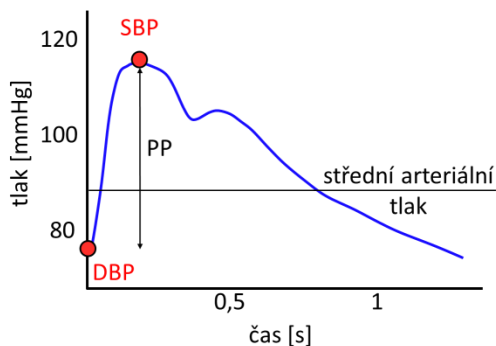
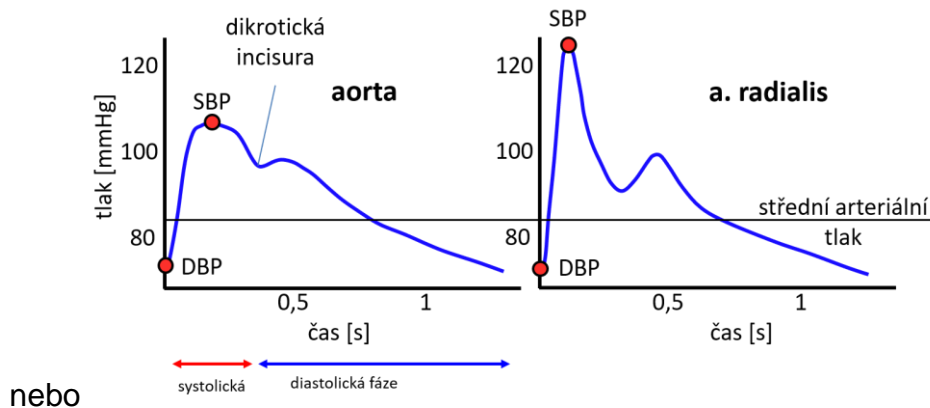
Pulzační složka krevního tlaku

Arteriální krevní tlak P_a je kontinuální kardiovaskulární signál. P_a je charakteristický svojí pulzací, která je způsobena rytmickými stahy srdce. Během ejekční fáze systoly je krev vypuzována do aorty a krevní tlak v aortě stoupá, až dosáhne své maximální hodnoty – systolického krevního tlaku (SBP, z angl. systolic blood pressure). Během diastoly, kdy krev do aorty není vypuzována, klesá krevní tlak až na jeho nejnižší hodnotu – diastolický krevní tlak (DBP, z angl. diastolic blood pressure). Systolická část tlakové vlny je od diastolické části oddělena dikrotickou incizurou, která je v případě aortální vlny způsobena uzavřením aortální chlopně (na periferní vlně je její původ komplikovanější). Pulzový tlak (PP, z angl. pulse pressure) se počítá jako rozdíl mezi SBP a DBP (Obr. 5). Vzniklá tlaková (pulzová) vlna se arteriální řečištěm šíří od srdce směrem k periferním arteriím. Tep na arterii představuje nahmatanou pulzovou vlnu. MAP lze spočítat jako průměrnou hodnotu P_a v průběhu jednoho srdečního cyklu (integrál tlakové křivky) nebo aproximovat pomocí vzorce

Rovnice 3

$$MAP \cong DBP + PP/3$$

Pozor, MAP neleží v polovině mezi SBP a DBP. $MAP = DBP + PP/2$ je chybný vzorec.



Obr. 5: Kontinuální záznam arteriálního krevního tlaku v průběhu jednoho srdečního cyklu. SBP: systolický tlak, DBP: diastolický tlak, PP: pulzový tlak.

Arteriální compliance

Tvar a amplituda tlakové vlny je ovlivněna poddajností arteriální stěny – arteriální compliance (C). Compliance je definována jako změna objemu vyvolaná změnou tlaku:

Rovnice 4

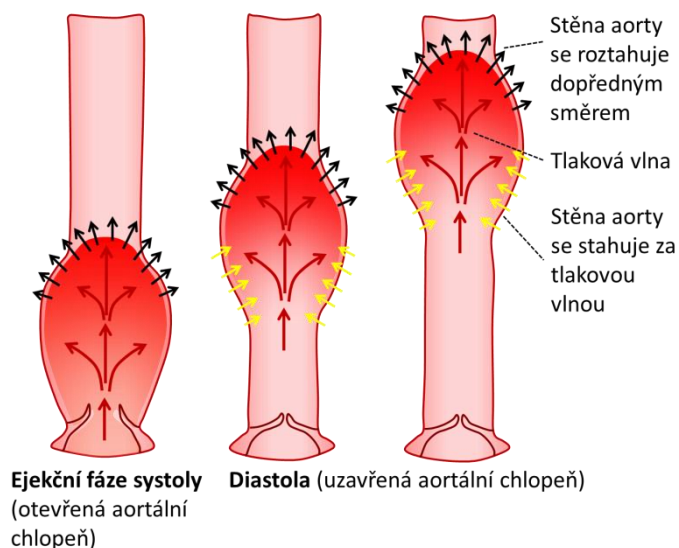
$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Pozor, elasticita je obrácenou hodnotou poddajnosti ($1/C$), je tedy důležité tyto dva pojmy nezaměňovat. ΔV v aortě je rovná objemu krve vypuzované srdcem

v každém srdečním cyklu, tedy dosadíme $\Delta V = SV$. ΔP pak odpovídá hodnotě PP. Po úpravě dostaneme tak vztah

Rovnice 5
$$PP = \frac{SV}{c}$$

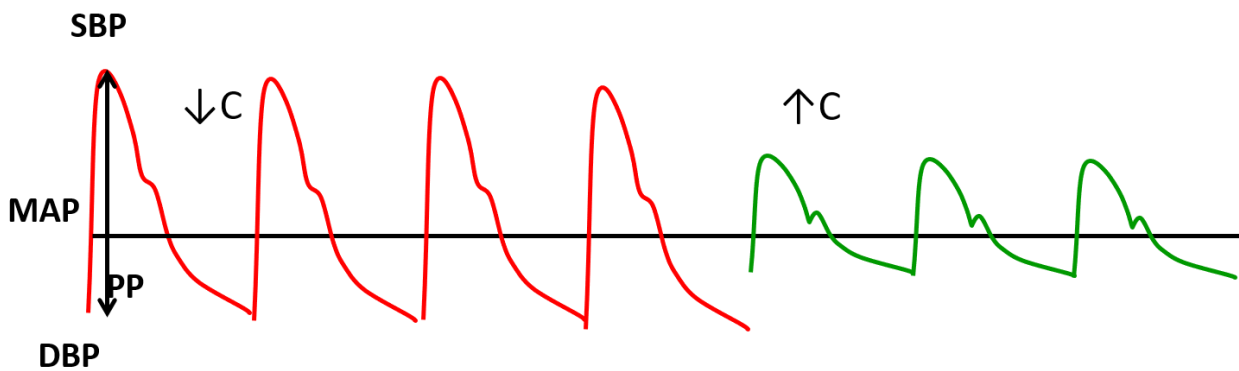
Z tohoto vztahu můžeme vyčíst, jaký vliv má poddajnost aortální stěny na pulzový tlak. Během ejekční fáze systoly se aortální stěna roztahuje a pojímá vypuzovaný objem krve, čímž zmírňuje PP (Obr. 6). V diastolické části srdečního cyklu, kdy krev není ze srdce vypuzována, se aorta díky své pružnosti stahuje, posouvá krev dále od srdce a udržuje diastolický krevní tlak. Díky compliance funguje aorta jako pružník: tlumí pulzaci krevního tlaku – snižuje SBP a zvyšuje DBP, čímž snižuje PP (compliance výrazněji ovlivňuje SBP než DBP). Funkce pružníku zároveň umožňuje měnit čistě pulzační tok krve na kontinuální (jistá pulzace krevního toku je samozřejmě stále přítomna). Kdyby byla aorta tuhou trubicí, během systoly by krevní tlak extrémně narostl a krev by tekla rychle, během diastoly byl tlak klesl na nulu a tok krve by se zastavil.



Obr. 6: Vznik tlakové vlny v aortě

Přestože změna aortální compliance nemá na MAP významný vliv, je její dostatečná hodnota klíčová pro oběhový systém. Snížená aortální compliance (zvýšená tuhost stěny) například v důsledku aterosklerotického procesu vede ke zvýšení SBP a může snížit i DBP (Obr. 7). Takový stav je zatěžující pro srdce. Srdce bude během systoly pumpovat krev proti vyššímu krevnímu tlaku, což srdce vyčerpává. Snížený DBP

naopak zhorší plnění koronárních tepen a může přispět k nedokrvení srdečního svalu. Vysoký PP dále mechanicky poškozuje cévní výstelku (endotel), a přispívá tak k zrychlování aterosklerotického procesu.



Obr. 7: Krevní tlak v případě nízké aortální compliance (červeně) a vysoké aortální compliance (zeleně)

V textu zatím byl popsán pouze význam aortální compliance. Zde je však nutné připomenout, že poddajnost není vlastností jen aorty. V průběhu cévního řečiště se compliance cév mění v závislosti na funkci cévy, a tedy i stavbě její stěny. Například odporové cévy (malé arterie a arterioly) mají ve stěně větší podíl hladké svaloviny. Jejich compliance tedy závisí i na tom, zda jsou cévy právě kontrahované nebo dilatované. Naopak žíly jako kapacitní cévy mají tenkou stěnu a vysokou compliance. Díky své poddajnosti jsou tedy schopné pojmout velký objem krve při malé změně krevního tlaku. Poddajnost arterie kromě toho ovlivňuje rychlost pulzové vlny: čím nižší je arteriální compliance, tím vyšší je rychlost pulzové vlny.

Krevní tlak jako důležitý parametr zachování stálosti vnitřního prostředí (homeostázy), je definován dvěma hlavními parametry: středním arteriálním tlakem MAP (konstantní složka) a pulzovým tlakem PP (pulzační složka). MAP je definován $CO=HR \cdot SV$ (dynamická složka) a TPR (odporová složka) podle vzorce

$$MAP = HR \cdot SV \cdot TPR$$

PP je definován SV a C podle vzorce

$$PP = \frac{SV}{C}$$

Na základě parametrů HR, SV, TPR a C lze tedy do značné míry odvodit velikost a tvar kontinuální křivky krevního tlaku. Této skutečnosti lze v klinice využít i obráceně, kdy nás zmíněná kontinuální křivka může, po provedení příslušné kalibrace, informovat o velikosti a změnách SV v průběhu času.

Poiseuillův-Hagenův zákon

Na základě tohoto zákona je možné stanovit vztah mezi odporem, průtokem a parametry cév. Vycházejme z průtoku cévou Q, který je roven poměru tlakového gradientu mezi začátkem a koncem cévy $P_1 - P_2$ a odporu cévy, tedy:

$$\text{Rovnice 5} \quad Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

Zároveň platí, že kromě tlakového gradientu je průtok přímo úměrný čtvrté mocnině poloměru cévy, viskozitě krve a délce cévy.

$$\text{Rovnice 6} \quad Q = (P_1 - P_2) \cdot \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot L}$$

Dáme-li oba vztahy do jedné rovnice, můžeme z ní pak snadno vyjádřit odpor cévy

$$\text{Rovnice 7} \quad \frac{P_1 - P_2}{R} = (P_1 - P_2) \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot L}$$

$$\text{Rovnice 8} \quad R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4}$$

Tedy odpor cévy roste s délkou cévy a viskozitou krve, a naopak klesá se čtvrtou mocninou jejího poloměru. Tento vztah lze použít i na cévní řečiště nebo dokonce na celý krevní oběh, přičemž se uvažuje poloměr cévy, která by vznikla sloučením všech paralelních cév řečiště.

Například vazodilatace ve svalu a kůži vede k poklesu periferní rezistence a poklesu arteriálního krevního tlaku. Tento zákon vysvětluje, proč i lehký nárůst poloměru trubice r vede významnému poklesu odporu R . I lehká změna poloměru se projeví na odporu díky tomu, že je poloměr umocněn na čtvrtou. Pro zdvojnásobení odporu stačí zmenšení poloměru pouze o 16 %. Vlastnost významně měnit průsvit mají především malé arterie a arterioly díky velkému zastoupení hladké svaloviny ve své

stěně a malému celkovému průsvitu řečiště, proto se tyto cévy nazývají odporovými. Změna poloměru cév – **vazodilatace** (roztažení) nebo **vazokonstrikce** (kontrakce) – je tedy klíčovým mechanismem regulace krevního tlaku.

Jak si pojem odpor představit? Je to tlakový gradient (mezi začátkem a koncem trubice), který musíte vyvinout, abyste zachovali určitý průtok, například v l/min, při nadefinovaných parametrech trubice (délka, šířka) a kapaliny (viskozita). Například pokud chcete za minutu protlačit 5 l vody trubicí o velikosti ruličky od toaletního papíru, nebudete potřebovat nijak velký tlak, odpor je tedy malý. Pokud ale za stejný čas budete chtít 5l vody protlačit stejně dlouhým brčkem, budete potřebovat větší tlak. Odpor se díky malému poloměru výrazně zvýší. Pokud to budete chtít provést s medem, tak taky cítíte, že musíte vyvinout vyšší tlak. Med má v porovnání s vodou výrazně vyšší viskozitu.

Laminární a turbulentní proudění

Za předpokladu, že je céva tuhá trubice, bude proud krve v cévách za normálních okolností laminární. To znamená, že krev proudí v jakýchsi lineárních vrstvách. Nejrychlejší vrstva je ve středu cévy a nejpomaleji teče vrstva při cévní stěně (díky tření mezi krví a stěnou). Za určitých okolností však může nastat turbulentní proudění, které vykazuje vyšší odpor toku krve. **Pravděpodobnost** vzniku turbulentního proudění je určena **Reynoldsovým číslem**, které je definované

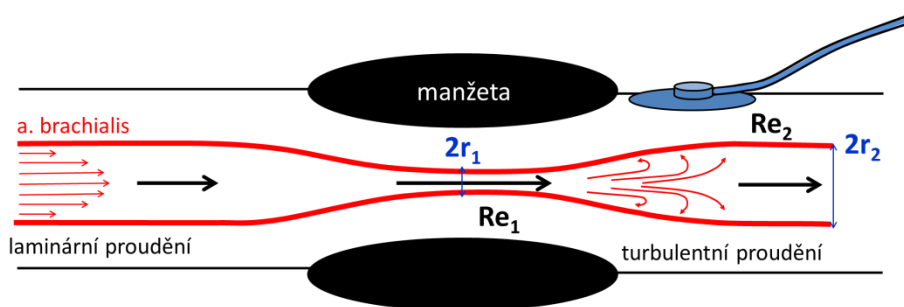
Rovnice 9
$$Re = \frac{\rho \cdot 2r \cdot Q}{\eta}$$

kde Q je průtok krve cévou, r je poloměr cévy, η je viskozita krve a ρ je hustota krve. Tedy Reynoldsovo číslo je přímo úměrné hustotě kapaliny, poloměru trubice a proudu kapaliny a je nepřímo úměrné viskozitě krve.

Je-li $Re < 2000$, bude proudění nejpravděpodobněji laminární. Pokud $Re > 3000$ bude téměř vždy přítomno turbulentní proudění. Je třeba zopakovat, že se jedná o něco jako pravděpodobnost vzniku turbulentního proudění, ne absolutní hodnoty. Tato pravidla byla stanovena pro ideální kapalinu v trubici. Pružné cévy a krev jako suspenze

mají odlišně fyzikální vlastnosti. Například největší hustotu má krev ve středu cévy a při stěnách cévy je jen plazma bez krevních tělísek (tzv. plazma skimming).

Turbulentní proudění vzniká za zúžením. V oblasti zúžení má céva menší poloměr, takže krev teče rychleji než před zúžením, aby byl průtok krve zachován. Za zúžením se zvyšuje poloměr cévy, ovšem rychlost krve zpočátku zůstává zvýšená. Reynoldsovo číslo narůstá a za zúžením se objevuje turbulentní proudění. Tento jev nastává patologicky například u tepen postižených aterosklerózou, za stenózami, u chlopenních insuficiencí, aneurysmatu. Na tomto jevu jsou založeny Korotkovovy fenomény využívané při auskultačním měření krevního tlaku (Obr. 8).



Obr. 8 Schéma změn proudění za zúžením arterie způsobeného nafouknutím tlakové manžety. Proudění krve před zúžením a uvnitř zúžení je laminární, za zúžením je proudění turbulentní. Turbulentní proudění je na rozdíl od laminárního slyšitelné, tohoto jevu je proto využíváno k měření krevního tlaku auskultační metodou.

Vznik turbulentního proudění je rovněž ovlivněno viskozitou krve. Viskozita krve se zvyšuje s rostoucím hematokritem. Polyglobulie zvyšuje viskozitu krve a tím i odpor toku krve (viz Poiseuillův-Hagenův zákon) ale zároveň snižuje vznik turbulentního proudění. Důležitější a častější jsou však změny při anémii. Anémie vede k poklesu viskozity krve a nárůstu Re , takže při měření krevního tlaku auskultační metodou nemusí dojít k vymizení Korotkovových fenoménů, ani když je tlak v manžetě pod diastolickým tlakem. U anemiků tedy nemusíte nalézt hodnotu diastolického tlaku auskultační metodou (na oscilometrickou metodu to vliv nemá). Navíc je možné u výrazných anemiků slyšet šelesty na srdci, aniž by měli nějakou anatomickou vadu srdce.

Viskozita

Viskozitu kapaliny lze obecně definovat jako odpor působící v opačném směru než síla, která se snaží tuto kapalinu uvést do pohybu. Jednotlivé vrstvy pohybující se kapalinou, které se nacházejí mezi téměř nepohyblivou vrstvou naléhající na stěnu trubice a nejrychleji proudící vrstvou v podélné ose této trubice, se po sobě při laminárním proudění posouvají a vznikající třecí síly mezi sousedními vrstvami zapříčiňují zpomalování rychlejších vrstev kapalinou vrstvami pomalejšími. Třecí síla vztahovaná na jednotku plochy, která působí na rozhraní sousedních vrstev a tím zprostředkovává styk mezi těmito vrstvami, se nazývá smykové napětí. Rozdíl rychlostí, kterými se obě sousední vrstvy trubice pohybují, se při jednotkové vzdálenosti těchto vrstev označuje jako smyková rychlost. Vztah mezi viskozitou, smykovým napětím a smykovou rychlostí je v případě homogenních (newtonovských) kapalin následující:

Rovnice 6
$$\eta = \frac{\text{smykové napětí}}{\text{smyková síla}}$$

Mezi homogenní kapaliny patří např. voda, či fyziologický roztok. U takovýchto kapalin je závislost smykového napětí na smykové rychlosti lineární, tzn., že s měnící se smykovou rychlostí dochází k úměrné změně smykového napětí a výsledná viskozita kapaliny tak zůstává zachována.

Z reologického hlediska však krev, která je suspenzí krevních elementů promísených v krevní plazmě, není homogenní kapalinou ale kapalinou heterogenní (ne Newtonovskou), jejíž viskozita při stálé teplotě klesá s rostoucí smykovou rychlostí. Celková viskozita krve je přibližně čtyřnásobně větší než viskozita vody, zatímco viskozita samotné krevní plazmy převyšuje viskozitu vody pouze 1,8krát. Z tohoto poznatku vyplývá, že viskozita krve závisí především na podílu krevních elementů přítomného v celkovém objemu krve (hematokritu). Hodnota hematokritu však neovlivňuje viskozitu krve v celém cévním řečišti stejným způsobem; ve velkých cévách zapříčiňuje nárůst hematokritu značné zvýšení viskozity krve, naproti tomu v malých cévách, jako jsou arterioly, kapiláry a venuly, je změna viskozity vztahovaná na jednotku hematokritu daleko menší. Tato skutečnost je zapříčiňována odlišným způsobem průtoku krve malými cévami a tendencí červených krvinek seskupovat se v dlouhé ose cévy. To

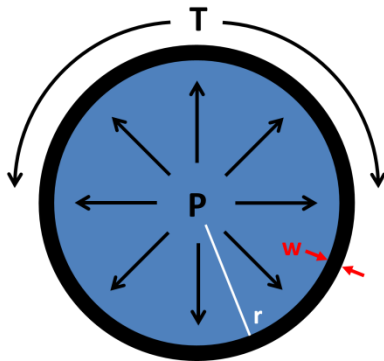
má za následek snížený podíl hematokritu ve vrstvách krve, které jsou v přímém kontaktu s cévní stěnou a větve, odstupující pod pravým úhlem z velkých cév jsou tak zásobeny krví chudou na červené krvinky. Soudí se, že tento jev, označovaný jako sbírání plazmy (plasma skimming), může být důvodem nízkého hematokritu krve v kapilární části cévního řečiště.

Laplaceův zákon

Laplaceův zákon určuje vztah mezi transmurálním tlakem a tenzí ve stěně u dutých válcovitých a kulovitých orgánů – případě kardiovaskulárního systému cév a srdečních komor (Obr. 9). Tento zákon říká, že **napětí ve stěně válce (T) je přímo úměrné transmurálnímu tlaku (P) a poloměru válce (r) a je nepřímo úměrné tloušťce stěny (w):**

Rovnice 10

$$T = \frac{P \cdot r}{w}$$



Obr. 9: Průřez válcovitým nebo kulovitým dutým objektem

Transmurální tlak je rozdíl tlaků působících na vnitřní a vnější stranu stěny. Protože tlak působící na vnější stranu cévní stěny (tkáňový tlak) je zanedbatelný, uvažujeme pouze tlak působící zevnitř, tedy v případě kardiovaskulárního systému krevní tlak.

V případě tenkostěnného válce je vliv w zanedbatelný a ze vztahu ho lze vypustit. Po zavedení dvou poloměrů určujících zakřivení válce (r_1 a r_2) a vyjádření P ze vzorce dostaneme rovnici

$$\text{Rovnice 11} \quad P = T \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right)$$

V kouli je $r_1 = r_2 = r$:

$$\text{Rovnice 12} \quad P = \frac{2T}{r}$$

Ve válci, například tenkostěnné cévě, je jeden poloměr nekonečný (např. $r_1 \rightarrow \infty$), tedy

$$\text{Rovnice 13} \quad P = \frac{T}{r}$$

Tenzi ve stěně si lze představit jako sílu zabraňující roztržení stěny. Tato síla je brána s ohledem k jednotce plochy průřezu stěny (tlak = síla/plocha), stejně jako krevní tlak lze chápat jako sílu, kterou krev vyvíjí na plochu cévní stěny.

Laplaceův zákon vysvětluje mnohá pozorování ve vztahu tlak – tenze – poloměr cév a srdečních komor v kardiovaskulárním systému (a proč dochází v některých situacích k rupturám stěny!). Důležitou roli hraje poměr tloušťky stěny k poloměru (r/w).

Kapiláry mají zanedbatelnou tloušťku stěny ($w \rightarrow 0$). Zároveň na kapilární stěnu (například v noze během stání) může působit vysoký krevní tlak díky hydrostatickému tlaku ($P \uparrow$). Důvod, proč kapilára nepraskne, spočívá v jejím poloměru, který je velice malý ($r \downarrow$).

Aorta proti tomu má větší sklon k prasknutí, pokud dojde k výrazným změnám tlaku. Například při autonehodě na aortu kvůli negativnímu zrychlení krátkodobě působí vysoký tlak. Protože má aorta velký poloměr vzhledem k tloušťce své stěny (r/w), stoupá tenze ve stěně aorty, a dochází tak často k jejímu prasknutí. Laplaceův zákon dále vysvětluje prohlubování **aortálního aneurysmatu** (výdutě). Aneurysma se vyznačuje nedostatečností cévní stěny ($w \downarrow$), která způsobí zvyšování tenze ve stěně ($T \uparrow$) a ve výsledku k nárůstu poloměru ($r \uparrow$). Zvýšení poloměru ještě více

umocňuje tenzi ve stěně. Tato pozitivní zpětná vazba nakonec povede k prasknutí aortální stěny.

Srdce lze považovat za kulovitý orgán, kde tloušťku stěny rozhodně zanedbat nelze. Během **izovolumické fáze systoly** sice nedochází ke snižování poloměru (**r konstantní**), ale zvyšuje se tenze (**T↑**) ve stěně, takže zároveň bude stoupat tlak v komoře (**P↑**). Během **ejekční fáze systoly** se naopak tenze již nezvyšuje (**T konstantní**), ale snižuje se poloměr (**r↓**) a zvyšuje se tloušťka srdeční stěny (**w↑**), takže tlak v srdci během kontrakce ještě stoupá (**P↑**).

Dilatované srdce, typické zvýšeným poloměrem (**r↑**), nedokáže vyvinout dostatečný tlak **P** a jeho schopnost kontrakce je snižená. Zvýšené **r** totiž vede k nutnosti vytvořit zvýšenou tenzi ve stěně srdce, což je pro srdce vyčerpávající. Reakcí na dlouhodobou dilataci je zesílení srdeční stěny (**w↑**).

Laplaceův zákon se dále významně uplatňuje v plicních alveolech nebo v močovém měchýři.

b) Tlakové poměry ve velkém krevním oběhu

Oběhový systém lze rozdělit na velký a malý (plicní oběh). Krevní tlak, jeho střední hodnota i pulzační složka, se v průběhu velkého i malého oběhu mění. V této části textu se budeme zabývat pouze krevním tlakem ve velkém oběhu. Obecně platí, že krevní tlak klesá dopředným směrem se vzdáleností od srdce a s polohou měřené cévy vůči srdci (0,77 mmHg/cm od úrovně srdce, směrem dolů tlak roste). Hodnoty krevního tlaku v následujícím textu se budou týkat ležícího člověka.

Vlastnosti krevního tlaku jsou odvozené od vlastností cévní stěny, která je dána stavbou stěny. Obecně se céva skládá z endotelu, vazivové tkáně a hladkého svalu, které jsou uspořádané ve vrstvách. Endotel tvoří souvislou (ve většině případů) nesmáčivou výstelku cév, která kromě mechanické bariéry má ještě mnoho dalších funkcí (sekreční, vazoaktivní, protisrážlivou). Ve vazivové tkáni jsou zastoupeny především dva typy vláken: elastin, který má vysokou poddajnost, a kolagen, jehož poddajnost je malá. Hladký sval moduluje průsvit cévy, reguluje tak odpor cévy a krevní

tlak před i za cévou. Na elasticitě cévy (opak poddajnosti) se nejvíce podílí kolagen a hladký sval, je-li právě v kontrakci. V arteriálním řečišti obecně platí, že směrem od srdce k prekapilárním sfinkterům dochází k nárůstu tloušťky cévní stěny a poklesu průsvitu cévy. Na základě poměrů zastoupení jednotlivých složek cévní stěny můžeme cévy rozdělit na několik částí: pružnickové arterie, odporové arterie, kapilární cévy a kapacitní cévy.

Rozdělení cév podle krevního tlaku

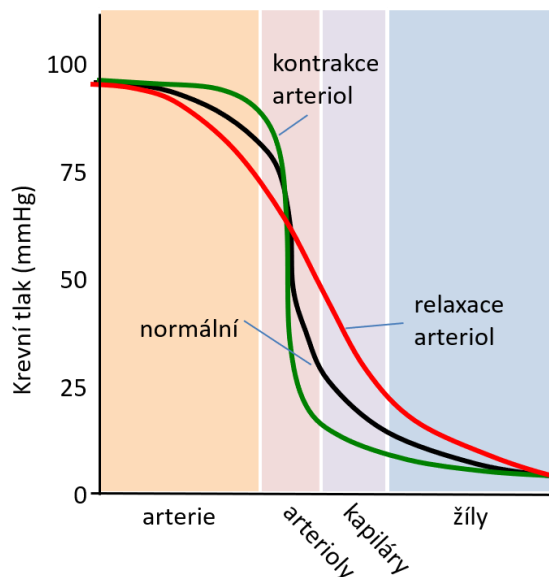
Pružnickové cévy jsou **aorta** a největší tepny. Jsou typické vysokým obsahem elastických vláken (více než kolagenních) a malým poměrem tloušťky stěny k poloměru cévy, což cévám dodává vysokou poddajnost (Tabulka 2). Jejich důležitou funkcí je proměna energií. Kinetická energie způsobená vypuzením krve do aorty se mění na elastickou energii při roztážení aortální stěny. Během diastoly se elastická energie mění zpět na kinetickou. Jinými slovy, funkce aorty jako pružníku je tlumení výkyvů v krevním tlaku v průběhu srdečního cyklu a přeměna pulzačního toku krve na kontinuální. S věkem a v důsledku některých onemocnění (hypertenze, diabetes II. typu, ...) dochází ke snižování poddajnosti aortální stěny a nárůstu pulzového tlaku.

Na pružnickové arterie navazují velké a střední tepny a malé tepny, jejichž funkcí je rychlé vedení krve ke tkáním. Směrem od aorty k arteriolám dochází k úbytku elastické složky cévní stěny a nárůstu hladkosvalové vrstvy. Právě svalová vrstva je typická pro odporové arterie.

Mezi **odporové cévy** patří především malé arterie a arterioly zakončené prekapilárními sfinktery. Tyto cévy obsahují významné množství hladké svaloviny v cévní stěně – poměr tloušťky stěny ke průsvitu cévy je díky svalovině vysoký, takže mohou znatelně měnit svůj průřez. Z Hagen-Poiseuilleho zákona vyplývá, že i slabá změna poloměru cévy vyvolá velkou změnu v jejím odporu. Tyto cévy se podílejí na celkovém periferním odporu až z 50 % (viz kapitola Poiseuillův-Hagenův zákon).

Krevní tlak před kontrahovanou cévou narůstá a za touto cévou klesá. Vazokonstrikce arteriolárního řečiště proto silně zvyšuje arteriální krevní tlak (Obr. 10). Prekapilární sfinktery svou konstrikcí naopak snižují tlak v kapilárách. Dále je třeba vzít

v úvahu, že jedna odporová céva má oproti velké tepně v průměru řádově 1000x menší průřez, ale celkový součet průřezů všech odporových cév je jen cca 20x vyšší než celkový průřez velkých tepen. Odporové cévy proto mají velký potenciál pro korekci průtoku krve orgánem nebo redistribuci krve do jednotlivých orgánů. Změny odporu se nemusí týkat systémového oběhu, ale třeba jen určitého orgánu. Tím je umožněna i regulace krevního tlaku v daném orgánu: vazokonstrikce zabrání poškození orgánu vysokým krevním tlakem nebo naopak vazodilatace zvýší průtok krve (perfuzi) orgánem.



Obr. 10: Vliv vazokonstrikce a vazodilatace na arteriální a kapilární krevní tlak (převzato, Boron, Medical Physiology)

Kapilární řečiště je charakteristické svým vysokým celkovým průřezem kolem 4500 cm^2 a vysokým celkovým povrchem usnadňujícím difuzi látek. Jedna kapilára je však menší než průměr jedné krvinky (křivky mění tvar při průchodu kapilárou) a cévní stěna je tvořena jen jednou vrstvou endotelu. Tok krve kapilárou je navíc velice pomalý (0,2-1 mm/s). Tyto vlastnosti umožňují maximální komunikaci krve s tkání a jsou jediným místem v cévním řečišti, kde mezi nimi dochází k výměně látek. Všechny ostatní cévy mají za účel krev dopravovat do nebo z kapilárního řečiště.

I přes svůj malý poloměr, **kapiláry rozhodně nepatří do odporových cév!** Součtový průřez všech kapilár je oproti ostatnímu typu cév největší.

Kapacitní cévy jsou tvořené žilami různých úrovní (venuly, malé, střední a velké vény, vena cava). Stěna venul je jen o málo silnější než kapilární stěna. Stěna vén je typická svojí vysokou poddajností se zastoupením elastických i kolagenních vláken. To znamená, že žíly jsou schopné pojmout velký objem krve bez výraznějšího navýšení tenze ve stěně (stačí malý venózní tlak k roztažení žíly). Díky této vlastnosti je v kapacitním řečišti uloženo kolem 50 % objemu krve a slouží jako jakýsi rezervoár. Žilní stěna v sobě obsahuje malé množství hladké svaloviny. Zvýšené množství katecholaminů za stresových situací sice nevede k výrazné venokonstrikci, ale podstatné je, že se mění tonus stěny vén. To vede k rychlejšímu průtoku krve žilním řečištěm a návratu krve do srdce.

céva	céva	Průměr jedné cévy (cm)	Tloušťka stěny (mm)	Celkový průřez (cm ²)	Procento objemu krve (%)	Průměrná rychlost toku krve (cm/s)
pružňiková	Aorta	2,5	2	4,5	2	18
	Velká arterie	0,8	1-0,02	20	8	5
odporová	Střední arterie	0,3 - 0,006				5 - 1,5
	Malá arterie					50
	Arteriola	0,003	0,02	400	1	1,5
	Kapilára	0,0005	0,001	4500	5	0,02 – 0,1
kapacitní	Venula	0,002	0,002	4000	54	1
	Véna	0,5	0,5	40		1 - 6
	Vena cava	3	1,5	18		6

Tabulka 2: Hodnoty v tabulce ilustrují poměry v cévách velkého oběhu a jsou pouze orientační, protože tyto parametry mají velkou inter- a intraindividuální variabilitu. Důležitá je především znalost jednotek daných veličin a pochopení řádů, ve kterých se hodnoty v jednotlivých částech oběhu pohybují. Přejít mezi pružnými a odporovými cévami není ostře ohraničitelné. (Ganong – přehled lékařské fyziologie, Silbernagl a Despopulos – Atlas fyziologie člověka)

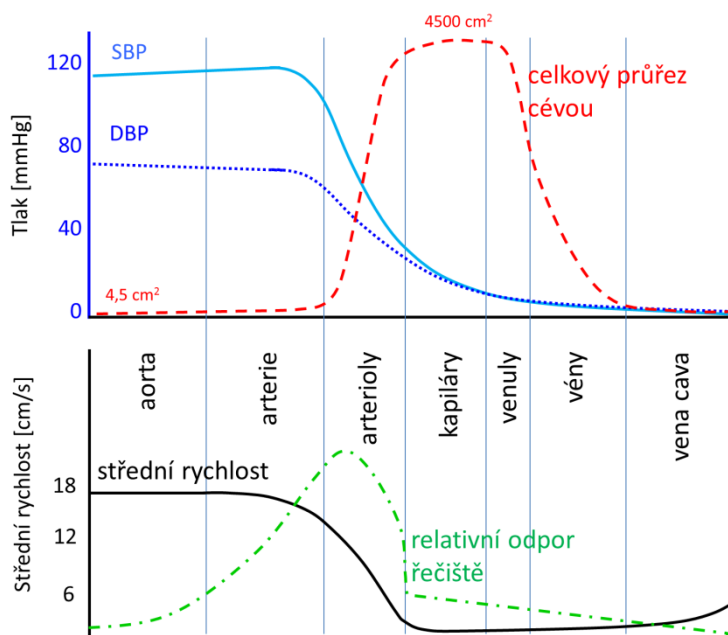
	aorta	střední arterie	arteriola	prekapilární sfinkter	kapilára	venula	žíla	dutá žíla
Internal radius:	12 mm	2 mm	15 μm	15 μm	3 μm	10 μm	2.5 mm	15 mm
Wall thickness:	2 mm	1 mm	20 μm	30 μm	1 μm	2 μm	0.5 mm	1.5 mm
Endothelial cells	█	█	█	█	█	█	█	█
Elastic fibers	█	█	█	█			█	█
Smooth muscle	█	█	█	█			█	█
Collagen fibers	█	█	█	█			█	█

© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

Obr. 11: Vlastnosti jednotlivých typů cév ve velkém oběhu (převzato, Boron, Medical Physiology)

Změny tlaku ve velkém oběhu

Střední arteriální tlak se v průběhu arteriálního řečiště prakticky nemění. Stejně tak pulzační charakter krevního tlaku zůstává zachován, tvar pulzové vlny se však v průběhu arteriálního řečiště mění. U zdravých totiž dochází k lehkému nárůstu STK a poklesu DTK v průběhu arteriálního řečiště, tedy pulzový tlak se poněkud zvyšuje (Obr. 12).



Obr. 12: Změny krevního tlaku, celkového průřezu cévy, střední rychlosti toku krve a relativního odporu řečiště ve velkém oběhu. SBP: systolický tlak, DBP: diastolický tlak. (upraveno: Ganong – přehled lékařské fyziologie)

K poklesu krevního tlaku začíná docházet až na úrovni malých arterií a významně klesá především v arteriolách (odporové cévy ubírají tlaku hodně energie) Stejně tak zde klesá rychlost toku krve. Tedy v odporových cévách díky jejich vysokému odporu dochází k poklesu středního arteriálního krevního tlaku a začíná se vytrácet pulzační charakter tlaku (hodnoty STK a DTK se přibližují). V kapilárách již pulzace tlaku mizí a známe pouze jeden tlak. Rychlost toku krve je v kapilárách nejmenší, protože mají největší celkový průřez řečiště. Tlak ve venózním řečišti klesá směrem k srdci a v duté žíle se pohybuje kolem 0 mmHg.

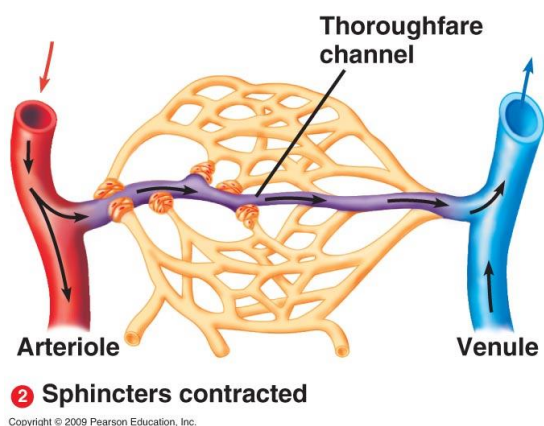
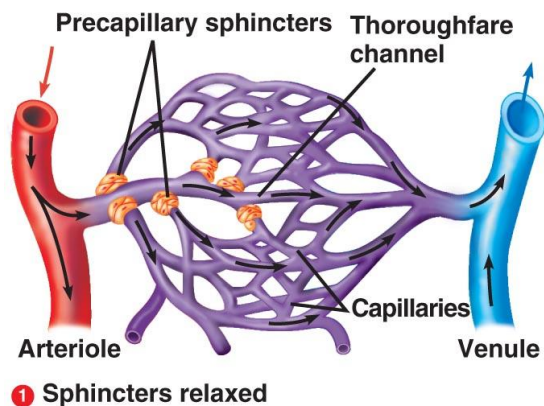
Rychlost toku je také v arteriálním řečišti pulzačního charakteru, ale obvykle uvádíme jen průměrnou hodnotu rychlosti toku krve.

Mikrocirkulace

Mikrocirkulaci tvoří kapiláry s přilehlými arterioly a venulami, intersticiální tekutina, se kterou dochází k výměně látek, a lymfatickými cévami, které odvádí přebytečnou intersticiální tekutinu a v ní rozpuštěné látky. Kapilární krevní oběh je

jediné místo, kde může dojít k výměně látek mezi krví a tkání. Kapiláry mají malý poloměr (5-9 μm), ale díky jejich velkému množství mají velký součtový průřez, což značně zvyšuje difuzní plochu (až 700 m^2 v celém těle) a snižuje odpor řečiště i rychlost toku krve. Mezi kapilárami je mnoho kolaterál.

Kapiláry jsou tvořené jednou vrstvou endotelu obklopenou bazální membránou (tloušťka kapilární stěny 0,5 μm). Látky mohou mezi krví a intersticiem přecházet intercelulárně (přes mezibuněčné štěrby, převážně látky rozpustné ve vodě) nebo transcelulárně (přes cytoplazmu endoteliálních buněk, především látky rozpustné v tucích) popřípadě vezikuly, procházejícími endoteliálními buňkami. V některých orgánech jsou intercelulární štěrby málo průchodné (mozek, hematoencefalická bariéra), v jiných jsou tak propustné, že jimi mohou procházet i bílkoviny (játra, střevo). V případě glomerulárních kapilár má stěna dokonce fenestrace pro usnadnění filtrace tekutiny. Přechod látek přes stěnu kapiláry probíhá pomocí difuze. Závisí tedy jak na koncentračním gradientu látky, tak i na propustnosti kapiláry pro danou látku. Propustnost kapiláry pro látky rozpustné ve vodě pak závisí na velikosti molekul látky a velikosti mezibuněčných štěrbin ve stěně kapiláry.



Obr. 13: Kapilární řečiště při dilatovaných a kontrahovaných prekapilárních sfinkterech

Všimněte si, že průměr kapiláry je stejně velký nebo i menší, než je velikost erytrocytu. Erytrocyt se při průchodu kapilárou svou cytoplazmatickou membránou dotýká stěny kapiláry a zmenšuje tak difuzní vzdálenost pro přechod kyslíku do intersticia.

Kapiláry samy nedokážou regulovat svůj poloměr a průtok (nemají svalovou vrstvu). Průtok je regulován vstupními arterioly přecházejícími v metaarterioly, a především prekapilárními sfinktery, jejichž kontrakce omezí vtok krve do kapilární sítě (Obr. 13). Prekapilární sfinktery podléhají metabolické a hormonální regulaci. Zvýšená metabolická aktivita tkáně a tvorba metabolitů otevírá prekapilární sfinktery a podle potřeby tkáně lokálně navýší průtok krve kapilárním řečištěm. Krev může být uzavřením sfinkterů také přesměrována do arteriovenózních anastomóz, které obejdou kapiláry a převedou krev z arterioly rovnou do venózního řečiště.

Přesun vody přes stěnu kapiláry

Míra přesunu vody přes stěnu kapiláry je určena tlakem, který vodu žene z kapiláry (filtrace) ven do mezibuněčného prostoru nebo do kapiláry (resorpce). Směr působení tlaku určuje, půjde-li ve výsledku o filtraci nebo resorpci. Tento tlak, označme ho P_v , je určen součtem tlaků hydrostatických a osmotických. (Uvedené tlaky jsou vzhledem k atmosférickému, kdy atmosférickému tlaku přiřazujeme hodnotu 0 mmHg.) Hydrostatický tlak v kapiláře P_c je určen kapilárním krevním tlakem, který žene vodu ven (filtrace). Tlak intersticia P_i má opačný (resorpční) směr, tlačí vodu do kapiláry.

Osmotický tlak Π je dán osmoticky aktivními látkami. Protože nízkomolekulární osmotické látky prochází přes membránu spolu s vodou, je osmotický tlak určován bílkoviny, které přes stěnu kapiláry většinou neprocházejí. Tento osmotický tlak bílkovin se nazývá koloidní nebo také onkotický tlak. Onkotický tlak v kapiláře Π_c způsobí resorpci („nasávání“) vody do kapiláry, onkotický tlak v intersticiu Π_i naopak filtraci. Tedy dovnitř kapiláry je voda hnaná tlaky P_i a Π_c , z kapiláry je voda hnaná tlaky P_c a Π_i . Tyto tlaky jsou nazývány **Starlingovými silami** nebo také **Starlingovými tlaky**. Výsledný směr toku vody P_v čili zda bude převažovat filtrace nebo resorpce, tedy bude záviset na rozdílech hydrostatických a onkotických tlaků v kapiláře a intersticiu.

$$P_v = (P_c - P_i) - (\Pi_c - \Pi_i) = P_c - (P_i - \Pi_i + \Pi_c)$$

Starý model Starlingových sil

Podle původních starých modelů jsou hodnoty $\Pi_i = 8$, $\Pi_c = 28$ a $P_i = -3$ mmHg. Je to jakýsi protitlak působící proti krevnímu tlaku v kapiláře P_c . Tyto hodnoty se považovaly v průběhu kapiláry za neměnné, proto si je můžeme dovolit sečíst: $P_i - \Pi_i + \Pi_c = 17$ mmHg. Uvažovalo se, že onkotický tlak plazmatických bílkovin je mnohem vyšší než onkotický tlak v intersticiu, ale že tyto tlaky jsou neměnné. Hydrostatický tlak intersticia je dokonce záporný, takže podporuje filtraci. Jako jediný proměnný parametr byl určen kapilární tlak, který v modelu na arteriálním konci měl 30 mmHg a na venózním konci 10 mmHg. Dosadíme-li do rovnice všechny údaje, vyjde nám, že P_v na arteriálním konci je 13 mmHg a na venózním konci -7 mmHg. Čili na arteriálním konci

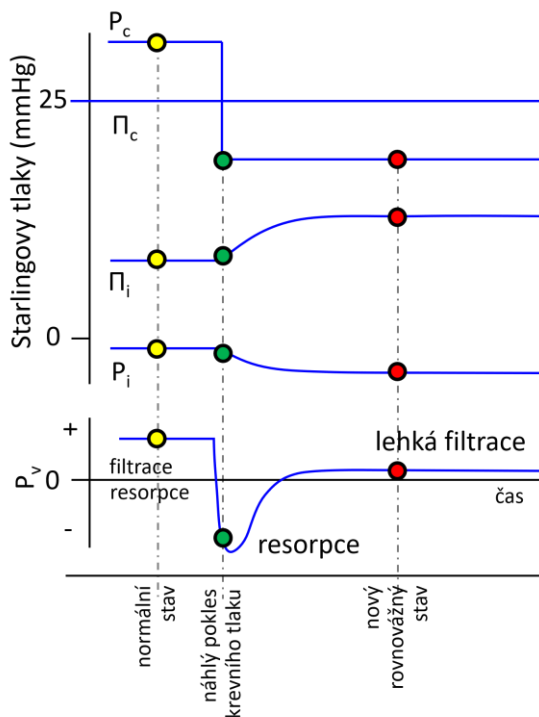
by měla převažovat filtrace a na venózním resorpce. Tato rovnice vypadala didakticky tak elegantně, že dodnes setěžko opouští a můžete ji nalézt i v nových v učebnicích. Ale mnohá měření již v posledních desetiletích ukazují, že reálné tlaky jsou jiné.

Aktuální model Starlingových sil

K změně starého modelu vedly tyto poznatky:

- Nejprve se experimentálně ukázalo, že k resorpci v kapilárách za normálních okolností a ve většině tkání vůbec nedochází (včetně plic). Převažuje filtrace a přebytečný tkáňový mok odchází lymfatickými cévami.
- Kromě toho onkotický tlak ve tkáních je mnohem vyšší ($\Pi_i=16\text{mmHg}$). Tedy protitlak proti hydrostatickému tlaku kapiláry ($P_i-\Pi_i+\Pi_c$) je nižší, než se myslelo (slabší než P_c), a tedy vždy převažuje filtrace.
- Dále se ukázalo, že hydrostatický tlak ve tkáni, stejně jako onkotické tlaky, není konstattní.

Nárůst filtrace povede k rozředění tkáňového moku a snížení jeho onkotického tlaku a taky k nárůstu intersticiálního hydrostatického tlaku, čímž dojde ke snížení filtrace. Naopak pokles filtrace povede ke zvýšení onkotického tlaku intersticia, a to povede k „nasávání“ vody intersticiem, tedy zvýšení filtrace. Čili při změně kapilárního krevního tlaku tlaku dojde vždy k vytvoření rovováhy mezi filtrací a tlaky v intesticiu. Tato rovnováha je ale vždy lehce kladná, tedy ve prospěch filtrace.



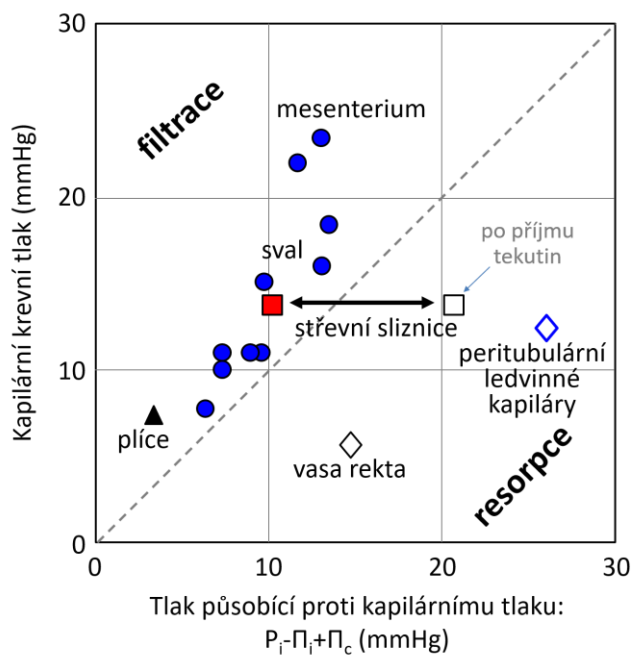
Obr. 14: Změny Starlingových tlaků v důsledku náhlého poklesu krevního tlaku (převzato: J. Rodney Levick, C. Charles Michel, Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle, Cardiovascular Research, Volume 87, Issue 2, 15 July 2010, Pages 198–210)

Pokud náhle dojde k poklesu kapilárního tlaku (například po ztrátě krve; Obr. 14), na chvíli opravdu může dojít k resorpci, kterou se dá z tkáně „vytáhnout“ určitý objem tekutin (menší než původně uvažovaných 500 ml), ale po několika minutách se rovnováha obnoví a vrátí se k filtraci. Pouze v několika tkáních dlouhodobě převažuje resorpce (Obr. 15). Jsou jimi peritubulární kapiláry kůry ledvin. Zde je nízký Π_i a zvýšený P_i díky přítoku tekutiny resorbované z tubulů. Naopak Π_c je vysoké, protože koncentrace bílkovin v krvi po průchodu glomerulem významně stoupá. Rovněž u *vasa recta* dochází k resorpci vody přitékající ze zberných kanálků. Dalším místem s převažující resorpcí je tenké střevo díky nízké Π_i .

Naopak výrazná filtrace nastává v játrech. Jaterními kapilárami prochází i vysokomolekulární látky včetně bílkovin, takže Π_i výrazně stoupá. Játra jsou uložena ve vazivovém poždře, takže vysoká filtrace povede k nárůstu P_i , které je hnací silou pro

odtok lymfy z jater. Jaterní lymfa pravděpodobně tvoří polovinu produkce lymfy celého těla.

Na druhou stranu významné zvýšení kapilárního krevního tlaku zvýší i filtraci vody. Navození rovnovážného stavu totiž má své limity. Zvýšení kapilárního tlaku dilatací prekapilárních sfinkterů a arteriol také zvýší filtraci. To je příklad lokální alergické reakce a dilatační vlastnosti histaminu. Také sval po práci zůstává „oteklý“ díky zvýšenému průtoku krve umožněnému metabolickou autoregulací. Dále například dlouhé stání způsobuje zvýšený kapilární tlak v dolních končetinách a vede k otokům. Tlak v končetinových kapilárách může být ještě zvýšen žilní nedostatečností. V případě zvýšeného žilního tlaku, například v důsledku selhávajícího srdce, se tlak propaguje do kapilárního řečiště, kde opět dochází k otokům.



Obr. 15: Míra filtrace/resorpce v různých tkáních. Pokud kapilární krevní tlak převažuje nad tlaky působícími proti němu, nastává filtrace (nad diagonálou). Resorpce byla prokázána pouze v několika málo tkáních. (převzato: J. Rodney Levick, C. Charles Michel, Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle, Cardiovascular Research, Volume 87, Issue 2, 15 July 2010, Pages 198–210)

Žilní návrat

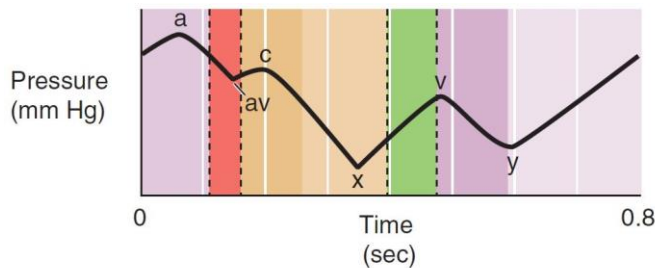
Návrat krve k srdci čili žilní návrat je komplikovanější, protože se většinou děje proti gravitačnímu spádu a také zde již chybí dostatečný tlakový gradient (rozdíl tlaku mezi venulami a dutými žilami, který by hnal krev k srdci). Na návratu se podílí několik mechanismů:

- **Žilní chlopně a svalová pumpa:** Chlopně umístěné v končetinových žilách zabraňují zpětnému toku krve. Hluběji uložené žíly jsou obklopené svaly, které svou kontrakcí vymáčkou krev směrem k srdci.
- **Síla zezadu (vis a tergo):** Krevní tlak sice průchodem cévami silně poklesl, ale zbylý tlak ještě může pomáhat v toku krve směrem k srdci.
- **Podtlak v hrudníku během nádechu:** Při nádechu klesá tlak v hrudníku a pohybem bránice stoupá tlak v břiše. Tento tlakový gradient posouvá krev směrem k srdci. Zde totiž už nejsou žilní chlopně.
- **Sací síla systoly:** Během systoly komor dochází ke změně tvaru síní. Síně zvětšují objem, vzniká v nich podtlak, a tak nasávají krev.

Žilnímu návratu ještě může napomoci aktivace žilní svaloviny. Žíly tak budou moci část objemu krve „vymáčkout“ směrem k srdci.

V souvislosti s žilním návratem je také skloňován termín **centrální žilní tlak** (CVP z *angl.* central venous pressure), který je definovaný jako tlak krve na stěnu duté žíly při jejím ústí do pravé síně. Pokud zavedeme do této oblasti intravenózně katetr, můžeme změřit střední hodnotu CVP a také získat jeho tlakovou křivku (Obr. 16). Ta má v případě normálního sinusového rytmu charakteristický tvar s vlnami a (odpovídá systole pravé síně), c (odpovídá vyklenutí trikuspidální chlopně během systoly komor), v (odpovídá plnění pravé síně při uzavřené trikuspidální chlopni) a zářezy x (odpovídá zkrácení srdce během ejekční fáze – viz sací síla systoly) a y (odpovídá rychlému plnění komory po otevření trikuspidální chlopně).

KLINICKÁ POZNÁMKA: V klinice se často vysoká střední hodnota CVP nesprávně považuje za ukazatel dostatečné náplně cévního řečiště, ačkoliv dnes existuje mnoho publikací prokazujících jeho špatnou prediktivní hodnotu. Klinici tedy často terapeuticky cílí na vysoké hodnoty CVP, zejména ve snaze zlepšit plnění pravé komory. Vysokou hodnotu CVP je však nutné chápat jako ukazatel funkčnosti pravého srdce. Pokud je jeho hodnota zvýšená, znamená to, že dochází k neefektivnímu přečerpávání krve z žilního systému do plicní cirkulace. To vede k měštnání velkého objemu krve před srdcem projevujícím se zvýšeným CVP.



Obr. 16: Křivka centrálního žilního tlaku (z angl. CVP, převzato, Boron, Medical Physiology)

c) Regulace krevního tlaku

Krevní tlak je jedním z homeostatických parametrů, takže udržení stabilního a dostatečného krevního tlaku (vzhledem k potřebám jednotlivých orgánů) je důležité pro zachování stálosti vnitřního prostředí těla. Poruchy regulace krevního tlaku proto vedou k nejen k poškození kardiovaskulárního systému, ale i jiných tkání. Příliš nízký krevní tlak (hypotenze) způsobí nedostatečné prokrvení cílových orgánů, hypertenze poškozuje cévy a vyčerpává srdce.

Střední arteriální tlak, který je základní hnací silou toku krve, je definován srdečním výdejem (srdeční frekvence * systolický objem) a celkovou periferní rezistencí.

Mechanismy regulace krevního tlaku můžeme rozdělit podle několika kritérií. Dělení podle reakční doby a délky působení rozděluje regulační mechanismy na krátkodobé, střednědobé a dlouhodobé. Dělení podle systému zajišťujícího regulaci krevního tlaku rozlišujeme nervovou regulaci, hormonální regulaci a autoregulační mechanismy. Toto dělení nemá ostré hranice. Například neurotransmitery, které jsou součástí nervového systému, jsou často zároveň vazoaktivními hormony. A vazoaktivní hormony/působky vytvářené endotelem cév jsou zároveň součástí autoregulačních mechanismů. Zároveň do určité míry platí, že krátkodobá regulace krevního tlaku je zajišťována nervovou soustavou, středně a dlouhodobá regulace je zprostředkována hormonálně.

Nervová regulace krevního tlaku

Krevní tlak je řízen autonomním nervovým systémem (ANS) – jeho sympatickou a parasympatickou větví. Sympatikus má většinou excitační účinek na srdce: zvyšuje srdeční frekvenci a sílu kontrakce, parasympatikus má na srdce opačný vliv. V regulaci krevního tlaku prostřednictvím změn srdečního výdeje působí tedy obě nervové větve antagonisticky. Redistribuce krve v těle, změny periferní rezistence a jejího vlivu na krevní tlak jsou naproti tomu pouze pod taktovkou sympatiku. Parasympatikus ovlivňuje cévní tonus jen nepřímo, modulací sympatické aktivity (obě větve spolu na úrovni prodloužené míchy interagují).

Nervová regulace krevního tlaku probíhá prostřednictvím reflexních zpětných vazeb (negativních), které ze všech regulačních mechanismů zajišťují nejrychlejší odezvu. Nervová regulace krevního tlaku proto patří do takzvaných **krátkodobých mechanismů**. Centra regulující kardiovaskulární systém sídlí v prodloužené míše. Regulace srdeční aktivity a krevního tlaku probíhá na základě informací z receptorů v kardiovaskulárním systému (baroreceptory, chemoreceptory, volumoreceptory, aj.). Centra jsou zároveň pod vlivem vyšších nervových center, krevní tlak se proto mění i za různých mentálních a emocionálních stavů. Eferentní nervové dráhy sympatiku i parasympatiku řídící kardiovaskulární systém vycházejí z prodloužené míchy a inervují srdce a v případě sympatiku navíc stěnu cév. Hlavními zástupci reflexů regulujících krevní tlak jsou baroreflex a chemoreflex, přičemž role baroreflexu je za běžných podmínek nejvýznamější.

Řízení kardiovaskulárního systému probíhá skrze receptory pro neuromediátory umístěné v srdci a cévách. Mediátorem parasympatiku je acetylcholin. Konečným mediátorem sympatiku je převážně adrenalin a noradrenalin. Ačkoliv o všech působcích můžeme uvažovat zároveň jako o hormonech i jako o neurotransmiterech, pohled na ně se liší podle místa jejich tvorby. Acetylcholin a noradrenalin jsou převážně produkovány nervovými zakončeními, proto se častěji považují za neurotransmitery. Adrenalin je tvořen převážně v dřeni nadledvin, takže je více považován za hormon.

Sympatikus – zachování dostatečného krevního tlaku

- Vliv na srdce – zvýšení minutového srdečního výdeje
 - β_1 (noradrenalin)
 - zvýšení srdeční frekvence a srdeční kontraktility
- Inervace hladké svaloviny cév – vazodilatace nebo vazokonstrikce v závislosti na orgánu, redistribuce krve v závislosti na situaci
 - α_1 , méně α_2 (především noradrenalin, adrenalin hlavně v případě vysokých koncentrací)
 - vazokonstrikce, do značné míry ve všech cévách (kromě kosterního svalu a jater), nejvíce v kůži, ledvinách a GIT – zvýšení periferní rezistence a tím i krevního tlaku, tonická aktivita
 - venokonstrikce – zvýšení žilního návratu (přesun krve z kapacitních cév do srdce), zvýšení systolického objemu
 - β_2 (adrenalin)
 - vazodilatace, především ve svalech a játrech

Parasympatikus – snižuje krevní tlak

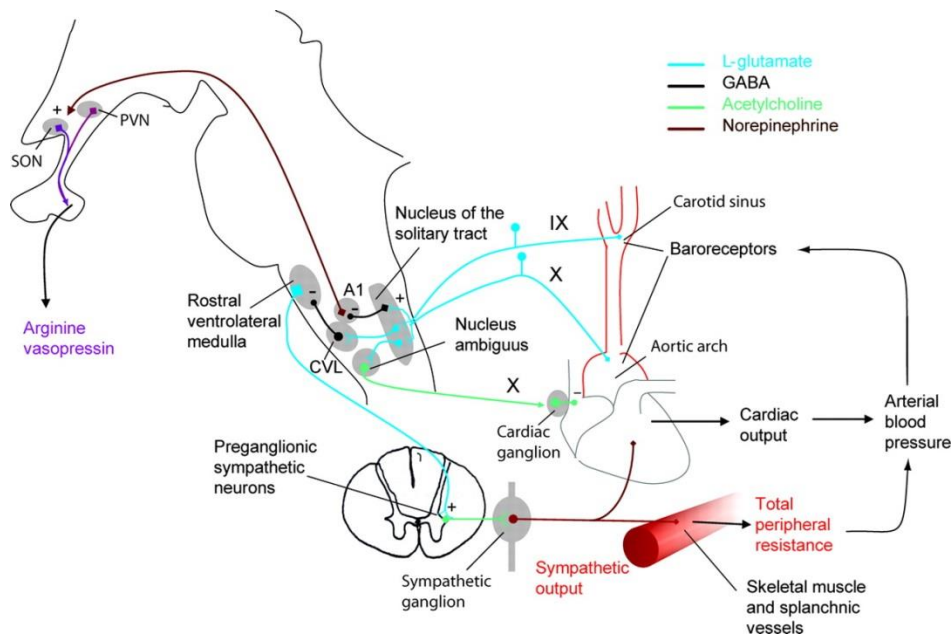
- vliv na srdce – snížení minutového srdečního výdeje
 - M_2 (acetylcholin) - snižuje srdeční frekvenci a nepřímo srdeční kontraktilitu

Všechny mediátory fungují rovněž jako hormony, takže nervové řízení krevního tlaku nelze plně oddělit od hormonálního řízení. Noradrenalin a acetylcholin je tvořen především v nervových zakončeních, adrenalin pak v dřeni nadledvin, která je řízena sympatikem. Pro výsledný efekt je v první řadě klíčová aktivace receptoru, dále pak koncentrace mediátorů. To platí zejména v cévní stěně, kde změna průsvitu cévy – **vazokonstrikce** či **vazodilatace** – závisí na typu a poměrech zastoupení receptorů α a β . Každý orgán má na základě své funkce jiné koncentrace těchto receptorů ve svých cévách. Například vazokonstrikční receptor α má vysokou afinitu pro noradrenalin, ale může se na něj navázat i adrenalin v případě jeho vysokých koncentrací. Protože jsou

tyto receptory ve značné míře umístěné v cévách ledvin, GIT (gastrointestinální trakt) a kůže, silná aktivace sympatiku ve výrazně stresových situacích umožní přesměrování krve z těchto orgánů – například během fyzické zátěže do pracujících svalů nebo při ztrátě krve umožní centralizaci oběhu (přesun krve směrem k srdci a mozku). Někdy různé vazoaktivní systémy mohou na cévu v danou chvíli působit protichůdně. Například zvýšení tělesné teploty a temoregulační mechanismy v průběhu fyzické práce nakonec povedou k vazodilataci kožních cév. Výsledný účinek sympatiku na krevní tlak se tedy za různých situací liší. **Obecně však platí, že v rámci sympatické nervové regulace systémově (v celém těle) může nastat jen vazokonstrikce, tedy zvýšení celkové periferní rezistence, zatímco vazodilatace probíhá v jednotlivých orgánech dle potřeby orgánu. Systémová vazodilatace nastává inhibicí sympatické aktivity.** Sympatická aktivace vždy povede ke zvýšení srdečního výdeje, ale může různě působit na periferní rezistenci. Někdy je krevní tlak zvýšen jen slabě (fyzická zátěž: vazokonstrikce v GIT, vazodilatace ve svalů), jindy může krevní tlak narůst výrazně (systémová vazokonstrikce během silného psychického stresu).

Baroreflex

Baroreflex je nejrychlejším mechanismem regulace krevního tlaku a jeho účelem je rychlá regulace výkyvů krevního tlaku prostřednictvím změn srdeční frekvence a periferní rezistence. Jako jiné reflexy, i baroreflex má svůj reflexní oblouk, který je zprostředkován ANS (Obr. 17). Receptorem jsou vysokotlaké baroreceptory v oblouku aorty a sinech karotid. Baroreceptory reagují na protažení cévní stěny v důsledku změny arteriálního krevního tlaku tím, že změní frekvenci akčních potenciálů (zvýšení tlaku – zvýšení frekvence akčních potenciálů a naopak). Aferentace probíhá prostřednictvím parasympatických nervů – n. vagus a n. glosopharingeus. Informace o tlaku je zpracována v prodloužené míše. Eferentací **srdeční větve baroreflexu** je **parasympatická (vagová) inervace** sinoatriálního uzlu. Eferentace **periferní (sympatické) větve** baroreflexu je sympatická **inervace cév**. Funkci baroreflexu lze nejlépe demonstrovat na při změnách polohy těla (ortostáza a klinostáza)



Obr. 17: Schéma baroreflexu (The arterial baroreflex, Functional organization and involvement in neurologic disease, Eduardo E. Benarroch, Neurology Nov 2008, 71 (21) 1733-1738; DOI: 10.1212/01.wnl.0000335246.93495.92)

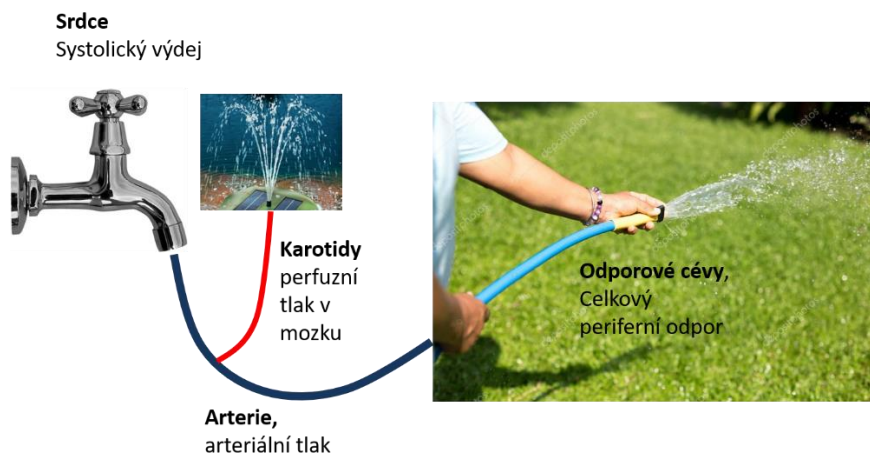
Příklad baroreflexní regulace krevního tlaku během ortostatické zátěže

Při změně polohy těla z horizontální do vertikální polohy (ortostatická zátěž) dojde vlivem gravitace k přesunu části objemu krve do dolní poloviny těla. Zároveň se sníží žilní návrat a tím pádem i plnění srdce a srdeční výdej. To způsobí pokles krevního tlaku v horní polovině těla. Kdyby nebyl krevní tlak regulován, došlo by k nedostatečnému prokrvení mozku a poruše vědomí. Pokles krevního tlaku je však zachycen baroreceptory a tato informace je vedena vagovými vlákny do prodloužené míchy. Dojde k inhibici vagových a aktivaci sympatických eferentních nervových vláken.

Odpověď srdeční větve baroreflexu je nejrychlejší, již během jednoho až dvou srdečních cyklů. Inhibice tlumivého vlivu parasympatiku na sinoatriální uzel a zvýšení sympatického vlivu na srdce vede ke zvýšení srdeční frekvence. S lehkým zpožděním (cca 6 s) reaguje sympatická větev baroreflexu zvýšením celkové periferní rezistence. Zároveň se zvýší žilní tonus umožňující rychlejší posun krve směrem k srdci, čímž se zvýší žilní návrat. Zvýšený cévní tonus umožní stabilizaci krevního tlaku, takže může dojít k poklesu srdeční frekvence do nižších hodnot.

Reakce baroreflexu na zvýšený krevní tlak (například i během klinostázy) je ve všech bodech opačná k reakci na snížený tlak. Je-li krevní tlak dlouhodobě zvýšený, dojde k tzv. resetování baroreflexu a jeho adaptaci na vyšší hodnoty (vyšší hodnoty krevního tlaku budou nervovým systémem považovány za „normální“). Regulace krevního tlaku baroreflexem se tedy soustředí především na krátkodobé výkyvy krevního tlaku, a to i v případě dlouhodobé hypertenze.

POZNÁMKA: Z pozice těla je funkce baroreflexu „sobecká“, protože cílem baroreflexu je zachování stabilního a dostatečného perfúzního tlaku pro mozek (proto jsou vysokotlaké baroreceptory umístěné mezi srdcem a mozkem). Silný nárůst stejně jako silný pokles krevního tlaku nesevídčí mozku. Zvýšení arteriálního tlaku se děje pomocí zúžení cév do jiných orgánů (především kůže, ledvin a GIT), které jsou v tuto chvíli méně prokrvené. Míra periferní vazokonstrikce závisí na míře poklesu krevního tlaku, která za běžných situací není tak silná, aby zmíněné orgány ohrozila. V extrémní situaci, jakou jsou třeba šokové stavy, může být centralizace krevního oběhu tak silná a dlouho trvající, že dojde k ischemickému poškození ledvin a GIT.



Obr. 18: Analogie regulace arteriálního tlaku

$$\text{MAP} = \text{CO} * \text{R}$$

*"tlak v hadici = otočení kohoutkem * prst na konci hadice"*

Arteriální tlak se dá přirovnat k tlaku v zahradní hadici (Obr. 18). Tlak můžete zvýšit tím, že otočíte kohoutkem (analogie srdečního výdeje) nebo ucpete konec hadice prstem (analogie odporových arterií). Cílem baroreflexu všech systémově působících regulačních mechanismů je udržet stabilní dostatečný průtok krve mozkem (fontánka).

Chemoreflex

Baroreflexní regulace krevního tlaku je doplňována a modulována chemoreflexem. Informace z chemoreceptorů je stejně jako u baroreflexu integrována v kardiovaskulárních centrech v prodloužené míše. Pokles pH a pO₂ a nárůst pCO₂ zaznamenané periferními chemoreceptory vedou k periferní vazokonstrikci a zvýšení srdeční frekvence. Ovšem následný nárůst krevního tlaku povede k baroreflexní bradykardii, která překryje chemoreflexem vyvolanou tachykardii. V regulaci krevního tlaku je baroreflex dominantní a chemoreflex má pouze modulační vliv!!!.

Hormonální regulace krevního tlaku

Regulace krevního tlaku prostřednictvím hormonů probíhá různě rychle, od hodin až po dny. Tento typ regulace tedy spadá do středně až dlouhodobé regulace krevního tlaku. Již výše byly zmíněny katecholaminy (především adrenalin), které mají vliv jak na průsvit cév, tak na srdeční aktivitu. Tyto hormony jsou nejen rychle uvolňovány, ale i rozkládány, takže zůstávají jako mediátory krátkodobé regulace tlaku a dále již nebudou šířeji popisovány.

Středně a dlouhodobá regulace krevního tlaku probíhá především prostřednictvím změn periferní rezistence a objemu cirkulujících tekutin, tedy především krve. Objemu krve, který je dán podílem vody, ovlivňuje náplň komor a tím i systolický objem. Hospodaření s vodou je nedílně spojené s ionty (především Na⁺), které na sebe vodu vážou, takže cílovým orgánem účinku hormonů regulujících objem cirkulujících tekutin budou ledviny.

- **Vazoaktivní látky ovlivňující krevní tlak**
 - **Vazokonstrikční hormony**
 - **Adrenalin a noradrenalin** navázaný na **α₁ receptor** – systémový kromě kosterního svalů a jater
 - **ANG II** (angiotenzin II) – systémový silný vazokonstriktor
 - **ADH** (antidiuretický hormon, vazopresin) - produkovaný neurohypofýzou, silný vazokonstriktor pouze při vysokých koncentracích (např. při šokových stavech)

- **Vazodilatační hormony**
 - **Adrenalin a noradrenalin** navázaný na β_2 **receptor** – lokální účinek: kosterní sval a játra
- **Hormony ovlivňující krevní tlak prostřednictvím změn objemu cirkulujících tekutin**
 - **Zvyšující objem**
 - **Aldosteron** – tvořen v kůře nadledvin, působí v distálním tubulu ledvinného kanálku, resorbce Na^+ a tím i vody → zvyšuje objem cirkulujících tekutin
 - **ADH** – produkován neurohypofýzou, působí ve sběracím ledvinném kanálku, retence vody → zvyšuje objem cirkulujících tekutin
 - **Snižující objem**
 - **ANP, BNP** (atriální a mozkový natriuretický peptid) – zvyšují exkreci Na^+ a tím i vody (zvyšuje glomerulární filtraci a inhibuje resorpci Na^+), lehký vazodilatační účinek → snižuje objem cirkulujících tekutin

Většina výše uvedených hormonů je zaměřena na zvýšení arteriálního krevního tlaku, který je z hlediska přežití důležitější. Že hypertenze z dlouhodobého hlediska poškozuje kardiovaskulární systém je pro přežití a z hlediska evoluce druhořadé, protože komplikace se objevují až ve vyšším věku, který již není reprodukční. Kromě natriuretických peptidů spolu výše uvedené hormony interagují v rámci takzvaného renin-angiotenzin-aldosteronového systému, který sekundárně ovlivňuje také sekreci ADH a účinek katecholaminů.

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Angiotenzin II a aldosteron jsou součástí systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), který je nejdůležitějším střednědobým mechanismem regulace krevního tlaku. Tento systém, ač je spojený především (ale nejen) s funkcí ledvin, ovlivňuje systémový krevní tlak. Snížený krevní tlak vede k nedostatečnému průtoku krve ledvinami, které začnou produkovat renin z juxtaglomerulárního aparátu. Renin konvertuje v krvi přítomný angiotenzinogen na angiotenzin I (ANG I). Angiotenzin I je přeměněn pomocí angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) na angiotenzin II (ANG II). ACE je umístěn

v endotelových buňkách různých orgánů, ale konverze angiotenzinu probíhá zejména v plicích.

ANG II je výrazným vazokonstriktorem, zvyšuje aktivitu sympatiku, srdeční kontraktilitu, vyplavení antidiuretického hormonu (ADH) a aldosteronu. ADH zvyšuje zadržování vody v ledvinách a ve vysokých dávkách funguje jako silný vazokonstriktor. Aldosteron zvyšuje v distálních ledvinných tubulech resorpci iontů Na⁺, které jsou následovány vodou. ADH a aldosteron zvyšují objem cirkulujících tekutin, a tedy i systolický objem. Všechny účinky zmíněných hormonů vedou především ke zvýšení arteriálního krevního tlaku.

Nartiuretické peptidy (ANP, BNP)

Opačné účinky než aldosteron mají nartiuretické peptidy ANP a BNP, které zvyšují natriurézu (vyučování Na⁺ močí) a s tím i spojené vylučování vody, a snižují tak krevní tlak. ANP je produkován myocyty srdečních síní ve chvíli, kdy je objem krve vysoký a roztahuje síně.

Antidiuretický hormon (ADH, vasopresin)

ADH je produkován zadním lalokem hypofýzy (neurohypofýzou) za několika okolností. Jeho funkcí je především zachovat správnou osmolalitu plazmy – zvýšená osmolalita plazmy povede k sekreci ADH. S tím souvisí i fakt, že zároveň se sekrecí ADH je vyvolán pocit žízně. Dalším spouštěčem sekrece ADH je pokles náplně cévního řečiště, který je zachycen volumoreceptory v srdečních síních, dutých žilách a plicních cévách. Sekrece ADH je dále umocňována angiotenzinem II, aktivací sympatiku, při chirurgickém stresu, nevolností, zvracením a bolestí. ADH navíc spouští sekreci adrenokortikotropinu z předního laloku hypofýzy (zvýšení tvorby kortikoidů). Obecně lze shrnout, že ADH je produkován ve stresových situacích, kdy vzniká hypovolémie nebo hrozí její vznik.

Jako další se na změnách krevního tlaku podílí **kortikoidy, somatotropin a hormony štítné žlázy**, které umocňují vliv katecholaminů.

Autoregulace krevního tlaku a průtoku

Krevní tlak a průtok krve je regulován také na úrovni jednotlivých orgánů. Jedná se hlavně o autoregulaci myogenní, metabolickou a autoregulaci prostřednictvím lokálních působků produkovaných endotelem. Cílovým parametrem však není krevní tlak v orgánu, ale jeho důsledek – průtok krve orgánem.

Myogenní autoregulace

Je-li na cévní sněnu působeno zvýšeným tlakem, dojde k myogenní autoregulaci, kdy se v reakci na vyšší tlak kontrahuje hladká svalovina cévní stěny. Působí-li na arterii vyšší tlak, její stěna se roztahuje a protahují se i buňky hladkého svalu uložené ve stěně. Protážení hladkosvalových buněk zvýší propustnost jejich membrány pro vápník (přes mechanicky vrátkované vápníkové kanály). Zvýšená koncentrace vápníku v hladkém svalu vede ke konstrikci cévy. Opačné děje a relaxace cévy nastávají při poklesu tlaku v cévě. Tímto způsobem je udržován stabilní krevní průtok cévou při kolísajícím systémovém krevním tlaku.

Krevní tlak před zúženým místem se zvyšuje a za zúžením se snižuje. Některé orgány se takto chrání před poškozením v důsledku vysokého krevního tlaku. Myogenní autoregulace je vyvinuta hlavně u ledvin a mozku. Umožňuje tak udržovat stabilní krevní průtok, který je v ledvinách nutný pro stabilní úroveň filtrace plazmy a v mozku pro stabilní oxygenaci. Dlouhodobě zvýšená myogenní vazokonstrikce v důsledku vysokého krevního tlaku vede k zesílení cévní hladké svaloviny a fixaci hypertenze.

Metabolická autoregulace

Zvýšení aktivity tkáně vede k vyšším metabolickým nárokům tkáně – vyšší spotřebě živin a produkci metabolitů. Snížení pO_2 a zvýšení pCO_2 , adenosinu, draslíku, H^+ , kyseliny mléčné, ale třeba i zvýšení teploty a osmolarity krve vede k lokální vazodilataci. Tato autoregulace je podkladem aktivní hyperémie a je dominantní například ve svalu během svalové práce, nebo v GIT při trávení.

Lokální vazoaktivní působky

Mezi další vazoaktivní látky patří působky produkované endotelem, případně jinými buňkami (destičkami). Jsou to např. prostaglandiny (tromboxan, PGI₂ – dilatace), endoteliny (endotelin 1 – konstriktce), kininy (bradykinin – dilatace), histamin (dilatace) nebo serotonin (konstriktce/dilatace). Mnoho těchto látek působí prostřednictvím podpory nebo inhibice tvorby NO, který má relaxační vliv na buňky hladkého svalu ve stěně cév.

- Serotonin – lokální, produkovaný endotelem a destičkami
- Endotelin – lokální, produkovaný endotelem
- Tromboxan – lokální, produkovaný endotelem
- Histamin – lokální, produkován bazofily, žírnými buňkami, nervovými zakončeními, systémové působení pouze v případě anafylaktického šoku
- Bradykinin – lokální, produkovaný endotelem
- Prostaglandiny PGE₂, PGI₂ – lokální, produkované endotelem
- ANP (atriální natriuretický peptid) – produkovaný atriálními myocyty, nevýznamný z hlediska vazoaktivity
 - **NO** (oxid dusnatý) – lokální, produkovaný endotelem

Příklad regulace krevního tlaku v průběhu a po **rytmické fyzické zátěži**

Pracující sval má zvýšené nároky na zásobení živinami a odvod metabolitů z tkáně. Aby mohly být splněny tyto požadavky, dochází k následujícím změnám v aktivitě kardiovaskulárního systému.

Zvýšené hladiny metabolitů dilatují cévy v pracujícím svalu, takže v průběhu zátěže je zvýšený průtok krve svalem způsobený metabolickou autoregulací. V prvních chvílích tak dochází k poklesu krevního tlaku (hlavně diastolického). Na pokles tlaku zareaguje baroreflex a na změny dýchacích plynů a dalších látek reagují chemoreceptory, které zvýší aktivitu sympatiku. Sympatikus a zvýšená tvorba katecholaminů (adrenalin, noradrenalin) vedou k nárůstu srdeční frekvence, síly srdečních stahů a k vazokonstrikci v některých orgánech, především v

gastrointestinálním traktu a ledvinách přes α_1 receptory. V cévách svalu je těchto vazokonstrikčních receptorů málo, takže zde dominuje vazodilatace způsobená metabolickou autoregulací. Zpočátku dojde k vazokonstrikci i v kůži, ale to jen do doby, než převáží termoregulační vazodilatační mechanismy.

Změny krevního průtoku v různých částech těla ve výsledku přesměrují krev k pracujícím orgánům. Protože pokles periferní rezistence pracujících orgánů je kompenzován zvýšením rezistence např. gastrointestinálního traktu, výsledná celková periferní rezistence (její zvýšení či snížení) bude záviset od druhu a stupně zátěže. Lehčí a rytmická svalová práce (chůze, běh) vede spíše k poklesu periferní rezistence. Statická svalová práce (vzpírání) vede k nárůstu periferní rezistence, částečně i proto, že kontrakce svalu stlačuje cévy a zvyšuje jejich odpor.

Rytmicky pracující sval (např. při běhu) funguje jako pumpa – během kontrakce jsou cévy ve svaly stlačeny a během relaxace svalu uvolněny, čímž je krev hnána dopředu a zvyšuje se návrat krve do srdce. Kromě toho usnadňují žilní návrat v žilách, které jsou aktivním svalem obklopené. Větší plnění srdce spolu se silnější srdeční kontrakcí a vyšší srdeční frekvencí zvyšují srdeční minutový výdej. U statické svalové práce je žilní návrat a srdeční minutový výdej nižší.

Uvedené fyziologické změny během fyzické zátěže mají za cíl zvýšit celkový průtok krve tělem, přičemž je kladen důraz na přesměrování toku k pracujícím orgánům. Tyto změny přetrvávají ještě chvíli po zátěži. Celkový periferní odpor se mění v závislosti na typu zátěže, minutový výdej naopak vždy vzroste, takže střední arteriální tlak bude ve většině případů zvýšen. Protože periferní odpor má vliv především na diastolický tlak, tento tlak se nezmění, popřípadě lehce poklesne či vzroste. Minutový výdej naopak ovlivňuje systolický tlak, který během a po fyzické zátěži vykazuje jasný nárůst. Ve fázi zotavení ze zátěže se zvyšuje aktivita parasymptiku a uvedené kardiovaskulární parametry se postupně dostávají do klidových hodnot. Srdeční frekvence může dokonce i lehce poklesnout pod původní klidové hodnoty.

Někdy je fyzická zátěž tak silná, že si svaly vyžádají většinu srdečního výdeje. Po ostrém ukončení práce bez fáze zklidnění (lehká zátěž) srdeční výdej poklesne rychleji, než se metabolicky zotaví sval. Celková periferní rezistence zůstává nízká, krev

zůstává nahrnuta v ještě dilatovaných cévách svalu a žilní návrat se prudce sníží. To může vést k přechodné hypotenzi a jejím symptomům (nevolnost, slabost, zatmívání před očima, mdloby). Takovému jevu se říká „vykrvácení do svalů“. Tuto situaci je třeba brát v úvahu například během ergometrie. Lze tomu předejít tím, že na těžkou zátěž bude nasedat lehká zátěž (například vyklusání, chůze, rotoped na mírné otáčky, atd.)

Regulace krevního oběhu při ztrátě krve

Jednotlivé fyziologické kompenzační mechanismy reagující na ztrátu krve nastupují s různou rychlostí. Podnětem nástupu kompenzačních mechanismů je hypovolémie, hypotenze anebo ischemie, případně jejich kombinace - aktivují sympatickou odpověď. Sympatický nervový systém pak ve spolupráci s jednotlivými přímými regulačními cestami spouští další kompenzační mechanismy.

Prvotním cílem je centralizace oběhu a zachování dostatečného arteriálního tlaku pro zachování perfúze mozku a srdce. Zvyšování arteriálního tlaku je opět v duchu zvýšení parametrů rovnice $MAP=HR*SV*TPR$. Dalším cílem je doplnění objemu cirkulujících tekutin. Až poté nastupují mechanismy obnovující složení krve včetně tvorby krevních elementů. Všechny tyto mechanismy reagují od začátku ztráty krve, ale každý z nich má jinou dynamiku, a tedy i rychlost nástupu (plná aktivace nastupuje s různým zpožděním). Fyziologické odpovědi na větší, ale regulovatelné krvácení (například víc jak odběr krve u dárce, ovšem méně než 40 % celkového objemu krve):

- **Baroreflex**

Reaguje okamžitě. Snížený žilní návrat vede k poklesu plnění komor, snížení systolického objemu, a tedy i snížení krevního tlaku. Nízký krevní tlak je zachycen baroreceptory a skrze baroreflex se potlačí parasympatická aktivita a mobilizuje se sympatický nervový systém. To vede k:

- Zvýšení srdeční frekvence.
- Zvýšení síly srdečního stahu.
- Vazokonstrikci odporových arterií, tedy zvýšení periferní cévní rezistence. To má za cíl nejen zachovat arteriální tlak, ale také omezit další krvácení, a především centralizovat oběh. Dochází k přesunu krve z GIT, ledvin, kůže a periférií obecně. Krev má primárně cirkulovat mezi srdcem, plícemi a mozkem.

- Venokonstrikce pomáhá redistribuovat krev z kapacitního řečiště (které obsahuje až 50 % krve) a zvýšit tak žilní návrat.

POZNÁMKA: Nízký systolický objem vede ke snížení pulzové amplitudy, takže pulz je slabý, ale má vysokou frekvenci. Označuje se jako nitkovitý pulz. Díky nízkému tlaku je hůře hmatatelný. Při velké ztrátě krve je oběh v končetinách tak omezen, že pulz na *a. radialis* nemusí být hmatný. Proto je třeba tep palpatovat na karotidách. Orientačně se tak dá vyhodnotit krevní tlak. Pulz hmatný na *a. radialis* znamená, že systolický tlak je vyšší než 90 mmHg (a. femoralis 80-90 mmHg). Pulz hmatný pouze na karotidách znamená, že systolický tlak poklesl pod 70 mmHg. Přesun krve z kůže se projevuje jako bledost. Kromě bledosti je kůže studená a může být opocená (studený pot).

- **Renin-angiotenzin-aldosteronový systém**

Jeho reakce je řádově v minutách. Snížený průtok krve ledvinami vede k vyplavení reninu a spuštění kaskády RAAS, na jehož konci je aktivace angiotenzinu II a vyplavení aldosteronu.

- Angiotenzin II působí rovněž jako silný vazokonstriktor a napomáhá centralizaci oběhu a zvyšování MAP. Také stimuluje vyplavení aldosteronu, antidiuretického hormonu a posiluje sympatickou aktivitu.
- Aldosteron – resorpce Na⁺ a zachování volémie

- **Antidiuretický hormon**

Reaguje po minutách. Jeho vyplavování je stimulováno sympatikem, angiotenzinem II, hypovolémií a zvýšenou osmolaritou (jako důsledek aktivity aldosteronu). Jeho účinkem je resorpce vody v ledvinách a ve vysokých dávkách také vazokonstrikce.

POZNÁMKA: V důsledku vyplavení ADH stejně jako aldosteronu dochází k poklesu, až zastavení diurézy. Diuréza je proto jedním z důležitých parametrů hodnocení závažnosti stavu pacienta.

- Tvorba erytrocytů je stimulována snížením průtoku krve ledvinami. Hypoxie v ledvinách vede k vyplavení erythropoetinu, který stimuluje krvetvorbu v konstantní dřeň. Vcelku rychle se vyplaví retikulocyty (zvýšená retikulocytémie), další krvetvorba má setrvačnost řádově dny.
- Trombocyty jsou vyčerpané srážením. Jejich tvorba je aktivována zvýšenou hladinou volného trombopoetinu.
- Obnova plazmatických bílkovin, tedy hlavně albuminu a faktorů krevního srážení se děje řádově ve dnech.

d) Speciální oběhy

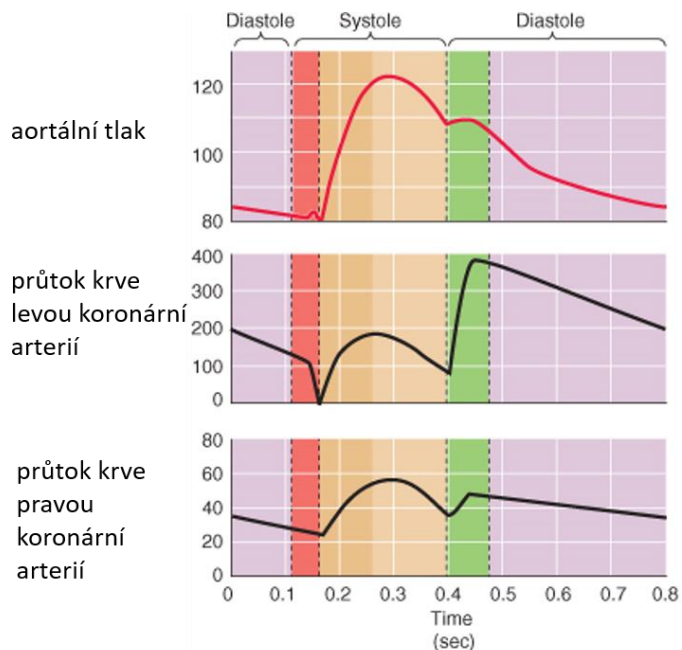
i. Koronární oběh

Pravá a levá koronární tepna odstupují z aorty těsně za aortální chlopní. Větve koronárních tepen postupují po povrchu srdce (epikardiální tepny) a postupně se zanořují do svalů (transmurální tepny) a vystupují v subendokardiální plexus (Obr. 19). Energetická spotřeba srdce, a tedy i kyslíku je vysoká, takže je ve svalů přítomná hustá kapilární síť (kapiláry: svalová vlákna, 1:1). Žilní krev ústí do pravé síně.



Obr. 19: Průřez levou komorou rozbarující prokrvení koronárních tepen během systoly a diastoly

Zvláštností koronárního oběhu je, že se tepny plní krví zejména na začátku diastoly. Během systoly je srdeční sval kontrahován a koronární tepny jsou zejména v levé komoře utlačené. Nejsilnější tlak na cévy je blíže endokardu, proto je endokard náchylnější na vznik ischemií. Na začátku diastoly se koronární tepny plní nejrychleji (Obr. 20), protože srdeční sval zrelaxoval, tlak na transmurní arterie poklesl a tlak v aortě na začátku diastolické fáze je ještě relativně vysoký. Dostatečný diastolický tlak je důležitý, protože právě ten je hnací silou pro tok krve do koronárních tepen. Změny v průtoku krve koronárními tepnami během srdečního cyklu jsou nejvýraznější v případě levé komory, která v systole vyvíjí vysoké tlaky. Pravá komora vytváří nižší tlak, takže zde je průtok krve koronárními tepnami přítomen i během systoly.



Obr. 20: Průtok krve koronárními tepnami během srdečního cyklu (převzato, Boron, Medical Physiology)

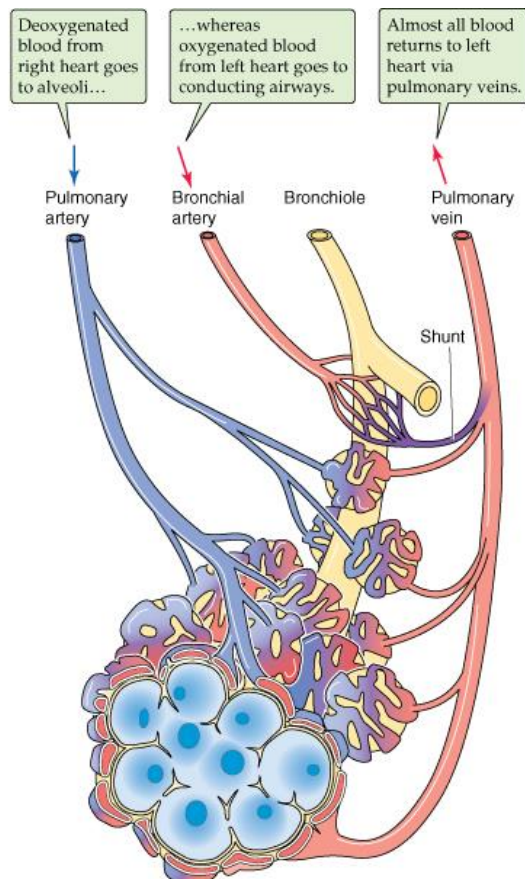
Průtok krve koronárním řečištěm je v klidu asi 250 ml/min, při maximální tělesné zátěži až 1 250 ml/min. Průtok se tedy může v zátěži navýšit až 5 x – koronární rezerva. Srdeční buňky odebírají kyslík z krve efektivněji než buňky jiných tkání. Spotřeba kyslíku je v srdci 30 ml/min (tj. 8–12 % celkové spotřeby). To znamená, že již v klidu je extrakce kyslíku z krve maximální, a přívod kyslíku lze tedy zvýšit pouze zvýšením průtoku krve. Na základě vztahu $\text{průtok} = \frac{\text{tlakový gradient}}{\text{odpor cév}}$ můžeme usoudit, že průtok je zvyšován především snížením odporu, tedy vazodilatací.

Metabolická autoregulace je dominantním mechanismem regulujícím průsvit cév. Při větší zátěži snížený pO_2 a produkty jako laktát, H^+ nebo adenosin dilatují tepny. Koronární tepny jsou rovněž regulovány sympatickým nervovým systémem prostřednictvím vasodilatačních receptorů β_2 .

ii. Plicní oběh

Plicní oběh je k velkému oběhu zapojen sériově, takže průtok krve plícemi je stejný jako velkým oběhem (CO pravého a levého srdce je stejný, cca 5 l/min). Plicní arterie

vedou odkysličenou krev z pravé komory a žíly vedou okysličenou krev do levé síně. Jsou zde přítomné dva oběhy (Obr. 21) - funkční, který slouží k okysličení krve, a nutriční, který slouží k výživě plicní tkáně (asi 2 % krve z levé komory).



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

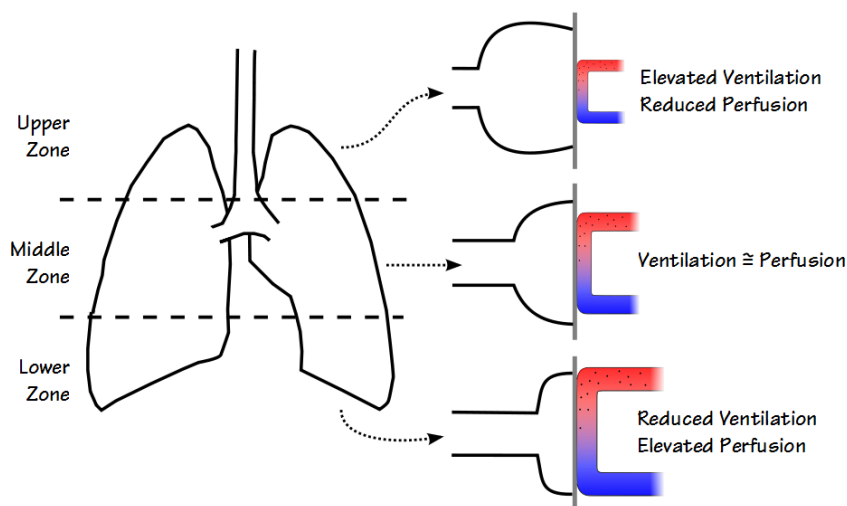
Obr. 21: Průtok krve plicní tkáně (převzato, Boron, Medical Physiology)

Tlaková křivka v plicnici je tvarově identická jako tlaková křivka v aortě (Obr. 5). Tlakové poměry jsou zde však zcela rozdílné: SBP: 25 mmHg, DBP: 10 mmHg a MAP: 15 mmHg. Jelikož je tlak v levé síni 5-7 mmHg, jedná se o nízký tlakový gradient, tedy o nízkotlaké řečiště. V plicích není potřeba klást odpor toku krve pomocí odporových cév, naopak je potřeba co nejvíce usnadnit a maximalizovat průtok krve plícemi i při nízkém tlakovém gradientu. Plicní arterie jsou proto poddajnější, arterioly krátké a dilatované (mají více elastanu a méně hladké svaloviny), čímž se jejich odpor snižuje.

Kapiláry obklopující alveoly mají větší poloměr a mnoho anastomóz. Regulace průtoku krve alveolem je opačná než u jiných tkání. Při poklesu pO_2 v alveolu (pokud

například není dobře ventilovaný) dochází k poklesu jeho perfúze (fenomén tzv. hypoxické vazokonstrikce). Zabrání se tak zbytečnému průtoku krve alveoly, ve kterých by nedocházelo k dostatečné výměně dýchacích plynů (zábrana navýšení zkratu, a tedy i poklesu saturace arteriální krve kyslíkem). Dalším z vasokonstrikčních působků zde je histamin.

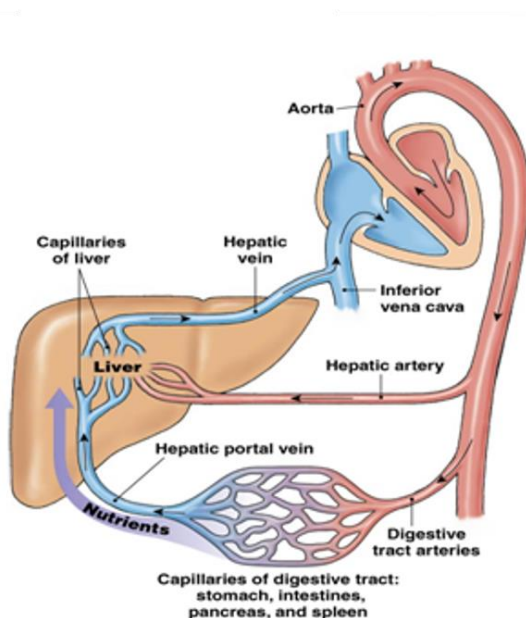
U plic je klíčový poměr ventilace-perfúze. Bez ventilace nedochází k dostatečné výměně plynů mezi alveolem a vnějším prostředím. Bez perfúze se nemohou dýchací plyny vyměňovat mezi krví a alveolem. Plíce jsou jako houba, jejich vysoká kapilarizace umožňuje pojmout cca 1 l krve. Krev po gravitačním gradientu klesá k bázi plic (jako voda v mokré houbě). Tlak krve při bázi plic je tedy vyšší. Při bázi plic (máme-li hrudník ve vzpřímené poloze) je větší perfúze než ventilace, krev utlačuje prostor alveolů (Obr. 22). Při vrcholu plic je naopak větší ventilace než perfúze, některé alveoly téměř nejsou omývané krví. A mezi tím je ventilace-perfúze v rovnováze. To ovšem platí v klidu. Během fyzické zátěže se zvyšuje srdeční výdej, a tedy i průtok krve plicemi, zvyšuje se perfúze všech alveolů. Okysličení krve při zvýšeném průtoku krve plicemi je adekvátně podporováno zvýšenou plicní ventilací.



Obr. 22: Ventilace a perfúze v různých úrovních plic (převzato, Boron, Medical Physiology)

iii. Oběh ve splachnické oblasti

Oběh ve splachniku vytváří dvojí kapilární větvení (Obr. 23). První kapilární větvení je v jednotlivých orgánech: žaludku, střevě a slezině, kde dochází ke sběru nutrientů, hormonů a dalších látek. Krev z prvního kapilárního větvení sbírá portální žíla (*vena portae*), která vstupuje do jater. Zde nastává druhé kapilární větvení. Funkcí druhého kapilárního větvení v játrech je zpracování a kontrola látek přicházejících z GIT. Játra tak slouží jako filtr zneškodňující potenciálně škodlivé látky, než budou puštěny dále do těla. Do jater také vstupuje jaterní tepna, která má na starosti nutriční oběh. Z jater poté vystupuje jaterní žíla vtékající do dolní duté žíly.



Obr. 23: Průtok krve splachnikem (převzato, Boron, Medical Physiology)

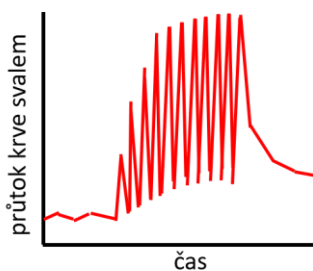
Průtok krve splachnikem podléhá výrazně metabolické autoregulaci. Průchod potravy GITem a zvýšená metabolická aktivita (hladiny adenosinu, pO_2) dilatuje příslušné arterioly a zvyšuje průtok.

Splachnické cévy mají velký podíl sympatických vazokonstrikčních α receptorů. V případě stresové situace je průtok krve trávicím traktem významně utlumen. Vazokonstrikce splachnických cév významně zvýší celkovou cévní rezistenci, a tím i krevní tlak. Dochází tak k redistribuci krve do potřebnějších orgánů, mezi něž patří

například pracující sval během fyzické zátěže. Rovněž v případě ztráty krve je průtok krve splanchnikem výrazně omezen (centralizace oběhu – srdce, plíce, mozek).

iv. Průtok krve kosterním svalem

Průtok krve svalem je úměrný svalové práci. V klidu nejsou všechny kapiláry otevřené, až svalová práce vede k jejich otevírání, takže průtok krve svalem může být v zátěži až 20x vyšší než v klidu. Metabolická autoregulace je dominantní mechanismus dilatující cévy během svalové práce. V klidu převažuje tonický vasokonstrikční α -adrenergní vliv. Na začátku nebo ještě před očekávanou fyzickou zátěží, kdy ještě nenastartovala metabolická autoregulace, mohou být cévy ve svalu dilatovány sympatickými vasodilatačními β receptory.

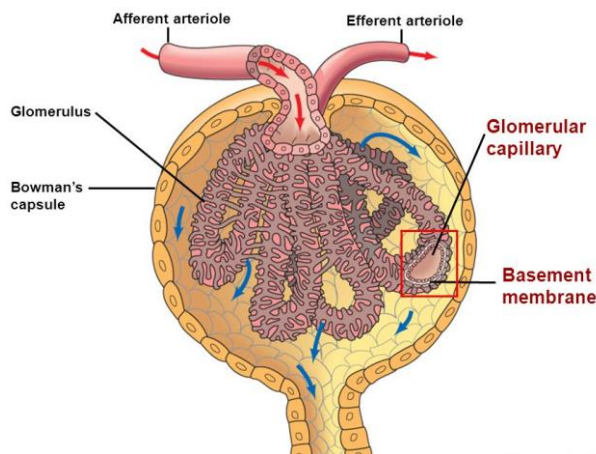


Obr. 24: Průtok krve v rytmicky pracujícím svalu

U rytmicky pracujícího svalu (například běh) je průtok krve také kolísavý (Obr. 24) – během kontrakce omezen, během relaxace svalu navýšen. Ale průměrně je zvýšený (aktivní hyperémie). V případě delší kontrakce (například vzpírání) se průtok zvýší až po ukončení práce, během relaxace svalu. Rytmická práce svalu rovněž napomáhá posunovat krev dále do žilního řečiště. Sval funguje jako pumpa, kdy během relaxace „nasaje krev“ do otevřených cév a během kontrakce ji „vymáčkne“ do žilního řečiště.

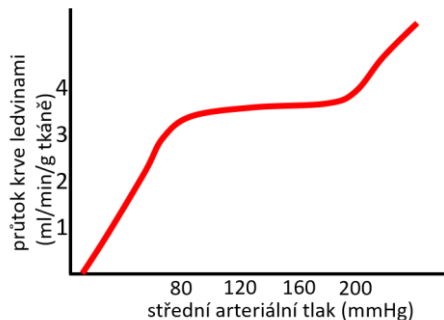
v. Oběh v ledvinách

Pro ledviny je typické, že průtok krve výrazně převyšuje jejich nutriční potřebu. I u ledvin dochází ke dvojité kapilarizaci. Renální arterie se větví na *vas aferens* (arterioly), které se v glomerulu větví na kapiláry I. řádu a dochází zde k filtraci krve (Obr. 25). Díky vysokému tlaku filtrace v kapilárách výrazně převyšuje resorpci. Glomerulární kapiláry se spojují ve *vas eferens* (arteriola). Některé *vas eferens* se dále opět větví ve *vasa recta* a *peritubularis*, kde naopak dochází k významné resorpci. Na konci krev vychází renální žílou. Renální dvojitá kapilarizace je jediným příkladem, kde po prvním kapilárním větvení opět vzniká arterie.



Obr. 25. Průtok krve ledvinným glomerulem

Průtok krve ledvinami a jejich filtrační schopnost vysoce závisí na krevním tlaku. Ve velkém rozsahu zde funguje myogenní autoregulace (Obr. 26). Vstupní arterie na zvýšený tlak reagují vasokonstrikcí, a tím regulují tlak a průtok krve glomerulem. Ledviny kromě toho produkují různé působky a hormony, které ve svém důsledku neregulují pouze průtok krve ledvinou, ale i systémový tlak a objem krve. Renin produkovaný ledvinami při nízkém krevním tlaku je počátečním hormonem v systému renin-angiotenzin-aldosteron systém (RAAS). Angiotenzin II kontrahuje *vas eferens* a zvyšuje tlak v glomerulárních kapilárách. Více – viz Vylučovací systém.



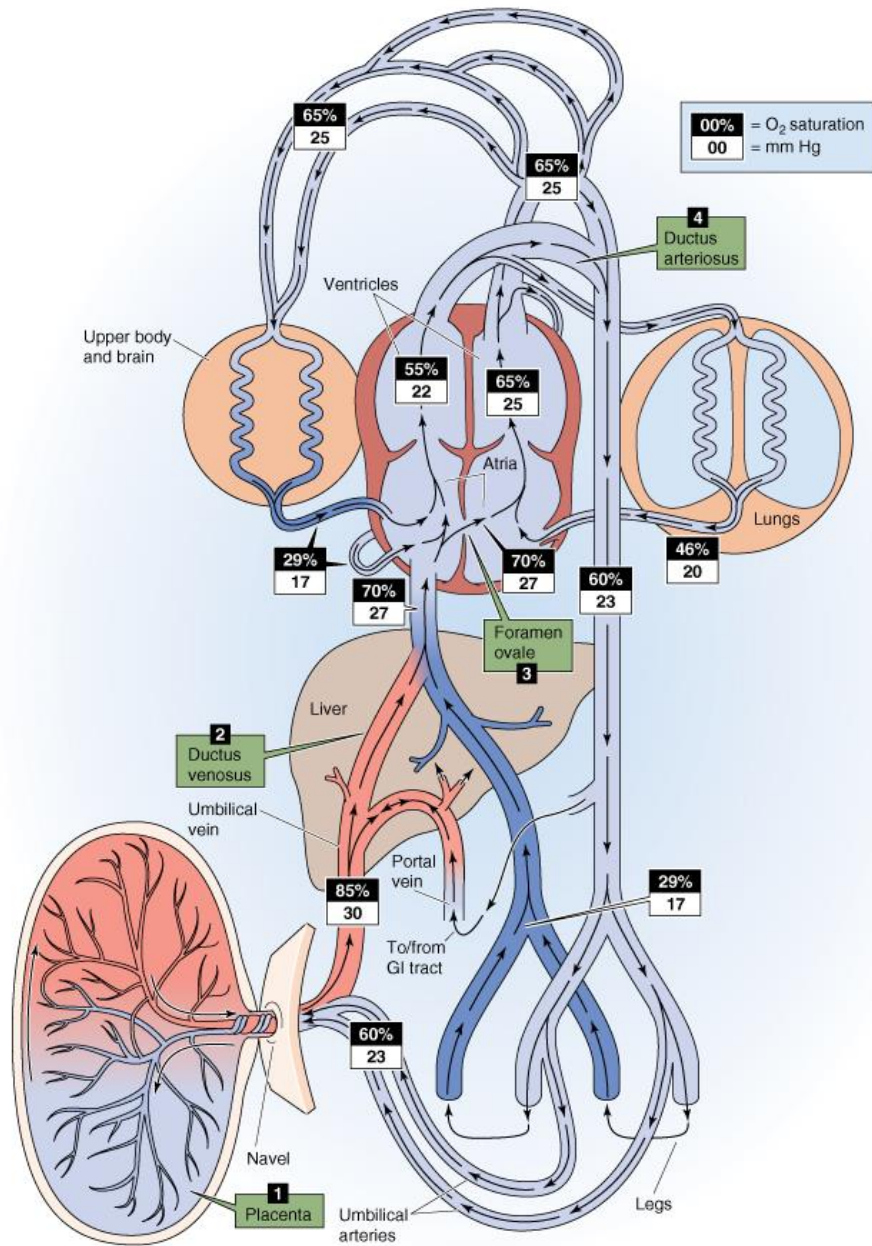
Obr. 26: Myogenní autoregulace: průtok krve v ledvinách v závislosti na arteriálním tlaku

vi. Fetální oběh

Fetální oběh má několik odlišností od dospělého oběhu. Krev je v placentě okysličována, zbavována metabolitů a obohacována o výživové a další látky. Avšak oběhy matky a plodu jsou oddělené a ani v placentě nedochází k mísení krve. Okysličená krev přichází do těla plodu pupečnickovou žílou, která běží až k játrům. Část krve se dostává do jaterní cirkulace (

Obr. 27). Zbylá část obchází játra přes *ductus venosus* z důvodu zachování dostatečného okysličení pro ostatní tkáně. Krev z pupečnickové žíly se mísí s odkysličenou krví z dolní poloviny těla. Dutá žíla ústí do pravé síně. Pravá a levá síň jsou spojené prostřednictvím *foramen ovale* (oválné okénko). Většina krve prochází přes foramen do levé síně, do levé komory a odtud přes aortální oblouk do mozku a horních končetin. Zbytek krve z pravé síně teče do pravé komory a odtud do plicnice. Část krve je skutečně odvedena do plic, ale většina projde další zkratkou, přes *ductus arteriosus*, z plicnice rovnou do sestupné aorty. Tím je zabezpečený přívod kyslíku a nutrientů pro splachnickou oblast a dolní končetiny. Plíce jsou kolabované, takže **plicní řečiště klade vysoký odpor** a krev po tlakovém gradientu snadněji uniká z plicnice do aorty. Protože plíce neplní svojí funkci výměny plynů, může být plicní oběh významně omezen. Krev s nejvyšší saturací kyslíkem odchází do horní poloviny těla, především hlavy, ještě před napojením *ductus arteriosus*.

B OXYGEN SATURATION / P_{O₂}



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

Obr. 27: Fetální oběh se znázorněním saturace hemoglobinu kyslíkem v jednotlivých částech řečiště (převzato, Boron, Medical Physiology)

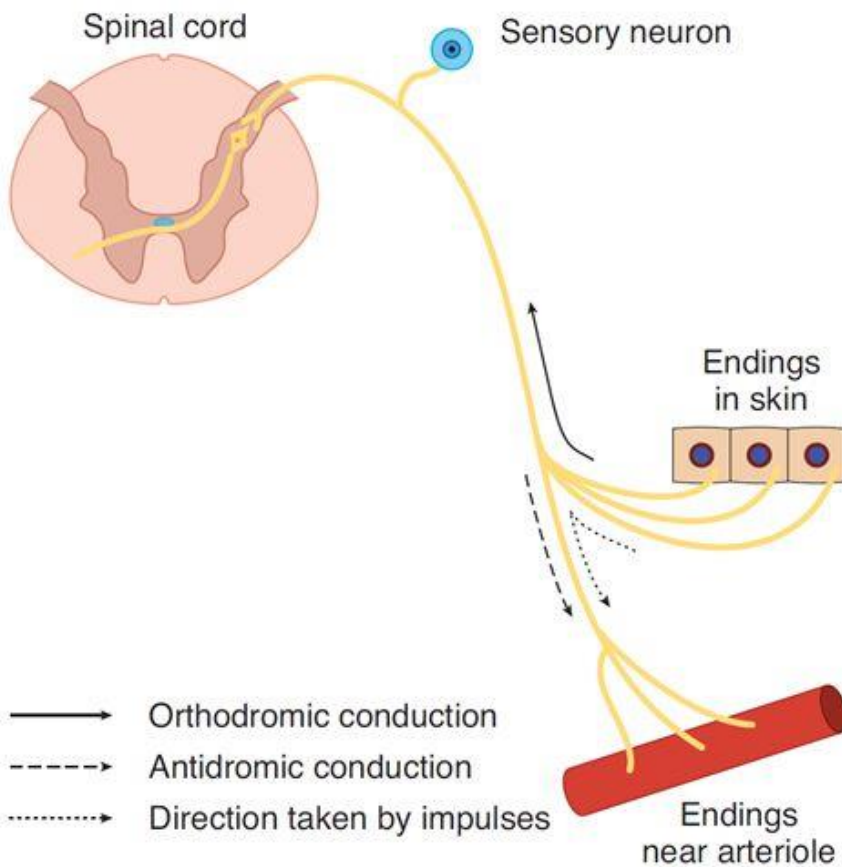
vii. Oběh kůží

Kůže je největším orgánem lidského těla. Průtok krve kůži kolísá v poměrně širokém rozmezí (0,02 - 5 l/min). Za normálních okolností převyšuje průtok krve v kůži její nízké metabolické nároky. Z toho důvodu se ve změnách průtoku uplatňuje spíše regulace nervová nežli metabolická.

Dominantní změny v průtoku nastávají při třech situacích: první jsou situace, které vyžadují centralizaci oběhu. Zde patří převážně pacienti s krevní ztrátou, srdečním selháním či v šoku. Typicky na těchto pacientech pozorujeme bílá a studená akra a prodloužený kapilární návrat.

Dále zde patří situace spojené s termoregulací. Tato funkce připadá na specifické kožní oblasti, které obsahují **arteriovenózní anastomózy** (oblasti těla s vysokým poměrem povrch/objem – prsty, dlaně, plosky nohou, rty a uši). Jedná se o nízkoodporový zkrat tvořený svinutými svalovými cévami, které přímo spojují arterioly a venuly. Průměr těchto anastomóz je modifikován sympatickými vazokonstrikčními látkami. Pokud dojde ke zvýšení tělesné teploty, teplotní receptory v předním hypotalamu ovlivní aktivitu sympatickým vazomotorických neuronů, které způsobí otevření kožních anastomóz. Tím dojde ke zvýšení průtoku krve kůží. Krví se tak naplní venulární pleteně, což zvýší přenos tepla do okolí (skrže kondukcí, konvekci, radiaci i evaporaci) bez výrazného zvýšení kapilárního tlaku. Nedochozí tak k tvorbě otoků. Při vysokých teplotách okolí už se ale zvýšený venulární tlak na kapiláry zpětně přenáší a mohou se objevit, zejména v létě, mírné otoky.

Poslední situací, kdy dochází k významné změně průtoku krve kůži, je mechanické podráždění kůže (typicky bílý dermografismus). Jde vlastně o obranou reakci, kdy nociceptivní vlákna C uvolní vazodilatační substanci P, která navíc i zvyšuje extravasaci tekutiny (Obr. 23). Vzniká tak zčervenání, pupen a později, díky antidromnímu vedení vzruchů v postranních větvích, i zčervenání okolí.



Obr. 28: Vedení vzruchů kožní a cévní inervací při mechanickém podráždění kůže (převzato, Ganong, Review of Medical Physiology)

e) Hodnocení tlaku krve

Normální hodnoty krevního tlaku ve vzestupné aortě (Tabulka 3) jsou 120/80mmHg, horní hraniční hodnoty jsou 135/85mmHg (v klidu) a dolní hraniční hodnoty jsou 90/60mmHg (v klidu). Při dlouhodobém překročení horní hranice se mluví o **hypertenzi** (z lat. *hyper* velký a *tensio* tlak), u překročení dolní hranice o **hypotenzi**.

Z lékařského hlediska je za zdraví nebezpečnější považována hypertenze, především protože zatěžuje srdce. Hypertenze má častější výskyt a její záluďnost spočívá v tom, že je její průběh až do stanovení diagnózy mnohdy skrytý (protože hypertenze „nebolí“). Příznaky hypotenze souvisí s nedostatečným prokrvením mozku (slabost, nevolnost, zatmívání před očima, ztráta vědomí). Přesto je z hlediska kardiovaskulárního systému mírná hypotenze příznivější.

	Krevní tlak	STK	DTK	Možné komplikace
Hypotenze	Nízký	< 90	< 60	nevolnost, poruchy vědomí,...
Normální	Optimální	< 120	< 80	
	Normální	120 – 129	80 – 84	
	Vyšší normální	130 - 139	85 – 89	
Hypertenze	1. stupně	140 – 159	90 – 99	bez orgánových změn
	2. stupně	160 – 179	100 – 109	hypertrofie L komory, proteinurie, angiopatie,...
	3. stupně	> 180	> 110	morfologické a funkční změny některých orgánů, retinopatie, srdeční, renální nedostatečnost, ischemie CNS, krvácení do CNS,...
	Izolovaná systolická	> 140	< 90	v závislosti na výšce STK stejně jako ostatních typech

Tabulka 3: Fyziologické hodnoty krevních tlaků a klasifikace hyperenze

f) Metody měření krevního tlaku

i. Invazivní měření krevního tlaku

Pojem invazivní znamená, že budeme hovořit o metodách, které narušují integritu organismu (hantýrkou řečeno: „děláme při nich díru do pacienta“).

Krevní tlak měříme invazivně pomocí katetru, na jehož konci se nachází měřič tlaku fungující na základě piezoelektrického jevu. Tento jev můžeme pozorovat u výbrusů některých krystalů (např. křemen SiO_2), či u některých organických polymerů (např. polyvinyliden fluoridu PVDF). Tyto krystaly jsou v katetrech upraveny do podoby piezoelektrické membrány. Působením vnějšího tlaku dojde k přesunu elektrických nábojů v krystalové mřížce, což se projeví vznikem elektrického napětí. Takto vzniklé napětí je přímo úměrné velikosti působícího tlaku a je možné jej dobře detekovat.

Měřič tlaku se může v případě, že je dostatečně malý, vyskytovat na konci katetru (při vyšetření je tedy zaveden do těla pacienta). Výroba takto malých měřičů je však poměrně nákladná, a je proto možno využít druhý způsob: katetr je v tomto případě zakončen tenkou membránou a je naplněn tekutinou, která se svými vlastnostmi přibližuje vlastnostem krve; díky „nestlačitelnosti“ tekutin je tlak, který působí na

membránu, přenášen na piezoelektrickou membránu, která se nachází mimo tělo pacienta (metoda je méně přesná, neboť je obtížné naplnit katétre tekutinou, která by 100% kopírovala vlastnosti krve).

Katetrizaci můžeme provádět jako:

- pravostrannou (měříme tlak v nízkotlakém systému)
- levostrannou (měříme tlak ve vysokotlakém systému)

Při **pravostranné katetrizaci** zavádíme katétr do vén (*v. jugularis*, *v. femoralis*, *v. cubitalis*, *v. subclavia*), následně procházíme přes pravé srdce (jelikož jdeme přes žíly, jdeme po směru toku krve) až do plicnice.

Při **levostranné katetrizaci** zavádíme katétr do tepen (*a. axillaris*, *a. brachialis*, *a. femoralis*), přes které se dostáváme do aorty a přes ni do levé srdeční komory (jelikož jdeme přes tepny, jdeme proti směru toku krve).

Problém způsobuje měření tlaku v levé síni – kdybychom z levé komory pokračovali do levé síně, hrozilo by značné poškození chlopní (jdeme proti toku krve, což ztěžuje ovládání katetru). Řešením je měření tlaku v zaklínění – jedná se o pravostrannou katetrizaci, kdy se katetrem dostáváme přes pravé srdce do plicnice. Dále pokračujeme plicním oběhem tak daleko, dokud se nám katétr nezaklíní v některé z tenkých bronchiálních cévek. Poté nafoukneme balónek u konce katetru. Za nafouknutým balónkem dojde k vyrovnání tlaku mezi zbylou částí bronchiální cévy a levou síní. Přímě na konci katetru je umístěný tlakový měřič, který nám takto umožní odečíst hodnotu tlaku v levé síni. Tlak, jehož hodnoty tímto způsobem získáváme, označujeme jako tlak v zaklínění.

ii. Neinvazivní měření krevního tlaku

Nepřímé neboli neinvazivní metody měření krevního tlaku můžeme rozdělit na 4 skupiny:

- a) Riva-Rocci – palpační metoda
- b) Korotkovova – auskultační metoda

c) Automatická – oscilometrická metoda

d) Peňázova (fotopletysmografická, volume-clamp) – metoda záznamu kontinuálního TK

+ hybridní auskultačně oscilometrické metody, atd.

Palpační metoda (Riva-Rocci)

Metoda umožňující měřit pouze systolický krevní tlak. Je to nejstarší metoda, ze které vychází metoda auskultační. Na paži je asi 4 cm nad loketní jamkou umístěna tlaková manžeta. Díky poddajnosti arteriální tepny dochází k uzavření tepny v případě, že na ni působíme tlakem vyšším, než je tlak systolický. V tento okamžik přestává tepnou proudit krev a přestáváme cítit tep měřený na *a. radialis*. V okamžiku, kdy vnější tlak klesne pod úroveň tlaku systolického, začne krev v tepně opět proudit a my můžeme vyhmatat tep. Metoda je nepřesná ze dvou důvodů (a i z těchto důvodů je naměřený tlak nižší než u jiných metod):

- (1) Místo měření je poměrně vzdálené manžetě, kde dochází k útlumu průtoku krve
- (2) Citlivost měření rukou je poměrně nízká, k registraci pulzů dojde až při vyšší oscilaci

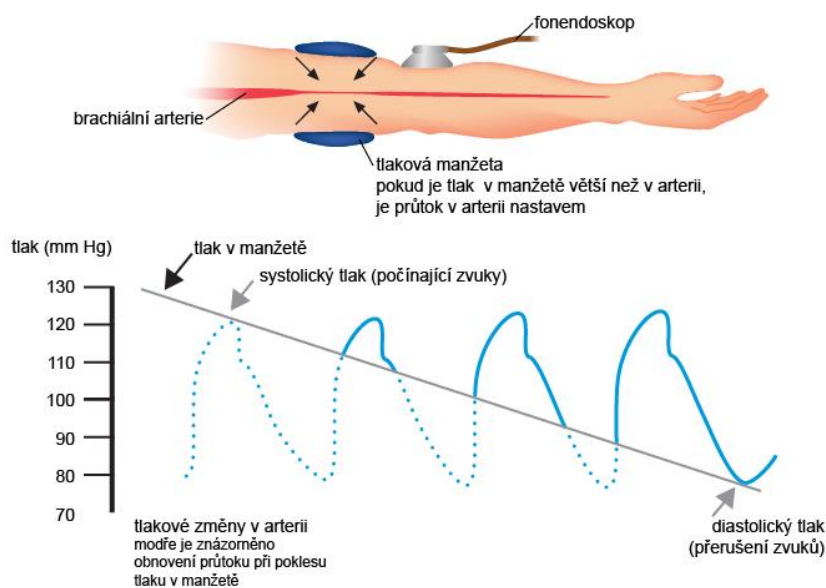
Auskultační metoda (Korotkovova)

Auskultační metoda vychází z Riva-Rocci metody. Díky objevení fenoménu zvuku, který vzniká při utlačení tepny, lze sluchově spojit zvuk, který slyšíme ve fonendoskopu, se systolickým a diastolickým tlakem. Pro změření umístíme manžetu na úroveň srdce (*a. brachialis*) a nafoukneme ji na takovou hodnotu tlaku, abychom o 20–30 mmHg překročili tlak systolický. Postupně upouštíme (rtuťový sloupec klesá o 2–3 mmHg za sekundu), čímž snižujeme tlak v manžetě (Obr. 29). V okamžiku, kdy slyšíme první šelesty, odečteme hodnotu STK. Šelesty vznikají na základě turbulentního proudění – těsně za místem, kde byl zúžený průtok, dochází k rychlejšímu toku a vzniku turbulentních proudů, které rozvibrují cévní stěnu, což je slyšet ve fonendoskopu. Jedná se o nepřímou metodu, takže ve skutečnosti nedetekujeme přímo

systolický tlak, ale jeho velice blízkou hodnotu. Pokračujeme v upouštění tlaku v manžetě a slyšíme střídání období ticha (kdy krevní tlak není dostatečně velký, aby překonal tlak v manžetě – arterie je uzavřená, krev neproudí) a období šelestů (kdy krevní tlak již překročil tlak v manžetě – arterie je částečně otevřená, krev proudí). V okamžiku, kdy šelesty vymizí, je tlak v manžetě tak malý, že „jakýkoliv“ krevní tlak je větší než tlak v manžetě (tepna se již neuzavírá a neotvírá, krev proudí laminárně). V okamžiku, kdy šelesty ustanou, odečteme hodnotu DTK.

Nevýhodou této metody je její subjektivita a nároky na zkušenost vyšetřujícího, ačkoliv už i v dnešní době existují automatické přístroje pro auskultační měření TK.

POZNÁMKA: Vznik turbulentního proudění závisí například i na viskozitě krve. Anémie snižuje viskozitu krve. To může vést k tomu, že během měření krevního tlaku ani při poklesu tlaku manžety pod DTK nedojde k ustání šelestů (přetrvává turbulentní proudění).

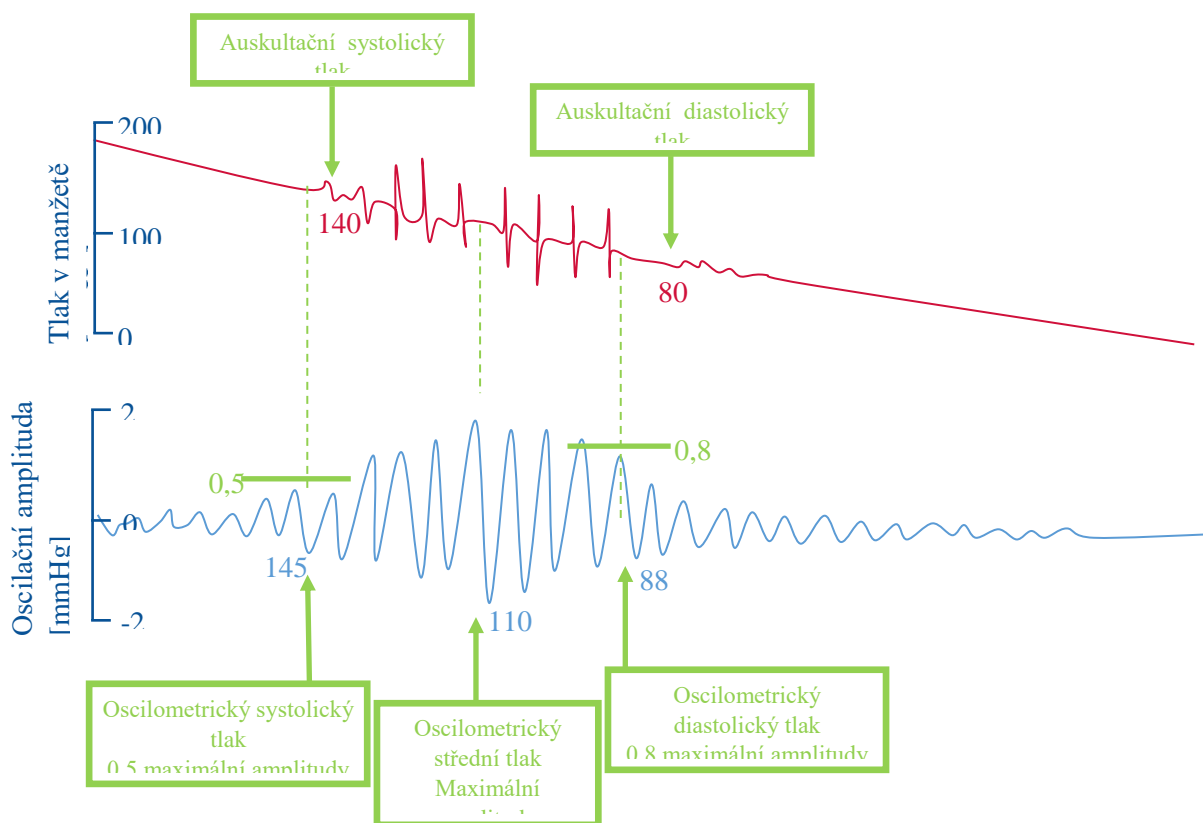


Obr. 29: Princip měření krevního tlaku Korotkovovou metodou

Oscilometrická metoda

Oscilometrická metoda místo poslechu Korotkovových zvukových fenoménů detekuje oscilace cévy. Manžeta je umístěná na paži stejně jako v předchozích dvou metodách. Manžeta nemá pouze funkci aplikátoru tlaku, ale i snímače tlaku (snímače

objemu). V okamžiku, kdy tlak v manžetě klesne na úroveň STK, se céva začíná rytmicky otevírat a uzavírat. Tyto změny objemu působí změny tlaku, které vychylují ručičku na tlakoměru (ručička osciluje; Obr. 30). Nejvyšší amplituda oscilací je zaznamenána jako střední arteriální tlak. Hodnoty STK a DTK jsou dopočítány přístrojem ze znalosti středního arteriálního tlaku a amplitudy tlakových oscilací. Model pro výpočet STK a DTK se liší přístroj od přístroje. Přestože jsou všechny oscilometrické tlakoměry kalibrované, mohou být získané hodnoty v závislosti na různých podmínkách nepřesné. Důvod, proč nemůže manžeta odečítat z oscilací hodnoty STK a DTK podobně jako odečítáme tyto hodnoty auskultačně z poslechových fenoménů je ten, že tlakové oscilace jsou v manžetě přítomné ještě před dosažením STK a dlouho po překročení DTK (při upouštění se manžetě).



Obr. 30 Princip měření tlaku oscilační metodou a auskultační metodou

Peňázova metoda (fotopletysmografická, volume-clamp)

Tato metoda byla objevena a vypracována jedním z nestorů československé fyziologie, Prof. Janem Peňázem, který působil na Fyziologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Digitální fotopletysmografie představuje **neinvazivní metodu spojitého měření krevního tlaku**. Od výše uvedených neinvazivních metod se dále odlišuje tím, že pod speciální manžetou, která je vybavena infračervenou diodou a fotočlánkem, je vždy zajištěn alespoň minimální průtok krve. Fotočlánek detekuje změny poloměru tepénky na základě změn průchodu světla prstem.

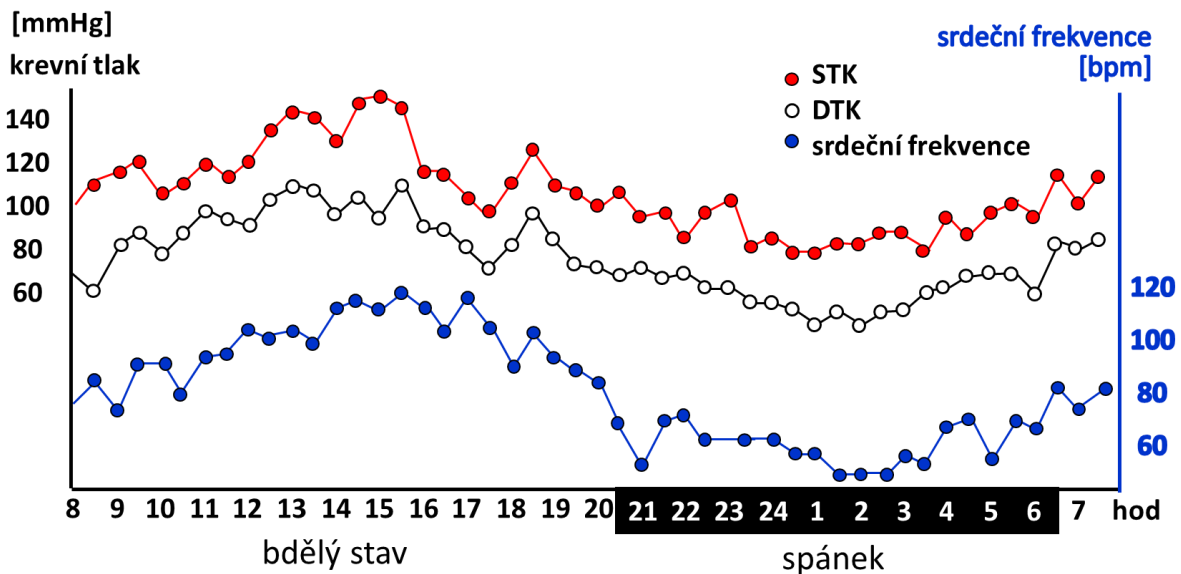
Princip této metody spočívá v zajištění konstantního průtoku krve prstem, kolem kterého je manžeta ovinuta. Přístroj umožňující spojité měření krevního tlaku je tvořen zpětnovazebným regulačním systémem, tzv. servosmyčkou. Ta v souvislosti se změnou průběhu krevního tlaku v arterii dokáže velmi rychle měnit tlak v manžetě tak, aby průchod světla vyšetřovaným prstem zůstal konstantní a objem krve v distální části prstu se tak neměnil. Funkcí řídicího systému přístroje je zajistit, aby tlak v manžetě odpovídal tlaku v prstové arterii. K tomu složí funkční blok, který vyhodnotí odchylku mezi požadovanou a skutečnou hodnotou tlaku působícího v manžetě. Funkční blok v odpověď generuje tzv. akční veličinu, která reguluje tlak manžety tak, aby zůstal zachovaný konstantní objem krve. Použití diody poskytující světlo z infračervené oblasti spektra má své opodstatnění: bylo zjištěno, že v oblasti kolem vlnové délky 940 nm již není pohlcování světla krví závislé na stupni jejího nasycení kyslíkem. Ve výsledku dochází ke kolísání tlaku v manžetě takovým způsobem, který zamezí kolísání průřezu prstové arterie (proto také metoda odlehčené arterie). Za ideálních podmínek jsou tedy tlaky působící na arteriální stěnu, tlak krve zevnitř a tlak manžety zvenjšku, po celou dobu vyrovnané (nulový transmuralní tlak). Změna tlaku v manžetě pak koresponduje se změnou arteriálního krevního tlaku. Tato metoda je unikátní v tom, že nezachycuje pouze hodnotu STK a DTK, ale zaznamenává kontinuální křivku krevního tlaku

24 – hodinové měření krevního tlaku

V diagnostice poruch krevního tlaku se používá přístroj pro 24 – hodinové měření krevního tlaku (Obr. 31). Vyšetřovaná osoba má tento tlakoměr na sobě v průběhu celého dne a každých 15 až 60 minut se automaticky spustí měření tlaku. Tlakoměr bývá často na principu oscilometrické, méně často automatické auskultační metody. Výsledkem je časová řada hodnot STK a DTK v průběhu celého dne.

Toto měření krevního tlaku se používá k diagnostice hypertenze bílého pláště (u lékaře má pacient zvýšený tlak, ale doma ne), ke klasifikaci hypertenze, případně ke zjištění, zda dochází k poklesu krevního tlaku během spánku. Ve spánku by měl krevní tlak poklesnout alespoň o 10 % (dipper). Pokud krevní tlak ve spánku neklesá (non

dipper) nebo dokonce stoupá (inverzní dipper), je riziko kardiovaskulárních komplikací významně zvýšené.



Obr. 31: Holterovský záznam měření krevního tlaku v průběhu 24 hodin

Zásady měření krevního tlaku

1. Měřená osoba by měla být ve fyzickém i psychickém klidu, neměla by před měřením požit alkohol, kávu apod.
2. Měření je vhodnější provádět v ranních hodinách.
3. Při vstupní prohlídce je třeba změřit tlak na obou rukou.
4. Krevní tlak by měl být změřen třikrát, v alespoň pětiminutových intervalech (zaznamenává se průměr hodnot posledních dvou měření).
5. Pokud je nalezen zvýšený krevní tlak, je třeba provést alespoň dvě další měření během měsíce.
6. Manžeta musí mít vhodnou velikost a být správně nasazena.
7. Manžeta musí být ve výšce srdce.
8. Měřená osoba se nesmí během měření hýbat, musí sedět uvolněně, opřená na židli.
9. Auskultační metoda vyžaduje relativně tiché prostředí.

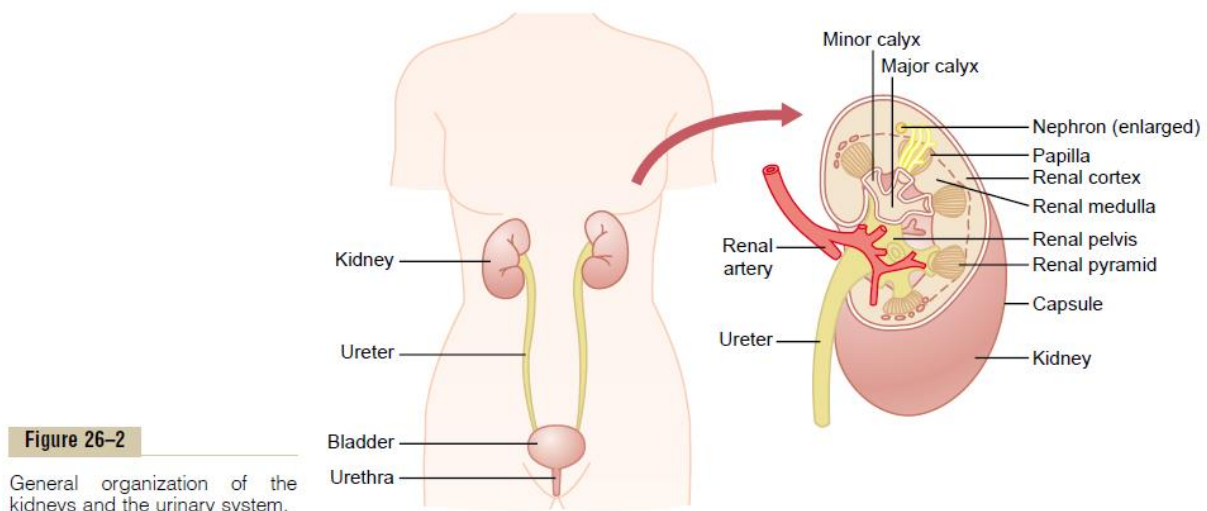
10. Vypouštění tlaku u auskultační metody musí být pomalé (cca. 2 mmHg/s), aby byla odečtena správná hodnota tlaku, ale ne příliš pomalu, kvůli možné bolesti v paži.

POZNÁMKA: Při měření krevního tlaku je důležité mít na paměti mechanismus měření krevního tlaku. Podle toho se odvíjí přesnost získaných hodnot. Každá z metod má své výhody a nevýhody. Například oscilometrická metoda poskytuje přesnější odhad MAP (bohužel ho neuvádí), je objektivní a automatická. Klasická manuální auskultační metoda může poskytnout přesnější odhad STK a DTK, ale je náročná na zkušenosti. Obě metody ovšem poskytují hodnotu STK z jednoho srdečního cyklu a DTK z jiného. Krevní tlak přirozeně kolísá dokonce i v klidu, což znamená, že nesmíme získanou hodnotu považovat za definitivní. STK se může lišit třeba o 5 mmHg v průběhu dvou měření vzdálených od sebe 10 minut. Kontinuální měření krevního tlaku částečně tento problém řeší, ale na druhou stranu je časově a přístrojově náročnější.

5. FYZIOLOGIE VYLUČOVACÍHO SYSTÉMU

a) Úvod

Vylučovací systém je tvořen ledvinami (ledvina *ren* z latiny / *nephros* z řečtiny) a vývodními cestami močovými, které se skládají z ledvinných kalichů (*calices renales*), ledvinné pánvičky (*pelvis renalis*), močovodu (*ureter*), močového měchýře (*vesica urinaria*) a močové trubice (*urethra*; Obr. 1).



Obr. 1: Přehled základních součástí vylučovacího systému (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Přehled základních funkcí ledvin

Ledviny jsou párovým orgánem nezbytným pro život. Patří mezi nejčastěji transplantovaný orgán. Zástava tvorby moče (*anurie*) vede k hromadění toxických látek v těle (*urémie*) a k poškození organismu. Narušenou funkci ledvin je možno částečně nahradit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz kapitola Dialýza).

Nepostradatelnost ledvin vychází z charakteru i množství funkcí, které vykonávají:

1. tvorba primární moči a její úprava na definitivní moč (prostřednictvím tvorby moči vykonávají ledviny i řadu funkcí uváděných níže)
2. vylučování katabolitů, toxinů a jiných cizorodých látek
3. udržování stabilního složení a objemu tělesných tekutin, osmolarity a acidobazické rovnováhy
4. významný podíl na regulaci krevního tlaku (tvorba enzymu reninu, který se podílí na kaskádě renin-angiotenzin-aldosteronového systému – tzv. RAAS)
5. produkce klasických hormonů (erythropoetin, kalcitriol) i lokálních působků
6. glukoneogenéza (tj. novotvorba glukózy, zejména z glycerolu a glukogenních aminokyselin)

Tyto funkce jsou podmíněny dostatečným průtokem krve ledvinami (cca 25 % minutového srdečního výdeje, tj. zhruba 1 250 l/den). Krev je v ledvinách filtrována a vzniklý ultrafiltrát (cca 180 l/den) je pak dále upravován procesy resorpce a sekrece, čímž vznikne finální moč (urina). Denní tvorba moče (diuréza) se fyziologicky pohybuje okolo 1,5 l/den.

Morfologie ledvin

Ledviny jsou uloženy ve vrstvě tuku za dutinou břišní (tj. retroperitoneálně – od orgánů trávicí soustavy jsou oddělené zadním listem peritonea, česky pobřišnice, tedy blány vystylající břišní dutinu). Tukový obal ledvin nepodléhá významným změnám při kolísání váhy a plní ochrannou funkci. Výška uložení ledvin se většinou pohybuje mezi dvanáctým hrudním a druhým bederním obratlem. Pravá ledvina je uložena níže díky přítomnosti jater v této lokalizaci. Výjimečně je poloha jiná (tzv. bludná ledvina nebo v důsledku poklesu ledviny – ptosa), což může vyvolat patologické projevy.

Jak ukazuje Obr. 1, ledvina má tvar fazole s obvyklými rozměry kolem 12x6x3 cm. Konkávní boční strana ledviny směřuje mediálně a v místě zvaném hilus zde do ledviny ústí krevní a lymfatické cévy a vystupuje močovod. Ledvina má červenohnědou barvu, je elastická, tužší. Na povrchu je krytá pevným vazivovým pouzdem (*capsula fibrosa*). Při otoku ledviny se tento pevný obal podílí na snížení průtoku krve ledvinou, a tedy i na následné poruše funkce ledviny. Parenchym ledviny se dělí na kůru (*cortex renalis*) a dřeň (*medulla renalis*). Dřeň vytváří pravidelné uspořádání pyramidového tvaru (*pyramides renales*); vrcholy jednotlivých pyramid vytváří ledvinné papily (*papillae renales*).

Základní stavební a funkční jednotkou ledviny je nefron. Jejich celkový počet se v jednom ledvině pohybuje mezi 1 až 1,5 milionu. Je zde úměrnost počtu nefronů s povrchem těla (což je pak důležité pro výpočty při dávkování léků).

Struktura nefronu je schematicky znázorněna na Obr. 2. Nefron je tvořen tzv. Malpighiho tělískem, které je uloženo v ledvinné kůře a skládá se z klubíčka kapilár (*glomerulus*) vsunutého do slepého začátku ledvinného kanálku, do tzv. Bowmannova pouzdra. Ledvinný kanálek (*tubulus*) se dále dělí na několik částí, které se navzájem liší morfologií i funkcí (více viz dále):

1. proximální tubulus – část stočená (*pars convoluta*) a část přímá (*pars recta*);
2. Henleova klička – sestupné a vzestupné raménko;
3. distální tubulus;
4. sběrací kanálek – ústí na vrcholu pyramidy do ledvinné pánvičky.

Nefrony je možno rozdělit na dvě skupiny (Obr. 3):

1. **korové nefrony** (asi 80 %): mají krátkou Henleovu kličku, která nezasahuje hluboko do dřeně; podílejí se na základních filtračně-resopčně-sekrecních funkcích nefronu (viz dále);
2. **juxtamedulární nefrony** (asi 20 %): jsou v blízkosti dřeně (*juxta* – k/v blízkosti); jejich glomeruly se nacházejí v kůře na hranici s dření, mají dlouhé Henleovy kličky, které zasahují daleko do dřeně až k papile; hrají významnou roli při hypertonické stratifikaci dřeně a tím při tvorbě koncentrované moči (viz dále).

Zatímco ledvinná kůra má zrnitý vzhled vzhledem k nahromadění Malpighiho tělísek, dřeň je žíhaná, protože je tvořena převážně Henleovými kličkami a sběracími kanálky směřujícími v pyramidovém uspořádání k ledvinným papilám.

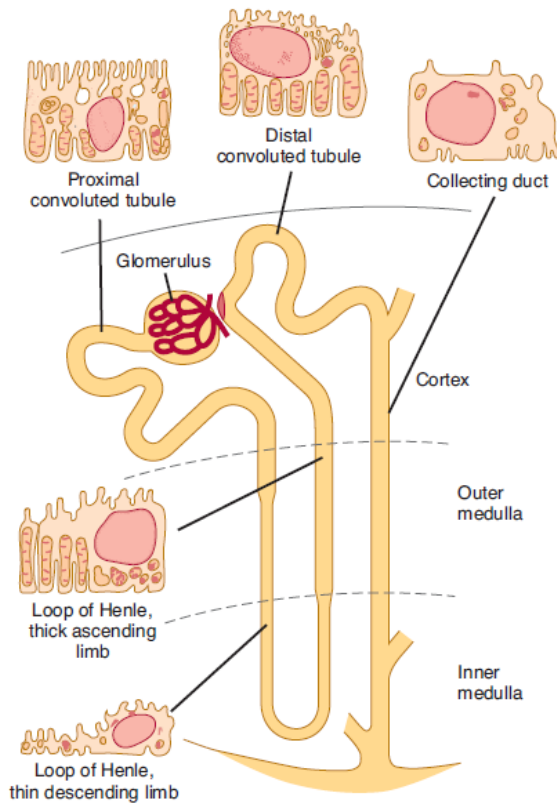


FIGURE 38-1 Diagram of a juxtamedullary nephron. The main histologic features of the cells that make up each portion of the tubule are also shown.

Obr. 2: Schéma struktury juxtamedulárního nefronu včetně charakteru epitelu v jednotlivých částech (Ganong, Review of Medical Physiology, 23rd edition).

Krevní zásobenění ledvin

Jak již bylo zmíněno, krevní průtok ledvinami tvoří v klidu asi 25 % minutového srdečního výdeje. Většina krve protéká kůrou, která je tvořena převážně Malpighiho tělísky. V ledvinách je nízká arterio-venózní diference kyslíku (rozdíl parciálního tlaku kyslíku na arteriálním a venózním konci kapiláry). Vysoký průtok krve ledvinou nemá nutritivní, ale funkční význam.

Větvení ledvinných cév probíhá takto (Obr. 3):

1. renální tepna (*arteria renalis*)
2. mezilalokové tepny (*aa. interlobares*)
3. obloukovité tepny (*aa. arcuate*)
4. mezilalůčkové tepny (*aa. interlobulares*)
5. přívodná arteriola (*vas afferens*)
6. **klubičko kapilár (*glomerulus*)**
7. odvodná arteriola (*vas efferens*)
8. **kapilární síť** peritubulární + přímé cévy (*vasa recta*)
9. mezilalůčkové žíly (*vv. interlobulares*)
10. obloukovité žíly (*vv. arcuate*)
11. mezilalokové žíly (*vv. interlobares*)
12. renální žíly (*vv. renales*)

U ledvin dochází ke dvěma anatomicko-fyziologickým zvláštnostem krevního oběhu. Jednou z nich je existence dvou kapilárních řečišť za sebou (v sérii); aferentní arteriola se dělí na kapilární síť tvořící glomerulus a krev z těchto kapilár se pak stéká do eferentní arterioly, která se znovu rozdělí na kapilární síť kolem tubulů (nebo na *vasa recta* u juxtamedulárních nefronů; viz výše uvedené větvení ledvinných cév). Druhou zvláštností je tzv. plasma skimming efekt. V tepnách je krev rozložena do soustředných válců, které po sobě kloužou. Krev uprostřed tepny se pohybuje nejrychleji, krev při stěně tepny nejpomaleji. Uprostřed se tak nachází převážně krevní buňky, zejména červené krvinky (erythrocyty), na okrajích naopak plazma. Cévy přivádějící krev do nefronu (*vas afferens*) odstupují z přívodných arterií pod pravým úhlem, a tak se do nefronu dostává převážně plazma a jen malé množství erythrocytů, což je výhodné pro filtraci plazmy v glomerulu.

Průtok krve ledvinami je regulován několika mechanismy, které budou popsány v kapitole Řízení činnosti ledvin.

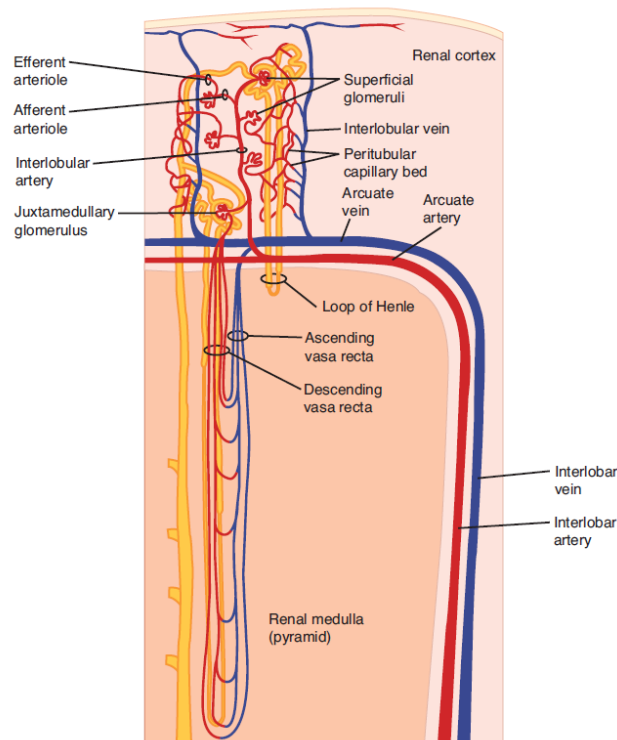


FIGURE 38–3 Renal circulation. Interlobular arteries divide into arcuate arteries, which give off interlobular arterioles in the cortex. The interlobular arterioles provide an afferent arteriole to each glomerulus. The efferent arteriole from each glomerulus breaks up into capillaries that supply blood to the renal tubules. Venous blood enters interlobular veins, which in turn flow via arcuate veins to the interlobular veins. (Modified from Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

Obr. 3: Krevní zásobení ledvin, kortikální a juxtamedulární nefrony (Ganong, Review of Medical Physiology, 23rd edition).

b) Nefron

Základní struktura nefronu byla již popsána výše a zobrazena na Obrázku 2.

V jednotlivých částech nefronu probíhají následující procesy zajišťující základní funkce ledvin (Obr. 4 A):

1. filtrace plasmy, tvorba primární moči (glomerulus);
2. resorpce a sekrece rozpuštěných látek a vody vedoucích k tvorbě definitivní moči (tubulus), která je vylučována z organismu – exkrece.

U různých látek se podíl jednotlivých tubulárních procesů významně liší (Obr. 4 B). U látek pro tělo významných (např. ionty, voda, glukóza, aminokyseliny) převažují procesy resorpční, zatímco u látek pro tělo nebezpečných (katabolity a toxiny) k resorpci nedochází, naopak dochází k jejich aktivní sekreci.

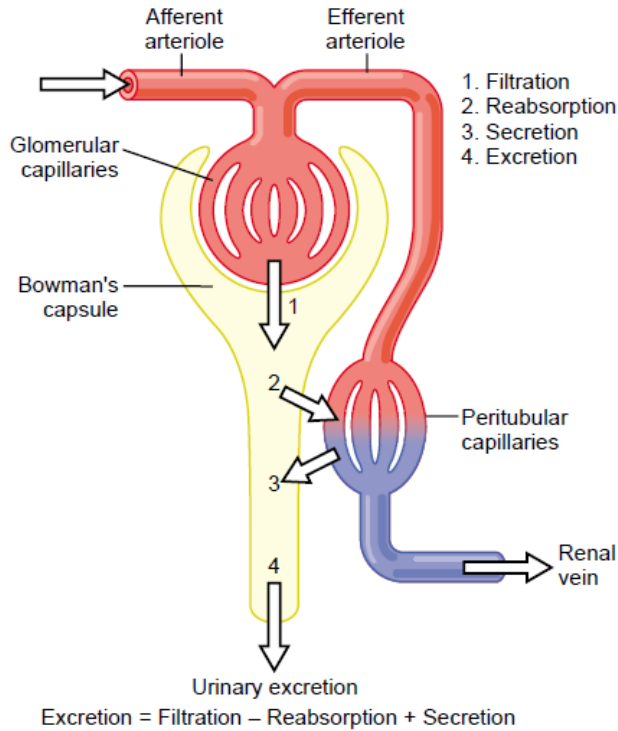


Figure 26-8

Basic kidney processes that determine the composition of the urine. Urinary excretion rate of a substance is equal to the rate at which the substance is filtered minus its reabsorption rate plus the rate at which it is secreted from the peritubular capillary blood into the tubules.

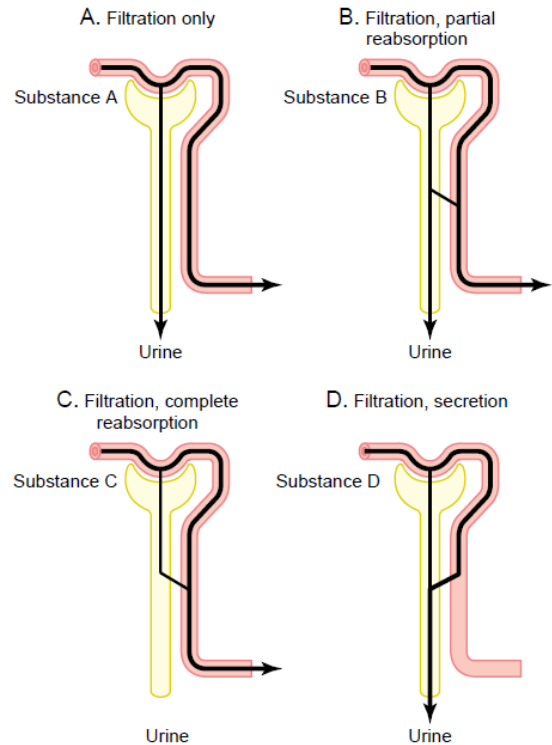


Figure 26-9

Renal handling of four hypothetical substances. *A*, The substance is freely filtered but not reabsorbed. *B*, The substance is freely filtered, but part of the filtered load is reabsorbed back in the blood. *C*, The substance is freely filtered but is not excreted in the urine because all the filtered substance is reabsorbed from the tubules into the blood. *D*, The substance is freely filtered and is not reabsorbed but is secreted from the peritubular capillary blood into the renal tubules.

Obr. 4: Základní renální procesy (A) a obecné dělení látek dle procesů, kterým v ledvinách podléhají (B; látka typu A – odpadní látky, např. kreatinin; látka typu B – elektrolyty; látka typu C – látky pro tělo významné, např. glukóza, aminokyseliny; látka typu D – látky toxické, organické kyseliny a báze, kyselina paraaminohinurová: Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology. 11th edition).

Glomerulus a glomerulární filtrace

Krev do glomerulu přitéká přes *vas afferens* a z něj pak odtéká do *vas efferens*. Přes glomerulární membránu dochází k filtraci tekutiny do Bowmannova pouzdra (tzv. glomerulární filtrace; Obr. 5A).

Glomerulární membrána se skládá ze 3 vrstev (Obr. 5B), které funkcí připomínají síto a brání průniku velkých a negativně nabitých molekul:

1. **endotelové buňky** – fenestrace (póry) 50-100 nm (bariéra pro krevní buňky a jiné velké částice);
2. **splynulé bazální laminy endotelu a podocytů** (lamina rara subendothelialis, lamina densa, lamina rara subepithelialis) - tvořené proteoglykany a kolagenem IV s otvory cca 7 nm; lamina densa: kolagen IV (fyzikální filtr); bazální membrána

je negativně nabitá díky vysokému obsahu heparansulfátu (iontový filtr; bariéra pro velké, negativně nabitě molekuly, zejména pro bílkoviny);

3. **podocyty** – mezi výběžky (pedikly) podocytů se nacházejí filtrační štěrbiny přepažené membránou (diafragmou) obsahující póry 4-14 nm; tato část glomerulární membrány je rovněž negativně nabitá a omezuje tedy rovněž filtraci velkých, negativně nabitých molekul, zejména bílkovin.

Prostřednictvím glomerulární filtrace vzniká tzv. primární moč (cca 180 l/den, 1,3 – 2,3 ml/s na 1,73 m²), která skladbou zhruba odpovídá složení krevní plasmy (má stejnou hustotu, pH a osmolaritu, avšak neobsahuje téměř žádné bílkoviny).

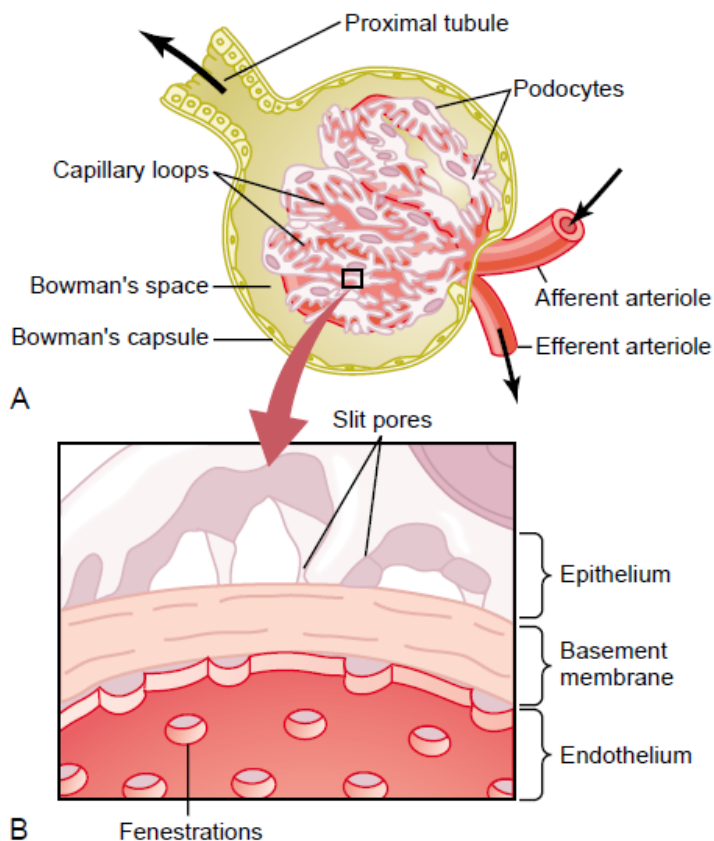


Figure 26-10

A, Basic ultrastructure of the glomerular capillaries. *B*, Cross section of the glomerular capillary membrane and its major components: capillary endothelium, basement membrane, and epithelium (podocytes).

Obr. 5: Schématické znázornění renálního tělíska (A) a struktury glomerulární membrány (B; Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Glomerulární filtraci ovlivňují následující faktory:

1. celková plocha glomerulární membrány

je daná počtem glomerulů – v každé ledvině se za fyziologických podmínek nachází zhruba 1-1,5 milionu glomerulů (snížení počtu např. při glomerulonefritidě, tj. zánětu ledvin); může být regulována prostřednictvím tzv. mezangiálních buněk (viz Řízení činnosti ledvin).

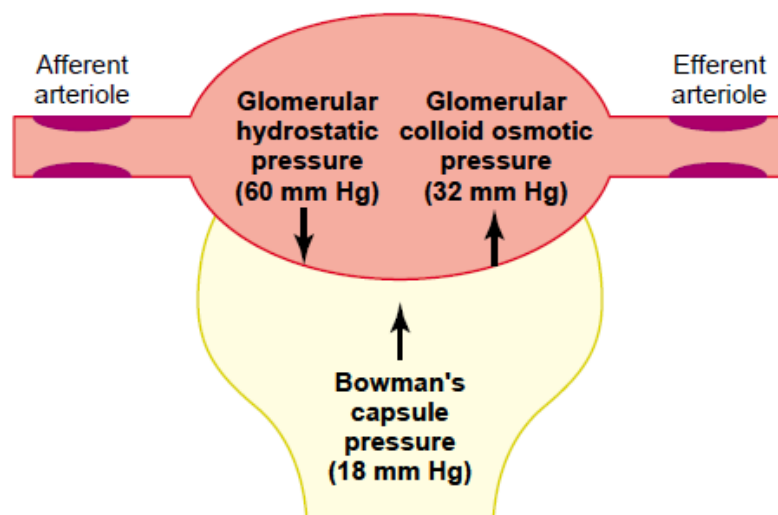
2. permeabilita glomerulární membrány

je dána strukturou (viz výše) - volně prochází zejména malé, nenabitě a pozitivně nabitě molekuly (např. H₂O, minerály, kreatinin, inulin, aminokyseliny). Proteiny (včetně albuminu) glomerulární membránou za fyziologických okolností neprocházejí díky negativnímu náboji membrány. Za fyziologických podmínek je permeabilita glomerulární membrány velmi stabilní. Ke snížení permeability dochází při ztluštění membrány, např. při *diabetes mellitus* (cukrovce) nebo při hypertenzi, ke zvýšení naopak nejčastěji při ztrátě negativního náboje membrány při glomerulonefritidě.

3. efektivní filtrační tlak (Obr. 6)

- a) Hydrostatický tlak v glomerulu (fyziologicky kolem 60 mmHg) - je zásadním faktorem ovlivňujícím glomerulární filtraci. V oblasti běžných výkyvů krevního tlaku je udržován na stabilní úrovni prostřednictvím myogenní regulace (viz Řízení činnosti ledvin).
- Při extrémní hypotenzi (pod 40 mmHg) rychlost glomerulární filtrace klesá (např. při úbytku tělesných tekutin v důsledku dehydratace či krvácení, nebo při poklesu TK z jiných důvodů, např. anafylaktický šok). Dochází k zastavení proudění krve kapilárami glomerulu, jelikož tento tlak je již pod tzv. kritickým uzavíracím tlakem. Tím pádem se zastaví i filtrace a nastává rozvoj selhání ledvin s anurií a urémií.
 - Při extrémním vzestupu krevního tlaku je zase naopak vyšší (tzv. tlaková diuréza). U pacientů s poškozenými ledvinami a narušenou myogenní autoregulací pak dochází k výrazným výchylkám hydrostatického tlaku v glomerulu, a tedy i k výkyvům filtrace v glomerulu a tvorby moče ledvinami (diurézy).
 - Fyzická zátěž – při lehké zátěži dochází k mírnému zvýšení glomerulární filtrace, naopak při těžké zátěži glomerulární filtrace klesá (krev se redistribuuje do svalů).
- b) Onkotický (koloidně-osmotický) tlak v glomerulu není stejný v celé délce kapiláry, ale postupně roste díky úbytku tekutiny filtrací (koncentrace bílkovin postupně narůstá), až se filtrace zastaví; díky vysokému hydrostatickému tlaku v glomerulu, který je udržován činností eferentní arterioly stabilní podél celé délky glomerulární kapiláry, však filtrace za fyziologických podmínek obvykle probíhá po celé délce této kapiláry; rychlost glomerulární filtrace je ovlivněna i patologickými změnami onkotického tlaku bílkovin (vysokobílkovinná dieta, hypoalbuminémie při cirhóze, aj.).

- c) Hydrostatický tlak Bowmanova pouzdra je analogický tlaku intersticia, ale může se výrazně zvýšit při zablokování vývodných močových cest močovými kameny (urolitiáza) → pokles rychlosti glomerulární filtrace.
- d) Onkotický tlak plasmatických bílkovin ve filtrátu se za fyziologických podmínek neuplatňuje (profiltrováno je minimum bílkovin, které jsou ihned odváděny dále a resorbovány pinocytózou v proximálním tubulu). V případě narušení negativního náboje glomerulární membrány (např. v důsledku glomerulonefritidy) a filtraci velkých kvant bílkovin (zejména albuminu) je pak již s vlivem tohoto tlaku na filtraci třeba počítat (ve schématu na Obr. 6 není tento tlak uveden).



$$\text{Net filtration pressure (10 mm Hg)} = \text{Glomerular hydrostatic pressure (60 mm Hg)} - \text{Bowman's capsule pressure (18 mm Hg)} - \text{Glomerular oncotic pressure (32 mm Hg)}$$

Figure 26-12

Summary of forces causing filtration by the glomerular capillaries. The values shown are estimates for healthy humans.

Obr. 6: Síly účastníci se za fyziologických okolností tvorby efektivního filtračního tlaku přes glomerulární membránu (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Regulační mechanismy (popsané v kapitole Řízení činnosti ledvin) do značné míry eliminují změny výše uvedených faktorů, zejména dynamické změny hydrostatického tlaku v glomerulu, který úzce souvisí se systémovým krevním tlakem. Takto je glomerulární filtrace za fyziologického stavu udržována na relativně konstantní úrovni.

Tubulární procesy

Glomerulární filtrací se vytvoří zhruba 180 litrů ultrafiltrátu za den, ve kterém je rozpuštěno asi 2 kg různých látek (NaCl, NaHCO₃, glukóza, aminokyseliny apod.). Vodu a jiné pro tělo potřebné látky je třeba resorbovat. Katabolity a látky toxické jsou naopak v tubulech aktivně secernovány. Procesy resorpce a sekrece látek v ledvinných tubulech vykazují jisté obecné charakteristiky popsané níže.

Apikální membrána tubulární buňky je v kontaktu s primární močí, bazolaterální membrána je naopak prostřednictvím intersticia v kontaktu s krví. Apikální a bazolaterální membrána se výrazně liší zastoupením transportních mechanismů (viz dále).

Transport látek přes tubulární membránu probíhá prostřednictvím řady mechanismů známých z jiných tkání:

A. Primární aktivní transport, tj. transport spotřebovávající ATP

1. Sodno-draselná ATPáza (Na⁺/K⁺ pumpa) je nejrozšířenějším typem primárně aktivního přenašeče v lidském těle. Nachází se v buněčné membráně téměř všech buněk lidského těla. Čerpá Na⁺ z intracelulárního prostoru do extracelulárního a naopak K⁺ z extracelulárního prostoru do intracelulárního, oboje proti koncentračnímu gradientu, čímž udržuje nerovnoměrné rozložení těchto iontů po obou stranách buněčné membrány. Pumpa pracuje i elektrogeně (tj. udržuje nerovnoměrné rozložení elektrického náboje na obou stranách membrány), protože přenáší 3 Na⁺ proti 2 K⁺. V ledvinných tubulech se tato pumpa nachází výhradně na bazolaterální membráně (Obr. 7) a vytváří tak významný gradient koncentrace Na⁺ mezi tubulární tekutinou a tubulárními buňkami.
2. H⁺-ATPáza (protonová pumpa) zprostředkovává aktivní sekreci H⁺ přes apikální membránu v konečné části distálního tubulu a ve sběracím kanálku.
3. Ca²⁺-ATPáza (Ca²⁺ pumpa) aktivně čerpá Ca²⁺ z tubulárních buněk do intersticia ledviny.

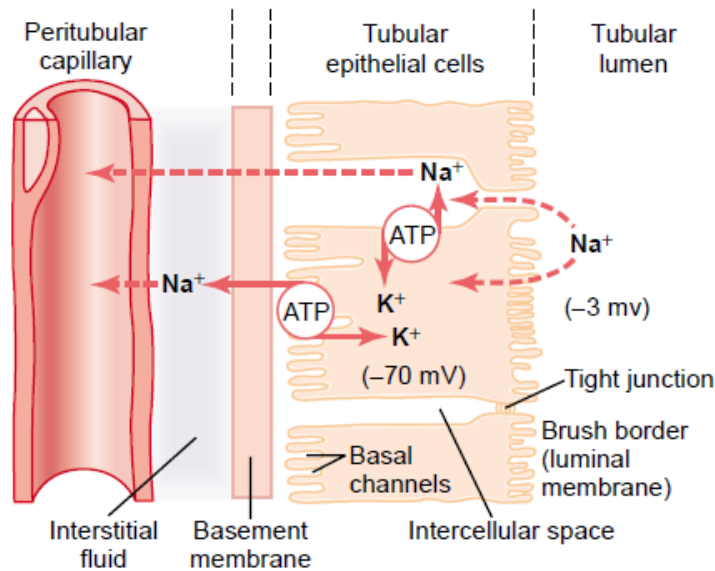


Figure 27-2

Basic mechanism for active transport of sodium through the tubular epithelial cell. The sodium-potassium pump transports sodium from the interior of the cell across the basolateral membrane, creating a low intracellular sodium concentration and a negative intracellular electrical potential. The low intracellular sodium concentration and the negative electrical potential cause sodium ions to diffuse from the tubular lumen into the cell through the brush border.

Obr. 7: Na^+/K^+ ATPáza v epiteliálních buňkách ledvinných tubulů (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

B. Sekundární aktivní transport, tj. transport využívající gradient udržovaný primárním aktivním transportem, nespotřebovává ATP. U mnoha sekundárně aktivních transportů v ledvinných tubulech je využíván transmembránový gradient Na^+ udržovaný Na^+/K^+ -ATPázou (Obr. 8). Takto jsou resorbovány např. glukóza, aminokyseliny, fosfáty a Cl^- (symport s Na^+ na apikální membráně tubulárních buněk). Naopak secernovány výměnou za Na^+ přes apikální membránu do lumen tubulu jsou např. H^+ (antiport výměnou za Na^+). Kromě apikální membrány se sekundárně aktivní transportéry nacházejí i na bazolaterální membráně tubulárních buněk (např. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník napomáhající resorpci Ca^{2+} nebo $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ výměník napomáhající resorpci HCO_3^- do intersticia a tedy do krevního oběhu).

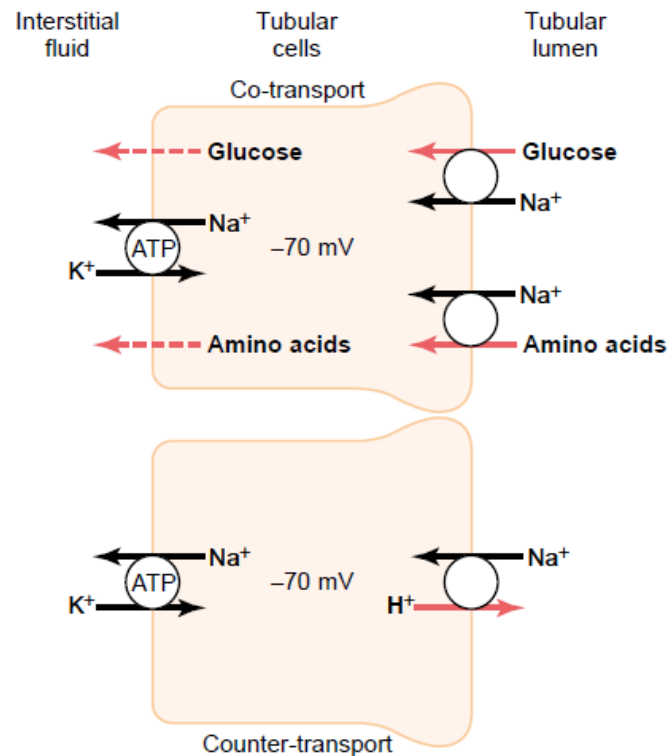


Figure 27-3

Mechanisms of secondary active transport. The upper cell shows the *co-transport* of glucose and amino acids along with sodium ions through the apical side of the tubular epithelial cells, followed by facilitated diffusion through the basolateral membranes. The lower cell shows the *counter-transport* of hydrogen ions from the interior of the cell across the apical membrane and into the tubular lumen; movement of sodium ions into the cell, down an electrochemical gradient established by the sodium-potassium pump on the basolateral membrane, provides the energy for transport of the hydrogen ions from inside the cell into the tubular lumen.

Obr. 8: Příklady sekundárního aktivního transportu v epiteliálních buňkách ledvinných tubulů (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

C. Pasivní transport, tj. transport probíhající po gradientu, elektrochemickém či osmotickém.

1. Resorpce vody probíhá v celém tubulu pasivně po osmotickém gradientu vytvořeném aktivní resorpcí osmoticky aktivních částic (Na⁺, Cl⁻, glukóza apod.)
2. Resorpce Cl⁻ probíhá v ledvinných tubulech kromě sekundárně aktivního symportu s Na⁺ (případně i s K⁺) rovněž pasivně po elektrickém gradientu (aktivní resorpce Na⁺ vytváří v lumen tubulu negativní potenciál) a chemickém gradientu (aktivní resorpce solutů, zejména Na⁺, a současná resorpce vody po osmotickém gradientu vede ke zvýšení koncentrace pro Cl⁻ v tubulu; Obr. 9). Pasivní transport Cl⁻ je významný zejména v proximálním tubulu a sběracím kanálku.

3. Resorpce močoviny probíhá pasivně po koncentračním gradientu vytvořeném díky aktivní resorpci solutů, zejména Na^+ , a současné resorpci vody po osmotickém gradientu (Obr. 9). Probíhá pouze v proximálním tubulu, za přítomnosti antidiuretického hormonu i ve dřeňové části sběracího kanálku (viz dále - Henleova klička).

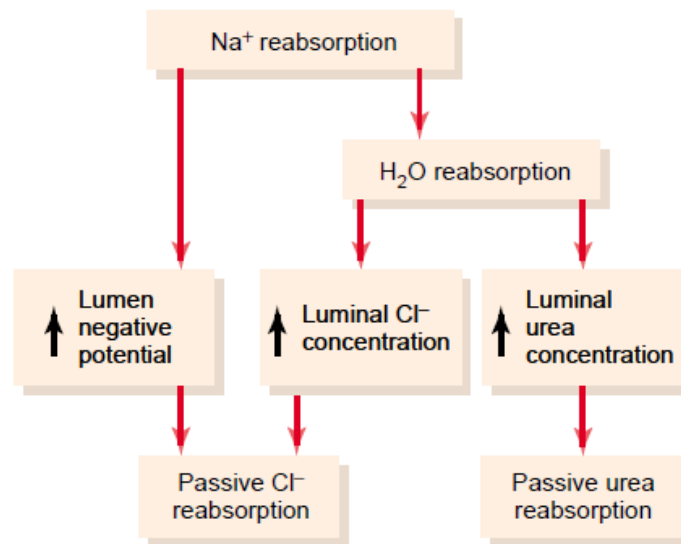


Figure 27-5

Mechanisms by which water, chloride, and urea reabsorption are coupled with sodium reabsorption.

Obr. 9: Mechanismus pasivního transportu Cl^- a močoviny v epitelálních buňkách ledvinných tubulů (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Proximální tubulus

Proximální tubulus je místem vysoké resorpční aktivity – je zde zpětně resorbováno zhruba 65 % ultrafiltrátu (primární moči; Obr. 10). Apikální membrána buněk obsahuje kartáčový lem významně zvětšující povrch pro výměnu látek. Zpětná resorpce většiny látek je zde aktivní (specifické transportní systémy pro jednotlivé soluty, závislé na dodávce ATP pro primární aktivní transport přes Na^+/K^+ -ATPázu na bazolaterální membráně; viz výše). Proto epitelální buňky proximálního tubulu obsahují velké množství mitochondrií (vysoký epitel). Pasivně se zde vstřebávají voda, močovina, HCO_3^- , Cl^- , PO_4^{3-} (viz výše). V proximálním tubulu rovněž probíhá sekrece některých látek, např. H^+ a látky cizorodé (kyselina paraaminohippurová, penicilín,

organická barviva, sulfonamidy aj.). Transportní procesy v proximálním tubulu nejsou (většinou) regulovány hormonálně.

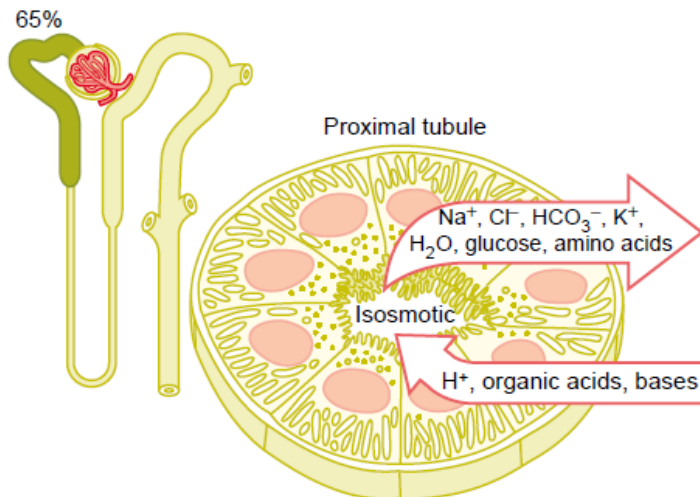


Figure 27-6

Cellular ultrastructure and primary transport characteristics of the proximal tubule. The proximal tubules reabsorb about 65 per cent of the filtered sodium, chloride, bicarbonate, and potassium and essentially all the filtered glucose and amino acids. The proximal tubules also secrete organic acids, bases, and hydrogen ions into the tubular lumen.

Obr. 10: Schéma dějů probíhajících v proximálním tubulu (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Přehled dějů v proximálním tubulu:

1. resorpce Na^+ , K^+ , Cl^- a dalších iontů
2. resorpce většiny aminokyselin
3. resorpce veškeré glukózy, pokud není překročeno tzv. transportní maximum (tj. maximální plazmatická koncentrace glukózy, při které je resorpce úplná a glukóza se tedy neobjevuje v moči – Obr. 11; transportní maximum pro glukózu je dáno saturací přenašečových systémů, zejména symportu Na^+ -glukóza - Obr. 8)
4. resorpce vody po osmotickém gradientu (nezávislá na antidiuretickém hormonu)
5. tubulární sekrece (H^+ , organické ionty, léčiva)

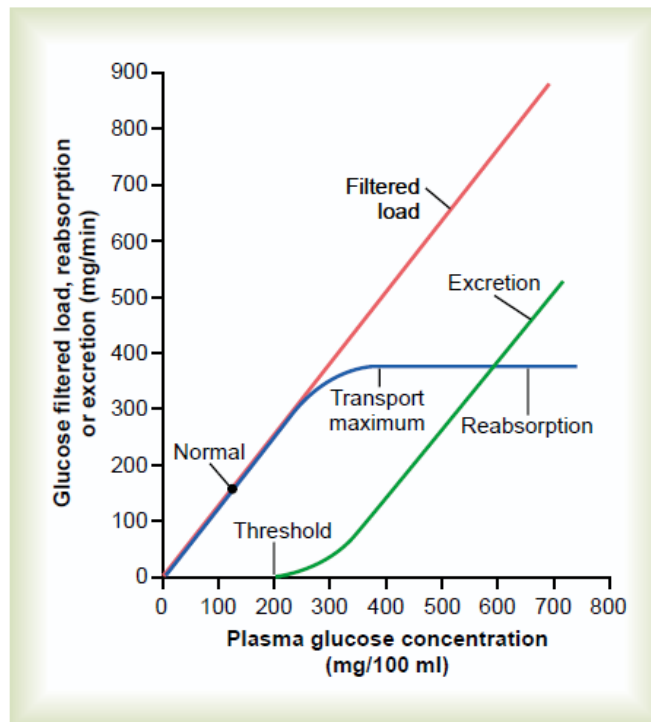


Figure 27-4

Relations among the filtered load of glucose, the rate of glucose reabsorption by the renal tubules, and the rate of glucose excretion in the urine. The *transport maximum* is the maximum rate at which glucose can be reabsorbed from the tubules. The *threshold* for glucose refers to the filtered load of glucose at which glucose first begins to be excreted in the urine.

Obr. 11: Transportní maximum a práh pro glukózu v ledvině (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Výsledkem všech procesů v proximálním tubulu je vstřebání 2/3 vody a resorbovaných látek. Glukóza a aminokyseliny jsou za fyziologických podmínek resorbovány plně a do dalších částí tubulu nepřecházejí. Významně se nemění pH (tj. nedochází k výrazné acidifikaci) a filtrát se nekonzcentruje, je izosmolární.

Henleova klička

Henleova klička je tvořena sestupným tenkým raménkem a vzestupným, převážně tlustým raménkem. Obě raménka se významně funkčně liší (Obr. 12A). Zatímco v tenkém raménku se resorbuje výhradně voda (pasivně, osmózou; plochý epitel), v tlustém segmentu vzestupného raménka, jehož stěna je zcela nepropustná pro vodu, dochází k významné aktivní resorpci solutů (zejména sekundárně aktivní resorpce Na^+ , Cl^- a K^+ v závislosti na gradientu Na^+ udržovaném Na^+/K^+ -ATPázou; Obr. 12B; vysoký epitel, mnoho mitochondrií).

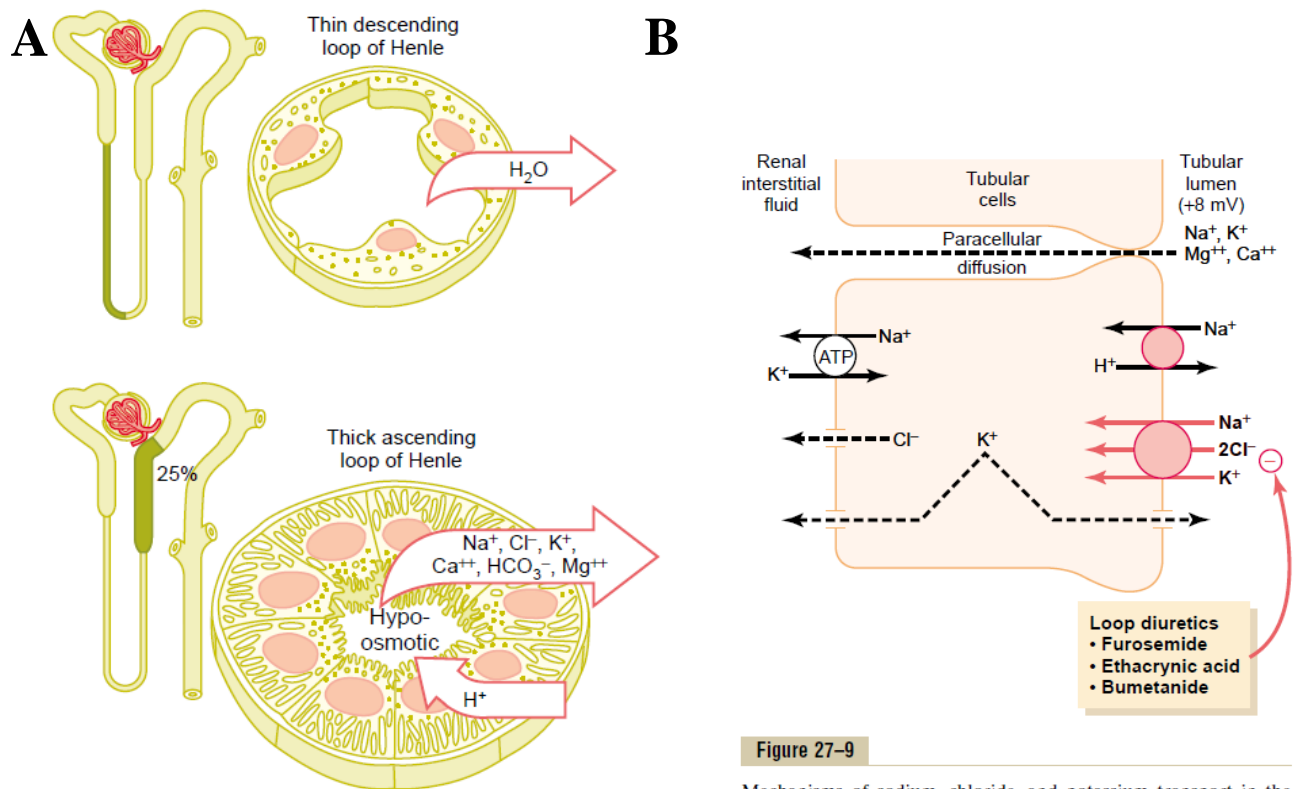


Figure 27-8

Cellular ultrastructure and transport characteristics of the thin descending loop of Henle (*top*) and the thick ascending segment of the loop of Henle (*bottom*). The descending part of the thin segment of the loop of Henle is highly permeable to water and moderately permeable to most solutes but has few mitochondria and little or no active reabsorption. The thick ascending limb of the loop of Henle reabsorbs about 25 per cent of the filtered loads of sodium, chloride, and potassium, as well as large amounts of calcium, bicarbonate, and magnesium. This segment also secretes hydrogen ions into the tubular lumen.

Figure 27-9

Mechanisms of sodium, chloride, and potassium transport in the thick ascending loop of Henle. The sodium-potassium ATPase pump in the basolateral cell membrane maintains a low intracellular sodium concentration and a negative electrical potential in the cell. The 1-sodium, 2-chloride, 1-potassium co-transporter in the luminal membrane transports these three ions from the tubular lumen into the cells, using the potential energy released by diffusion of sodium down an electrochemical gradient into the cells. Sodium is also transported into the tubular cell by sodium-hydrogen counter-transport. The positive charge (+8 mV) of the tubular lumen relative to the interstitial fluid forces cations such as Mg⁺⁺ and Ca⁺⁺ to diffuse from the lumen to the interstitial fluid via the paracellular pathway.

Obr. 12: Tenký a tlustý segment Henleovy kličky (A) a mechanismus resorpce solutů v tlustém segmentu Henleovy kličky (B; Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

V případě juxtaglomerulárních nefronů sestupuje Henleova klička dřeně ledviny až k ledvinné papile (Obr. 3) a vytváří hypertonickou, stratifikovanou dřeň (viz dále – Protiproudový systém).

Do tenkého raménka Henleovy kličky může být navíc ze dřeně ledviny pasivně (po koncentračním gradientu) secernována močovina (Obr. 13). V dřeně ledviny se močovina hromadí zejména při resorbci vody ze sběracího kanálku pod vlivem antidiuretického hormonu. Antidiuretický hormon totiž zvyšuje resorbci vody ze sběracího kanálku nejen prostřednictvím zabudování aquaporinů do apikální membrány tubulárních buněk sběracího kanálku, ale i prostřednictvím zvýšení

osmolarity dřeně ledviny díky zvýšení pasivní resorpce močoviny z dřeňové části sběracího kanálku (cestou zabudování transportérů do membrán tubulárních buněk, pro její usnadněnou difúzi).

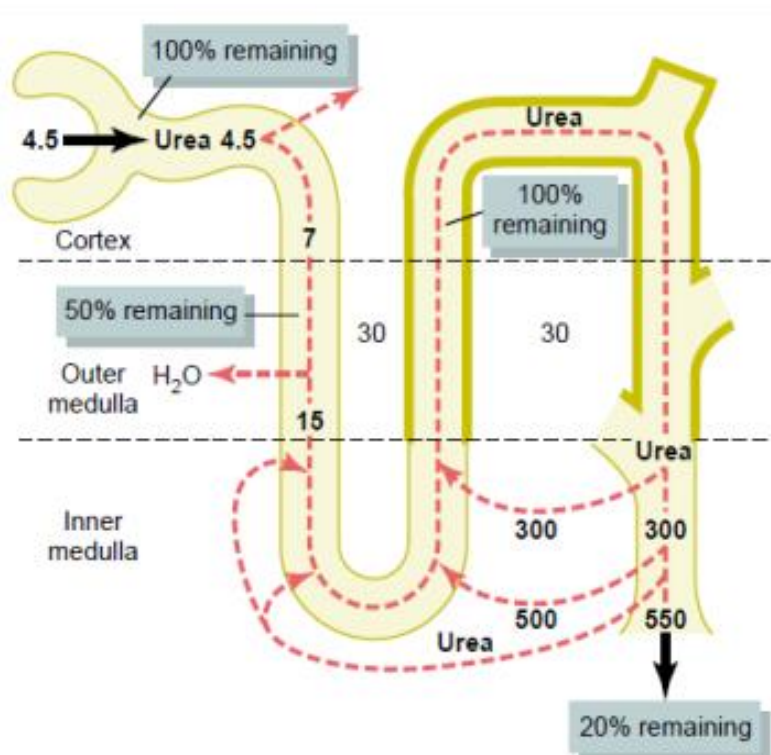


Figure 28-5

Recirculation of urea absorbed from the medullary collecting duct into the interstitial fluid. This urea diffuses into the thin loop of Henle, and then passes through the distal tubules, and finally passes back into the collecting duct. The recirculation of urea helps to trap urea in the renal medulla and contributes to the hyperosmolarity of the renal medulla. The heavy dark lines, from the thick ascending loop of Henle to the medullary collecting ducts, indicate that these segments are not very permeable to urea. (Numerical values are in milliosmoles per liter of urea during antidiuresis, when large amounts of antidiuretic hormone are present. Percentages of the filtered load of urea that remain in the tubules are indicated in the boxes.)

Obr. 13: Resorpce a sekrece močoviny v nefronu (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Protiproudový systém ledviny

Tento systém (Obr. 14A) je důležitý proto, aby byla ledvina schopna koncentrovat moč a organismus neztrácel močí větší množství vody, než je žádoucí. Skládá se z protiproudového násobiče a protiproudového výměníku:

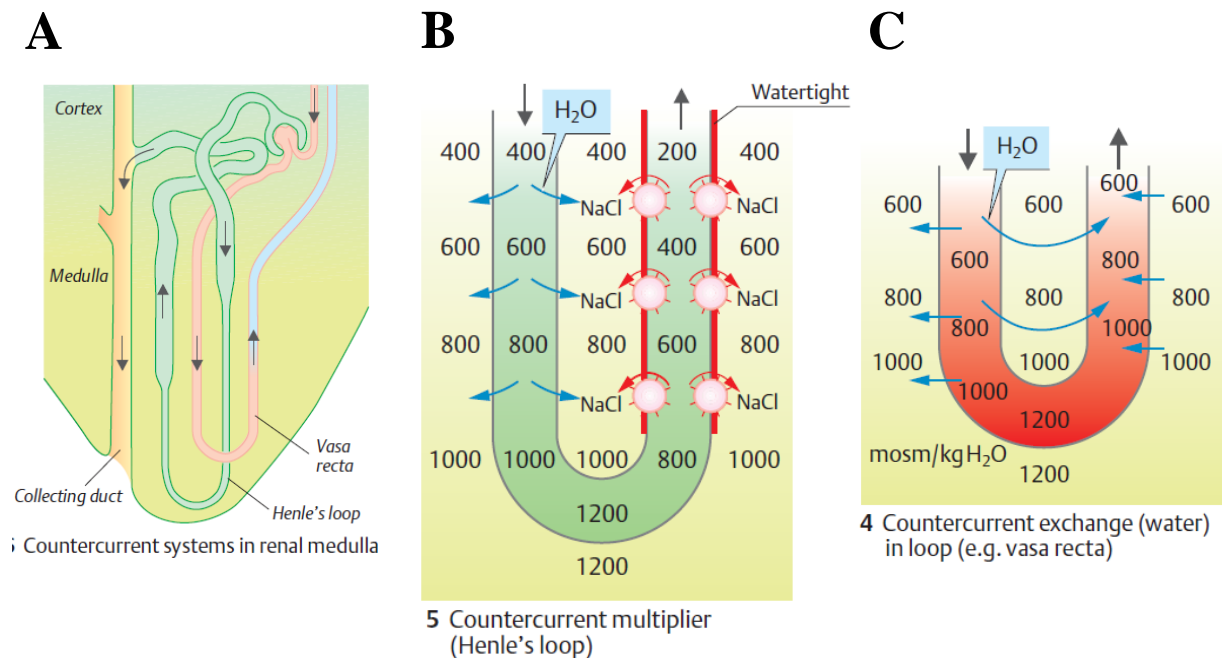
1. **Protiproudový násobič**, kterým je Henleova klička (Obr. 14B), vytváří předpoklady pro vznik osmotické stratifikace dřeně ledviny - při ohybu Henleovy kličky je osmolarita nejvyšší a směrem ke kůře osmolarita klesá až k izotonicitě.

Ze sestupného raménka kličky je pasivně resorbována voda po osmotickém gradientu do hypertonického intersticia, dochází ke koncentrování tekutiny v tubulu. Následně proudí tato koncentrovaná tekutina v opačném směru (směrem ke kůře ledviny) do vzestupného raménka kličky, kde dochází k aktivní resorpci iontů do intersticia ledviny (sekundárně aktivní resorpce Na^+ , Cl^- a K^+ v závislosti na gradientu Na^+ udržovaném Na^+/K^+ -ATPázou; Obr. 12B). Intersticiem je proto hypertonické a do distálního tubulu teče hypotonická tekutina.

Tonicita dřeně ledviny je stratifikována, tj. dřeň je nejvíce hypertonická v nejhlubších vrstvách poblíž ledvinných papil, a naopak prakticky izotonická v dřeni přiléhající k ledvinné kůře. Je to způsobeno (Obr. 15) neustálým pohybem tekutiny v tubulu a stabilním gradientem kolem 200 mosmol/l vůči dřeni ledviny udržovaným již popsanými transportními procesy ve vzestupném raménku kličky. Izotonická tekutina přitékající z proximálního tubulu před sebou tlačí hypetonickou tekutinu v sestupném raménku Henleovy kličky. Ta vtéká do vzestupného raménka Henleovy kličky, kde jsou z ní postupně odčerpávány ionty, vždy s gradientem kolem 200 mosmol/l vůči dřeni ledviny. Jelikož do vyšších partií vzestupného raménka Henleovy kličky již přitéká méně hypertonická tekutina, gradient 200 mosmol/l postupně činí tuto tekutinou izo- až hypotonickou.

2. **Protiproudový výměník** je ve dřeni ledviny reprezentován *vasa recta* (Obr. 14C). *Vasa recta* jsou kapiláry (hlavní funkce - přísun O_2 a živin, odsun metabolitů, zejména CO_2), které sledují průběh Henleovy kličky a plní ve dřeni ledviny nutritivní roli. Stejně jako stěny jiných kapilár v těle je i stěna *vasa recta*

plně prostupná pro vodu a ionty. V krvi přitékající do dřeně proto stoupá osmolarita díky úniku vody z cévy po osmotickém gradientu a vstupu solutů do lumen cévy. V dřeňové papile se však tok krve obrací a probíhá opačným směrem, tj. směrem ke kůře ledviny. Nastávají tedy jevy opačné, soluty unikají z lumen cévy a voda do něj naopak vstupuje. To umožňuje udržet osmotickou stratifikaci dřeně ledviny, která byla vytvořena aktivní činností Henleovy kličky. *Vasa recta* tedy hyperosmolaritu dřeně ledviny nevytváří, jde pouze o pasivní výměník, který díky toku v opačných směrech hyperosmolaritu dřeně nenaruší.



Obr. 14: Protiproudový systém ledviny (A) a jeho součásti, protiproudový násobič (Henleova klička, B) a protiproudový výměník (vasa recta, C; Despopoulos & Silbernagl, Color Atlas of Physiology, 5th edition).

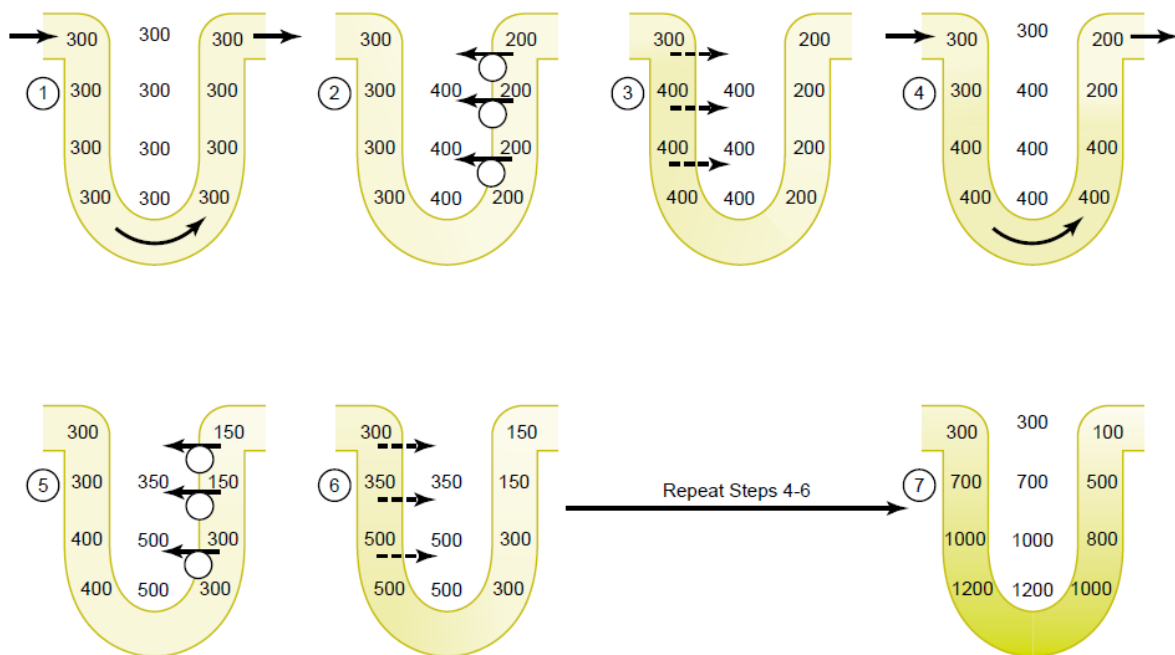


Figure 28-3

Countercurrent multiplier system in the loop of Henle for producing a hyperosmotic renal medulla. (Numerical values are in milliosmoles per liter.)

Obr. 15: Mechanismus vzniku hypertonické stratifikované dřeně prostřednictvím činnosti protiproudového násobiče a toku tekutiny v tubulu (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Distální tubulus a sběrací kanálek

Na přechodu Henleovy kličky v distální tubulus se tubulus přikládá k *vas afferens* glomerulu, ze kterého vychází. V tomto místě jsou tubulární buňky modifikovány a vytvářejí tzv. *macula densa*, která je součástí juxtaglomerulárního aparátu (více viz Řízení činnosti ledvin).

První část distálního tubulu se v mnohém podobá tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky. Je tedy neprostupná pro vodu a dochází tu k aktivní resorpci iontů (Obr. 16A).

Druhá část je již obdobou sběracího kanálku (Obr. 16B). Tubulus zde vystylají dva typy buněk, jednak buňky hlavní (principální), ve kterých dochází k resorpci iontů a vody, a dále buňky vmezeřené (interkalární), které se účastní regulace acidobazické rovnováhy (více viz Ledviny a homeostáza).

Mechanismus resorpce Na^+ se na počátku a ke konci distálního tubulu (a ve sběracím kanálku) liší (Obr. 16C a 16D). V obou případech je hnací silou pro resorpci Na^+ koncentrační gradient vytvářený činností Na^+/K^+ ATPázy nacházející se v bazolaterálních membránách epitelálních buněk. Zatímco v první části distálního tubulu je Na^+ přes apikální membránu transportován sekundárně aktivním Na^+/Cl^- kotransportem (Obr. 16C), v konečné části distálního tubulu a ve sběracím kanálku se v apikálních membránách buněk nachází epitelální Na^+ kanály (pasivní transport Na^+ ; Obr. 16D).

Resorpce látek v distálním tubulu a sběracím kanálku je řízena hormonálně dle potřeb organismu (antidiuretický hormon, natriuretické peptidy, angiotenzin II, aldosteron, parathormon).

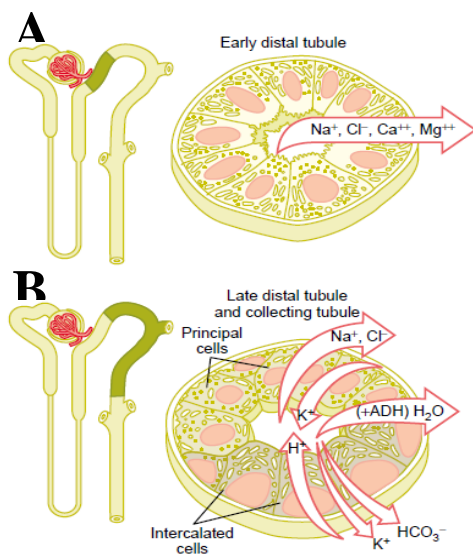


Figure 27-11

Cellular ultrastructure and transport characteristics of the early distal tubule and the late distal tubule and collecting tubule. The early distal tubule has many of the same characteristics as the thick ascending loop of Henle and reabsorbs sodium, chloride, calcium, and magnesium but is virtually impermeable to water and urea. The late distal tubules and cortical collecting tubules are composed of two distinct cell types, the *principal cells* and the *intercalated cells*. The principal cells reabsorb sodium from the lumen and secrete potassium ions into the lumen. The intercalated cells reabsorb potassium and bicarbonate ions from the lumen and secrete hydrogen ions into the lumen. The reabsorption of water from this tubular segment is controlled by the concentration of *antidiuretic hormone*.

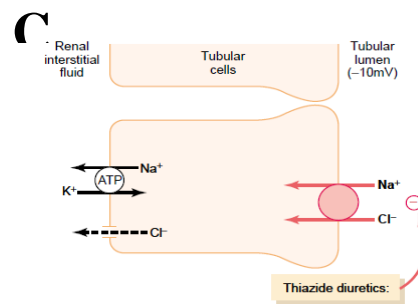


Figure 27-10

Mechanism of sodium chloride transport in the early distal tubule. Sodium and chloride are transported from the tubular lumen into the cell by a co-transporter that is inhibited by thiazide diuretics. Sodium is pumped out of the cell by sodium-potassium ATPase and chloride diffuses into the interstitial fluid via chloride channels.

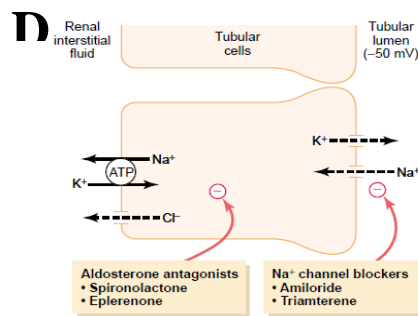


Figure 27-12

Mechanism of sodium chloride reabsorption and potassium secretion in the late distal tubules and cortical collecting tubules. Sodium enters the cell through special channels and is transported out of the cell by the sodium-potassium ATPase pump. Aldosterone antagonists compete with aldosterone for binding sites in the cell and therefore inhibit the effects of aldosterone to stimulate sodium reabsorption and potassium secretion. Sodium channel blockers directly inhibit the entry of sodium into the sodium channels.

Obr. 16: Procesy probíhající v distálním tubulu a sběracím kanálku (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Objem filtrátu v distálním tubulu a sběracím kanálku tedy dále klesá. Úroveň poklesu objemu a nárůstu tonicity tubulární tekutiny výrazně závisí na hladině antidiuretického hormonu. V těchto částech tubulu již dochází k výrazné acidifikaci moči díky aktivní sekreci H^+ .

c) Řízení činnosti ledvin

Regulace krevního průtoku ledvinami a glomerulární filtrace

Průtok krve ledvinami výrazně převyšuje metabolické nároky ledvin a slouží především k dostatečné dodávce plazmy do glomerulů. Tak může být udržena dostatečná rychlost glomerulární filtrace (GFR, z angl. *glomerular filtration rate*) potřebná pro očišťování organismu od katabolitů a toxických látek a současně pro regulaci objemu tělesných tekutin a jejich elektrolytového složení. Průtok krve ledvinou je tak úzce spjat s glomerulární filtrací. Jejich regulace prostřednictvím změn průsvitu aferentní a eferentní arterioly (viz dále) však ne vždy vyústí v souhlasné změny obou veličin.

GFR závisí na především na hydrostatickém tlaku v glomerulu (viz výše – Glomerulus a glomerulární filtrace), který je ovlivňován systémovým krevním tlakem a průsvitem aferentní a eferentní arterioly. Průsvit arterioly je regulovaný následujícími mechanismy:

Autoregulační mechanismy

Velikost glomerulární filtrace zůstává v průběhu dne i přes kolísání krevního tlaku konstantní. Tato rovnováha je zprostředkovaná **myogenní autoregulací** přívodných cév. Její podstata spočívá v tzv. Baylissově jevu, tj. okamžité zúžení cévního průměru při zvýšeném krevním tlaku v důsledku zvýšené tenze hladké svaloviny cév, která vede ke vtoku vápenatých iontů do hladkých svalových buněk přes mechanicky vrátkované vápníkové kanály, což vyústí v kontrakci těchto buněk. V tlakovém rozmezí přibližně 80 – 180 mm Hg je tak udržován stabilní průtok krve (plazmy) ledvinou a i stabilní velikost GFR.

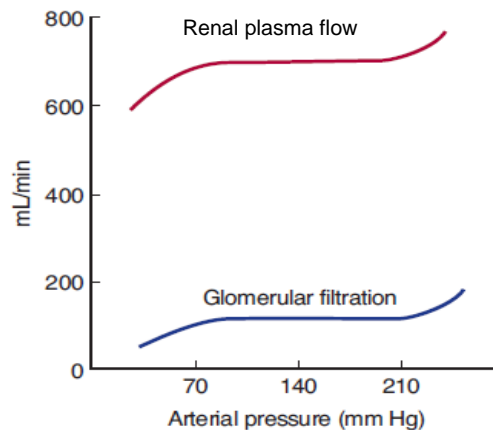


FIGURE 38–4 Autoregulation in the kidneys.

Obr. 17: Autoregulace průtoku plasmy ledvinami a rychlosti glomerulární filtrace (Ganong, Review of Medical Physiology, 23rd edition).

GFR může být ovlivněna i jinými fyzikálními mechanismy. Za fyziologických okolností je filtrační frakce (FF; tj. poměr GFR a průtoku plasmy ledvinami) kolem 15-20 %. Při poklesu TK je výraznější *plasma skimming* efekt, v kapilárách je relativně více plasmy, což vede ke zvýšení GFR a FF.

Nervový systém

Renální cévy jsou podobně jako jiné cévy v těle inervovány sympatickými nervovými vlákny, která mají vazokonstrikční účinek (α_1 – receptory). Významný efekt s poklesem GFR a případně až anurií je však přítomný až při silné aktivaci sympatického nervového systému, např. v důsledku intenzivního krvácení, intenzivní bolesti či během anestezie. Za běžně mírně navýšeného sympatického tonu, např. při fyzické zátěži či při běžném psychickém stresu, dojde pouze ke snížení průtoku krve ledvinami (průtok je odkloněn např. do svalového řečiště), GFR zůstává zachována.

Hormonální a lokální působky

Adrenalin a **noradrenalin** vyvolávají konstriktci eferentní, a hlavně aferentní arterioly, čímž snižují krevní průtok i velikost GFR. Podobně, jako u nervové regulace sympatikem

je však významný efekt na GFR patrný až při jejich vysokých hladinách přítomných při silné aktivaci sympatiku. Za fyziologických okolností je tedy tímto způsobem regulován jen průtok krve ledvinou, ne GFR.

Angiotenzin II je ve vyšší míře přítomen zejména u stavů, které vedou k poklesu krevního tlaku nebo objemu tělesných tekutin, kdy dochází ke snížení GFR. Vzniká díky zvýšené aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS; viz dále – *Juxtaglomerulární aparát*). Angiotenzin II vyvolává konstriktci především eferentní arterioly, čímž působí zvýšení hydrostatického tlaku v glomerulu a tedy i GFR (průtok krve peritubulárními kapilárami však klesá). Výsledná normalizace GFR zajišťuje u těchto stavů správnou funkci ledvin, obzvláště vylučování produktů metabolismu (urea, kreatinin). Současně zvýšená rychlost tubulární resorpce (viz dále) zamezí nadměrným ztrátám vody a solutů, které by byly za výše zmíněných situací aktivujících RAAS kontraproduktivní.

Natriuretické peptidy se vylučují ze srdečních buněk při zvýšeném cirkulujícím objemu tekutin (více viz kapitola Endokrinní systém). Buňkami distálního tubulu je navíc secernován renální natriuretický peptid neboli urodilatin. V glomerulu vyvolávají natriuretické peptidy relaxaci mezangiálních buněk a zvyšují tak GFR (více viz dále).

Z lokálních působků je třeba zmínit jednak vazokonstrikčně působící endotelin syntetizovaný buňkami endotelu, který hraje významnou roli zejména lokálně, při srážení krve (hemostáze). Dále jde o vazodilatační působky, *oxid dusnatý* (NO) produkovaný kontinuálně buňkami endotelu a *prostaglandiny* (PGE₂ a PGI₂) případně i *bradykinin*, které působí jako protiváha vazokonstrikční aktivity jiných látek, zejména během zvýšené aktivace sympatiku, s cílem zachovat dostatečný průtok ledvinami a GFR.

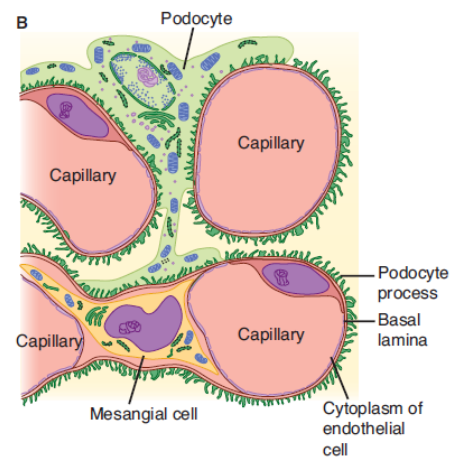
POZNÁMKA: Nesteroidní protizánětlivé látky, jako např. kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen, inhibují tvorbu prostaglandinů a mohou tak následnou převahou konstriktce arteriol zhoršit renální funkce, zejména u pacientů po chirurgických zákrocích či u dehydratovaných pacientů.

GFR je rovněž regulována prostřednictvím změn filtrační plochy v glomerulu v důsledku kontrakce a relaxace tzv. mezangiálních buněk. Jde o

pericyty nacházející se mezi glomerulárními kapilárami (Obr. 18), které při kontrakci zdeformují lumen blízko ležících kapilár, čímž omezí filtrační plochu v glomerulu a sníží GFR. Kontrakce mezangiálních buněk může být navozena např. vazokonstrikčními působky (noradrenalin, angiotenzin II, vazopresin, endotheliny, tromboxan A2). Relaxace vedoucí ke zvýšení GFR v důsledku zvětšení plochy pro filtraci může být důsledkem působení např. natriuretických peptidů či zvýšené koncentrace cAMP v buňce.

K navýšení koncentrace cAMP v buňce může vést např. inhibice fosfodiesterázy xanthiny, tedy kofeinem či teinem. Takto je částečně zprostředkováno zvýšení tvorby moče (diuréza) po konzumaci kávy a čaje.

Obr. 18: Mezangiální buňky glomerulu (Ganong, Review of Medical Physiology, 23rd edition).



Regulace tubulární resorpce

Velikost tubulární resorpce závisí zejména na fyzikálních silách v peritubulárních kapilárách a v intersticiu ledviny a rovněž na hormonálním ovlivnění transportních mechanismů v tubulech. Zatímco fyzikální mechanismy ovlivní tubulární procesy nespecificky (např. resorpci všech iontů), hormonální regulace je cílená na jednotlivé soluty specificky dle aktuální potřeby organismu.

Z fyzikálních sil v peritubulárních kapilárách a v intersticiu ledviny se při regulaci tubulární resorpce uplatňuje:

1. *hydrostatický tlak* - v tubulárních kapilárách je ovlivňován systémovým krevním tlakem a průsvitem aferentní a eferentní arterioly;
2. *onkotický tlak* - v tubulárních je ovlivněn celkovým množstvím plazmatických proteinů a rychlostí glomerulární filtrace (glomerulotubulární rovnováha – viz dále).

V hormonální regulaci se uplatňuje (více viz kapitola Endokrinní systém):

1. *aldosteron* zvyšuje resorpci Na^+ (a s ním i vody) a vylučování K^+ a H^+ v distálním tubulu;
2. *angiotenzin II*, který zvyšuje tvorbu a vylučování aldosteronu, kontrahuje eferentní arteriolu a také přímo zvyšuje resorpci Na^+ (více viz podkapitola Juxtaglomerulární aparát);
3. *natriuretické peptidy* (ANP, BNP, CNP a urodilatin), které působí jako antagonisté aldosteronu – jednak přímo snižují resorpci Na^+ (a s ním i vody) a rovněž snižují sekreci reninu, a tím pádem i produkci aldosteronu;
4. *antidiuretický hormon (ADH)*, který zvyšuje vstřebávání vody ve sběrných kanálcích;
5. *parathormon*, který zvyšuje resorpci Ca^{2+} a snižuje resorpci fosfátů, čímž významně ovlivňuje rovnováhu kalcium-fosfátového metabolismu.

Podíl nervové regulace tubulární resorpce je obvykle malý; sympatikus zvyšuje resorpci Na^+ a tím pádem i vody, jednak přímo přes aktivaci α -receptorů v tubulárním epitelu a dále nepřímou (při vysoké intenzitě sympatické aktivace), prostřednictvím konstriktce aferentní a eferentní arterioly a tím poklesu hydrostatického tlaku v peritubulárních kapilárách.

Juxtaglomerulární aparát

Juxtaglomerulární aparát představuje specifické buněčné struktury lokalizované v blízkosti glomerulu (Obr. 19). Zahrnuje *juxtaglomerulární buňky* ve stěně aferentní arterioly a buňky *macula densa* nacházející se v iniciální části distálního tubulu. Buňky macula densa jsou v blízkém kontaktu se stěnou aferentní arterioly.

Buňky juxtaglomerulárního aparátu mají vícero významných funkcí:

1. tubuloglomerulární zpětnou vazbou (viz dále) udržují změnou GFR konstantní přísun Na^+ a Cl^- do distálního tubulu;
2. při sníženém průtoku krve ledvinou vylučují enzym renin, který aktivuje RAAS (systém renin-angiotenzin-aldosteron); RAAS významně reguluje krevní tlak, jednak ovlivněním periferního odporu (vazokonstriční aktivita angiotenzinu II)

a dále ovlivněním objemu tělesných tekutin regulací činnosti ledvin (vliv na GFR přes angiotenzin II a na tubulární resorpci přes angiotenzin II i aldosteron);

3. V případě snížené dodávky kyslíku produkují i erythropoetin, který zvýší tvorbu červených krvinek v kostní dřeni.

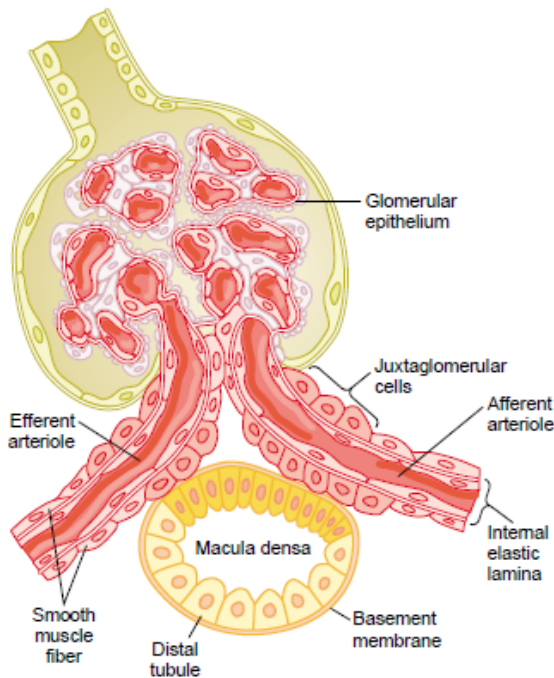


Figure 26-17

Structure of the juxtaglomerular apparatus, demonstrating its possible feedback role in the control of nephron function.

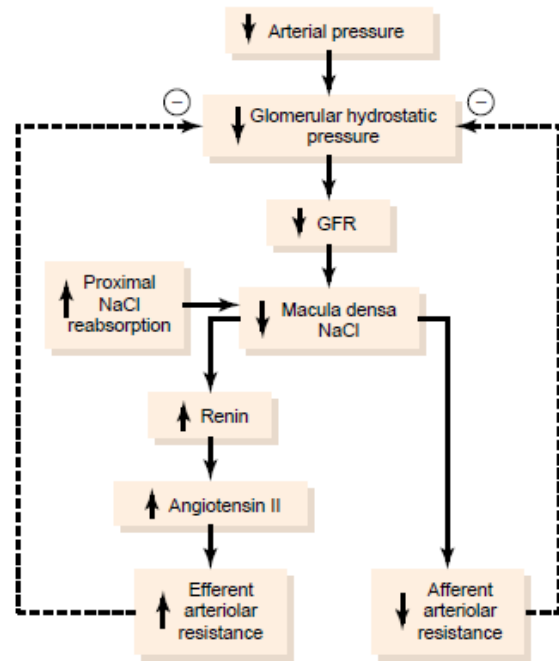


Figure 26-18

Macula densa feedback mechanism for autoregulation of glomerular hydrostatic pressure and glomerular filtration rate (GFR) during decreased renal arterial pressure.

Obr. 19: Juxtaglomerulární aparát a jeho funkce (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Tubuloglomerulární zpětná vazba, glomerulotubulární rovnováha

Tubuloglomerulární zpětná vazba a glomerulotubulární rovnováha představují pro ledviny specifické autoregulační mechanismy, přítomné i na denervované (tj. bez nervového zásobení, např. transplantované) ledvině.

Tubuloglomerulární zpětná vazba (Obr. 19, vpravo) udržuje konstantní dodávku Na^+ a Cl^- do distálního tubulu. Množství těchto iontů v distálním tubulu zaznamenávají buňky *macula densa*. Podle něj potom regulují GFR tím, že mění průsvit aferentní arterioly - zvýšené množství Na^+ a Cl^- v distálním tubulu vyvolá konstriktci aferentní arterioly, což sníží hodnotu GFR, a naopak.

Glomerulotubulární rovnováha udržuje konstantní množství resorbované tekutiny především v proximálním tubulu při změnách GFR. V případě zvýšení GFR do eferentní arterioly a peritubulárních kapilárních pletení vstupovat méně tekutiny a tím relativně stoupne množství bílkovin (které se v glomerulu za fyziologických podmínek nefiltrují) a s nimi i onkotický tlak. Zvýšený onkotický tlak v peritubulárních kapilárách následně zvýší resorpci tekutiny v proximálním tubulu. Opačné změny pak nastávají při snížení GFR.

Zvýšení GFR tedy zvýší zpětnou resorpci tekutiny a snížení GFR ji sníží. V proximálním tubulu se proto resorbuje vždy přibližně 65 % tekutiny profiltrované přes glomerulární membránu.

d) Ledviny a homeostáza

Ledviny se významně podílejí na udržování *homeostázy* (tj. stálosti vnitřního prostředí) organismu. Jde zejména o udržování stálého objemu a složení tělesných tekutin včetně regulace jejich osmolality a pH.

Regulace objemu a složení tělesných tekutin ledvinami

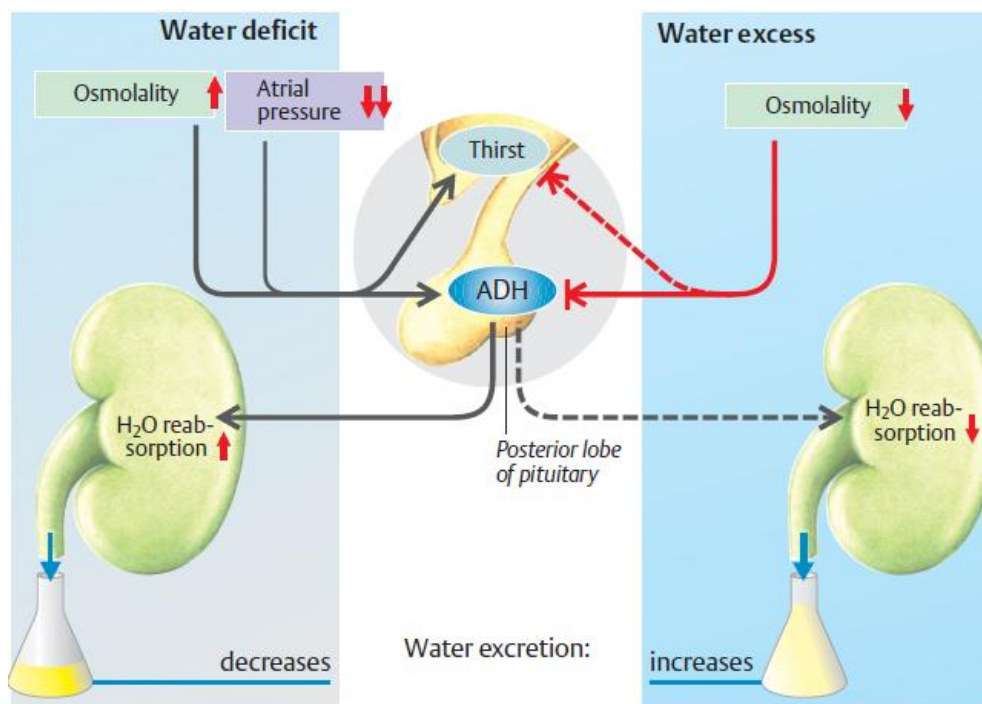
Objem tělesných tekutin je dán zejména množstvím osmoticky aktivních látek v nich obsažených, konkrétně hlavně množstvím Na^+ . Regulace množství Na^+ a objemu tělesných tekutin je proto úzce propojena.

Reakce na změny osmolality tělesných tekutin

Změny osmolality (tonicity) tělesných tekutin (v důsledku nevyvážené ztráty či přebytku Na^+ a vody) jsou kompenzovány změnami resorpce vody v ledvinách v závislosti na různé úrovni sekrece antidiuretického hormonu (ADH; vasopresinu).

Zvýšení osmolality tělesných tekutin (Obr. 20, vlevo) zaregistrují **osmoreceptory** v hypothalamu, které aktivují **pocit žízně** a rovněž zvýší sekreci ADH ze zadního laloku hypofýzy (neurohypofýzy). ADH pak přes V2 receptory způsobí splnutí váčků s molekulami aquaporinu 2 s apikální membránou buněk sběracího kanálku (více viz kapitola Endokrinní systém a Řízení činnosti ledvin). To umožní pasivní resorpci vody

z lumen sběracího kanálku po osmotickém gradientu do hypertonické dřeně ledviny a zpět do cév. Pasivní resorpci vody ve dřeňové části sběracího kanálku podporuje ADH i aktivací zabudovávání přenašečů pro usnadněnou difúzi močoviny do intersticia dřeně (viz Henleova klička). Dojde jak k úpravě osmolality tělesných tekutin, tak ke zvýšení jejich objemu. Opačné změny v sekreci ADH pak nastávají při poklesu osmolality tělesných tekutin (Obr. 20, vpravo).



Obr. 20: Kompenzace změn osmolality tělesných tekutin (Despopoulos & Silbernagl, Color Atlas of Physiology, 5th edition).

Reakce na změny objemu tělesných tekutin

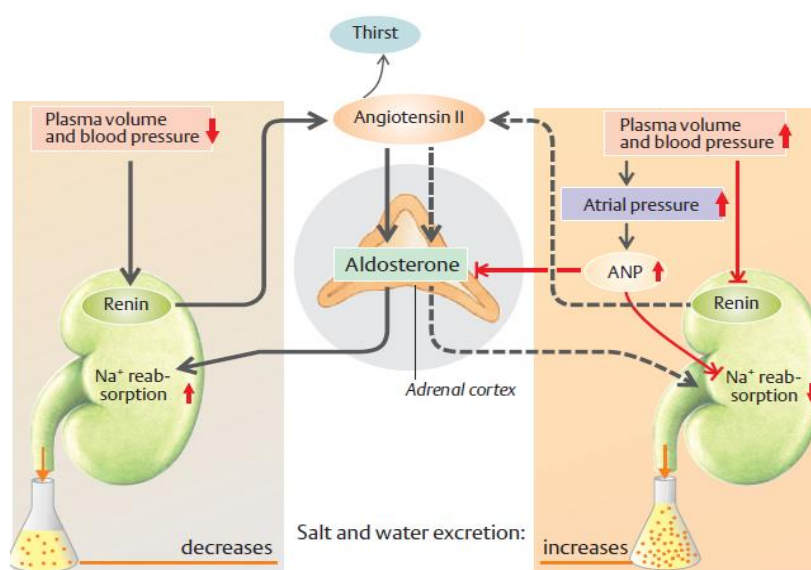
Snížený objem tělesných tekutin a pokles krevního tlaku (Obr. 21, vlevo) způsobí v juxtaglomerulárních buňkách ledvin sekreci enzymu reninu, který je aktivačním prvkem renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS; více viz kapitola Endokrinní systém a Řízení činnosti ledvin). Renin rozštěpí plazmatickou bílkovinu angiotenzinogen (tvořenou v játrech) na angiotenzin I. Angiotenzin I je pak konvertován angiotenzin konvertujícím enzymem (ACE) nacházejícím se zejména v endotelu plicních cév na angiotenzin II. Angiotenzin II působí jednak vazokonstrikci, aktivaci

pocitu žízně (a rovněž sekrece ADH) i zvýšení resorpce Na^+ v tubulu. Dále působí sekreci hormonu aldosteronu z kůry nadledvin. Ten má zejména tzv. mineralokortikoidní účinek, tj. zvyšuje resorpci Na^+ a tím i vody v různých tkáních včetně distálního tubulu a sběracího kanálku ledvin. Pokles objemu tělesných tekutin je tedy kompenzován. Současně aldosteron zvyšuje v ledvinách sekreci K^+ a H^+ .

Nadměrná aktivita aldosteronu může vést jednak k hypertenzi z důvodu zvýšeného objemu tělesných tekutin a také až k projevům tzv. hypokalemické alkalózy (poruchy srdečního rytmu, svalová slabost, tetanie, hypoventilace atd.).

Při zvýšení objemu tělesných tekutin dochází k opačným změnám a ve výsledku k poklesu aktivity RAAS (Obr. 21, vpravo). Za tohoto stavu se navíc díky zvýšenému plnění srdce větším objemem krve aktivují **stretch receptory** ve stěně srdečních předsíní a komor. To vede k sekreci tzv. natriuretických peptidů (endokrinních ANP ze síňových buněk a BNP z komorových buněk; parakrinního CNP z endotelu a srdeční tkáně), které přispějí k úpravě narušené homeostázy organismu prostřednictvím zvýšeného vylučování Na^+ (zvýšené natriurézy) a tím pádem i vody (zvýšené diurézy; více viz kapitola Endokrinní systém a Řízení činnosti ledvin).

Natriuretické peptidy způsobí pokles krevního tlaku i svým přímým vlivem na mozkový kmen.



Obr. 21: Kompenzace změn objemu tělesných tekutin (Despopoulos & Silbernagl, Color Atlas of Physiology, 5th edition).

Osmotická a vodní diuréza

Jak již bylo zmíněno, pojmem diuréza označujeme množství moči vyloučené za den. Pojmy osmotická diuréza a vodní diuréza již označují speciální stavy zvětšeného objemu moči.

Osmotická diuréza vzniká v případě výskytu neresorbovatelných osmoticky aktivních látek v tubulární tekutině. Za fyziologického stavu je obsah takovýchto látek v tubulární tekutině nepatrný - již v proximálním tubulu dochází k resorpci veškeré glukózy a velkého množství Na^+ . Obsah vody v tubulu klesá proporcionálně k obsahu těchto osmoticky aktivních látek, neboť stěna proximálního tubulu je pro vodu volně propustná. Pokud je však hladina glukózy v krvi (glykémie) a tím pádem i v tubulární tekutině (neboť glukóza je přes glomerulární membránu volně filtrovatelná – malá molekula) významně zvýšená, dochází k nasycení přenašečů pro glukózu ve stěně proximálního tubulu (dochází k překročení tzv. transportního maxima pro glukózu; Obr. 11). Glukóza pak zůstává v určitém množství přítomna v tubulární tekutině, kde na sebe váže vodu a snižuje tak její resorpci. Nadbytek vody navíc v tubulární tekutině zředí Na^+ (koncentrační gradient nutný pro resorpci Na^+ tedy klesá) a zvýšené množství tubulární tekutiny rovněž zrychluje pasáž tekutiny tubulem. Z těchto důvodů klesá resorpce Na^+ v proximálním tubulu (resorpce Na^+ v této části tubulu závisí na gradientu Na^+ a na době, kterou zde tubulární tekutina stráví – tzv. *gradient-time transport*). Neresorbované Na^+ na sebe stejně jako glukóza váží vodu. Neresorbovaná tubulární tekutina o zvětšeném objemu pak vstupuje do Henleovy kličky, kde opět snižuje koncentrační gradient pro Na^+ a tedy resorpci Na^+ do intersticia dřeně ledviny. Tím se snižuje tonicity dřeně ledviny a tedy i schopnost resorpce vody ve sběracím kanálku. Vylučováno je velké množství izotonické nebo mírně hypertonické moči. Osmotickou diurézu lze také vyvolat uměle, podáním neresorbovatelných osmoticky aktivních látek, např. manitolu.

Vodní diuréza nastává po vypití velkého objemu hypotonické tekutiny (obvykle vody). To vede ke snížení osmolality krevní plazmy, které detekují osmoreceptory hypothalamu. Následná snížená sekrece ADH omezí vstřebávání vody ve sběracím kanálku a tím povede k vylučování velkého objemu hypotonické tekutiny. Současně přísun hypotonické tekutiny do organismu obvykle vyvolá i zvýšení objemu tělesných

tekutin, což vede k sekreci natriuretických peptidů a následně ke zvýšené natriuréze a diuréze.

Nadměrný přísun tekutin může vyústit až v tzv. otravu vodou, kdy je možnost exkrece nadbytečné vody vyčerpána (maximální diuréza zdravého člověka je kolem 16 ml/min) a osmolalita ECT klesá. Voda přestupuje z ECT do ICT, dochází k otoku buněk. To se projeví zejména v mozku uzavřeném v pevném lebečním obalu, který neumožňuje zvětšit objem mozku. Otok zde vede k vzestupu tlaku uvnitř lebky, a tím pádem k útlaku mozkové tkáně i cév. Projevy otravy vodou jsou křeče, kóma, případně až smrt.

Regulace kalcémie

Kromě regulace obsahu Na^+ a tím objemu tělesných tekutin v organismu se ledviny významně podílejí i na regulaci koncentrace mnohých dalších iontů v organismu. Významnou roli hrají ledviny např. při regulaci kalcémie (tj. koncentrace Ca^{2+} v krvi). Ledviny jsou jedním z cílových míst působení hormonů regulujících kalcémii, tedy parathormonu, vitamínu D a kalcitoninu. Stručně shrnuto, parathormon a vitamín D zvyšují a kalcitonin naopak snižuje resorpci Ca^{2+} v ledvinných tubulech.

Ledviny a acidobazická rovnováha

Ledviny jsou spolu s pufrý a plícemi hlavním místem udržování tzv. acidobazické rovnováhy (ABR; tj. stabilního pH tělesných tekutin). Ta je klíčová pro správné fungování téměř všech enzymatických systémů a je neustále narušována příjmem kyselých či zásaditých (méně často) látek z okolí, nebo jejich vytvářením během metabolických procesů přímo v organismu. Schopnost ledvin udržovat ABR je sice poměrně pomalá (hodiny až dny), avšak umožňuje úplnou nápravu poruchy; pH moči se může pohybovat v rozpětí 4,5 až 8.

Hlavními dvěma procesy, které v ledvinách v souvislosti s regulací ABR probíhají, je sekrece H^+ a resorpce HCO_3^- . Tyto procesy jsou spolu do značné míry spjaty a jejich mechanismus se do jisté míry liší v proximálních částech ledvinného tubulu (tj. v proximálním tubulu, Henleově klíče a v první části distálního tubulu) a

v distálních částech ledvinného tubulu (tj. na konci distálního tubulu a ve sběracím kanálku).

V proximálních částech ledvinného tubulu (Obr. 22, vlevo) nastává resorpce zhruba 95 % HCO_3^- , který byl volně (díky malé velikosti) profiltrován přes glomerulární membránu z plazmy. Profiltrovaný HCO_3^- (Obr. 22, vpravo) se váže na H^+ secernovaný z tubulárních buněk za vzniku kyseliny uhličitě (H_2CO_3), která se činností karboanhydrázy kartáčového lemu tubulárních buněk rozpadá na vodu (H_2O) a oxid uhličitý (CO_2). CO_2 pak volně difunduje po koncentračním gradientu do tubulárních buněk, kde proběhne za přítomnosti karboanhydrázy opačná reakce ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Uvolněné H^+ jsou secernovány zpět do lumen tubulu a HCO_3^- je resorbován do intersticia ledviny (v proximálním tubulu kontransportem s Na^+ , v dalších částech tubulu antiportem s Cl^-) a dále do cév, čímž se většina profiltrovaného HCO_3^- coby významného pufru vrací zpět do ECT.

Sekrece H^+ v těchto částech tubulu probíhá zejména výměnou za Na^+ prostřednictvím sekundárně aktivního Na^+/H^+ -výměníku (hybnou silou je koncentrační gradient pro Na^+ vytvořený primárně aktivní Na^+/K^+ -ATPázou na bazolaterální membráně buňky). Vzhledem k tomu, že H^+ je zde jak secernován, tak resorbován (ve formě CO_2), nedochází v těchto částech ledvinného tubulu k významnému okyselení moči.

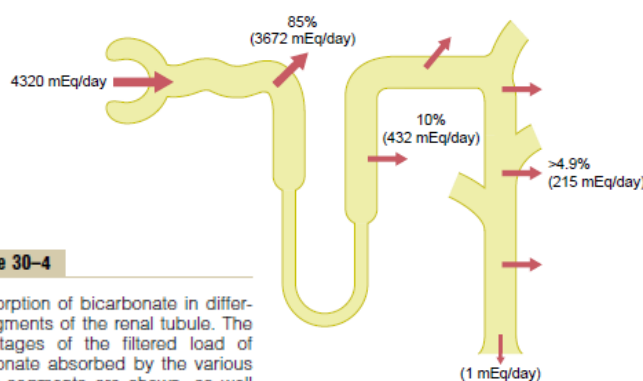


Figure 30-4
Reabsorption of bicarbonate in different segments of the renal tubule. The percentages of the filtered load of bicarbonate absorbed by the various tubular segments are shown, as well as the number of milliequivalents reabsorbed per day under normal conditions.

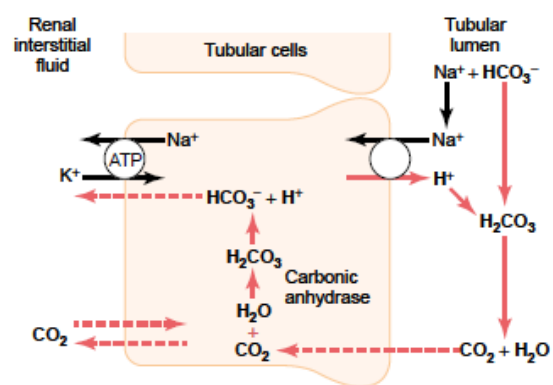


Figure 30-5
Cellular mechanisms for (1) active secretion of hydrogen ions into the renal tubule; (2) tubular reabsorption of bicarbonate ions by combination with hydrogen ions to form carbonic acid, which dissociates to form carbon dioxide and water; and (3) sodium ion reabsorption in exchange for hydrogen ions secreted. This pattern of hydrogen ion secretion occurs in the proximal tubule, the thick ascending segment of the loop of Henle, and the early distal tubule.

Obr. 22: Resorpce bikarbonátu v ledvinném tubulu (vlevo) a mechanismus této resorpce na počátku tubulu, tj. od proximálního tubulu po počáteční úsek distálního tubulu (vpravo); Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

V distálních částech ledvinného tubulu (Obr. 23) probíhá resorpce zbylého HCO_3^- obdobně jako v částech proximálních, avšak sekrece H^+ je již zajištěna aktivním mechanismem prostřednictvím H^+ -ATPázy a H^+ se z větší části již neresorbují zpět (většina HCO_3^- již byla resorbována v proximálních částech tubulu). To umožňuje významně zvětšit objem vyloučeného H^+ , takže zde moč může být značně okyselena (v případě potřeby – při zvýšeném parciálním tlaku CO_2 při acidóze, kdy CO_2 proniká po svém gradientu do intersticia ledviny a přes bazolaterální membránu do tubulárních buněk).

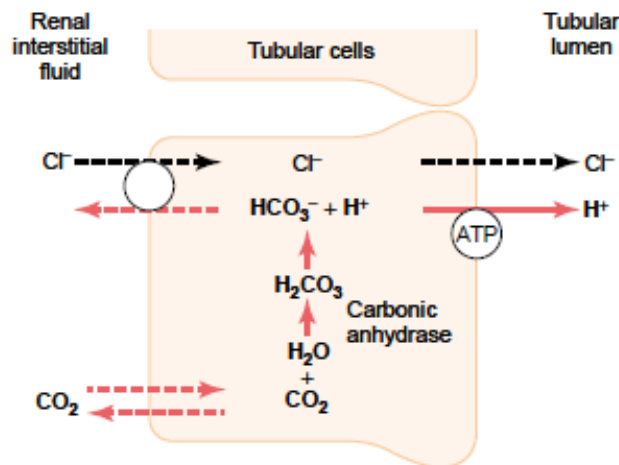


Figure 30-6

Primary active secretion of hydrogen ions through the luminal membrane of the intercalated epithelial cells of the late distal and collecting tubules. Note that one bicarbonate ion is absorbed for each hydrogen ion secreted, and a chloride ion is passively secreted along with the hydrogen ion.

Obr. 23: Resorpce bikarbonátu a sekrece H^+ v interkalárních buňkách distálních částí ledvinného tubulu, tj. od konečného úseku distálního tubulu po sběrací kanálek (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Významnou roli při udržování stálého pH ledvinami hrají i ledvinné pufrы, konkrétně pufr bikarbonátový (zejména v proximálních částech tubulu) a dále pufr fosfátový a amoniakový. Ledvinné pufrы jednak významně navyšují schopnost ledvin secernovat H^+ během acidózy. Hodnota pH moře nemůže klesnout pod cca 4,5. Při sekreci velkého množství H^+ by však byla tato hodnota brzy dosažena. Pufrы v lumen

ledvinných tubulů tak vyvazují secernované H^+ a umožňují tak jejich další sekreci bez výrazného poklesu pH tubulární tekutiny. Činností fosfátového a amoniakového pufru je navíc produkován nový HCO_3^- (v rámci reakce $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ probíhající v tubulárních buňkách při zvýšené difúzi CO_2 z peritubulárních kapilár). Produkce a resorpce nového HCO_3^- v ledvinách zvyšuje schopnost tělesných tekutin pufovat kyselé pH během acidózy.

Regulace poruch acidobazické rovnováhy ledvinami

Způsob regulace poruchy ABR závisí na jejím původu. Pokud jde o poruchu vzniklou v důsledku dysfunkce respiračního systému, korekce ledvinami probíhá přes změny sekrece H^+ , se kterými pak souvisí i změny resorpce HCO_3^- . Konkrétně v případě respirační acidózy, vznikající v důsledku snížené ventilace, dochází k přebytku CO_2 v organismu. Více CO_2 tedy difunduje do tubulárních buněk z intersticia ledviny, v tubulárních buňkách se tvoří více H^+ a HCO_3^- , čímž se zvyšuje sekrece H^+ do lumen tubulu a současně i resorpce HCO_3^- zpět do krve. Tím dochází k postupné úpravě pH na fyziologickou hodnotu. U respirační alkalózy (vznikající v důsledku hyperventilace, např. během hysterického záchvatu) jsou změny opačné.

Pokud nastane acidóza v důsledku úbytku HCO_3^- - tzv. metabolická acidóza (v důsledku spotřeby HCO_3^- k pufování H^+ pocházejících z metabolismu, např. z nadbytku laktátu při a po ischemii, z nadbytku ketolátek při cukrovce či hladovění, při otravě alkoholem) je méně HCO_3^- filtrováno v glomerulu do tubulární tekutiny. Díky tomu nejsou mechanismy jeho resorpce nasyceny a HCO_3^- může být v tubulu plně resorbován. Navíc dochází i k jeho tvorbě *de novo* v důsledku přebytku H^+ (nevyvázaných HCO_3^-) a jejich vazbě na fosfátový a amoniakový pufr. Tím pádem jsou současně H^+ více vylučovány z organismu a pH tělesných tekutin se vrací k fyziologické hodnotě.

Naopak při metabolické alkalóze je HCO_3^- nadbytek jak v krvi, tak v glomerulárním ultrafiltrátu, resorpce HCO_3^- je díky nedostatku H^+ neúplná a HCO_3^- uniká do finální moči, která se stává zásaditou (pH max. 8).

Při výkyvech pH v důsledku metabolických poruch se primárně uplatňuje kompenzace plícemi. Ta je efektivní zejména u acidózy, kdy dochází k hyperventilaci a vyloučení nadbytečné kyselosti formou CO₂. Naopak u alkalózy je kompenzace plícemi značně omezená, jelikož omezení dýchání je limitované z důvodu vzniku hypoxie.

e) Endokrinní funkce ledvin

Ledviny jsou jak cílovým místem působení mnoha hormonů (viz kapitola Řízení činnosti ledvin), tak některé hormony buď přímo samy secernují, upravují nebo jsou místem uvolňujícím látky aktivující kaskády vedoucí k sekreci hormonů v jiných orgánech. Zde uvádíme jen jejich stručný přehled – více viz kapitola Endokrinní systém.

Během hypoxie dochází v ledvinách k sekreci **erythropoetinu**, tj. hormonu, který stimuluje *erythropézu* (vznik červených krvinek).

Vitamín D (syntetizovaný z derivátu cholesterolu v kůži pod vlivem UV záření a podléhající první hydroxylaci v játrech) je v ledvinách přeměněn do aktivní formy druhou hydroxylací v pozici 1 α . Následně ovlivňuje jak funkci ledvin, konkrétně zvyšuje resorpci Ca²⁺ a fosfátů ledvinnými tubuly, tak funkci dalších orgánů a buněk, zejména funkci střevní sliznice (zvyšuje absorpci Ca²⁺ a fosfátů), kostí (zvyšuje kalcifikaci kostí) a imunitního systému. Dlouhodobý nedostatek vitamínu D vede kromě snížené tvrdosti kostí v důsledku jejich nedostatečné kalcifikace (nazýváno osteomalacie u dospělých a křivice neboli rachitis u dětí) i k vyšší náchylnosti k akutním respiračním infekcím a chřipce. Rovněž je používán při léčbě např. lupénky.

Z juxtaglomerulárních buněk ledviny se při poklesu krevního tlaku (včetně poklesu objemu tělesných tekutin) uvolňuje enzym **renin**, který aktivuje kaskádu dějů vedoucích k uvolnění hormonu aldosteronu (viz Řízení činnosti ledvin a Regulace objemu a složení tělesných tekutin ledvinami).

Buňkami distálního tubulu je secernován hormon **urodilatin** (někdy rovněž označovaný jako renální natriuretický peptid), a to při zvýšeném objemu tělesných tekutin a zvýšeném krevním tlaku. Urodilatin zvyšuje natriurézu a diurézu obdobnými

mechanismy jako jiné natriuretické peptidy. Dále je v ledvině, podobně jako v jiných tkáních, produkována řada dalších lokálních působků, např. prostaglandiny a bradykinin.

f) Vývodné cesty močové a močový měchýř

Stavba močového měchýře a jeho plnění

Stavba a inervace močovodů a močového měchýře

Močový měchýř (*vesica urinaria*) je dutý orgán z hladké svaloviny sloužící k uskladnění definitivní moči vytvořené v ledvinách. Hladký sval tvořící stěnu močového měchýře se nazývá *musculus detrusor*, je důležitý pro vyprázdnění močového měchýře. Na zadní stěně se nachází tříúhelníková oblast s názvem *trigonum*. Do dvou horních rohů trigona vyústí přes stěnu močového měchýře pravý a levý močovod (*ureter*), jejichž stěna rovněž obsahuje hladkou svalovinu. V dolním rohu trigona začíná močová trubice (*urethra*). Hladká svalovina močového měchýře vytváří při odstupu močové trubice tzv. *vnitřní svěrač*. V oblasti přechodu močové trubice přes svaly hráze (*diaphragma urogenitale*) se nachází příčně pruhovaný (a tedy vůli ovladatelný) *zevní svěrač* močové trubice.

Inervace močového měchýře (Obr. 24) je zprostředkována především cestou pánevních nervů (*nn. pelvici*) ze sakrálních míšních segmentů (S2 – S3). Tyto nervy obsahují jak vlákna motorická, která parasympaticky inervují hladkou svalovinu močového měchýře (*m. detrusor*), tak i vlákna senzitivní, které detekují napětí ve stěně močového měchýře při jeho plnění (prostřednictvím tahových, tzv. *stretch*, receptorů). Kromě toho je přítomná i sympatická inervace močového měchýře (především cév) hypogastrickými nervy a inervace příčně pruhované svaloviny zevního svěrače cestou *n. pudendus*.

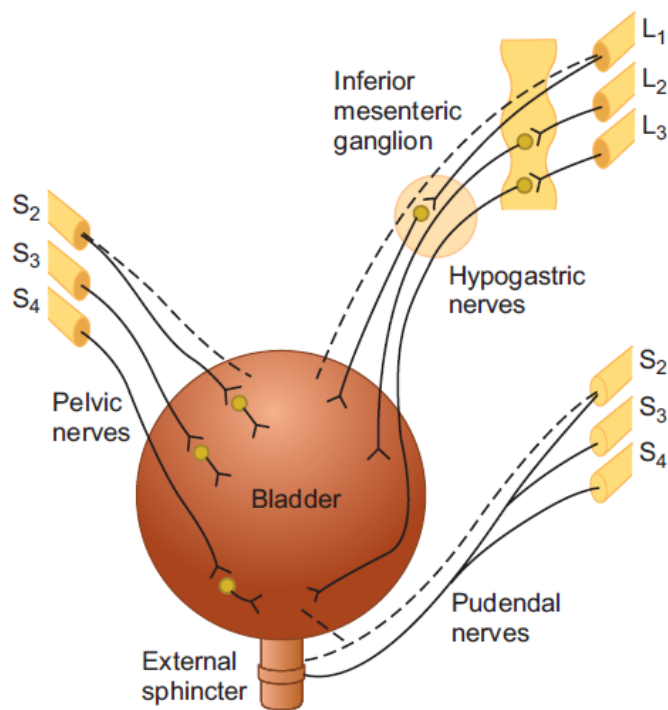


FIGURE 38–20 Innervation of the bladder. Dashed lines indicate sensory nerves. Parasympathetic innervation is shown at the left, sympathetic at the upper right, and somatic at the lower right.

Obr. 24: Inervace močového měchýře (Ganong, Review of Medical Physiology, 23rd edition).

Plnění močového měchýře a cystometrogram

Z ledvinných pánviček do močového měchýře se moč posouvá pravidelnými peristaltickými kontrakcemi močovodů (asi 1-5krát za minutu), které jsou makroskopicky patrné jako tzv. močové vřeténka. Močovody pak šikmo prochází přes svalovinu močového měchýře, což zabraňuje zpětnému toku (*refluxu*) moči.

Zpětný tok moči z močového měchýře do močovodu parný za některých patologických stavů se označuje jako *vezikoureterální reflux*. Vede k hromadění moči v močovodech a ledvinných pánvičkách, jejich následné dilataci a útlaku ledvinného parenchymu, což může vést k poruše funkce ledvin.

Křivka, která zaznamenává změny intravezikálního tlaku (tj. tlaku v močovém měchýři) při změnách intravezikálního objemu se nazývá **cystometrogram** (Obr. 25). Na této křivce se rozlišují části Ia, Ib a II. Ia představuje malý vzestup intravezikálního tlaku na začátku plnění. V segmentu Ib je patrné, že křivka je téměř plochá; do močového měchýře vtéká moč, aniž by docházelo k výraznějšímu vzestupu intravezikálního tlaku. To je důsledkem plasticity močového měchýře a Laplaceova zákona, který říká, že tlak v kulovitěm tělese je roven dvojnásobku tenze stěny dělené

poloměrem tělesa [$P = 2T/r$]. Do asi 400 ml se poloměr i tenze zvyšují přibližně stejně a tlak tedy výrazně nestoupá. Nad 400 ml už se poloměr příliš zvětšovat nemůže a dochází tak k prudkému nárůstu intravezikálního tlaku (segment II), což aktivuje mikční reflex a vyvolá intenzivní nucení na močení.

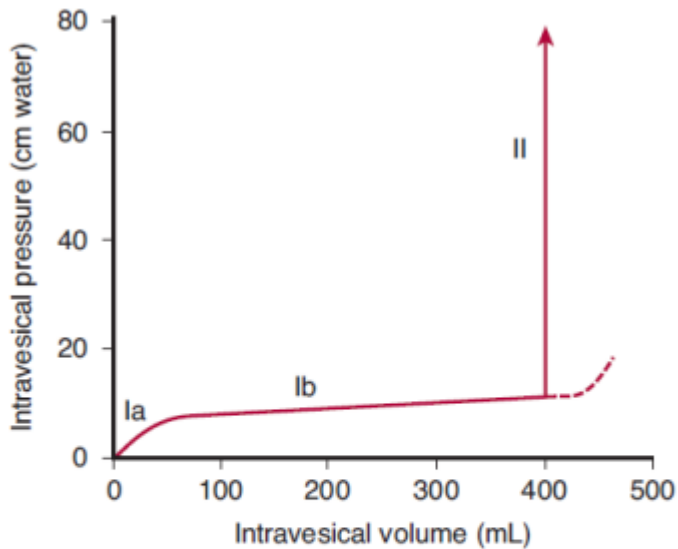


FIGURE 38–21 Cystometrogram in a normal human. The numerals identify the three components of the curve described in the text. The dashed line indicates the pressure–volume relations that would have been found had micturition not occurred and produced component II. (Modified and reproduced with permission from Tanagho EA, McAninch JW: *Smith's General Urology*, 15th ed. McGraw-Hill, 2000.)

Obr. 25: Cystometrogram (Ganong, Review of Medical Physiology, 23rd edition).

Močení

Močení (mikce) je zprostředkováno mikčním reflexem, který se aktivuje při dostatečné náplni močového měchýře (může však být volně navozeno i při malé náplni močového měchýře). Centrum mikčního reflexu je lokalizováno v sakrální míše a aferentní i eferentní (parasymptická) nervová vlákna se nacházejí v *nn. pelvici*.

Při dostatečné náplni se podráždí tahové receptory ve stěně močového měchýře, což přes centrum mikčního reflexu v sakrální míše aktivuje parasymptická vlákna inervující *m. detrusor*. Ten se kontrahuje a současně dojde k relaxaci svalů pánevního

dna a zevního svěrače močové trubice, což umožní odtok moče z močového měchýře a jeho vyprázdnění.

Mikční reflex je pod volní kontrolou, tj. může být inhibovaný (potlačený) nebo facilitovaný (usnadněný) i ve vyšších etážích CNS (centra v mozkovém kmeni a mozkové kůře). Tato centra mohou buď kontrakcí zevního svěrače a inhibicí mikčního centra zabránit vyprázdnění močového měchýře a odložit tak močení na vhodnější situaci, nebo mohou zahájit a usnadnit močení relaxací zevního svěrače a aktivací mikčního centra.

g) Funkční vyšetření ledvin

Funkčním vyšetřením ledvin se rozumí vyšetření funkcí ledvin, tedy zejména rychlosti glomerulární filtrace, průtoku plazmy ledvinami, koncentračních a zředovacích schopností ledvin.

Clearance

Clearance určité látky je objem plazmy, který se očistí od této látky za jednotku času. Můžeme vypočítat clearance určité látky pro vícero orgánů (např. ledviny, játra). Renální clearance je definována jako množství plazmy očištěné ledvinami od určité látky za jednotku času.

Pro výpočet clearance vybrané látky potřebujeme znát koncentraci této látky v séru a v moči a objem moči za časovou jednotku. Moč sbíráme u pacienta po dobu 24 hodin (pacient se vymočí těsně před zahájením sběru mimo sběrnou nádobu, následně je moč sbírána do nádoby, v čase konce sběru moči se vyšetřovaný naposledy vymočí do sběrné nádoby). Po skončení sběru se změří objem moči, moč se dobře promíchá a odebere se vzorek, ve kterém se stanoví koncentrace látky, jejíž clearance stanovujeme. Na konci sběrného období se odebere krev pro analýzu koncentrace vybrané látky v séru.

Renální clearance se pak vypočítá dle vzorce:

$$C_X = \frac{U_X \cdot V}{P_X}$$

kde C_X je clearance látky X, U_X – koncentrace látky X v moči, V – rychlost tvorby moče, P_X – koncentrace látky X v plazmě. Hodnota C_X se udává v ml/min.

Clearance můžeme stanovit prakticky u jakékoliv látky vyskytující se v plazmě. Nejmenší hodnota renální clearance je rovna 0 (plazma není od dané látky očištěna vůbec; např. glukóza za fyziologické koncentrace v plazmě), maximální hodnota se rovná průtoku plazmy ledvinami (všechna plazma protékající ledvinami je od dané látky očištěna).

Pokud si vybereme vhodnou látku, její clearance pak může odpovídat některé z funkcí ledvin:

1. Pomocí clearance je např. možné určit rychlost glomerulární filtrace. Pro tento účel je třeba vybrat látku, která je v ledvinách pouze filtrována (tedy není ani resorbována, ani secernována). Takovou látkou exogenního původu je inulin, polysacharid z kořenů některých rostlin (Obr. 26). V praxi se rychlost glomerulární filtrace často určuje pomocí clearance endogenního kreatininu (není nutno injikovat), který se vylučuje převážně glomerulární filtrací (asi z 90 %) a jeho koncentrace v plazmě je za normálních okolností poměrně stálá.
2. Clearance látky, která se do moči vylučuje glomerulární filtrací i tubulární sekrecí a plazma je od ní díky tomu zcela očištěna, vyjadřuje rychlost průtoku plazmy ledvinami. Žádnou takovou látku nemáme, bohužel, k dispozici (*vasa recta* odstupují z *vas efferens* a doprovází Henleovu kličku juxtamedulárních nefronů, neprobíhá v nich tubulární sekrece na rozdíl od peritubulárních kapilár v blízkosti proximálního a distálního tubulu). Pro zjištění rychlosti průtoku plazmy ledvinami je proto využívána kyselina paraminohippurová (PAH), která se během průchodu plazmy ledvinami očišťuje asi z 90 % (Obr. 27). Konečnou hodnotu je pak proto třeba o zhruba 10 % navýšit (případně je možné přepočítání provést přesně s využitím tzv. extrakčního poměru PAH). Pokud nás zajímá rychlost průtoku krve ledvinami, je možné hodnotu rychlosti průtoku plazmy ledvinami stanovenou pomocí clearance vydělit výrazem „1 – hematokrit“.

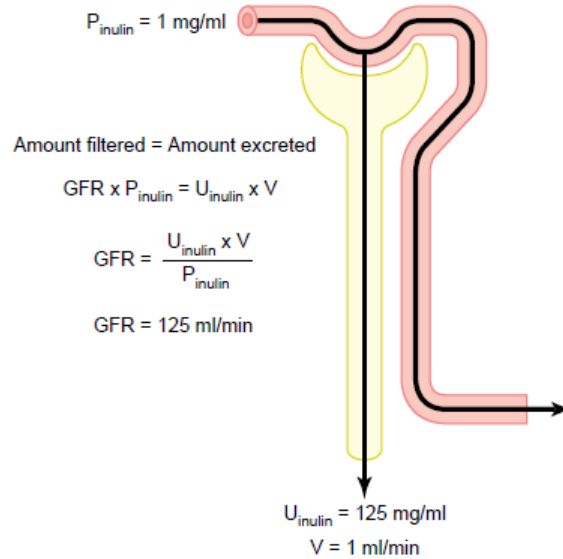


Figure 27-17

Measurement of glomerular filtration rate (GFR) from the renal clearance of inulin. Inulin is freely filtered by the glomerular capillaries but is not reabsorbed by the renal tubules. P_{inulin} , plasma inulin concentration; U_{inulin} , urine inulin concentration; V , urine flow rate.

Obr. 26: Měření rychlosti glomerulární filtrace pomocí renální clearance inulinu (Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

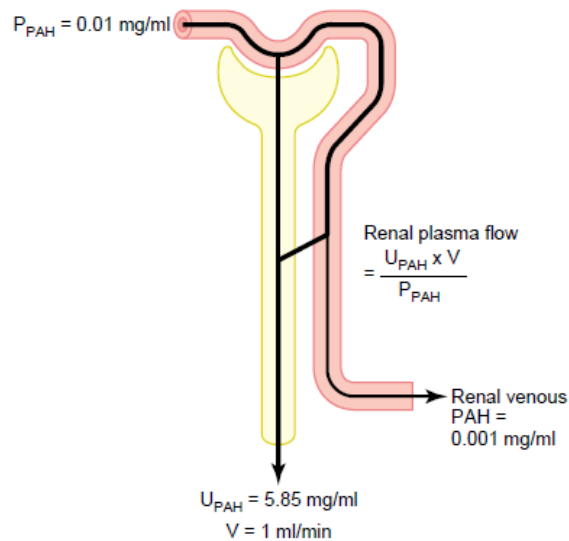


Figure 27-20

Measurement of renal plasma flow from the renal clearance of paraaminohippuric acid (PAH). PAH is freely filtered by the glomerular capillaries and is also secreted from the peritubular capillary blood into the tubular lumen. The amount of PAH in the plasma of the renal artery is about equal to the amount of PAH excreted in the urine. Therefore, the renal plasma flow can be calculated from the clearance of PAH (C_{PAH}). To be more accurate, one can correct for the percentage of PAH that is still in the blood when it leaves the kidneys. P_{PAH} , arterial plasma PAH concentration; U_{PAH} , urine PAH concentration; V , urine flow rate.

Obr. 27: Měření průtoku plazmy ledvinou pomocí renální clearance kyseliny paraaminohippurové (PAH; Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology, 11th edition).

Odhad clearance kreatininu pomocí rovnice MDRD

Tuto rovnici navrhl v roce 1999 Levey s kolegy. Jde o empirickou rovnici, která je podložena daty získanými z multicentrické studie zabývající se vlivem diety na ledvinná onemocnění (*Modification of Diet in Renal Disease – MDRD*).

$$Cl_{kr} = 2,83 \cdot (0,0113 \cdot \text{sérový kreatinin})^{-0,999} \cdot \text{věk}^{-0,176} \cdot (2,8 \cdot \text{sérová urea})^{-0,17} \cdot (0,1 \cdot \text{sérový albumin})^{0,318}$$

U žen násobíme vypočtenou hodnotu faktorem 0,762.

Výsledky tohoto odhadu dobře odpovídají naměřeným hodnotám u nemocných se sníženou glomerulární filtrací (odhady naopak nejsou vhodné pro pacienty s normální nebo jen lehce sníženou funkcí ledvin).

Vyšetření tubulární funkce ledvin

Tyto metody se zdaleka nevyužívají v takové míře jako renální clearance.

Vyšetření koncentrační schopnosti ledvin

Vyšetřujeme schopnost ledvin vytvářet koncentrovanou moč na základě sledování osmolality moči. U zdravého člověka je osmolalita = 600–800 mmol/kg H₂O = 500–1200 mOs/kg, bez příjmu tekutin = 1200–1400 mOs/kg. Tato schopnost bývá narušena od první fáze onemocnění ledvin.

Koncentrační pokus žízněním

Po určenou dobu nepřijímá pacient tekutiny, ani nepřijímá potravu s větším množstvím vody. Po 12 hodinách se odebírá ve 4 hodinových intervalech moč, měří se její hustota a osmolalita. Před posledním vzorkem se odebere krev a určí koncentrační index. Pokus se ukončuje, jakmile se dosáhne hranice pro daný věk. Vyšetření je velmi nepříjemné.

Adiuretinový test

Je mnohem šetrnější k pacientovi. Po večeři bez tekutin, kdy vyšetřovaný již večer nepije, ráno aplikujeme antidiuretický hormon přes nosní sliznici. Měříme koncentraci moči. Vyšetřujeme tak zejména poruchy vyvolané onemocněním tubulů a intersticia.

Vyšetřování zředovacích funkcí

Sledujeme, jak pacient reaguje na zvýšený příjem vody. U zdravého dojde ke snížení produkce antidiuretického hormonu a tím ke zvýšení diurézy (tj. ke zvýšení objemu moči) a snížení osmolality moči. U nemocných s poruchou ledvin se sekrece antidiuretického hormonu naopak zvyšuje. Tato metoda se používá při vyšetřování poruch metabolismu vody.

6. GASTROINTESTINÁLNÍ SYSTÉM

a) Struktury gastrointestinálního systému

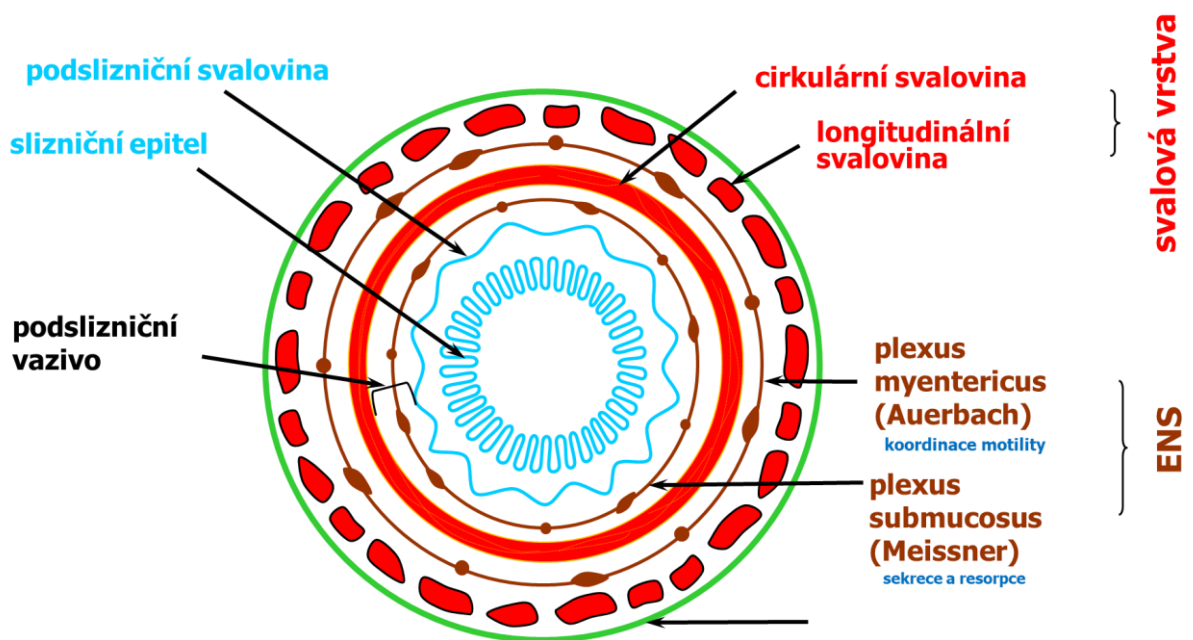
Trávicí systém patří k vývojově nejstarším částem našeho organismu. Tvoří ho soustava dutých orgánů – trávicí trubice. Začíná dutinou ústní, dále pokračuje hltanem, jícnem, žaludkem, dvanácterníkem, tenkým a tlustým střevem a končí konečníkem. Do trávicí trubice ústí vývody specializovaných žláz, produkujících sekrety nezbytné pro trávení a vstřebávání živin. Jsou to slinné žlázy, slinivka břišní (exokrinní pankreas) a játra.

Obecná stavba trávicí trubice

Od hltanu až po konečník je stěna trávicí trubice tvořena několika vrstvami tkání, jejichž uspořádání je úzce spjata s funkcí trávicí trubice. Navzdory různým funkcím jednotlivých částí trávicí trubice, je stavba její stěny víceméně stejná (Obr. 1).

Nejvnitřnější vrstvu stěny trávicí trubice tvoří sliznice (*mucosa*). Její povrch přivrácený do dutiny (*lumen*) trávicí trubice je pokryt epitelem. V některých částech trávicí trubice je plocha sliznice zvětšena řasami a klky. K sliznici se přikládá vrstva kolagenního vaziva. V této vrstvě probíhá bohatá síť krevních a lymfatických cév a podslizniční nervová pleteň (*plexus submucosus Meissneri*). Následuje vrstva svalová skládající se z vnitřní vrstvy probíhající cirkulárně a zevní podélné (longitudinální) vrstvy. Na některých místech je cirkulární svalovina zmnožena a vytváří svěrač (*sfinkter*). Svěrače oddělují jednotlivé funkční části trávicí trubice. Od dolní části jícnu

až po vnitřní svěrač konečníku je svalová vrstva tvořena hladkou svalovinou. Na začátku trávicí trubice a na jejím konci nacházíme svalovinu příčně pruhovanou. Mezi oběma vrstvami svaloviny je umístěna další nervová pleteň (*plexus myentericus Auerbach*). Trávicí trubice je na zevním povrchu kryta vrstvou řídkého vaziva nebo epitelem dutiny břišní – serózou.



Obr. 1: Stavba trávicí trubice (upraveno dle J. Švíglerová: Fyziologie gastrointestinálního traktu, LF UK Plzeň, 2012)

Obecná stavba žláz s exokrinní sekrecí

Jelikož žlázy trávicího systému vylučují svůj sekret do dutiny dutých orgánů (např. do úst, žaludku, dvanácterníku), řadíme je k exokrinním žlázám (žlázám s vnější sekrecí). Stavba žláz s vnější sekrecí není jednotná, ale nacházíme přece některé společné rysy, a proto můžeme tyto žlázy rozdělit do dvou velkých skupin: malé a velké žlázy. Malé žlázy a žlázové buňky jsou tvořeny jednou nebo několika málo žlázovými buňkami uloženými přímo ve sliznici trávicí trubice. Základní funkční i stavební jednotkou každé velké žlázy je lalůček (*acinus*). Je tvořen seskupením žlázových buněk, které vylučují svůj sekret do jednoho vývodu. Několik acinů tvoří lalok (*lobus*). Velké

exokrinní žlázy jsou tvořeny více laloky, jejichž vývody se spojují a ústí do trávicí trubice společným vývodem. Pro funkci každé exokrinní žlázy je důležité krevní zásobení, proto jsou žlázy zpravidla velmi dobře prokrveny.

Zvláštnosti krevního oběhu v trávicím traktu

Typické pro cévní zásobení trávicí trubice je větvení a vzájemné propojování cév, zejména arterií (vytváření spojek – kolaterál). Cévní zásobení sliznice trávicí trubice je odděleno od cévního zásobení svalové vrstvy. Krevní průtok je tak možné přizpůsobit aktuálním potřebám jednotlivých vrstev. Obecně je krevní průtok v čase po příjmu potravy výrazně vyšší než v čase mezi jídly. Až osminásobné zvýšení krevního průtoku v trávicí trubici po jídle označujeme jako postprandiální hyperémie.

Regulace krevního průtoku se děje změnou poloměru přívodných arterií menšího průměru (tzv. odporových cév). Na regulaci krevního průtoku se podílejí tři základní mechanismy:

- a. **Autoregulace** – v aktivní části trávicí trubice pod vlivem různých stimulů na cévní stěnu (lokální zvýšení pCO_2 , adozinu, lokální snížení pH, pokles pO_2 , a dalších) dochází k lokálnímu rozšíření malých arterií (lokální vasodilatace), čímž se zvyšuje krevní průtok; při stimulech v opačném smyslu se arterie stáhnou (vasokonstrikce) a dojde k snížení krevního průtoku.
- b. **Nervová regulace** – sympatikem (přímá vasokonstrikce) nebo parasympatikem (vasodilatace přes VIP – vasoaktivní intestinální polypeptid)
- c. **Humorální regulace** – některé hormony a lokální působky vylučovány v trávicí trubici mají vasodilatační účinky (např. gastrin, sekretin, cholecystokinin)

Většina venózní krve je z oblasti střev odváděna cestou vrátnicové žíly (portální žíla, *v. portae*) do jater. V játrech je krev „očištěna“ od přebytku živin, a je tak zabezpečena ochrana ostatních částí organismu před velkým kolísáním koncentrací živin v krevní plasmě i před vlivem potenciálně toxických látek vstřebaných z potravy. Malá část krve z jícnu a konečníku je odváděna do systému dutých žil (*vv. cavae*).

b) Obecné principy funkce gastrointestinálního systému

Základním úkolem trávicího systému je zásobovat organismus živinami a vodou. Procesy, které slouží k naplnění této úlohy, je možno rozdělit na několik úrovní:

1. Příjem potravy
2. Trávení – mechanické a chemické zpracování
3. Vstřebávání – příjem vstřebatelných složek do krve
4. Skladování – trávicí systém skladuje jednak ještě nestrávenou potravu, jedna nestravitelné zbytky
5. Vylučování – odstranění nevstřebatelných zbytků

Řízení gastrointestinálního systému

Trávicí systém je do velké míry autonomní. Hladká svalovina trávicí trubice je schopna sama generovat akční napětí (vykazuje vlastní pacemakerovou aktivitu). V stěně trávicí trubice se nacházejí dvě velké nervové pleteně, které spolu s různými typy receptorů (mechanickými, tepelnými, chemickými) tvoří tzv. **enterický nervový systém**. Ten řídí motilitu i sekreci (nervové řízení). Rovněž jsou v trávicím systému přítomny specializované buňky vylučující různé působky, které lokálně i na větší vzdálenost ovlivňují funkce jednotlivých částí systému (humorální řízení). Funkce trávicího systému jsou dále modulovány autonomním nervovým systémem (parasympatikus a sympatikus) a některými hormonálními systémy organismu.

Motilita trávicí trubice

Pohyby trávicí trubice slouží zejména k mechanickému zpracování (rozměňování), promíchávání rozmělněné potravy (tráveniny, chymu) s trávicími šťávami, k posunu tráveniny aborálním směrem (od dutiny ústní ke konečníku), a rovněž ke skladování tráveniny.

Podkladem každého pohybu trávicí trubice je svalová kontrakce. Hladká svalovina trávicí trubice vykazuje dva základní typy kontrakcí:

- a. **Tonické** – déle trávající (minuty až hodiny), síla kontrakce může kolísat – brání nadměrnému roztažení trávicí trubice a jejímu případnému poškození; kontrakce svěračů - reguluje posouvání tráveniny (např. v žaludku, tračníku)
- b. **Rytmické** – kratší, většinou se pravidelně opakují – slouží k promísení obsahu trávicí trubice a k posun tráveniny aborálním směrem

Pohyby trávicí trubice pak mohou být rozděleny dle funkce následovně:

- a. **Mísící pohyby** – slouží k promíchání tráveniny; v jednotlivých částech trávicí trubice se jejich charakter liší (např. kývavé pohyby v tenkém střevě)
- b. **Propulzivní pohyby**
 - Peristaltické pohyby – základní reflexní pohyby trávicí trubice; jde o komplexní pohyb, jehož výsledkem je posun tráveniny aborálním směrem; pohyb pozůstává z kontrakce cirkulární svaloviny za tráveninou a z relaxace cirkulární svaloviny před tráveninou za současné kontrakce longitudinální svaloviny v daném úseku trávicí trubice
 - Hromadné uklízací pohyby – masivní peristaltika střev aborálním směrem; má za úkol „uklidit“ nestrávené zbytky, střevní bakterie a trávicí šťávy z povrchu sliznice
- c. **Retropulzivní pohyby** – mají opačný směr než propulzivní (tzv. antiperistaltické); jsou spouštěny při některých obranných reflexech, např. při zvracení, fyziologicky vidíme tento typ pohybu také v kolon

Pohyby trávicí trubice jsou vázány na náplň trubice – tj. příjem potravy. Nicméně i v období lačnosti motilita trávicí trubice neustává úplně. Tzv. klidové pohyby vznikají většinou v žaludku a šíří se aborálně až do tlustého střeva. Úlohou těchto pohybů je odstraňování nestrávených zbytků a čištění sliznice.

Sekrece v gastrointestinálním systému

Pro správnou funkci trávicí soustavy je nezbytná sekrece trávicích šťáv. Jako trávicí šťávy jsou označovány sekrety všech žlázek a žláz, které ústí do trávicí trubice. V celém průběhu trávicí trubice jsou početné tzv. **pohárkové buňky**, které produkují vazký hlenovitý sekret zvaný mucin. Mucin slouží jako mechanická a chemická ochrana sliznice. Ve střevě jsou rovněž početné buňky produkující řídký vodnatý sekret, kterého úkolem je naředit tráveninu tak, aby byla lépe stravitelná a vstřebatelná. Sekrece těchto žlázových buněk je nepřetržitá. Na rozdíl od nich, je sekrece parietálních buněk žaludku (produkují HCl) a velkých trávicích žláz striktně řízena a spouštěna zejména v souvislosti s příjmem a zpracováním potravy. Některé detaily řízení sekrece trávicích žláz a funkce jejich sekretů budou dále probrány v následující kapitole.

Imunitní funkce gastrointestinálního systému

Jelikož tvoří sliznice trávicí trubice velkou styčnou plochu s vnějším prostředím, je trávicí systém vybaven velkým množstvím buněk imunitního systému. Souhrnně jsou tyto buňky a tkáň imunitního systému označovány zkratkou **GALT** (*gut-associated lymphoid tissue*, střevu přidružená lymfoidní (imunitní) tkáň). Buňky GALT se nacházejí po celé délce trávicí trubice, jsou jednotlivě rozptýleny nebo tvoří organizované struktury v podobě uzlíků a ostrůvků (např. Peyerovy plaky v tenkém střevě, ale též krční mandle v hltanu). GALT jednak brání organismus před pronikáním bakterií, virů, a dalších patogenů, jednak zabezpečuje imunitní toleranci k jednotlivým složkám potravy a k bakteriím přirozeně osídlujícím střevo.

c) Funkce jednotlivých částí gastrointestinálního systému

Dutina ústní

Dutina ústní je vstupní částí trávicí trubice. Její hlavní úlohou je příjem a prvotní zpracování potravy - mechanické a chemické.

K mechanickému zpracování tu slouží zejména zuby, žvýkácí svalstvo a jazyk. Během žvýkání je potrava rozmělněna na malé částičky, což je nezbytné pro další trávení. Jazyk zabezpečuje dobré promíchání potravy v ústech, svými pohyby formuje sousto a účastní se první fáze **polykání**.

Dobrému mechanickému rozmělnění napomáhá i zvlhčení potravy pomocí sekretů slinných žláz - **slin**. Z pohledu struktury rozeznáváme velké a malé slinné žlázy. Malé slinné žlázy jsou ve velkém počtu rozmístěny na sliznici tváří, jazyka i patra. Celkový objem jejich sekrece je malý, no produkce je nepřetržitá – není závislá na příjmu potravy. Sekret těchto žláz tak neustále zvlhčuje sliznici dutiny ústní a jazyka. Velké slinné žlázy jsou specializované exokrinní žlázy uloženy v měkkých strukturách kolem dutiny ústní. Řadíme k nim párové žlázy podjazykové, podčelistní a příušní. Produkce slin velkými slinnými žlázami je z pohledu objemu několikrát větší, nicméně sekrece je přítomna pouze po stimulaci. Sliny jsou složeny zejména z vody, v které se nachází ionty, mucin, enzymy (α -amyláza – štěpí sacharidy, lysozym – rozrušuje bakteriální stěnu, jazyková lipáza – štěpí tuky), a další bílkoviny (např. laktoferin, který má antimikrobiální účinek). Sliny tak kromě zvlhčování potravy a očišťování sliznice rovněž zahajují chemické trávení (zejména sacharidů), díky obsahu hlenu (mucin) chrání další etáže trávicí trubice před mechanickým poškozením, mají antimikrobiální účinek a podílejí se na vyrovnávání výkyvů pH v dutině ústní (vysoký obsah HCO_3^-), čímž chrání zuby před vznikem zubního kazu.

Po rozžvýkání potravy a jejím smíšení se slinami je potrava polknuta. Žvýkácími pohyby a pohyby jazyka je vytvořeno sousto, které je jazykem posunuto do hltanové úžiny. Mechanickým podrážděním hltanové úžiny je spuštěn složitý sled pohybů (polykací reflex), které přepraví sousto z hltanové úžiny přes hltan a jícnem do žaludku.

Žaludek

Žaludek je vakovitý orgán sloužící ke skladování a chemickému a částečně i mechanickému trávení potravy. Sliznice žaludku produkuje velké množství **žaludeční šťávy**. Ta obsahuje trávicí enzymy pepsin (vylučován jako pepsinogen z tzv. hlavních

buněk sliznice; štěpí bílkoviny) a gastrickou lipázu (trávení tuků). Žaludeční šťáva má výrazně nízké pH. Kyselost zabezpečuje obsah **kyseliny chlorovodíkové** (HCl), která je vylučována parietálními buňkami sliznice. HCl plní v žaludku několik funkcí:

- a) aktivuje pepsinogen na pepsin a napomáhá jeho správné funkci
- b) má baktericidní účinek
- c) rozrušuje bílkoviny, čímž napomáhá jejich trávení
- d) železo a vápník obsažené v potravě převádí na lépe vstřebatelné formy
- e) chrání vitamin C před chemickým poškozením

Produkce HCl není stabilní. HCl je zvýšeně produkována zejména na podnět nervový (parasymptikus) nebo humorální (histamin, gastrin). K mírnému zvýšení sekrece dojde již při vizuálním, čichovém či chuťovém kontaktu s jídlem. K nejvyšší úrovni sekrece dochází po přímém podráždění žaludku potravou (mechanickém, chemickém, termickém). Naopak k útlumu sekrece dochází při rozepnutí kliček tenkého střeva (trávenina byla posunuta do nižších etáží trávicí trubice).

Po mechanickém a chemickém zpracování v žaludku vzniká z potravy trávenina. Po dostatečném natrávení je trávenina postupně posouvána do první části tenkého střeva – do dvanácterníku.

Dvanácterník

Dvanácterník (*duodenum*), první část tenkého střeva, je uzpůsoben na další chemické trávení. Kyselá trávenina ze žaludku je zde neutralizována, a dále jsou zde štěpeny v podstatě všechny složky potravy. Do dvanácterníku je z podžaludkové žlázy (*pankreas*) přiváděna pankreatická šťáva, která obsahuje **enzymy** štěpící bílkoviny (trypsin, chymotrypsin), tuky (pankreatická lipáza a další), sacharidy (α -amyláza) a nukleové kyseliny. Některé enzymy, zejména pro štěpení bílkovin, jsou z pankreatu vylučovány v neaktivní formě (např. trypsin jako trypsinogen) a k jejich aktivaci dochází až v lumen dvanácterníku. Pankreatická šťáva rovněž obsahuje velké množství iontů HCO_3^- , které zabezpečují úpravu pH tráveniny pro správnou funkci pankreatických

enzymů. Sekrece pankreatické šťávy je regulována nervově (parasymptikus zvyšuje, sympatikus snižuje) i humorálně (sekretin i cholecystokinin zvyšují sekreci). Štěpení tuků napomáhá **žluč** vylučována játry. Žlučové kyseliny obsaženy ve žluči snižují povrchové napětí tukových kapének, a způsobí tak jejich emulgaci. Na zvětšeném povrchu pak můžou efektivněji působit trávicí enzymy. Dvanácterník vykonává kývané pohyby, kterými promíchává tráveninu s trávicími šťávami.

Tenké střevo

Tenké střevo se skládá z dvanácterníku (*duodenum*), lačnicku (*jejunum*) a kyčelníku (*ileum*). Epitel sliznice je tvořen zejména enterocyty. Plocha sliznice je několikanásobně zvětšena pomocí slizničních řas a klků. Značně zpracovaná trávenina přicházející z dvanácterníku je v dalších částech tenkého střeva dále intenzivně trávena a jednotlivé základní živiny jsou zde vstřebávány. Trávenina je pomalu posouvána propulzivními pohyby směrem do tlustého střeva. Vstup tenkého střeva do tlustého střeva je opatřen iliocekální chlopní a svěračem. Svěrač reguluje postup tráveniny do tlustého střeva, chlopeň brání zpětnému toku obsahu tlustého střeva a zejména proniknutí bakterií, které se v tlustém střevě nacházejí.

Tlusté střevo a konečník

Tlusté střevo (*colon*) se dělí na slepé střevo (*caecum*) s červovitým výběžkem (*appendix*), tračník (*colon*) a konečník (*rectum*). V tlustém střevě probíhá vstřebávání vody, iontů a některých vitamínů. Neprobíhá zde již vstřebávání základních živin. Důležitou součástí tlustého střeva jsou **bakterie**. Přirozená kolonizace tlustého střeva brání pomnožení patologických bakterií a chrání tak tlusté střevo. Bakterie se živí nestravitelnými a nevstřebanými zbytky potravy (zejména cukry). Jejich metabolickou činností vznikají některé látky organismu prospěšné (např. vitamin K) a ochraňující střevní sliznici, ale i střevní plyny. Vstřebáváním vody se trávenina zahušťuje a formuje se stolice. **Stolice** je skladována v esovité kličce tlustého střeva a následně posouvána do konečníku. Naplnění konečníku spouští pocity nucení na stolici. Konečník ústí na

povrch těla řitním otvorem (*anus*), který je uzavřen dvěma análními svěrači (vnitřním a vnějším). Vnitřní anální svěrač je tvořen hladkou svalovinou a je ovládán autonomním nervovým systémem. Vnější anální svěrač je tvořen příčně pruhovanou svalovinou a inervován motorickými somatickými vlákny – je proto možné ovládat jej vůlí, a tak lze volně kontrolovat vylučování stolice. Stolice je vyloučena z organismu během **defekace** řízené defekačním reflexem.

d) Trávení a vstřebávání základních živin

Lidská strava, pokud je vyvážená, je tvořena třemi základními živinami – cukry, bílkovinami a tuky – a dále vodou, minerály a vitamíny. Trávením živin se rozumí jejich chemické štěpení na takové sloučeniny, které je možno ve střevě vstřebat. Finálním produktem trávení cukrů jsou monosacharidy, bílkovin - jednotlivé aminokyseliny a tuků - mastné kyseliny a glycerol. K vstřebávání (resorpci) živiny dochází téměř výlučně v tenkém střevě. Živiny jsou resorbovány zejména **enterocyty**. Enterocyty jsou specializované epiteliální buňky tenkého střeva, jejichž membrána přivrácena do lumen střeva tvoří početné řasinky (tzv. kartáčový lem) výrazně zvětšující vstřebávací plochu. Vstřebávání živin z dutiny střeva do krve zahrnuje transport přes dvě membrány: transport látky z dutiny střeva do enterocytu a následný transport z enterocytu do krve (intersticia) – transcelulární transport. K resorpci vody, iontů a některých nízkomolekulárních látek (např. alkoholu) dochází v celé délce trávicí trubice. Voda, některé ionty ale i jiné nízkomolekulární látky mohou být vstřebávány paracelulárně – podél buněk přes mezibuněčná spojení.

Trávení a vstřebávání cukrů

Cukry se v potravě nacházejí zejména v podobě škrobu (polysacharid), dále pak disacharidů (např. mléčný cukr – laktóza, řepný cukr – sacharóza), ve velmi malém množství přímo monosacharidů (např. glukóza, fruktóza). Trávení cukrů je zahájeno již v dutině ústní. Enzym **α -amyláza** (ptyalin) je obsažen v slinách a štěpí škrob na menší oligosacharidy. Enzym je brzy inaktivován nízkým pH v žaludku, proto je jeho podíl na

štěpení škrobu malý. K výraznému štěpení cukrů dochází až v dvanácterníku, kde je vylučována **pankreatická amyláza**. Ta rozštěpí škrob na disacharid maltózu případně oligosacharidy. V této podobě se cukry nacházejí v trávenině, která je posunuta do dalších částí tenkého střeva. Zde se na povrchu epitelu (v tzv. kartáčovém lemu enterocytů) nacházejí enzymy, které štěpí disacharidy (enzymy **disacharidázy** – např. maltáza, laktáza) a oligosacharidy na vstřebatelné monosacharidy. K vstřebávání monosacharidů dochází pouze v tenkém střevě. Monosacharidy jsou do enterocytů přenášeny pomocí transportérů. Glukóza a galaktóza využívají transportér SGLT-1 a jsou resorbovány kotransportem se sodíkem. Fruktóza je transportována přes transportér GLUT-5. Z enterocytů jsou monosacharidy transportovány přenašečem GLUT-2. Část cukrů, které přijmeme v potravě, je pro lidský organismus nestravitelná a označujeme ji **vláknina**. Vláknina je důležitou součástí stravy, podílí se na tvorbě stolice a její přítomnost v tlustém střevě je rovněž důležitá pro růst přirozených bakterií.

Trávení a vstřebávání bílkovin

Trávení bílkovin je zahájeno v žaludku. Účinkem **HCl** dochází k jejich denaturaci – prostorová struktura bílkovin je rozvolněna, a je tak usnadněno enzymatické štěpení. V žaludeční šťávě se nachází **pepsin**. Je produkován v podobě neaktivního pepsinogenu hlavními buňkami žaludeční sliznice a následně aktivován nízkým pH žaludeční šťávy. V dvanáctníku štěpení bílkovin pokračuje účinkem pankreatických enzymů **tripsinu**, **chymotripsinu**, **elastázy** a **karboxypeptidázy**. Bílkoviny jsou v trávenině opouštějící dvanáctník již rozštěpeny na aminokyseliny nebo krátké oligopeptidy. K dalšímu štěpení dochází pomocí **peptidáz** v kartáčovém lemu enterocytů. Aminokyseliny a oligopeptidy jsou vstřebávány do enterocytů pomocí usnadněné difuze nebo kotransportem se sodíkem (příp. H⁺). Oligopeptidy jsou v enterocytu definitivně rozštěpeny na jednotlivé aminokyseliny. Ty se z enterocytů do krve dostávají pomocí prosté nebo usnadněné difuze (specifické transportéry).

Trávení a vstřebávání tuků

Trávení tuků je zahájeno v ústech **jazykovou lipázou**. Dále pokračuje v žaludku pomocí **žaludeční lipázy**. Oba mechanismy jsou neefektivní zejména z důvodu hydrofobního charakteru tuků a na celkovém trávení tuků mají malý podíl. Nejvýznamnější je trávení tuků v dvanácterníku. Tukové kapénky jsou zde účinkem žlučových kyselin emulgovány, což výrazně zvětší kontakt tuků s trávicími enzymy. V dvanácterníku se na trávení tuků podílí pankreatické enzymy: **pankreatická lipáza** (tráví triacylglyceroly), **fosfolipáza** (tráví fosfolipidy) a **cholesterolesteráza** (tráví cholesterol). Pankreatická lipáza potřebuje k správné funkci kotvicí enzym kolipázu, který je rovněž vylučován pankreatem. Triacylglyceroly, jako hlavní tuky potravy, se pod vlivem trávicích enzymů rozkládají na glycerol a jednotlivé mastné kyseliny, nebo mono- a diacylglyceroly.

Produkty trávení tuků spolu se žlučovými kyselinami se ve vodném (polárním) prostředí lumen střeva skládají do malých kulovitých útvarů – micel. Na vnějším povrchu micel jsou orientovány polární části žlučových kyselin, uvnitř jsou nepolární produkty trávení tuků, a též vitamíny rozpustné v tucích. Micely se promícháváním tráveniny v tenkém střevě dostávají do těsného kontaktu s kartáčovým lemem enterocytů. Tu se rozpadají a nepolární molekuly snadno pronikají prostou nebo facilitovanou difuzí do enterocytu. Žlučové kyseliny jsou vstřebávány až v distálních částech tenkého střeva kotransportem se sodíkem. Krví jsou pak transportovány do jater, kde jsou vyloučeny a opět vyloučeny do žluče. Tento koloběh žlučových kyselin nazýváme entero-hepatální oběh žlučových kyselin. Asi 5% žlučových kyselin se v tenkém střevě nestihne vstřebat a jsou se stolicí vyloučeny.

V enterocytu dochází k reesterifikaci (znovu poskládání) všech tuků, které jsou následně zabudovány do transportních lipoproteinových kapének – chylomikronů. Chylomikrony jsou exocytózou vyloučeny k enterocytů, a dále transportovány lymfou přes lymfatické kapiláry. Do krve se dostávají až vyústěním hlavního mizovodu do žilního systému.

Trávení a vstřebávání vybraných vitamínů

Vitamíny jsou z potravy uvolněné pomocí mechanického a chemického trávení. Vstřebávání většiny vitamínů rozpustných ve vodě (vit. C, B₆, a další) je snadné a probíhá v tenkém střevě kontrastem se sodíkem. Výjimkou je vitamín B₁₂ a kyselina listová. Kyselina listová je po uvolnění z potravy chemicky zpracována enzymy kartáčového lemu. Až po té je resorbována. Vitamín B₁₂ je dutině ústní a žaludku vázán na transportní glykoprotein, z kterého se v dvanácterníku uvolní a váže se na další protein – vnitřní faktor. Vnitřní faktor je do tráveniny vylučován parietálními buňkami žaludeční sliznice a zabezpečuje ochranu vitamínu B₁₂ před enzymatickou degradací a jeho vstřebávání. Komplex vnitřního faktoru s vitamínem B₁₂ je vstřebáván v tenkém střevě, do enterocytu je celý komplex transportovaný pomocí specifického transportéru. Vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (D, E, K a A) probíhá spolu s vstřebáváním tuků. Jelikož mají tyto vitamíny nepolární strukturu, jsou ve střevě transportovány v micelách a do enterocytů se dostávají prostou nebo facilitovanou difuzí.

Pro bližší informace – viz. kapitola 11,

e) Regulace příjmu potravy

Regulace příjmu potravy je komplexní a velice složitý systém regulačních mechanismů. Jde o kombinaci nervové (centrální NS – zejména hypotalamus, periferní NS – sympatikus a parasympatikus) a humorální regulace (velké množství působků – inzulin, leptin, ghrelin a další). Kromě samotného centra pro příjem potravy v hypotalamu je příjem potravy ovlivněn též centry motivace, odměny, a dalšími. Obecně možno regulaci příjmu potravy rozdělit do dvou úrovní: homeostatická a hédonická regulace.

Homeostatická regulace slouží zejména pro regulaci příjmu takového množství potravy, aby energetický příjem zabezpečil všechny výdaje jedince. Tato regulace zahrnuje mechanismy, které buď zvyšují (orexigenní vlivy) nebo snižují (anorexigenní vlivy) chuť k jídlu. Centrum regulace je **hypotalamus**, jehož centra příjmu potravy jsou ovlivňována signalizací z periferie (zejména trávicí soustavy) ale i z dalších center

mozku. Anorexigenní vlivy navozují pocit sytosti. Z krátkodobého hlediska to je např. signalizace z mechanoreceptorů a chemoreceptorů o naplnění žaludku a dalších částí GIT, zvýšená hladina živin (glukózy, mastných kyselin, aminokyselin) v krvi, a rovněž některé působky v trávicím systému (např. cholecystokinin). Krátkodobé anorexigenní vlivy navozením pocitu sytosti regulují množství potravy přijaté v jedné porci jídla. Z dlouhodobého hlediska má anorexigenní vliv zejména hladina leptinu a bazální hladina inzulínu v krvi. **Leptin** je hormon tukové tkáně, kterého hladina se zvyšuje při zvýšeném množství tukových zásob organismu. Působí v hypotalamu, kde stimuluje vylučování anorexigenních působků. Bazální hladina **inzulínu** v krvi informuje hypotalamus o pravidelném příjmu potravy a nepřímo též o množství tukových zásob. Dlouhodobé vlivy regulují počet jídel během dne. Orexigenní vlivy navozují pocit hladu a zvyšují motivaci jedince k příjmu potravy. Z orexigenních stimulů z periferie má největší význam **ghrelin**, který je vylučován endokrinními buňkami žaludku a tenkého střeva a je zodpovědný za navození pocitu hladu.

Hédonická regulace příjmu potravy je spojená s centry motivace a odměny. Stimuluje jedince k příjmu potravy, která svojí chutí, vůní či jinou vlastností navozuje u jedince příjemné pocity. Takovou potravu je jedinec schopen přijímat i po dosažení pocitu sytosti. Hédonická regulace proto nesouvisí s příjmem jídla jako energetického zdroje a je do jisté míry nadřazena homeostatické regulaci.

Rovnováha v regulaci příjmu potravy je velice křehká a nevhodnými stravovacími návyky jakož i dalšími vlivy nezdravého životního stylu (chronický stres) může být lehce narušena. Poruchy regulace příjmu potravy pak vedou k obezitě nebo podvýživě, a zvyšují tak riziko vzniku mnohých onemocnění.

Souhrn

- Trávicí systém tvoří trávicí trubice s přidruženými žlázami (slinné žlázy, játra, pankreas).
- Základním úkolem trávicího systému je zásobovat organismus živinami a vodou. Slouží k příjmu a trávení potravy, vstřebávání vody a živin a skladování a vylučování nevstřebených zbytků.
- Funkce trávicí soustavy jsou regulované jednak nervově (autonomní nervový systém – sympatikus a parasympatikus; enterický nervový systém), jednak humorálně (zejména lokální působky).

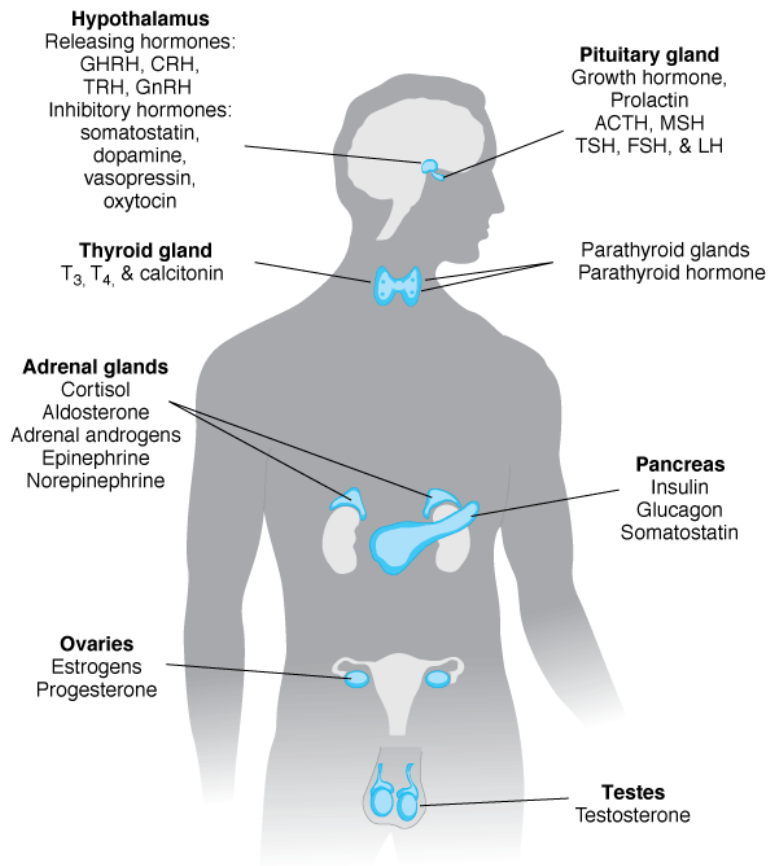
- K mechanickému trávení potravy dochází zejména v dutině ústní, v menší míře v žaludku.
- K chemickému trávení dochází zejména v žaludku, dvanácterníku a dalších částech tenkého střeva.
- K vstřebávání základních živin (základních složek cukrů, tuků a bílkovin) a vitamínů dochází téměř výhradně v tenkém střevě.
- K vstřebávání vody a iontů dochází v celé délce trávicí trubice, nejvýraznější však je v tenkém a tlustém střevě.
- Homeostatická regulace příjmu potravy na základě orexigenních a anorexigenních vlivů reguluje příjem potravy tak, aby aktuální energetický příjem a energetické zásoby zabezpečily všechny výdaje jedince.
- Hédonická regulace příjmu potravy stimuluje jedince k příjmu potravy, která navozuje příjemné pocity.
- Poruchy regulace příjmu potravy pak vedou k poruše stavu výživy – obezitě nebo podvýživě.

7. ENDOKRINNÍ SYSTÉM – vybrané kapitoly

a) ÚVOD

Co je to endokrinní systém a hormon?

Zjednodušeně lze konstatovat, že hormony jsou **signální molekuly**, které zprostředkovávají přenos informace z jednoho místa na místo nebo místa jiná, a to prostřednictvím média, ve kterém jsou transportovány. Tímto transportním médiem je v tomto případě krev. Mluvíme o **endokrinii**, kdy je hormon transportován krví na dlouhou vzdálenost, přičemž vlastní transport skýtá celou řadu možných interakcí, zejména s proteiny krevní plazmy. Místem účinku hormonu je **cílová buňka**, tedy buňka, která má k danému hormonu příslušnou receptorovou výbavu. Hormon tak působí jako první posel, ligand receptoru, po vazbě na receptor „předá štafetu“ a následuje spuštění signální kaskády, která vede k **buněčné odpovědi**. Buněčná odpověď je zprostředkována jak mechanismy rychlými (negenomická buněčná odpověď), nebo/i mechanismy pomalými, které jsou založeny na změnách exprese genů a syntéze příslušných proteinů (genomická odpověď). Hormony jsou produkovány specifickými orgány – mluvíme o **endokrinních orgánech** (žlázách s vnitřní sekrecí), které sekretují hormony do extracelulárního prostoru.



Source: Molina PE: *Endocrine Physiology, 3rd Edition*:
<http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Obr. 1: Přehled endokrinních orgánů a hormonů, které produkují. Mezi endokrinní orgány je zde zařazen i hypothalamus, který produkuje dvě skupiny hormonů – liberiny a statiny, které řídí sekreci hormonů adenohipofýzy. Převzato: Molina P.E.: *Endocrine Physiology, 3rd edition*, McGraw-Hill Medical, New York, United States.

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=42540501&bookid=507> 31. 3. 2020.

Mezi endokrinní orgány patří adenohipofýza, štítná žláza, příštítná tělíska, pankreatické Langerhansovy ostrůvky, nadledviny, vaječníky a varlata. Hormony však nejsou produkovány pouze endokrinními orgány, ale také specializovanými buňkami v rámci neendokrinních orgánů. V tomto případě mluvíme o tzv. difuzním endokrinním systému, kam se zařazují buňky epitelů různých orgánových soustav s endokrinní funkcí (typickým příkladem je zažívací trakt), ledviny, játra, tuková tkáň, kardiomyocyty srdce, nebo cévní endotel. Některé orgány se podílí na konverzi hormonů, aniž by měly endokrinní funkci (přeměna angiotenzinu I na angiotenzin II angiotenzin konvertujícím enzymem ACE). Další tkáně se podílí na inaktivaci a metabolizaci hormonů. Přehled hormonů je uveden na Obr. 1.

Hormony obvykle vykazují pleiotropní účinky a multiplicitu, některé hormony, např. glukokortikoidy, permissivní působení. Pleiotropním účinkem rozumíme skutečnost, že jeden hormon ovlivňuje více procesů. Multiplicita představuje komplexní působení různých hormonů na jednu cílovou buňku. Výsledný účinek je poté dán tím, která miska vah převáží. Tento efekt je dán především působením různých hormonů přes systém druhých poslů. Velmi zjednodušeně – pokud jedna skupina hormonů stimuluje tvorbu druhého posla, např. cAMP prostřednictvím adenylát cyklázy a druhá skupina hormonů pak hladinu cAMP naopak snižuje, např. prostřednictvím fosfodiesterázy, výsledná buněčná odpověď bude dána výslednou koncentrací druhého posla, v tomto případě cAMP. Permissivní působení je často skloňováno a někdy se mylně vykládá tak, že jedna skupina hormonů umožňuje účinek jiné skupiny hormonů. Není to tak. Toto působení je založeno na schopnosti hormonů s genomickým účinkem ovlivňovat expresi receptorů pro další hormony. Změnou exprese se potom mění počet receptorů, a tedy citlivost cílových buněk k příslušným ligandům, tedy hormonům, a mění se také míra buněčné odpovědi.

Integrace endokrinního systému s dalšími systémy

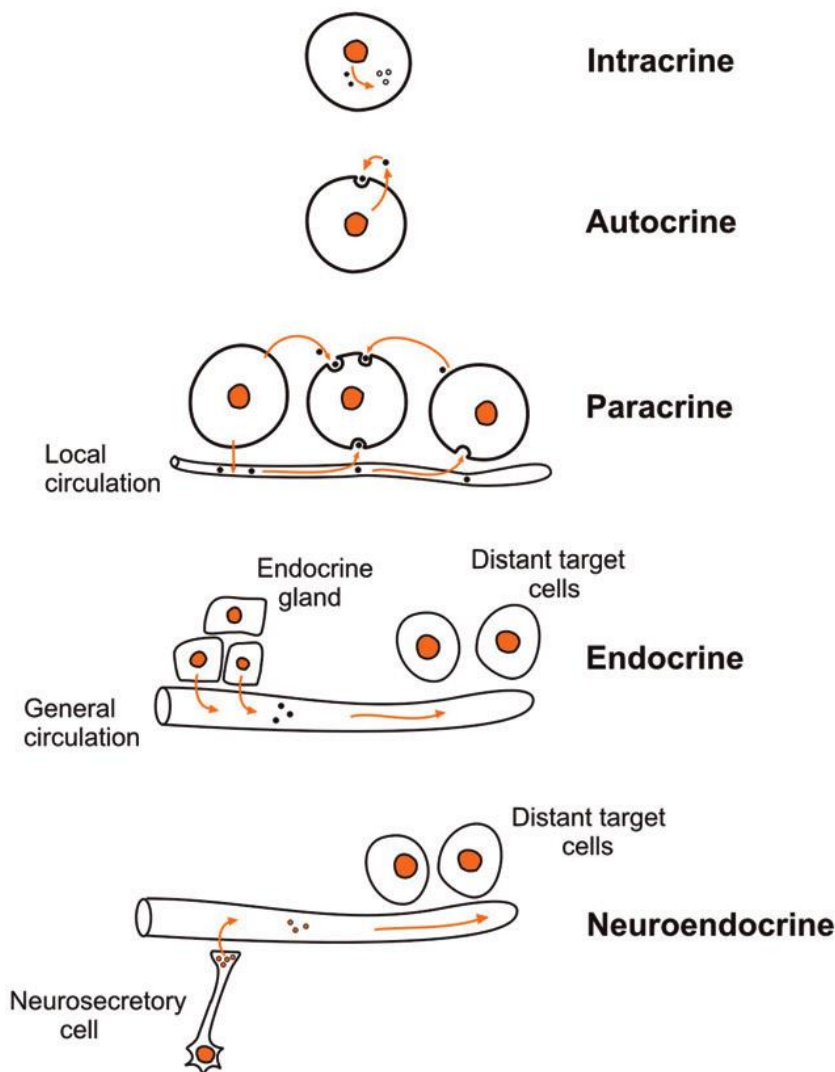
Endokrinní systém (který je součástí humorálního systému využívajícího signální molekuly a jejich transport v tělesných tekutinách), je jedním ze tří systémů, který je zapojen do udržování **homeostázy**. Dalšími systémy jsou systém **nervový** a systém **imunitní**. Jsou velmi úzce propojeny a koordinovány a pracují ve vzájemné souhře. Obecně je možné konstatovat, že i nervový a imunitní systém pracují se signálními molekulami, což naznačuje jejich evoluční příbuznost. Pokud se zaměříme na systém nervový, u kterého je zcela jasná a evidentní integrace se systémem endokrinním, nervový systém představuje vysoce organizovaný a poměrně uzavřený systém využívající systém axonů a dendritů, které slouží pro předávání informace mezi jednotlivými buňkami. Endokrinní systém je naproti tomu závislý na sekreci a transportu signálních molekul krví. Z toho vyplývá i časový aspekt. Zatímco přenos informace v nervovém systému mezi buňkami je velmi rychlý, přenos informace a buněčná odpověď v rámci endokrinního systému je daleko pomalejší a v případě genomických účinků trvá až několik dní. V případě nervového systému je afinita ligandů k příslušným receptorům poměrně nízká. Tato skutečnost se může zdát nelogická, nicméně, nízká

afinita umožňuje poměrně rychlou disociaci komplexu ligand-receptor a případnou degradaci ligandu, což je významné z hlediska časové limitace buněčné odpovědi. Endokrinní systém využívá velký distribuční objem. Tento distribuční objem je využíván všemi ligandy (není zde významná lokální distribuce tak, jako je tomu v případě nervového systému). Pokud by afinita hormonů jako ligandů k receptorům byla nízká, znamenalo by to, že tyto musí být sekretovány ve velkých množstvích. Afinita je však v tomto případě velmi vysoká (až 10000x vyšší v porovnání s nervovým systémem) a hormony tak mohou být sekretovány ve velmi malých množstvích, které dostačují k biologické aktivitě. Obecně a na závěr je možné konstatovat, že výše uvedené tři systémy jsou systémy komplementární, byť využívající ligandy s různou afinitou k receptorům a mající další specifika.

Jak spolu buňky komunikují

Již z předchozího textu je zřejmé, že si buňky vzájemně předávají informace, tedy, že spolu intenzivně komunikují. V případě **endokrinie** je tady působek – hormon – transportován krví na dlouhé vzdálenosti k cílové buňce a při tomto transportu se uplatňují četné interakce, ale také diluce. Existují však ještě další způsoby komunikace mezi buňkami. V případě **neuroendokrinie** je působek sekretován do krve neuronem, resp. jeho zakončeními. Chová se tedy jako hormon a je krví transportován dále. Příkladem mohou být hormony hypothalamu, které jsou sekretovány do portálního oběhu a transportovány do adenohipofýzy. V případě **parakrinie** je působek sekretován do intersticia (extracelulární matrix). Nepřichází tedy v úvahu transport na dlouhé vzdálenosti, intersticiální tekutina zabezpečuje pouze transport k okolním buňkám, a to mechanismem difúze (v transportu se uplatňuje difuzní gradient). Intersticiální tekutina, resp. extracelulární matrix, obsahují četné proteiny, které s působky interagují, případně také enzymy ze skupiny proteáz, které působky degradují. Jejich „dosah“ je tedy pouze lokální. Je však důležité uvědomit si, že buňka nebo buňky, které tyto působky produkují, do značné míry determinují jejich účinek, který může být tkáňově nebo orgánově specifický. Podobně **autokrinie** je tkáňově specifická, a dokonce – týká se buněk, které vlastní působek produkují. V tomto případě se váže na membránové receptory buňky, která jej produkuje. Situace může zajít ještě dále. V případě zejména některých steroidních hormonů, tyto hormony ani neopouští

buňky, které je produkují, ale váží se na vnitrobuněčné (intracelulární) receptory, kde poté vyvolávají buněčnou odpověď. Mluvíme o **intrakrinii**. Všechny tyto uvedené způsoby komunikace buněk jsou shrnuty na Obr. 2. Jeden působek může působit jak endokrinně jako hormon, tak i jako lokální působek, tzn. parakrinně a autokrinně. Příkladem může být aktivní forma vitamínu D – 1,25-dihydroxycholecalciferol, nebo proteinové hormony erythropoetin a IGF-1.

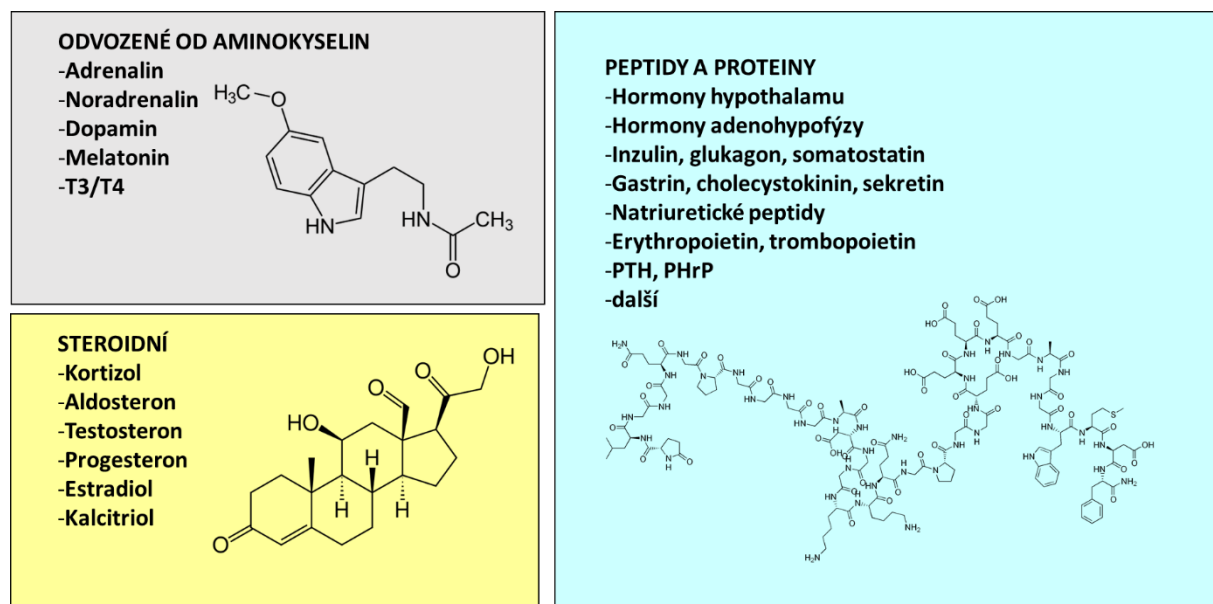


Obr. 2: Intrakrinie, autokrinie, parakrinie, endokrinie a neuroendokrinie na zjednodušených schématech. Převzato: https://www.researchgate.net/figure/Different-mechanisms-of-cell-signaling-A-hormone-released-by-a-specialized-group-of_fig1_266624586 - Versura P., Giannaccare G., Campos E.C.: Sex-Steroid Imbalance in Females and Dry Eye. Current Eye Research, 40(2), 162-175.

Není možno nezmínit **juxtakrinii**. Jedná se o na kontaktu závislé signalizaci, kdy zjednodušeně spolu buňky komunikují pomocí vzájemného kontaktu – např. pomocí membránového ligandu jedné buňky a membránového proteinu nebo adhezivní molekuly buňky druhé, dále prostřednictvím buněčných spojení (konexony a konexiny tvořící elektrické synapse), nebo prostřednictvím membránového proteinu, který však přímo interaguje s některým z glykoproteinů extracelulární matrix.

Chemická povaha hormonů a jejich biosyntéza

Hormony jsou chemicky velmi variabilní sloučeniny s různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Jedná se o proteiny, peptidy, monoaminy, deriváty aminokyselin, nebo steroidy (Obr. 3). Nejkomplikovanější skupinou jsou bezesporu proteinové hormony, které zahrnují malé peptidové hormony (např. TRH, oxytocin, antidiuretický hormon), proteinové hormony (např. inzulín, růstový hormon) a glykoproteiny (např. TSH, FSH, LH).



Obr. 3: Hormony a jejich chemická povaha – hormony odvozené od aminokyselin (tyrosin, tryptofan), hormony peptidické a proteinové a hormony steroidní. Zatímco hormony odvozené od aminokyselin a hormony peptidické/proteinové jsou hydrofilní, hormony steroidní jsou lipofilní, tedy hydrofobní.

Je to však chemická povaha hormonů, která určuje způsob jejich syntézy a skladování v buňkách, způsob sekrece a transportu krví včetně interakcí s plazmatickými proteiny, způsob eliminace, ale také mechanismus účinku na cílové buňky. Stručné porovnání hormonů dle chemické struktury je ukázáno v Tab. 1.

Od chemické struktury se odvíjí také způsob jejich syntézy. Steroidní hormony (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, progestiny, androgeny, estrogeny) jsou syntetizovány z cholesterolu, který je v prvním kroku konvertován na pregnenolon enzymem CYP11A. Tento enzym se vyskytuje ve všech tkáních, které steroidní hormony syntetizují a jen pouze minimálně v ostatních tkáních. Následně probíhá syntéza dalších prekurzorů až k finálním steroidním hormonům. V této syntéze se uplatňují specifické enzymy cytochromu P450 (CYP), hydroxysteroid dehydrogenázy a steroid reductázy. Vzniklé hormony, díky své lipofilnosti, přechází volně přes plazmatickou membránu syntetizujících buněk do cirkulace, a to mechanismem difúze.

Hormon - charakteristika	Peptidy - proteiny	Katecholaminy	Steroidní hormony	Tyreoidální hormony
F-CH vlastnosti	hydrofilní	hydrofilní	lipofilní	lipofilní
syntéza	proteosyntéza	modifikace Tyr	prekurzory CH	modifikace Tyr
zásoba	sekreční granula	sekreční granula	není	koloid
sekrece	řízená exocytóza	řízená exocytóza	difúze	difúze
transport	volné	volné/ slabě vázané	vázané	vázané
eliminační poločas	krátký (4 – 40 – 170 min)	velmi krátký (2 – 3 min)	středně dlouhý (až 180 min)	dlouhý (20 hod – 7 dní)
receptory	membránové	membránové	cytosolové	jaderné
účinek	krátkodobý	velmi krátkodobý	dlouhodobý	dlouhodobý
buněčná odpověď	rychlá	velmi rychlá	pomalá	pomalá

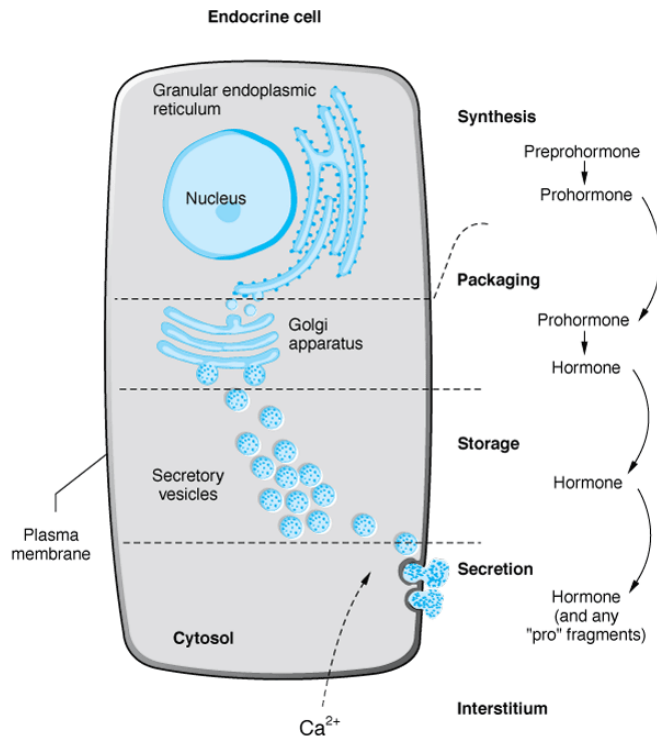
Tab. 1: Porovnání jednotlivých skupin hormonů. Zvláště jsou uvedeny katecholaminy a hormony štítné žlázy, které však představují hormony odvozené od aminokyseliny tyrosinu.

Syntéza hormonů odvozených od aminokyselin probíhá modifikacemi jednotlivých aminokyselin, případně modifikací aminokyselinových zbytků v prekurzorovém proteinu s jejich následným odštěpením v lysozomech. Tento takto obecně popsáný proces platí pro hormony štítné žlázy, kde prekurzorovým proteinem je thyreoglobulin, jehož tyrosinové zbytky jsou jodovány a ze kterého jsou následně v lysozomech odštěpovány T3, resp. T4. V případě katecholaminů z prekurzorové aminokyseliny tyrosinu vzniká činností tyrosin hydroxylázy dihydroxyfenylalanin (DOPA), ten je DOPA dekarboxylázou konvertován na dopamin, ten je dále konvertován

na noradrenalin (dopamin β -hydroxyláza) a následně adrenalin (fenylethanolamin N-methyltransferáza).

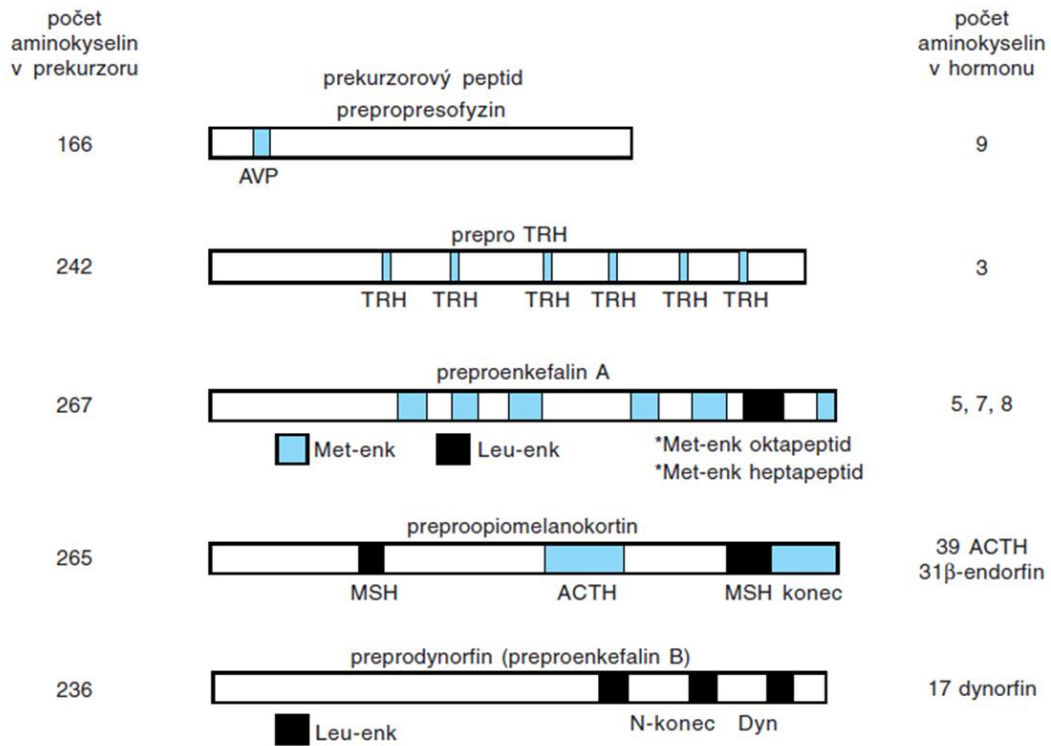
Nejkomplikovanější je syntéza proteinů peptidických, resp. proteinových. Vznikají expresí příslušných genů a následnou, poměrně komplikovanou úpravou (obr. 4). Procesy transkripce a translace zajišťují přepis genů a jejich překlad do podoby proteinu, tedy sekvence aminokyselin, kdy vznikají **preprohormony**. Jedná se o jakési prekurzorové proteiny, které jsou dále upravovány posttranslačními modifikacemi. Štěpením signálního peptidu a možnou následnou úpravou v endoplazmatickém retikulu vzniká **prohormon**, který je následně skladován ve vezikulech a obvykle upravován na vlastní hormon až před uvolněním do cirkulace. Odštěpí se tedy prosekvence a vzniká vlastní, biologicky aktivní hormon. Prosekvence může mít význam klinický – vlastní hormon je do cirkulace uvolňován spolu s prosekvencí. Zatímco vlastní hormon se váže na „své“ receptory, prosekvence obvykle nemá žádný receptorový cíl. Její stanovení má pak význam pro zhodnocení sekrečních schopností daných buněk (např. C-peptid a inzulín). Situace v případě proteinových hormonů může být velmi komplikovaná. Z jednoho genu může vznikat více proteinových/peptidových produktů (příkladem je proopiomelanokortinová skupina, preproTRH, preproghrelin), nebo se na jednom genu může nacházet více kopií produktu (enkefaliny), velmi častá je však situace, kdy jeden gen kóduje jen jeden produkt (Obr. 5). V případě proopiomelanokortinu je jeho gen exprimován v různých částech hypofýzy, zejména v adenohipofýze, ale také na periférii (střevo, placenta atd.) nicméně výsledné produkty jsou různé – ACTH (adrenokortikotropní hormon), β -lipotropin, γ -lipotropin, γ -MSH (melanocyty stimulující hormon), α -MSH, CLIP, β -endorfin, Met-enkefalin (Obr. 6). Jako hormony se chovají ACTH, lipotropiny a MSH. Mnohonásobný produkt v rámci jednoho genu vidíme v případě enkefalinů, kdy prekurzor nese několik kopií Met-enkefalinu a jeden Leu-enkefalin. V těchto případech je zcela na místě otázka tkáňové specifičnosti a enzymové výbavy. Byť jsou prekurzorové proteiny syntetizovány řadou buněk, výsledné produkty posttranslačních úprav jsou různé, za což je odpovědná právě odlišná enzymová výbava různých buněk, které gen exprimují. Hormony často podléhají úpravám typu glykosylací a fosforylací, přičemž vznikají výsledné hormony s různou

biologickou aktivitou. Proteinové hormony jsou sekretovány za spotřeby energie, a to procesem řízené exocytózy.

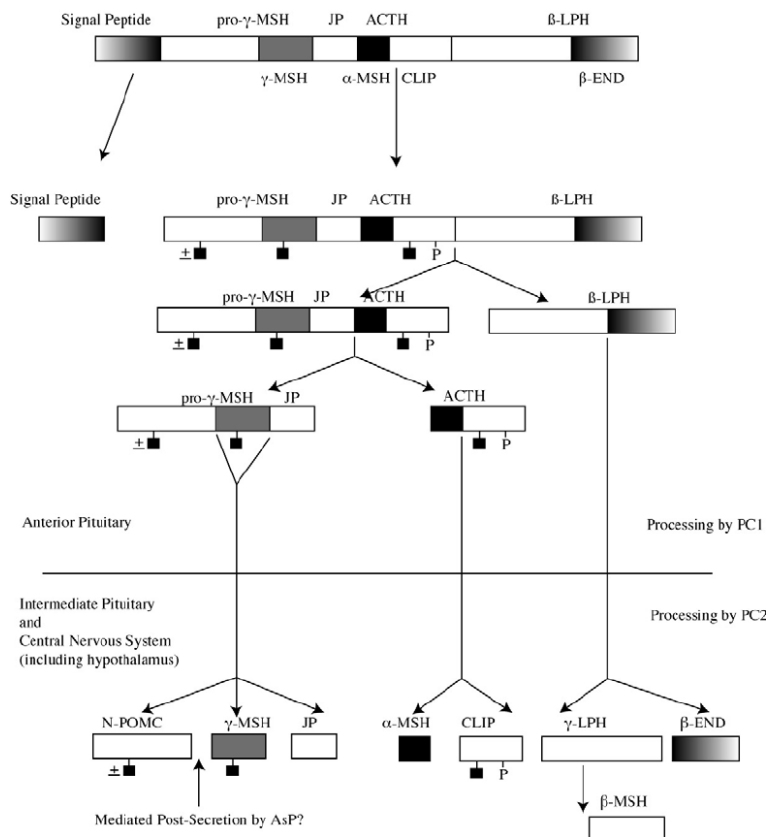


Source: Molina PE: *Endocrine Physiology, 3rd Edition*:
<http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Obr. 4: Syntéza proteinových hormonů. Pro bližší vysvětlení viz text. Převzato: Molina P.E.: *Endocrine Physiology, 3rd edition*, McGraw-Hill Medical, New York, United States. 1. 4. 2020.



Obr. 5: Příklad velkých prekurzorových (pre)prohormonů. Převzato: Ganong, W. F. Přehled lékařské fyziologie. 20. vydání. Galén 2005.



Obr. 6: Příklad preproopiomelanokortinu, jehož sekvence nese několik proteinových produktů – ACTH (adrenokortikotropní hormon), β-lipotropin, γ-lipotropin, γ-MSH (melanocyty stimulující hormon), α-MSH, CLIP, β-endorfin, Met-enkefalin. Ve schématu je ukázána kompartmentalizace procesu úpravy POMC. V adenohypofýze probíhá jeho další zpracování činností prohormon konvertázy 1, v *pars intermedia* činností prohormon konvertázy 2. Rozsáhlé posttranslační modifikace jsou tedy zodpovědné za rozsáhlé modifikace, ale také tkáňovou specifičtí toho, jaké výsledné produkty v dané tkáni vznikají. Tato okolnost je dána rozdílnou enzymatickou výbavou různých tkání, ale také vlivem dalších humorálních působků na expresi nebo aktivitu enzymů. Mezi další posttranslační úpravy patří fosforylace (ve schématu písmeno P) a glykosylace (černý čtvereček). Převzato: https://www.researchgate.net/figure/General-depiction-of-consensus-preproopiomelanocortin-pre-POMC-structure_fig2_6346736 - Mulcahy L.R, Nillni E.A.: Discovery of new peptides from old prohormones: insights for energy balance and beyond, *Frontiers in Bioscience* 12(8-12):3545-53. 1. 4. 2020.

Sekrece hormonů a její regulace

Sekrece hormonů úzce souvisí s jejich biosyntézou. Hladina hormonů během dne kolísá (velmi dobře je to patrné u proteinových hormonů), což je dáno souhrou řady kontrolních mechanismů. Tyto zahrnují mechanismy nervové, humorální, výživové a environmentální, které určují míru základní, konstitutivní sekrece, a sekrece stimulované. Cílem těchto mechanismů je nejen udržení homeostázy, ale také do jisté míry adaptace na změnu podmínek vnitřního prostředí i podmínek vnějších. Obecně je

možné konstatovat, že sekrece hormonu může vykazovat epizodické rysy na základě stimulu, který vede k sekreci hormonu (glykémie a její zásadní vliv na sekreci inzulínu – sekrece inzulínu je stimulována vzrůstem glykémie; první pík inzulínu je vystřídán poklesem a následuje pík druhý, který odpovídá syntéze dalšího inzulínu), obvykle vykazuje pulzní sekreci, kdy hormon je sekretován v pulzech různého trvání a amplitudy i sekreci založenou na cirkadiánních a delších rytmech. Nejnižší hladina hormonu v krvi pak odpovídá minimální sekreci hormonu, která je nezbytná pro udržení schopnosti cílových buněk na daný hormon biologicky odpovědět. Stimuly potom ovlivňují jak vlastní frekvenci pulzů, tak i jejich amplitudu, tedy sekretované množství. Důležitá je i vlastní frekvence stimulů. Představme si gonadoliberin, hormon hypothalamu, který stimuluje sekreci folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). Mohlo by se zdát, že gonadoliberin stimuluje sekreci FSH i LH stejně. Není tomu tak. Důležitá je zde právě ona frekvence pulzů, tedy jejich „načasování“. Jedna pulzní sekrece gonadoliberinu za hodinu (jednoduše – jeden pík za jednu hodinu) stimuluje sekreci LH, ale jedna pulzní sekrece gonadoliberinu za tři hodiny stimuluje sekreci FSH. Na tomto příkladu je vidět, že sekrece není ovlivňována pouze intenzitou stimulu, ale také jeho frekvencí, tedy časovým aspektem. Pokud jsem zvolil příklad gonadoliberinu, uvedu ještě příklad významu pulzní sekrece. Při porušení pulzní sekrece a jejím nahrazením kontinuální sekrecí přestanou být cílové buňky k danému hormonu citlivé. Jedná se o adaptační mechanismus, který chrání cílové buňky před nadměrnou, excesivní buněčnou odpovědí. Pokud budeme pacientovi podávat analoga gonadoliberinu kontinuálně, buňky adenohipofýzy produkující FSH a LH ztratí citlivost ke gonadoliberinu. Toho se dá využít k léčbě předčasné puberty, kde paradoxně aplikujeme depotní formy analog gonadoliberinu a cílem snížit sekreci FSH i LH. Déledobá rytmicita sekrece hormonu má návaznost obvykle na cirkadiánní rytmy. Jedná se o jistou formu adaptace na denní cyklus. Příkladem mohou být dva hormony – glukokortikoid kortizol a růstový hormon. Hladina kortizolu je nejvyšší během ranních hodin – mezi šestou a devátou hodinou ranní a mobilizuje glukózu – zvyšuje jak glykémii, tak i glukoneogenezi, zatímco hladina růstového hormonu je nejvyšší během prvních hodin spánku. Růstový hormon naopak působí anabolicky a stimuluje regeneraci tkání.

V případě **nervové** kontroly je sekrece hormonu kontrolována neurony, resp. přímo neurotransmitery. Tyto neurony pak zajišťují rovněž integraci nervového a endokrinního systému. Místem integrace je hypothalamus, o kterém je pojednáno v kapitole věnované speciální části fyziologie endokrinního systému. Nejsou to však pouze hormony hypothalamu, jejichž sekrece je kontrolována nervově. Řadu případů bychom našli i na periférii. Příkladem mohou být hormony endokrinního pankreatu, jejichž sekrece je regulována sympatikem a parasympatikem, tedy autonomním nervovým systémem – a tedy nervově. Sekrece hormonu je velmi často řízena některým **hormonem**. Příkladem mohou být systémy složitých zpětných vazeb v rámci hormonálních os hypothalamus-hypofýza-periferní žláza s vnitřní sekrecí. Kortikoliberin (hypothalamus) stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH – adenohypofýza), který pak stimuluje sekreci glukokortikoidů i katecholaminů, pouze minimálně však sekreci mineralokortikoidů. V těchto vztazích se uplatňují **negativní zpětné vazby**, tedy – ACTH i glukokortikoidy inhibují sekreci kortikoliberinu, přičemž glukokortikoidy inhibují i sekreci ACTH. Negativní zpětná vazba zajišťuje časově omezené trvání buněčné odpovědi, tedy to, že buněčná odpověď nebude mít patofyziologické konsekvence. Výjimečně se zde uplatňují i **pozitivní zpětné vazby**, a to u těch procesů, které musí proběhnout velmi efektivně a rychle (např. porod). Každá pozitivní zpětná vazba však musí být ukončena. Koncentrace **cirkulujících nutrientů** (glukóza, aminokyseliny, mastné kyseliny) i **iontů** (př. např. vápenaté, draselné, fosfáty) ovlivňují sekreci některých hormonů, a to jak přímo, tak i nepřímo. Sekrece inzulínu je dominantně kontrolována glykemií, tedy koncentrací glukózy v krvi, ale také cirkulujícími aminokyselinami. Vápenaté ionty spolu s fosfáty ovlivňují sekreci parathormonu. Obecně je však nutno konstatovat, že sekrece hormonu není kontrolována pouze jedním mechanismem, vždy se jedná o souhru několika mechanismů. V případě inzulínu je dominantní glykémie, ale, jak již bylo výše uvedeno, uplatňují se zde ještě další cirkulující nutrienty – aminokyseliny, ale také jiné monosacharidy. Kromě toho je jeho sekrece regulována složitými parakrinními vztahy v rámci Langerhansových ostrůvků (zejména somatostatinem, který působí inhibičně), i endokrinně (zejména hormony GIT), ale také nervově, a to sympatikem i parasympatikem.

Transport hormonů

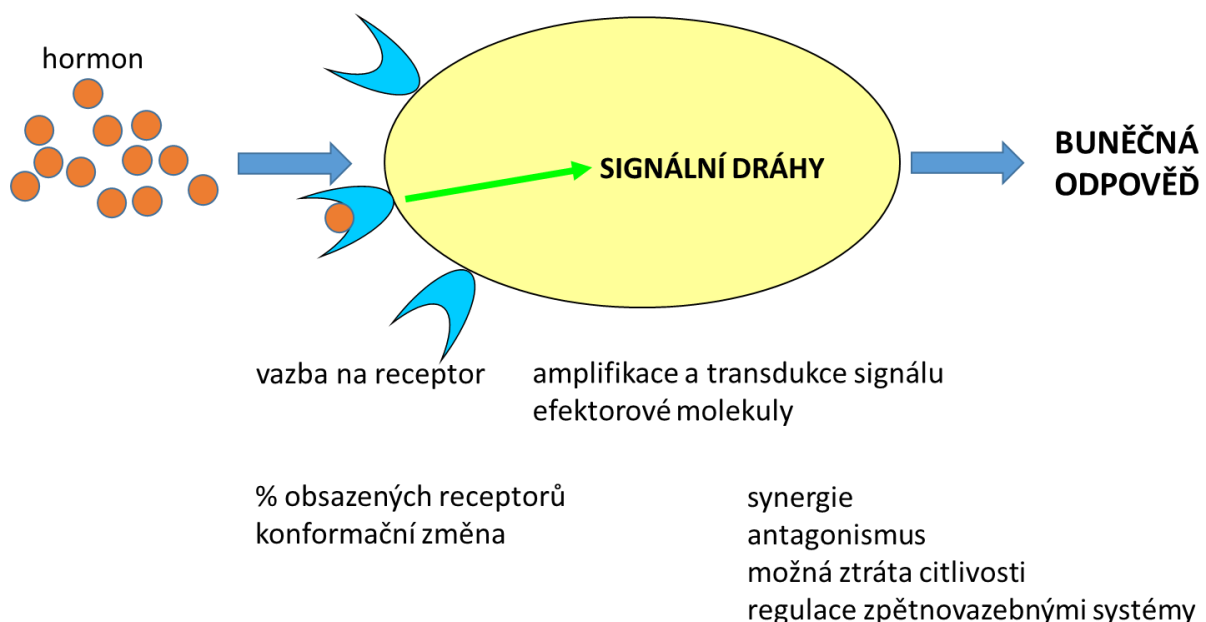
Hormony jsou transportovány krví. Je to chemická povaha hormonu, která určuje, jakým způsobem bude hormon krví transportován. Krev je však velmi komplexní tkáň skládající se jak ze složky tekuté, tedy krevní plazmy, iontů, organických látek, proteinů a dalších, a z fáze formované, která je tvořena krevními elementy. Z komplexního složení krve vyplývají četné interakce s hormony. Obecně je možno konstatovat, že hormony hydrofilní, tedy peptidy, proteiny, ale také katecholaminy, jsou v krvi transportovány majoritně ve formě volné. Volná forma je vždy formou biologicky aktivní, tedy biologicky aktivní frakce je zodpovědná na účinek na cílové buňky a buněčnou odpověď. Volná frakce je však snadno přístupná enzymům, které se podílí na eliminaci hormonu z krevní plazmy. Vazba proteinových hormonů na **transportní proteiny** je pouze minoritní. Výjimku představuje růstový hormon, který je transportován z významného procenta ve vazbě na GHBP (růstový hormon vázající protein; význam zůstává nejasný, ale pravděpodobně spočívá v regulaci dostupnosti volného růstového hormonu pro cílové tkáně a v regulaci vazby na receptor pro růstový hormon), a IGF-1/2 (dříve somatomediny), které jsou transportovány ve vazbě na IGF-vazebné proteiny (IGFBPs). V případě IGF-1 je téměř 99 % vázáno na některý z IGFBPs. Jiná situace je v případě lipofilních hormonů a hormonů štítné žlázy. Tyto hormony jsou velmi málo rozpustné ve vodě, jejich volná frakce je velmi malá. Majoritně jsou vázány na transportní proteiny, ať již nespecifické (albumin), nebo specifické, a to s různou afinitou. Příkladem mohou být právě hormony štítné žlázy – zatímco na albumin jsou navázány až z 20 %, 70 % cirkuluje ve vazbě na tyroxin vázající globulin (TBG) a až 15 % ve vazbě na tyroxin vázající prealbumin (TBPA, transthyretin). Volné frakce činí pro T4 pouze 0.03 % a pro T3 0.3 %. Samozřejmě se liší afinita T3 a T4 k transportním proteinům, jejichž poločas v cirkulaci se navíc liší. Nejnižší afinita je pro albumin, zde je však nutné uvědomit si koncentraci albuminu jako majoritního proteinu v krevní plazmě. Syntéza vazebných proteinů probíhá v játrech a je ovlivněna řadou fyziologických procesů. Příkladem mohou být změny hormonálních profilů u těhotné ženy, které jsou pak zodpovědné za změny v syntéze vazebných proteinů příslušných hormonů. Vazba hormonu na transportní protein má však několik dalších významů. Komplex hormon-

protein představuje biologicky neaktivní frakci, která však představuje **rezervoár**, zásobník hormonu. V případě změny koncentrace hormonu nebo transportního proteinu se poměrně rychle ustanovuje nová **rovnováha**, která do jisté míry kompenzuje náhlé výkyvy hladiny volného hormonu, a tedy stavy nedostatku, nebo naopak nadbytku hormonu. Příkladem může být kortizol a kortizol vázající protein (CBP). Zvýšení syntézy CBP a jeho zvýšená koncentrace v cirkulaci v těhotenství vede ke zvýšení vazebné a transportní kapacity pro kortizol, čímž klesá jeho volná frakce. Zpětnovazebným mechanismem je toto snížení následováno zvýšenou sekrecí kortikoliberinu hypothalamem. Kortikoliberin následně stimuluje sekreci ACTH, který stimuluje sekreci kortizolu kůrou nadledvin. Sekretovaný kortizol se následně váže na CBP a ustanovuje se nová rovnováha. Je poměrně patrné, že změny v koncentraci transportních proteinů vedou k ustálení rovnováhy. Patofyziologické konsekvence má však změna afinity transportních proteinů k transportovaným hormonům. Děje se tak např. při významné změně pH krevní plazmy. Za této situace se velmi rychle mění poměry volných a vázaných frakcí hormonů s četnými patofyziologickými konsekvencemi. Na závěr je možné konstatovat, že komplex hormon-protein představuje také **ochranu** vlastního hormonu před degradací, zajišťuje jeho **rovnoměrnou distribuci** v cirkulaci a v některých případech také usnadňuje jeho transport přes plazmatickou membránu do buňky.

Působení hormonů na cílové tkáni – obecný mechanismus

Hormon je **ligandem**, **prvním poslem**, který se váže na příslušný receptor. Vazba hormonu na receptor vede ke konformačním změnám, případně k modifikacím receptorů (fosforylace, defosforylace), které mají za následek iniciaci **signálních drah**. Tyto signální dráhy mají za účel přenést informaci z jednoho místa buňky na místo nebo místa jiná, a to prostřednictvím **druhých poslů**, a současně ovlivnit vlastní výkonné, **efektorové molekuly**. Na konci tohoto procesu je **buněčná odpověď** (Obr. 7). Takto popsaný stav platí pro hydrofilní hormony, jejichž receptory se nacházejí na povrchu buněk, a platí, byť v modifikované podobě, i pro hormony lipofilní. Biologická aktivita hormonu tedy předpokládá přítomnost receptorů pro daný hormon na nebo v cílové

buňce. Pro hydrofilní hormony jsou receptory lokalizovány na povrchu buňky (hydrofilní látky velmi obtížně přechází přes plazmatickou membránu, pro lipofilní hormony uvnitř buňky (v cytoplazmě, resp. v jádře). Receptory jsou tedy základní premisou pro účinek hormonu. Vzhledem k velmi malým koncentracím cirkulujících hormonů (pikomolární až mikromolární koncentrace) musí receptory vykazovat vysokou **afinitu** a **specificitu** k těmto hormonům. Afinitu je možné velmi volně definovat poměrem disociace, rozpadu komplexu hormon-receptor a asociace, tedy vzniku komplexu hormon-receptor, a to za ustálených podmínek. Z výše uvedeného vyplývá i reverzibilita, tedy skutečnost, že vznik komplexu hormon-receptor neznamena vznik nové sloučeniny, ale komplexu, který se po splnění biologické úlohy rozpadne. Specifická je vlastnost daného receptoru „rozlišit“ mezi hormony s velmi podobnou strukturou. Příkladem mohou být receptory pro aldosteron (MR) a kortizol (GR), dva steroidní hormony s podobnou strukturou. Tyto receptory mohou za patofyziologických podmínek vázat i strukturálně podobný hormon (MR kortizol nebo GR aldosteron).



Obr. 7: Vazba hormonu na receptor a buněčná odpověď.

V buněčné odpovědi cílových buněk se uplatňuje množství a kvalita receptorů a jejich afinita k příslušnému hormonu nebo hormonům – ligandům, stav signálních drah

a vzájemná provázanost signálních drah i jejich místně specifická distribuce. Ve specifických případech se ještě uplatňují také intracelulární mechanismy konvertující jednotlivé hormony (T3 versus T4 a deiodace).

Pro biologickou odpověď je klíčové množství receptoru a také jejich kvalita. Pro maximální buněčnou odpověď obvykle není nutná 100% obsazenost příslušných receptorů. V případě některých tkání je pro vyvolání buněčné odpovědi potřebný pouze malý podíl receptorů obsazených ligandem – hormonem. Prakticky to znamená, že inzulín vyvolává v adipocytech buněčnou odpověď již při obsazení pouhých 3 % inzulinových receptorů. Současně to znamená, že v případě některých tkání není snížení nebo zvýšení počtu receptorů relevantní pro vlastní buněčnou odpověď. Patofyziologická stav je dána obvykle změnou kvality nebo počtu receptorů, tedy procesů na úrovni cílové buňky, ale také změnou produkce hormonu a proteinů účastnících se transportu. Kvalitativní i kvantitativní změny na úrovni receptorů jsou však také významným fyziologickým adaptačním mechanismem. Kvantitativní změna, tedy snížení počtu receptorů nebo jejich zvýšení, je založena na změně exprese příslušného genu. Jak však vypadá změna kvality receptoru? Receptor je protein, v primární struktuře sekvence aminokyselin, které jsou dále trojrozměrně uspořádány a zaujímají určité prostorové uspořádání, konformaci. Co se však stane, pokud je jedna nebo více aminokyselin modifikována (např. fosforylací nebo defosforylací)? Nastane změna onoho prostorového uspořádání receptoru, čímž se změní struktura vazebného místa pro ligand – hormon, a ten se nemůže na daný receptor vázat. Takto vypadá změna kvalitativní, která je obvykle reverzibilní (přece jen produkce nových receptorů je energeticky náročný proces). Mluvíme o **desenzitizaci** (zncitlivění), která může být **homologní** (nastává při kontinuální expozici receptoru ligandu – viz pulzní sekrece hormonů), nebo **heterologní** (nastává při interakci látek se systémem druhých poslů). Tyto desenzitizace jsou založeny na modifikacích aminokyselin receptoru – kromě výše uvedených fosforylací a defosforylací je to také ribosylace, ale také celková změna charakteru plazmatické membrány, aktivace látek působících na receptor inhibičně, nebo také dimerizace nebo oligomerizace receptorů a vytváření komplexů s jinými receptory. Adaptační mechanismy v počtu receptorů mohou být **downregulační** (snížení počtu, v případě snížení dostupnosti ligandu – hormonu, nebo naopak při

nadměrné dostupnosti ligandu – hormonu) nebo **upregulační** (zvýšení počtu receptorů, často jako následek snížení dostupnosti ligandu – hormonu).

Receptory pro proteinové hormony

Proteinové hormony a katecholaminy dominantně využívají receptory lokalizované v plazmatické membráně. Po navázání hormonu a vytvoření komplexu hormon-receptor nastává iniciace signální kaskády založená na systému druhých, případně třetích poslů, na jejímž konci je buněčná odpověď. Toto je jen velmi zjednodušený pohled na mechanismus působení proteinových hormonů a katecholaminů. Receptory to tyto hormony mohou být rozděleny do dvou velkých skupin. Od tohoto rozdělení se pak odvíjí způsob přenosu informace systémem druhých (třetích) poslů ve směru buněčné odpovědi. První skupina zahrnuje receptory, které se označují jako **serpentinové**. Tyto mají aminoterminální (konec proteinu zakončený -NH₂ skupinou) extracelulární doménu a sedm transmembránových domén; sedmá transmembránová doména je zakončena hydrofilní karboxylovou skupinou, která je lokalizována v cytosolu buňky. Tento typ receptorů využívají katecholaminy (adrenergní receptory), parathormon, LH, TSH, GRH, TRH, ACTH, MSH, glukagon, kalcitonin, nebo somatostatin. Všechny tyto receptory sdílejí další podobnost – závislost na G proteinech. Vazba s G proteiny zprostředkovává buněčnou odpověď. Druhá velká skupina hormonů využívá **jednodoménové receptory**. Tyto receptory se dají dále rozdělit na ty, které mají vnitřní tyrosin kinázovou aktivitu (inzulín, IGF, dále růstové faktory, po vazbě ligandu – hormonu nastává fosforylace proteinů signální kaskády), dále na receptory, které mají velkou extracelulární doménu, jednu transmembránovou doménu a interagují se solubilními molekulami, které zprostředkovávají jejich biologickou aktivitu (prolaktin, růstový hormon, leptin, erythropoetin; přenos signálu je dále zprostředkován asociovanými JAK – Janusovými kinázami a asociovanými STAT proteiny), receptory mající serin/threonin kinázovou aktivitu (inhibitin, antimulleriálský hormon) a konečně poslední skupinu receptorů, která vykazuje guanylát cyklázovou aktivitu a využívá cGMP (natriuretické peptidy). V tomto případě je guanylát cykláza

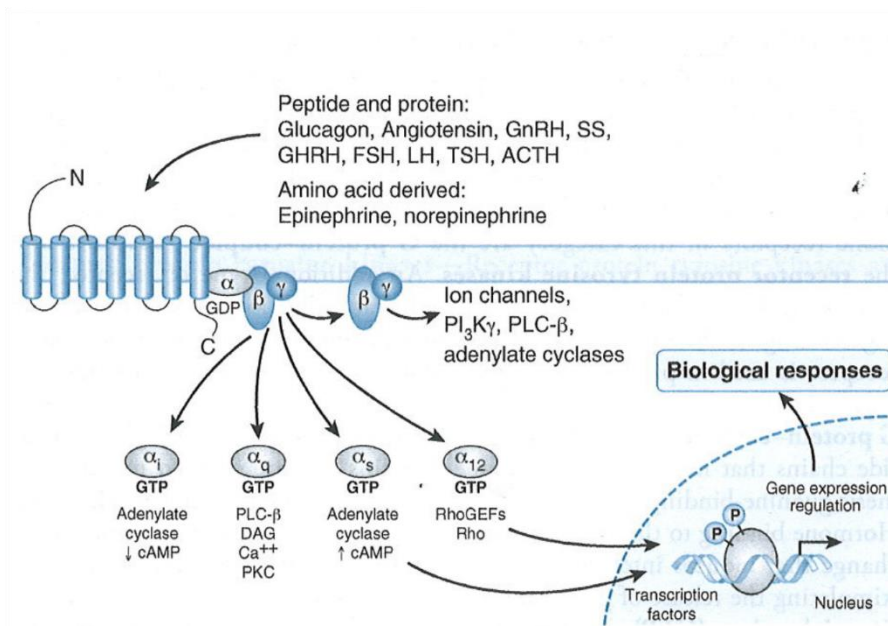
vázána kovalentně na karboxyterminální doménu receptoru a představuje „vnitřní“, intracelulární část receptoru.

Receptory spřažené s G proteinem

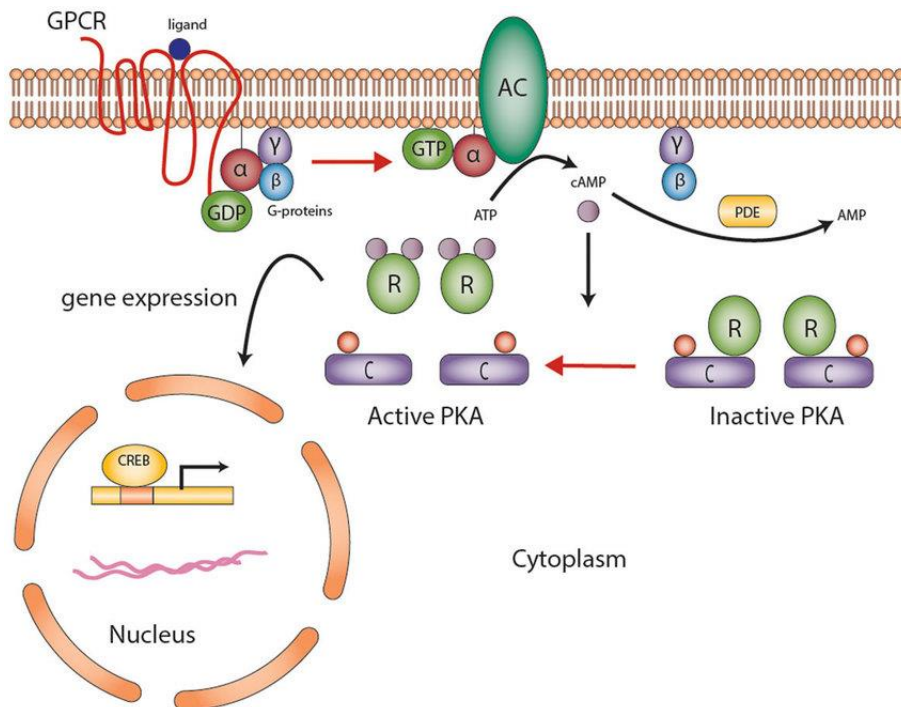
Receptory spřažené s G proteinem představují velkou rodinu receptorů, která využívá značně rozdílné ligandy, počínaje velkými proteinovými hormony a konče fotony. Tyto receptory představují extrémně významný cíl obrovského množství farmak. V patofyziologii mají obrovské konsekvence stavy spojené s mutacemi v G proteinech, ať již se jedná o obezitu nebo četné endokrinní poruchy. Receptory spřažené s G proteiny se vyskytují ve dvou stavech – konformacích. První konformace je neaktivní, tedy, bez vazby příslušného ligandu – hormonu. Druhá konformace představuje konformaci aktivní, která je dána navázáním příslušného ligandu – hormonu a vytvořením komplexu hormon-receptor. Dříve se předpokládalo, že v plazmatické membráně se vyskytují jako monomery. Nyní se ukazuje, že mohou dimerizovat a vytvářet tzv. homodimery. Tato skutečnost je významná nejen z pohledu funkce vlastních receptorů, ale také z pohledu jejich biosyntézy, případně lokalizace v plazmatické membráně.

G proteiny (guanine nucleotide-binding proteins) jsou rodinou malých heterodimerických proteinů, které regulují aktivitu efektorových molekul. Mezi efektorové molekuly patří zejména adenylátcykláza, ale také Ca^{2+} a K^{+} kanály, proteinkináza C nebo fosfolipáza C (Obr. 8). G proteiny se skládají ze tří podjednotek – α , β a γ . V klidovém stavu je G protein intaktní heterotrimer s navázaným GDP k α podjednotce. Aktivita tohoto proteinu je regulována výměnou GDP za GTP. Navázáním ligandu tedy dojde k disociaci GDP, který je nahrazen GTP, který se v cytoplazmě vyskytuje v daleko vyšší koncentraci než GDP. Po navázání ligandu, v tomto případě hormonu, dojde k „výměně“ GDP, který je vázán na α podjednotce, za GTP. Difosfát je tedy vyměněn za trifosfát. Co tato změna znamená? V první řadě znamená disociaci na podjednotku α s navázaným GTP, a komplex podjednotek β a γ . Délka trvání této aktivace je dána povahou α podjednotky, zjednodušeně řečeno její vnitřní GTPázovou aktivitou, a aktivitou specifických regulačních RGS proteinů (regulátory G proteinové

signalizace). Hydrolyza GTP na GDP je doprovázena reasociací, tedy „spojením“ a vytvořením heterotrimerického komplexu. Významnou funkci v desenzitizaci (tedy protekce před excesivní buněčnou odpovědí) těchto receptorů mají proteiny arrestiny. V prvním kroku desenzitizace nastává fosforylace prostřednictvím serin/threonin kináz – GRKs (G-protein coupled kinase). Tato fosforylace umožňuje vazbu arrestinů, které zprostředkovávají internalizaci receptorů.



Obr. 8: Receptory spřažené s G proteinem. Převzato: Molina P.E.: Endocrine Physiology, 3rd edition, McGraw-Hill Medical, New York, United States. 3. 4. 2020.



Obr. 9: S G proteinem spřažené receptory využívající systém adenylát cykláza – cAMP. Obrázek dobře vystihuje skutečnost, že po disociaci heterotrimerů zůstávají obě části, tj. α -GTP a $\beta\gamma$ komplex, zakotveny v plazmatické membráně. Systém je dominantně založen na aktivaci protein kinázy A (PKA) prostřednictvím disociace katalytických (C) a inhibičních regulačních (R) podjednotek. Fosfodiesteráza (PDE) rozkládá vzniklý cAMP, čímž limituje účinek tohoto systému. Převzato: https://www.researchgate.net/figure/The-cyclic-AMP-dependent-signaling-pathway-G-protein-coupled-receptors-GPCRs-undergo_fig2_307323272. 4.4.2020.

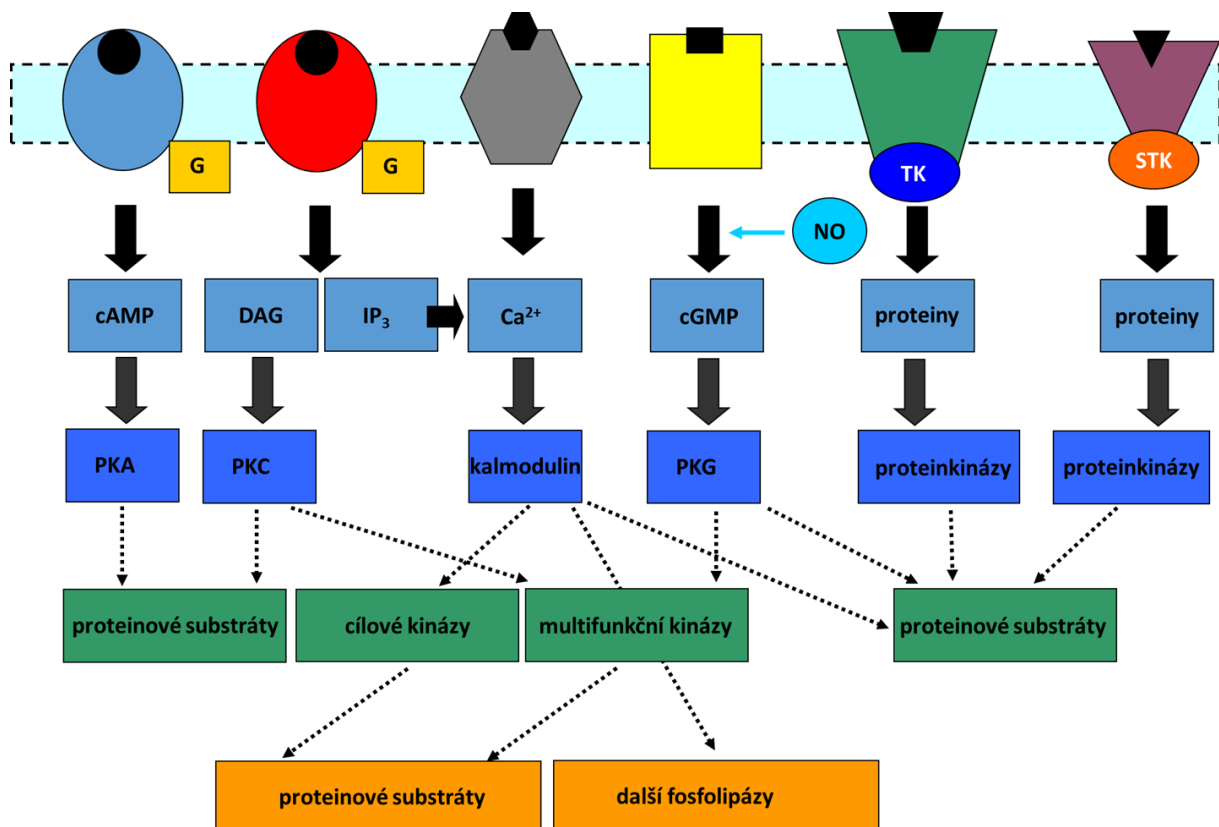
Je to komplex α -GTP, který je zodpovědný za aktivaci efektorů. Pro biologickou aktivitu je velmi důležitá povaha α podjednotky. Rozlišují se α_s (stimulace adenylát cyklázy, a tedy zvýšení koncentrace cAMP jako druhého posla), α_i (inhibice adenylát cyklázy, regulace vápníkových a draslíkových kanálů, aktivace fosfodiesterázy), α_q (stimulace fosfolipázy $C\beta$, resp. DAG a IP_3 jako druhých poslů a proteinkinázy C) a $\alpha_{12,13}$. (aktivace malých Rho GTPáz). Zatímco α podjednotka je spojena s GTP, β a γ podjednotky jsou spojeny a vytváří heterodimer. Tento dimer plní regulační funkci v případě některých efektorových molekul. Působí buď přímo na aktivitu iontových kanálů, nebo působí aktivaci druhých poslů.

Mezi nejvýznamnější druhé posly, které využívají s G proteiny spřažené receptory, patří **cAMP**, který je generován **adenylát cyklázou** (Obr. 9). Aktivace adenylát cyklázy vede k přechodnému zvýšení cAMP, který se dále váže na inhibiční regulační podjednotku neaktivní protein kinázy A (PKA), čímž vyvolá disociaci celého

komplexu a její aktivaci. Následuje fosforylace široké škály substrátů, kromě jiných také CREB (cAMP response element binding protein), čímž je tento aktivován. Jeho aktivace je zodpovědná za transkripční buněčnou odpověď.

Druhý systém využívá **fosfolipázy C β (PLC β)**, která je aktivována prostřednictvím α_q , resp. ligandů, jako jsou angiotenzin II, endothelin, nebo katecholaminy. Aktivace PLC β vede ke štěpení substrátu, kterým je fosfoinozitol 4,5-bisfosfát přítomný v plazmatické membráně, čímž vznikají dva druží poslové – **diacylglycerol (DAG)** a **inozitol 1,4,5-trifosfát (IP $_3$)**, který vede k mobilizaci a uvolnění **intracelulárních vápenatých iontů** z endoplazmatického retikula. Vápenaté ionty poté aktivují protein kinázy (protein kinázy závislé na vápníku a kalmodulinu – CaM). DAG aktivuje některé izoformy protein kinázy C (PKC), z nichž některé jsou i Ca $^{2+}$ -dependentní, čímž dochází k propojení obou signálních drah. Aktivované kinázy rovněž fosforylují regulační proteiny (c-jun/c-fos, CREB), čímž ovlivňují transkripční aktivitu buňky.

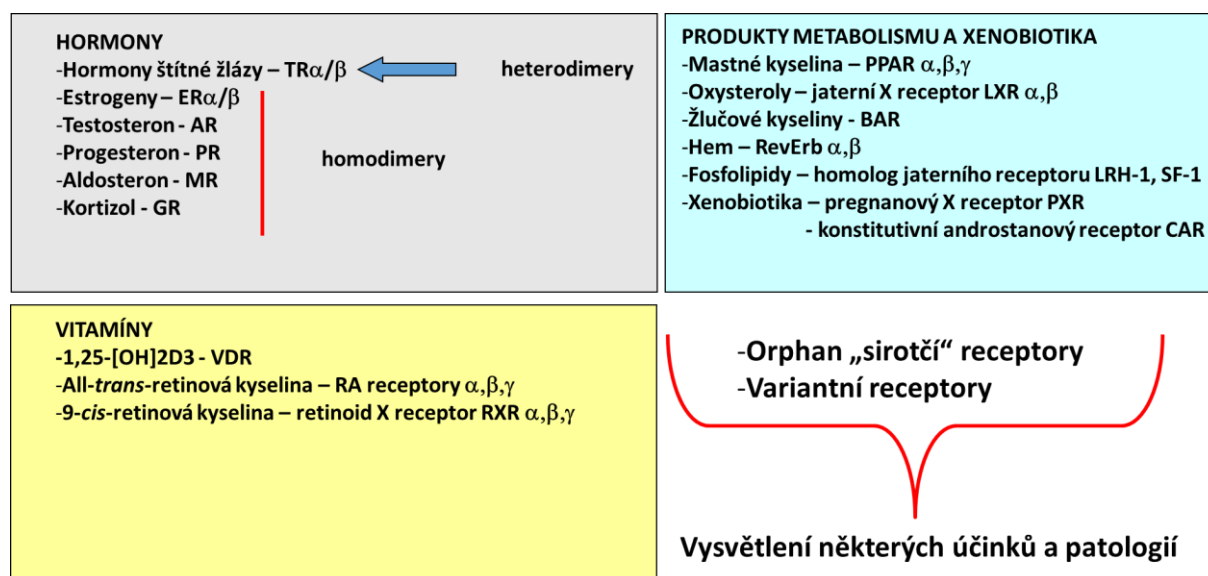
Přehled receptorů a systémů druhých poslů je uveden na Obr. 10.



Obr. 10: Přehled membránových receptorů a mechanismů, které vedou k přenosu – transdukci – signálu z povrchu buňky po vazbě prvního posla – hormonu, dále. Podstatou přenosu signálu je aktivace kináz, které fosforylují další substráty, ať již enzymy, čímž je aktivují, nebo proteinové substráty. Fosforylace znamená změnu trojrozměrné struktury, která je následována změnou biologické aktivity. G - s G-proteinem spřažené receptory (modře využívající adenylát cyklázu a cAMP, červeně využívající PLC a systém DAG-IP₃), TK - receptory s tyrozin kinázovou aktivitou, STK – receptory asociované se solubilními kinázami, dále žlutě receptory s guanylát cyklázovou aktivitou a šedě receptory, u nichž po vazbě ligandu nastává mobilizace nebo influx vápenatých iontů.

Intracelulární receptory

Intracelulární receptory jsou receptory pro obvykle lipofilní ligandy, které mají schopnost přecházet přes plazmatickou membránu, resp. fosfolipidovou dvojvrstvu (Obr. 11).

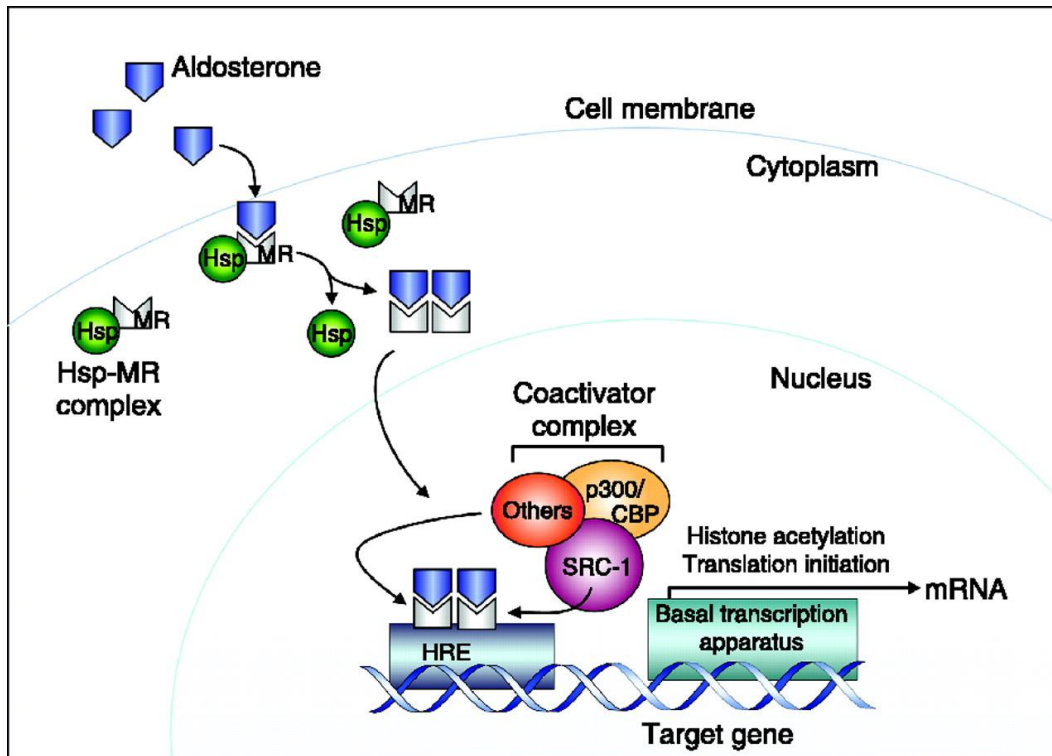


Obr. 11: přehled ligandů pro intracelulární receptory. Prakticky ve všech případech se jedná o ligandy lipofilní – ať již steroidní hormony, některé lipofilní vitamíny, ale také produkty metabolismu a xenobiotika, jejich účinek je rovněž zprostředkován vazbou na intracelulární/jaderné receptory. V případě intracelulárních receptorů jsou významné orphan – „sirotčí“ – receptory, k nimž nebyl doposud nalezen žádný specifický ligand (jsou to sirotci, tedy bez specifických ligandů) a variantní receptory.

Intracelulární receptory se vyznačují přítomností několika domén, částí – domény, na kterou se váže ligand, v našem případě hormon (LBD), domény, která se váže na DNA (DBD, obvykle prostřednictvím motivu zinkových prstů) a domény, na kterou se váží regulační proteiny (ATD). Velmi zjednodušeně se tedy komplex receptor-hormon váže prostřednictvím DBD na specifický úsek DNA (HRE – hormone response

element v promotorové oblasti genu; pro estrogény ERE – estrogen response element; TRE – thyroid hormone response element pro T3/T4, vitamín D a další ligandy). Současně může docházet k dimerizacím receptorů. Následuje změna struktury chromatinu vlivem remodelátorů chromatinu (GTFs – obecné transkripční faktory), které jsou aktivovány (nebo inaktivovány) asociovanými proteiny v ARD oblasti. Výsledkem je zpřístupnění (nebo naopak znepřístupnění) chromatinu, resp. DNA – genu – k přepisu a potažmo k proteinovému produktu (Obr. 12). Tento jednostupňový proces ON-OFF je obecně platný pro homodimerní receptory. U některých heterodimerních receptorů vede vazba jednoho ligandu k aktivaci pouze základní, bazální genové exprese, a až vazba obou ligandů na heterodimerní receptor vede ke stimulované genové expresi.

V případě lipofilních hormonů jsou skloňovány velmi často pouze účinky **genomické**, tedy ty, které jsou založeny na změnách genové exprese. Tyto hormony však vykazují také širokou škálu účinků **negenomických**, které jsou založeny na přímé aktivaci různých efektorových molekul po vazbě hormonu na příslušný receptor. Na příkladu mineralokortikoidu aldosteronu – tento hormon vykazuje také velmi rychlé účinky, a to do několika minut po vazbě na mineralokortikoidní receptor. Tyto účinky jsou dány asociací mineralokortikoidního receptoru s dalšími receptory (např. s G-proteinem spřaženými receptory, ale také s receptory s tyrozin kinázovou aktivitou), které iniciují velmi rychlou negenomickou buněčnou odpověď.



Obr. 12: Mechanismus účinku mineralokortikoidu aldosteronu, který je lipofilní – po průchodu plazmatickou membránou se se váže na mineralokortikoidní receptor (MR), což vede k jeho disociaci a dimerizaci. Následně se komplex váže k HRE, tedy specifické promotorové oblasti, následuje vazba asociovaných proteinů v ARD oblasti. Tyto proteiny následně zprostředkovávají změnu stavu chromatinu – v tomto případě acetylaci histonů, což má za následek zpřístupnění genu pro jeho přepis – transkripci. Převzato: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/43/2/53.xml> - Yang J., Young M.J.: The mineralocorticoid receptor and its coregulators, *Journal of Molecular Endocrinology* 43(2):53-64. 4. 4. 2020.

Ukončení účinku hormonu

Účinek každého hormonu je časově limitován. Tato limitace je založena na endocytóze komplexu hormon-receptor s jeho následnou degradací, případně recyklací, desenzitizací receptoru jeho modifikací, nejčastěji fosforylací, případně inaktivací druhých posílů. Příkladem může být systém adenylát cykláza – fosfodiesteráza, kdy jeden enzym zvyšuje lokální koncentraci cAMP, a druhý ji naopak snižuje.

Eliminace hormonů z cirkulace

Každý hormon má odlišnou dobu setrvání v cirkulaci. Jejich eliminace, tedy odstranění z cirkulace probíhá různými způsoby. Zejména hydrofilní hormony jsou

eliminovány z krve enzymatickými systémy, které jsou v krvi přítomny. Příkladem mohou být katecholaminy, které mají **poločas** setrvání v cirkulaci velmi krátký (několik minut) a jsou degradovány katechol-O-methyltransferázou (COMT) a monoaminoxidázou (MAO). Konečnými produkty degradace jsou kyselina vanilmandlová pro adrenalin a noradrenalin a kyselina homovanilová pro dopamin. Ty jsou následně vyloučeny močí. Moč v tomto případě obsahuje degradační produkty, jejichž koncentrace je úměrná sekreci katecholaminů. Hormony mohou být dále přímo eliminovány přímo cílovými buňkami i orgány, zejména játry a ledvinami. V játrech probíhají metabolické transformace hormonů – ve fázi I hydroxylace nebo oxidace, ve fázi II glukuronidace, sulfatace, methylace nebo konjugace s glutathionem, čímž se zvýší jejich hydrofilnost, tedy rozpustnost ve vodě. Poté jsou vyloučeny močí, případně žlučí a následně stolicí.

b) SPECIÁLNÍ ČÁST

i. Kůže jako endokrinní orgán

Kůže není pokládána za klasický endokrinní orgán. Kůže je samozřejmě místem účinku celé řady hormonů, a to jak steroidních, tak i proteinových. Z toho vyplývá, že tyto hormony ovlivňují fyziologii kůže. Na straně druhé je to kůže, která má enzymovou výbavu na **konverzi steroidních hormonů**. Cirkulující androgeny dehydroepiandrosteron a androstendion jsou v kůži konvertovány na testosteron a 5 α -dihydrotestosteron. Kůže významným způsobem reguluje množství některých cirkulujících hormonů. Kožní fibroblasty produkují velké množství vazebných proteinů pro IGF-1, čímž významným způsobem regulují jeho množství v cirkulaci. Kůže je také unikátní z pohledu **vitamínu D**. Kůže, resp. keratinocyty jsou místem syntézy cholekalciferolu, který je následně konvertován v játrech a ledvinách. Na stranu druhou je kůže, resp. keratinocyty, schopna konvertovat 25-hydroxycholecalciferol prostřednictvím 1 α -hydroxylázy na 1,25-dihydroxycholecalciferol, a dokonce vytvářet, byť ve velmi malé míře, 1,25-dihydroxycholecalciferol z cholecalciferolu přímo v kůži. Kromě malého, byť konstantně vytvářeného množství aktivní formy vitamínu D byla

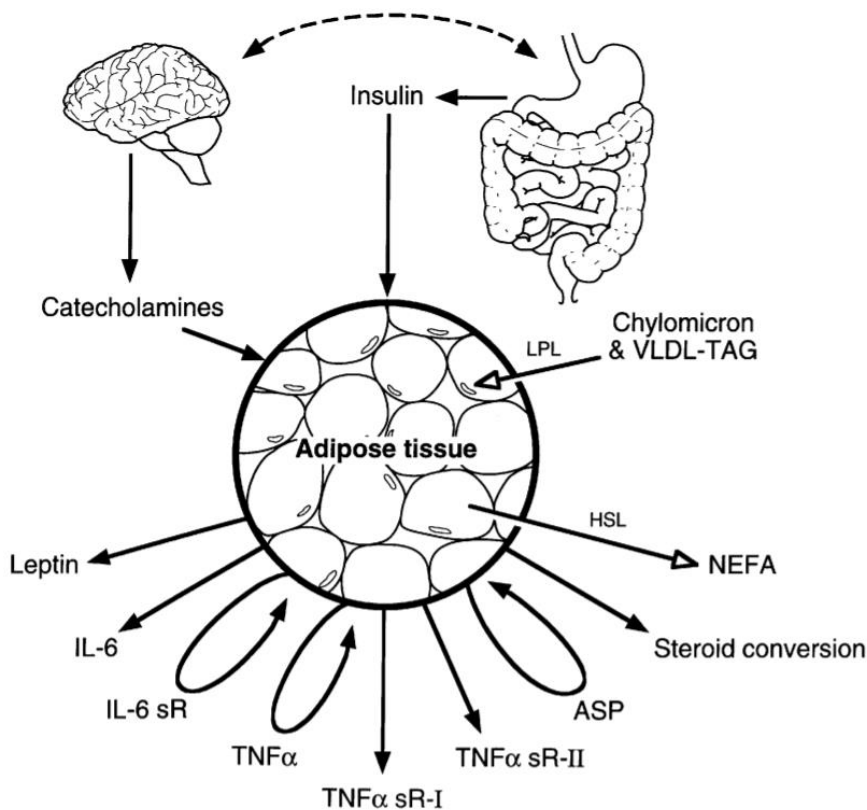
zjištěna schopnost kůže syntetizovat některé další hormony. Jedná se o **peptid podobný parathormonu** (PTHrP), který je produkován keratinocyty a melanocyty, **kortikoliberin** (CRH), **POMC**, který je exprimován v melanocytech, **katecholaminy** (keratinocyty), **IGF-1** (fibroblasty a melanocyty), **steroidní hormony včetně glukokortikoidů** (mazové žlázy), dále retinoidy (all-*trans* retinová kyselina keratinocyty) a eikosanoidy, zejména v odpovědi na zánět. Významné je zejména spojení CRH-POMC, které v kůži plní řadu fyziologických funkcí včetně produkce jednotlivých krátkých peptidů z POMC včetně melanocyty stimulujícího hormonu (α -MSH), který je vytvářen v souvislosti s expozicí kůže UV záření. UV záření je také zodpovědné za zvýšenou produkci β -endorfinu, a to opět z prekurzorového POMC proteinu.

ii. Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Tuková tkáň je esenciální (nezbytnou) vysoce komplexní tkání, která je metabolicky velmi aktivní. Komplexnost této tkáně je vedle adipocytů dána přítomností dalších typů buněk, ať se již jedná o buňky pojivové tkáně, nervové tkáně, buňky stromální vaskulární frakce, nebo buňky imunitní. Tuková tkáň je nejen tkání, která přijímá různé signály, ať již nervové, humorální nebo imunitní, ale také tkání, která velmi intenzivně komunikuje s ostatními tkáněmi a orgány. Dříve byla tuková tkáň pokládána za ryze zásobní tkáň, pohled na její fyziologii a funkce se však velmi radikálně změnil a stále se upřesňuje. Postupně bylo zjištěno, že tuková tkáň je zapojena do konverze steroidních hormonů, v roce 1994 spolu s objevem hormonu leptinu byla tuková tkáň definována jako endokrinní orgán. Produkuje jak látky proteinové, resp. peptidické povahy (adipokiny), tak i biologicky aktivní lipidy (lipokiny), ale také malé RNA molekuly, které působí jak lokálně (parakrinně a autokrinně), ale také systémově – endokrinně. Produkce těchto látek je dána fyziologickým a energetickým stavem tukové tkáně, systémový efekt hormonů produkovaných tukovou tkání zahrnuje regulaci energetického metabolismu, příjmu potravy, termogenezi, stejně jako glukózový a lipidový metabolismus. Jejich přehled je uveden na Obr. 1 a 2.



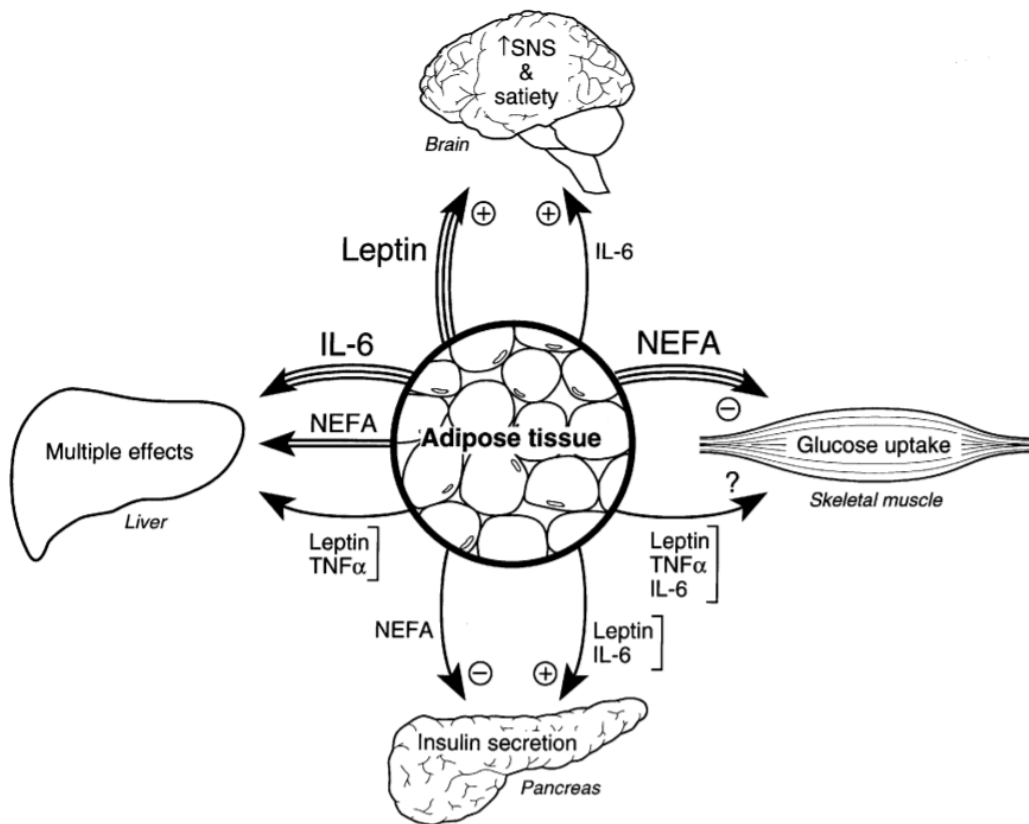
Obr. 1: Přehled působků produkovaných tukovou tkání a jejich velmi stručná funkce.



Obr. 2: Tuková tkáň – aferentní signály (zejména katecholaminy, hormony adenohipofýzy, inzulin) a sekretované působky. LPL – lipoproteinová lipáza, HSL – hormon senzitivní lipáza, NEFA – neesterifikované masné kyseliny, ASP – acylaci stimulující protein. Převzato -

<file:///C:/Users/14996/Downloads/Adipose20tissue20as20an20endocrine20and20paracrine20organ.pdf>
- Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W.: Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ, International Journal of Obesity, 1998, 22, 1145-1158

Leptin je protein o velikosti 167 aminokyselin (16 kDa) produkovaný dominantně tukovou tkání (a také enterocyty). Jeho existence byla předpovězena již před jeho objevem – předpokládala se existence hormonu, který do CNS přináší informace z periferie o stavu energetických zásob. V roce 1994 byl pak objeven a popsán hormon leptin, v letech 1995 a 1996 receptory pro leptin. Jeho struktura je vysoce homologická s cytokiny. Jeho sekrece je proporční k množství tukové tkáně a koresponduje tak s výživovým stavem jedince. Na stranu druhou je jeho sekrece modulována celou řadou humorálních působků a cirkulujících substrátů – estrogény, inzulínem, TNF α (tyto zvyšují jeho sekreci) a katecholaminy prostřednictvím β 3 adrenergních receptorů, volnými mastnými kyselinami, androgeny, růstovým hormonem, nebo agonisty PPAR γ (všechny tyto snižují sekreci leptinu; agonisty PPAR γ jsou např. volné polynenasycené mastné kyseliny, a naopak, vazba ligandu vede ke změnám v regulaci metabolismu mastných kyselin a glukózy a významně stimuluje adipogenezi a ukládání lipidů v adipocytech). Leptin ovlivňuje zejména energetickou bilanci a příjem potravy, a to na úrovni jak centrální, tedy CNS (hypothalamus), tak i prostřednictvím periferních tkání (kosterní svalstvo, β buňky pankreatu a produkce inzulínu) (Obr. 3). První a zásadní funkce leptinu spočívá v **regulaci energetického metabolismu a jeho homeostáze**. Tyto funkce jsou zprostředkovány hypothalamem a zahrnují jak regulaci příjmu potravy, tak i energetický výdej, a to na úrovni periferie prostřednictvím kosterních svalů a inzulínu, který dále zprostředkovává utilizaci glukózy periferními tkáněmi různými mechanismy.



Obr. 3: Humorální působky tukové tkáně a jejich cíle. Obrázek ukazuje význam zejména leptinu, NEFA a IL-6. LPL – lipoproteinová lipáza, HSL – hormon senzitivní lipáza, NEFA – neesterifikované mastné kyseliny, ASP – acylaci stimulující protein; + = stimulace, - = inhibice. Převzato - <file:///C:/Users/14996/Downloads/Adipose20tissue20as20an20endocrine20and20paracrine20organ.pdf> - Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W.: Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ, International Journal of Obesity, 1998, 22, 1145-1158

Leptin přináší do CNS také informaci o zásobách energie v těle. Pokles množství tukové tkáně je doprovázeno poklesem sekrece leptinu, který je následován vzestupem chuti k jídlu, a tedy zvýšeným příjmem potravy, a současně snížením energetického výdeje. Jedná se o adaptační mechanismus na hladovění. Leptin významně ovlivňuje hormonální osy hypothalamus-adenohypofýza-periferní žláza. Příkladem může být reprodukční osa a význam leptinu v nástupu puberty, ale také poruchy reprodukční osy při kritickém poklesu množství tukové tkáně, nebo při některých patofyziologických stavech (**leptinová rezistence**).

Regulace hormonálních os leptinem je známa poměrně dlouhou dobu. Není to však pouze osa reprodukční, ale také osa hormonů štítné žlázy, kdy leptin zvyšuje

sekreci hypothalamického thyreoliberinu (TRH). Leptin dále snižuje sekreci adrenokortikotropního hormonu a potažmo hladiny glukokortikoidu kortizolu. Leptin plní ještě další, specializované funkce, zejména v imunitním systému, hematopoéze a kostní tkáni. Obecně je možné (byť zjednodušeně) konstatovat, že leptin stimuluje funkce imunitního systému, stimuluje růst endoteliálních buněk a angiogenezi a urychluje reparaci poškozených tkání. Na kostní tkáň působí anabolicky. Receptory pro leptin jsou exprimovány osteoblasty a chondrocyty, což naznačuje jeho přímé působení na tyto buňky. Reguluje tvorbu FGF23 a osteokalcinu, který je hlavním nekolagenním proteinem kostní matrix a který zabezpečuje asociaci minerální složky, hydroxyapatitu, s organickou složkou kostní tkáně. Nepřímý účinek leptinu na kostní tkáň je dán serotonergní signalizací a regulací hormonálních os. Serotonin působí na kostní tkáň katabolicky, leptin však snižuje syntézu serotoninu a inhibuje jeho receptory. Leptin zvyšuje hladiny růstového hormonu a IGF-1, ale také estrogenů, které mají na kost anabolický účinek, a naopak snižuje hladinu kortizolu, který na kost působí katabolicky.

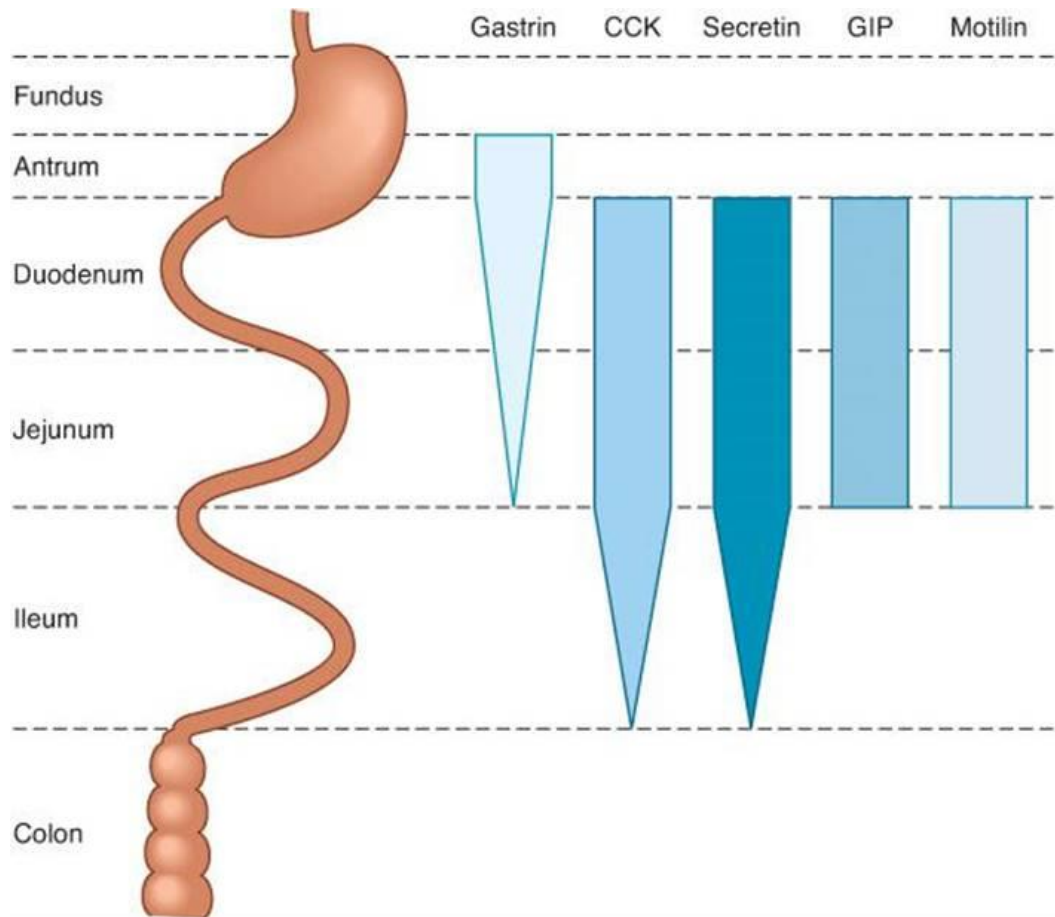
Adiponektin je peptid o velikosti 244 aminokyselin (30 kDa) cirkulující v několika různých izoformách lišících se biologickou aktivitou, který využívá adiponektinové receptory, které jsou prakticky exprimovány ve všech tkáních, zejména však v kosterních svalech a v játrech. Tento hormon byl identifikován v roce 1995 a 1996 několika týmy vědců současně. Hladina cirkulujícího adiponektinu negativně koreluje s množstvím tukové tkáně. Pokles hladiny je pravděpodobně spojen s některými patofyziologickými stavy, jako je např. inzulínová rezistence. S nárůstem inzulínové senzitivity narůstají i hladiny cirkulujícího adiponektinu. Tato okolnost naznačuje převážně metabolické účinky tohoto hormonu. V játrech zvyšuje inzulínovou senzitivitu hepatocyty a utilizaci glukózy a zvyšuje rovněž míru oxidace mastných kyselin. V kosterních svalech stimuluje příjem glukózy a utilizaci mastných kyselin. Působí i na cévní stěnu (inhibuje tvorbu pěnových buněk, snižuje proliferaci buněk hladké svaloviny pod vlivem růstových faktorů) a snižuje adhezi monocytů. Mezi další významné působky produkované tukovou tkání patří **TNF α** (snížení exprese genů pro utilizaci glukózy a mastných kyselin v adipocytech i játrech), **IL-6** (cytokinin spojený s inzulínovou rezistencí a obezitou), **rezistin** (snižuje příjem potravy a pravděpodobně zvyšuje inzulínovou rezistenci) a **proteiny renin-angiotenzin-aldosteronového systému**

(angiotensinogen, angiotenzin konvertující enzym – ACE, angiotenzin I i II – zejména patofyziologické konsekvence v případě obezity, ale také stimulace diferenciaci a růstu adipocytů). Významná je schopnost tukové tkáně **konvertovat a metabolizovat steroidní hormony**. Tuková tkáň exprimuje a produkuje několik enzymů – cytochrom P450-dependentní aromatázu, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenázu (HSD), 3 α -HSD, 11 β -HSD1, 17 β -HSD, 7 α -hydroxylázu, 17 α -hydroxylázu, 5 α -reduktázu, nebo UDP-glukuronosyltransferázu 2B15. Významná je zejména **konverze pohlavních hormonů** (estrogenů u postmenopauzálních žen a testosteronu u premenopauzálních žen, ale také konverze androstendionu na testosteron a estronu na estradiol), a konverze biologicky prakticky neaktivních prekurzorů na biologicky aktivní kortizol v případě **glukokortikoidů**.

iii. Hormony gastrointestinálního traktu

Hormony GIT nejsou tvořeny ve speciálních žlázách s vnitřní sekrecí, ale v enteroendokrinních buňkách, které jsou rozptýleny mezi buňkami sliznice. Hustota zastoupení jednotlivých typů buněk je různá v rámci různých oddílů GIT (Obr. 4). Tyto buňky jsou však velmi početné a jejich početnost činí z GIT jeden z největších endokrinních systémů. Enteroendokrinní buňky mohou být dvou typů, „otevřené“, nebo „uzavřené“. Zatímco první typ je v přímém kontaktu s lumen, a tedy obsahem GIT, druhý typ je „překryt“ epiteliálními buňkami a není tak v přímém kontaktu s lumen. Typ otevřených buněk reguluje sekreci hormonů prostřednictvím složení tráveniny (zejména zastoupením jednotlivých nutrientů nebo pH), typ buněk uzavřených sekretuje hormony v závislosti na dostupnosti parakrinních nebo endokrinních působků a autonomního nervového systému. Hormony GIT jsou hormony peptidické, resp. proteinové, z nichž některé vznikají z větších prekurzorových proteinů. Příkladem může být ghrelin, který vzniká z preproghrelinu, který nese sekvence nejen vlastního ghrelinu, ale také obestatinu, přičemž oba tyto hormony navíc prochází posttranslačními modifikacemi, které vedou k jejich odlišné biologické aktivitě. Posttranslační modifikace jsou u hormonů GIT časté, příkladem může být rovněž gastrin. Posttranslační modifikace zahrnují nejen aktivitu enzymů konvertáz, které „upravují“ strukturu vzniklých prohormonů, ale také exopeptidáz a peptidylglycin alfa-amidační oxygenázy (PAM).

Posttranslační úpravy zahrnují také sulfataci nebo oktanoylaci. Všechny tyto, do jisté míry specifické posttranslační modifikace, jsou klíčové pro interakci hormonu s příslušným typem receptoru.



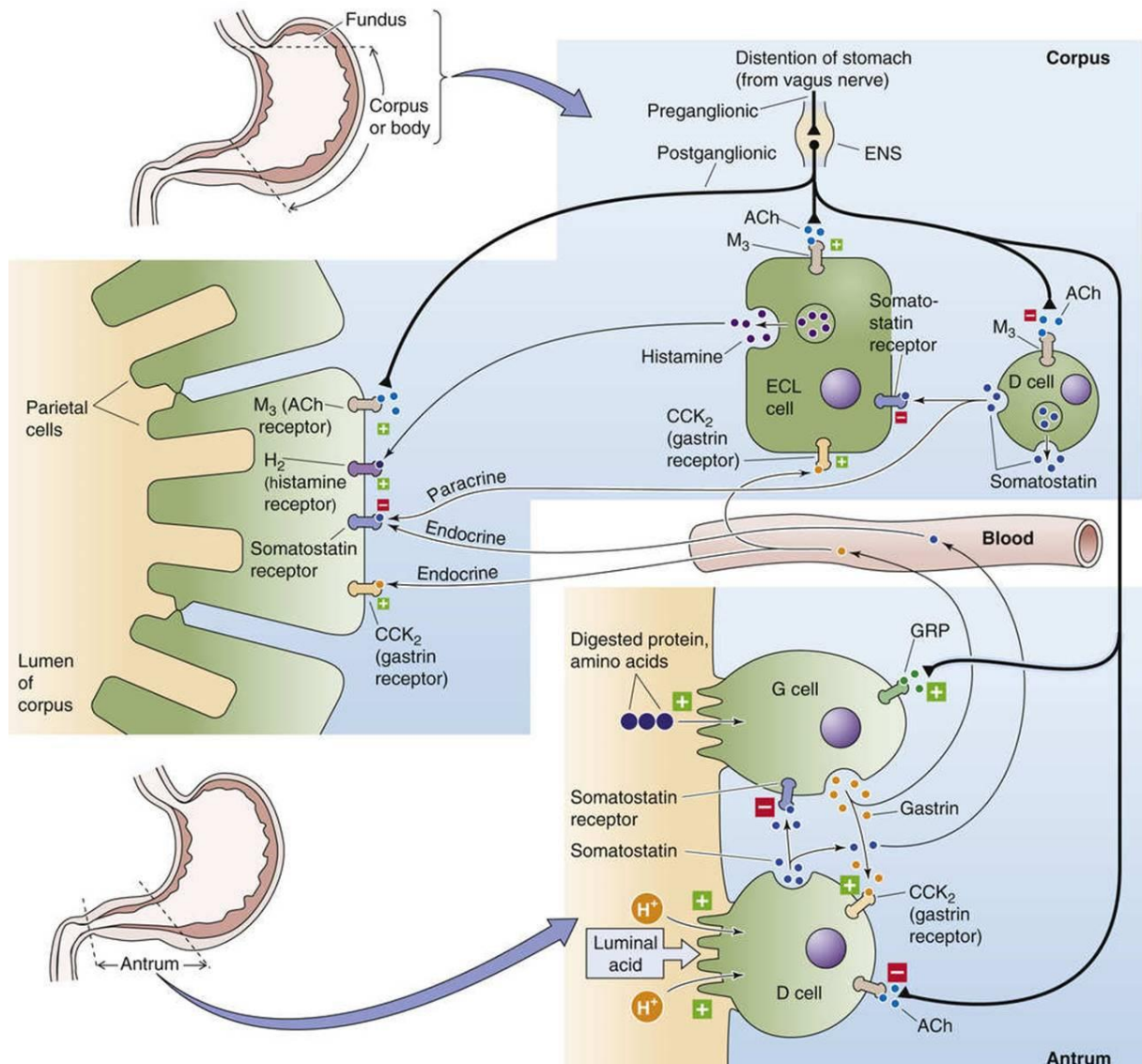
Obr 4.: Gastrointestinální hormony a místa jejich tvorby. Schéma ukazuje gastrin, cholecystokinin (CCK), sekretin, gastrický inhibiční polypeptid (GIP) a motilin. Převzato: <https://doctorlib.info/physiology/ganong-review-medical-physiology/29.html>.

Prakticky všechny GIT hormony využívají receptory spřažené s G proteinem a systém druhých posílů cAMP, nebo DAG a IP3. GIT hormony jsou hormony v „pravém slova smyslu“. Účastní se zejména koordinace procesů probíhajících v GIT, ale také prostřednictvím krve přináší informace o procesech probíhajících v GIT do jiných orgánů a orgánových soustav. Účastní se tak regulace energetického metabolismu a příjmu potravy, ale také glykémie. Mezi hormony GIT patří gastrin, ghrelin, obestatin, GIP, motilin, cholecystokinin, sekretin, a některé kandidátní hormony, např. GLP-1/2, enteroglukagon, nebo peptid YY.

Gastrin je hormon produkovaný žaludkem, resp. G buňkami antroduodenální oblasti žaludku. Vzniká z prekurzorového preprogastrinu, který obsahuje 101 aminokyselin a který je kotranslačně modifikován za vzniku progastrinu. Činností enzymů prohormon konvertáza a endopeptidáza vzniká extrémně krátký CFP peptid, který vykazuje významnou antiapoptickou aktivitu. Gastrin je souborným názvem pro několik peptidů, které nesou na C-terminálních koncích aminokyselinu glycin (G34-Gly a G17-Gly), a peptidů, které jsou na C-terminálních koncích amidovány (G34 a G17). Receptory pro gastrin se označují jako CCK2 a jedná se o receptory spřažené s G proteinem. Tyto receptory jsou schopny vázat všechny formy gastrinu a rovněž cholecystokinin, který vykazuje vysokou homologii s gastrinem. Byly nalezeny v GIT, ale rovněž v CNS, což naznačuje obecné (neurotransmise) i specifické funkce ligandů pro tento receptor, zejména jejich vliv na chování nebo příjem potravy. Mezi hlavní biologické účinky G17 a G34 patří zejména stimulace sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku prostřednictvím receptorů CCK2 přítomných na parietálních buňkách (Obr. 5), ale gastrin zvyšuje také tonus dolního jícnového svěrače, frekvenci a amplitudu peristaltických vln v žaludku (zvyšuje tedy motilitu žaludku) za snížení tonu pylorického svěrače, čímž stimuluje vyprazdňování žaludku. Stimuluje sekreci pankreatické šťávy, sekreci glukagonu a inzulínu a prostřednictvím parasymptiku zvyšuje motilitu tenkého a tlustého střeva. Vykazuje trofický účinek na sliznici žaludku a obecně na sliznici GIT. Gastrin je tedy významným trofickým faktorem nezbytným pro udržování normální histologické struktury a funkce žaludeční sliznice, která je vystavena velmi nepříznivým podmínkám, zejména vlivu nízkého pH. Je sekretován v odpovědi na příjem potravy, resp. distenze žaludku, ale také na chemické složení potravy (aminokyseliny a aminy), jeho sekrece je tedy spojena s gastrickou fází řízení sekrece žaludku. Sekrece gastrinu je stimulována také nervově, prostřednictvím nervus vagus a polypeptidu uvolňujícího gastrin (GRP), je tedy spojena i s cefalickou fází řízení sekrece žaludku. Somatostatin naopak působí na sekreci gastrinu inhibičně.

Ghrelin je poměrně krátký peptid produkovaný enteroendokrinními buňkami žaludku a minoritně tenkého střeva (P/D1 buňky), který prochází několika posttranslačními úpravami (acyl-ghrelin, desacyl-ghrelin, dvě formy ghreluinu s do jisté míry antagonistickými účinky). Hladina cirkulujícího ghreluinu narůstá při hladovění, naopak

po příjmu potravy postupně klesá. Vliv různých nutrientů na hladinu cirkulujícího ghrelinu je různý. Po perorální i parenterální aplikaci glukózy se jeho hladina významně snižuje a sacharidy obecně působí neúčinněji na snížení jeho cirkulující hladiny. Podobný, i když zdaleka ne tak výrazný, je také účinek lipidů a aminokyselin; lipidy mají na sekreci ghrelinu ze všech nutrientů nejmenší vliv. Dostupnost nutrientů v žaludku a duodenu je tedy klíčová pro sekreci ghrelinu. Sekrece ghrelinu je regulována také endokrinně a parakrinně. Uplatňuje se zde zejména somatostatin. Somatostatin je působek působící v GIT obecně inhibičně, inhibičně působí tedy i na sekreci ghrelinu. Sekreci ghrelinu stimuluje sekreci ghrelinu. Mezi další hormony stimující sekreci žaludečního ghrelinu patří katecholaminy a sekretin. Ghrelin vykazuje širokou škálu biologických účinků. Působí jako orexigenní faktor, jenž je významný v dlouhodobé adaptaci na změny v příjmu potravy. Významně zvyšuje glykemii a inzulinemii. Orexigenní působení ghrelinu je ovlivňováno hladinou cirkulujícího leptinu, na příjem potravy působí tedy společně s leptinem, který signalizuje množství déledobých energetických zásob v organismu. Ghrelin působí stimulačně na sekreci somatoliberinu (GHRH), který stimuluje sekreci růstového hormonu somatotropními buňkami adenohipofýzy. Ghrelin ovlivňuje žaludeční sekreci a motilitu GIT – stimuluje motilitu žaludku a zvyšuje sekreci kyseliny chlorovodíkové, zejména ve vztahu k očekávanému příjmu potravy. Podání ghrelinu indukuje fázi III migrujícího myoelektrického komplexu. Ghrelin indukuje zrychlení motorické aktivity žaludku vazbou na NPY neurony hypothalamu centrálně a cestou vagovagálního reflexu. Experimenty prokázaly, že aplikace ghrelinu indukuje rychlejší pasáž tráveniny tlustým střevem. Vzhledem k syntéze v CNS zde ghrelin plní specifické funkce – ovlivňuje některé specifické procesy spojené s pamětí a učením, spánkovým cyklem nebo systémem odměny. Prostřednictvím gonadoliberinu, jehož sekreci snižuje, ovlivňuje reprodukční osu.



Obr. 5: Vzájemné vztahy mezi jednotlivými typy buněk žaludeční sliznice a role gastrinu v regulaci žaludeční sekrece. Převzato - <https://doctorlib.info/physiology/medical/222.html>.

Gastrický inhibiční polypeptid (GIP, také glucose-dependent insulinotropic polypeptide) je řazen spolu s GLP-1 mezi inkretiny. Je tvořen enteroendokrinními K buňkami duodena a proximálního jejunu. Je součástí preprohormonového prekursoru (preproGIP), jehož úpravami činností hormon konvertáz vzniká vlastní biologicky aktivní GIP. Sekrece tohoto hormonu je stimulována přítomností nutrientů, jmenovitě glukózy a lipidů. Po příjmu potravy se hladina cirkulujícího GIP zvyšuje za 15 až 30 min v případě glukózy a za 30-45 min v případě lipidů. Přijaté polysacharidy (škrob) stimulují

sekreci GIP déledoběji, což souvisí s jejich trávením. Míra sekrece GIT je proporční k nutriční hodnotě přijaté potravy. GIP je významným regulátorem glukózového metabolismu. Působí prostřednictvím receptorů patřících do sekretinové rodiny, které jsou spřaženy s G proteinem. Byly nalezeny nejen v GIT, ale také na buňkách endokrinního pankreatu, tukové tkáni, plic, srdce, nebo CNS. Stimuluje sekreci inzulínu (sekrece inzulínu je stimulována více perorálně podanou glukózou, než parenterálně podanou glukózou). Tento inzulinotropní účinek byl popsán již v roce 1973. GIP stimuluje adenylát cyklázu a mobilizaci intracelulárních zásob vápenatých iontů, což v konečném důsledku vede k sekreci inzulínu. Tento hormon působí také protektivně na beta buňky endokrinního pankreatu a inhibuje jejich apoptózu. Původně byl popisován také efekt GIP na motilitu GIT. První studie naznačovaly inhibici vyprazdňování žaludku a také tlumení žaludeční sekrece. Tyto účinky však zůstávají stále diskutabilní.

Motilin byl objeven v roce 1972 a tento objev přinesl zásadní změnu v chápání některých fyziologických i patofyziologických procesů probíhajících v GIT. Postupně byla objasněna jeho úloha v migrujícím myoelektrickém komplexu. Postupně byla objasněna i jeho role v regulaci vyprazdňování žaludku nebo žlučníku. Motilin je tvořen a sekretován Mo buňkami duodena a jejuna. Tak jako v případě všech proteinových hormonů, tak i v případě motilinu přepisem příslušného genu vzniká prepromotilin, který nese krátkou signální sekvenci, sekvenci motilinu a sekvenci motilinu příbuzného peptidu, jehož možná fyziologická úloha zůstává prozatím neobjasněna. Během fáze lačnění hladina motilinu koreluje s fází III migrujícího myoelektrického komplexu, resp. jeho hladina vzrůstá před započítím této fáze. Jeho sekrece ve fázi lačnění pravděpodobně také odráží poměry pH v duodenu. Jeho sekrece je však synchronizována také se sekrecí žluči a pankreatické šťávy. I když ve znalostech o sekreci motilinu zůstává řada nejasností, je možné konstatovat, že sekrece motilinu ve fázi lačnění je synchronizována s vyprazdňováním žaludku a sekrecí žluči do duodena. Postprandiální sekrece motilinu je navázána na přítomnost nutrientů a vody (a hořce chutnajících látek) v duodenu a jejunu. Nejvýrazněji stimulují sekreci motilinu lipidy, pík motilinu bývá detekován přibližně 60 minut po jejich příjmu. Naopak inhibičně na jeho sekreci působí glukóza. Zvláštností je, že sekrece motilinu je stimulována jak po

perorálním příjmu, tak i po parenterální aplikaci. Proteiny mají pouze minimální vliv na jeho sekreci. Ta je však ovlivňována i řadou endokrinních i parakrinních působků. Inhibičně působí pankreatický polypeptid nebo sekretin. Motilin působí prostřednictvím motilinového receptoru, jehož nejvyšší exprese byla nalezena v gastroduodenální oblasti a aborálně klesá. Jedná se opět o receptor spřažený s G proteinem. Původně byl motilin studován ve spojení s motilitou GIT (jak již ostatně i název napovídá). Motilin zvyšuje postgangliovou cholinergní neurotransmisi a stimuluje rovněž vyplavení intracelulárních zásob vápenatých iontů z endoplazmatického retikula. Je zásadní pro fázi III migrujícího motorického komplexu. Význam migrujícího motorického komplexu a hladové kontrakce žaludku jsou diskutovány v řadě učebnic, pouze pro připomenutí se jedná o přípravu žaludku i distálnějších částí GIT na příjem potravy. Není to však jediná funkce motilinu. Motilin zvyšuje tonus dolního jícnového svěrače a inhibuje akomodační reflex, tj. reflexní relaxaci proximálního žaludku s přijatou potravou, což má za následek snížení množství přijaté potravy i navození stavu sytosti. Současně však stimuluje vyprazdňování žaludku a posun tráveniny do duodena. Působí i v kolon, kde byly nalezeny receptory pro motilin. Zde působí akomodačně, resp. zvyšuje rektální compliance. Stimuluje vyprazdňování žlučníku, a tedy sekreci žluče do duodena. Motilin se uplatňuje v některých dalších fyziologických procesech. Cestou vagu stimuluje sekreci inzulínu, a nepřímo inzulín inhibuje sekreci motilinu, ale nezávisle na glykémii. Konečně motilin stimuluje sekreci ghrelinu a působí tak nepřímo orexigenně, tedy stimuluje příjem potravy. Novější data však naznačují, že nepřímý orexigenní účinek motilinu není založen pouze na ghrelinu. Pravděpodobně působí také přímo v CNS na procesy vyhledávání potravy a stimulace chuti k jídlu.

Cholecystokinin (CCK) byl objeven již na počátku 20. století. Strukturálně je příbuzný gastrinu. Je produkován enteroendokrinními buňkami otevřeného typu, které se označují jako I buňky. Tyto buňky se vyskytují zejména v proximální části tenkého střeva, tedy v duodenu a jejunu. Preprocholecystokinin je posttranslačně upravován hormon konvertázami a dále sulfatacemi a finálně vzniká několik forem CCK – CCK-58, CCK-39, CCK-33, CCK-22 a CCK-8. CCK-58 je majoritní formou v GIT, CCK-8 pak majoritní formou v CNS. Sekrece CCK je stimulována přítomností nutrientů v duodenu, jejichž přítomnost je detekována prostřednictvím četných receptorů v apikální

membráně I buněk. Nejvýraznější sekreci CCK stimulují proteiny a lipidy, méně pak sacharidy. Sekrece CCK je však stimulována i některými peptidy produkovanými dále v GIT a pankreatu. Receptor pro cholecystokinin se vyskytuje ve dvou formách (CCK-1 a CCK-2) a je spřažen s G proteinem. Obě formy receptoru mají odlišnou afinitu pro jednotlivé formy CCK. Zatímco CCK-1 receptor je dominantně exprimován v GIT, CCK-2R v CNS zejména v neuronech, které regulují příjem potravy a chuť k jídlu. CCK snižuje žaludeční sekreci a působí inhibičně na sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku a zpomaluje rovněž vyprazdňování žaludku. Tato funkce velmi dobře demonstruje „lokální“ úlohu hormonů produkovanými v GIT – v případě CCK přítomnost nutrientů v duodenu vede k sekreci CCK a ten indikuje žaludku přítomnost tráveniny. Následně je zpomaleno vyprazdňování žaludku (v duodenu je tráveniny dost) i žaludeční sekrece (v duodenu je kyselá trávenina, kterou je nutno pro další chemické trávení neutralizovat), čímž se zásadně optimalizuje nejen vlastní trávení, ale také následná resorpce nutrientů. CCK naopak stimuluje kontrakce žlučníku a sekreci žluče do duodena relaxací Oddiho svěrače a sekreci pankreatické šťávy. Prostřednictvím aferentních vagálních senzoryckých neuronů CCK zprostředkovává informaci o přítomnosti tráveniny v duodenu. Působí tak jako signál „sytosti“ a zprostředkovaně prodlužuje intervaly mezi jednotlivými jídly i velikost porce přijaté potravy. CCK dále snižuje tvorbu glukózy v játrech, a to prostřednictvím vagovagálních reflexů. V CNS plní CCK (resp. CCK-8) řadu významných funkcí. Jeho koncentrace je poměrně vysoká v limbickém systému a vyvolává úzkost a panické stavy, ale ve vysokých koncentracích také vizuální halucinace.

Sekretin je hormonem, který byl objeven těsně na prahu 20. století, byť jeho struktura byla odhalena daleko později. Je tvořen jako větší preprohormon, který je následně upravován odštěpením signální sekvence a C-terminálního peptidu. Je syntetizován S buňkami sliznice tenkého střeva, zejména duodena. Sekretin je také exprimován v některých oblastech CNS, zejména v thalamu, hypothalamu, a hypofýze. Působí prostřednictvím sekretinového receptoru (SCTR), který byl původně izolován z plicní tkáně. Jedná se o receptor spřažený s G proteinem. Byl nalezen nejen v GIT, ale také v CNS, pankreatu, žaludku, ledvinách, a zejména v plazmatické membráně cholangiocyty, tedy buněk, které vystylají žlučovody. Stimulem pro sekreci sekretinu je

zejména nízké pH v duodenu a také přítomnost proteinů a aminokyselin v trávenině. Tomu odpovídá dominantní biologický účinek – stimulace sekrece pankreatické šťávy bohaté na bikarbonát stimulací epiteliálních buněk vývodů. Stejně působí na epiteliální buňky vystylající žlučovody (obecně stimuluje cholerézu) a Brunnerovy žlázy duodena. Konečným důsledkem je neutralizace kyselé tráveniny v duodenu a optimalizace podmínek pro další chemické trávení zprostředkované nejen enzymy pankreatické šťávy, ale také žlučí. Cestou vagální aferentace inhibuje žaludeční sekreci (HCl) a motilitu žaludku. Poměrně dlouhou dobu je známo, že sekretin ovlivňuje rovněž renální funkce, čímž zasahuje do regulace tělesných tekutin a elektrolytů. Stimuluje sekreci antidiuretického hormonu (ADH) a navozuje pocity žízně. Ve sběracích kanálcích stimuluje inzerci akvaporinů do buněčných membrán, čímž spolu s ADH stimuluje retenci vody. Navíc působí vazodilatačně a pravděpodobně také zprostředkovává redistribuci krve. Sekretin ovlivňuje rovněž příjem potravy a energetický výdej. Hnědá tuková tkáň, která je schopná termogeneze, exprimuje velké množství receptorů pro sekretin. Jeho vazba na tyto receptory fakultativně stimuluje termogenezi, která může činit až 5 % denního výdeje energie. V CNS pak navozuje pocity sytosti a potlačuje pocit hladu, čímž snižuje příjem potravy. Je tedy možné konstatovat, že sekretin postprandiálně stimuluje energetický výdej a navozuje pocity sytosti.

Obestatin vzniká z preproghrelinu a je produkován stejnými buňkami jako ghrelin. V těle byl nalezen zejména v GIT včetně žaludku, ale také v dalších tkáních. Buňky produkující obestatin se vyskytují od kardie až po ileum, přičemž jejich četnost je nejvyšší v žaludku, zejména ve fundu a méně již v těle a antru žaludku, následují duodenum, jejunum a ileum. V tlustém střevě nebyly nalezeny. Receptory pro obestatin jsou s G-proteinem spřažené receptory, které se nachází v žaludku, duodenu a jejunu, ale také v CNS. Obestatin je pokládán za hormon antagonistický účinek ghrelinu. Předpokládá se jeho úloha v regulaci energetického metabolismu a příjmu potravy (působí anorexigenně), ale také jeho možný vliv na snížení motility GIT a vyprazdňování žaludku. Obestatin snižuje bazální tonus hladké svaloviny horní části GIT včetně žaludku, a to za neadrenergických, necholinergních i cholinergních podmínek. V případě cholinergní stimulace a kontrakce hladké svaloviny snižuje obestatin její amplitudu. Na hladkou svalovinu žaludku působí inhibičně. Tento hormon rovněž ovlivňuje žaludeční

sekreci, a to nepřímo inhibicí sekrece somatostatinu. Obestatin tedy nepřímo stimuluje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Somatostatin působí také inhibičně na motilitu žaludku, včetně vyprazdňování, a GIT a snižuje krevní průtok a všechny tyto účinky somatostatinu jsou antagonizovány obestatinem. Obestatin vykazuje také významné protektivní účinky na sliznici GIT a účinky protizánětlivé. Cirkulující obestatin modifikuje sekreci inzulínu, a naopak cirkulující inzulín je inhibitorem sekrece obestatinu. Obestatin stimuluje sekreci glukagonu, zatímco sekreci somatostatinu a pankreatického polypeptidu významně snižuje. Má vliv i na exokrinní pankreas, kdy zvyšuje procentuální zastoupení proteinů včetně trypsinogenu v pankreatické šťávě.

GLP-1 a **GLP-2** jsou dva peptidy, které vznikají sestřihem preproglukagonu. Po odštěpení signální sekvence vzniká proglukagon, který je následně upravován za vzniku menších, biologicky aktivních peptidů. Činnostmi prohormon konvertázy 2 vznikají v alfa buňkách endokrinního pankreatu glukagon, velký proglukagonový fragment a **GRPP** (*glicentin-related pancreatic polypeptide*), zatímco v L buňkách lokalizovaných v zejména distálním tenkém střevě vznikají prostřednictvím prohormon konvertázy 1/3 glicentin, který je dále štěpen na GRPP a **oxyntomodulin** a GLP-1 a GLP-2. **Glicentin** je peptid, který stimuluje sekreci inzulínu, působí troficky na buňky sliznice tenkého střeva a ovlivňuje rovněž motilitu. Jeho sekrece je stimulována přítomností nutrientů v duodenu (lipidů, aminokyselin, ale také glukózy). GRPP zasahuje do glukózového metabolismu – inhibuje sekreci inzulínu stimulovanou glukózou. Oxyntomodulin, stejně jako ostatní zde jmenované hormony, zasahuje do glukózového metabolismu, snižuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej. Působí termogenně. Stimuluje lipolýzu a mobilizuje energetické zásoby ve směru glukoneogeneze a ketogeneze. Současně stimuluje sekreci inzulínu. Působí inhibičně na žaludeční sekreci (HCl) a zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje sekreci pankreatické šťávy. Jeho exprese byla identifikována v některých neuronech CNS. Působí anorexigenně, což je částečně dáno jeho inhibičním vlivem na sekreci ghrelinu. Sekrece oxyntomodulinu je stimulována potravou a koresponduje s kalorickým příjmem. Nejvýrazněji jeho sekreci stimulují lipidy. V případě těchto jmenovaných hormonů panuje ještě řada nejasností, a ne všechny fyziologické účinky byly odhaleny. Jiná je situace v případě GLP-1 a GLP-2. Název těchto hormonů vystihuje, že se podobají glukagonu (glucagon-like peptide –

GLP). Sekrece GLP-1 je stimulována smíšenou stravou, která ji stimuluje více než jen samostatné jednotlivé nutrienty. Receptory pro GLP-1 jsou spřaženy s G proteinem a byly nalezeny na alfa a beta buňkách pankreatu, ale také v GIT, plicích, ledvinách, CNS a dalších tkáních. Tento hormon působí jako inkretin, tedy stimuluje sekreci inzulínu beta buňkami endokrinního pankreatu. Tato stimulace je však podmíněna vysokými koncentracemi glukózy v krvi. Současně působí inhibičně na sekreci glukagonu alfa buňkami. GLP-1 inhibuje motilitu žaludku a snižuje postprandiální žaludeční sekreci. Inhibuje však i motilitu tenkého střeva, čímž zpomaluje resorpci nutrientů. Tímto mechanismem zabraňuje náhlému a výraznému zvýšení hladiny nutrientů v krvi, zejména glukózy. Snižuje chuť k jídlu a příjem potravy. Analoga tohoto hormonu jsou používána v terapii diabetes mellitus 2. typu. Sekrece GLP-2 je stimulována stejně, jako je tomu v případě GLP-1, tedy nutrienty. V tomto případě je však dominantní vliv sacharidů a lipidů, proteiny, resp. aminokyseliny, stimulují sekreci GLP-2 pouze minimálně. Specificky i nspecificky ovlivňuje jejich resorpci v tenkém střevě. Obecně působí troficky na sliznici tenkého střeva a inhibuje apoptózu střevních buněk. Zvyšuje expresi enzymů štěpících disacharidy v kartáčovém lemu enterocytu a současně zvyšuje expresi transportních systémů pro glukózu, čímž stimuluje její resorpci. Stimuluje však i resorpci lipidů. Inhibuje motilitu, a to zejména antra žaludku, a inhibuje rovněž žaludeční sekreci. Na úrovni CNS snižuje příjem potravy. Jak GLP-1, tak i GLP-2, jsou degradovány činností enzymu dipeptidyl peptidázy 4, jejíž inhibitory našly opět uplatnění v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Obecně je tedy možné konstatovat, že všechny uvedené hormony se účastní regulace glykémie, zejména ve vztahu k přijaté potravě.

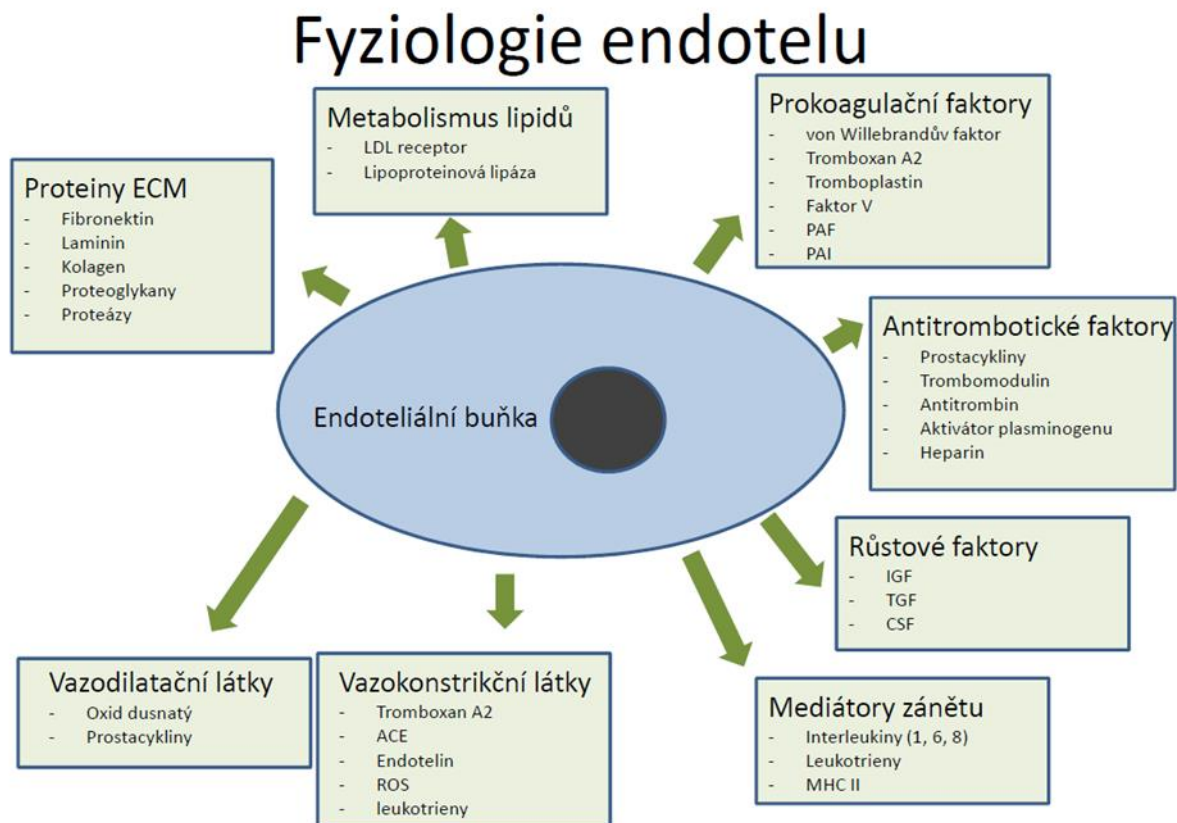
Peptid YY je produkován L buňkami, které jsou lokalizovány zejména v distálních částech GIT včetně rekta. Je však vytvářen také buňkami endokrinního pankreatu a některými neurony v CNS. V cirkulaci se vyskytuje ve dvou odlišných formách. Jeho sekrece je bifazická. V první fázi je jeho sekrece stimulována neuroendokrinně, zejména cholecystokininem a GLP-1, v druhé fázi pak přítomností nutrientů (zejména lipidů) a obecně tráveniny v distálnějších částech GIT. Míra jeho sekrece koresponduje s množstvím přijaté potravy a dosahuje vrcholu 60 až 90 minut po příjmu potravy. Váže se na rodinu Y receptorů, které jsou spřaženy s G proteinem a které jsou exprimovány

napříč GIT i v jiných tkáních. Peptid YY zpomaluje vyprazdňování žaludku a tlumí žaludeční sekreci a zvyšuje míru absorpce nutrientů v tenkém střevě. Současně zpomaluje a do jisté míry oddaluje sekreci žluče a pankreatické šťávy. Velmi obecně je tady možné konstatovat, že peptid YY je součástí zpětněvazebného mechanismu, který se nazývá **ileální brzda**, která je iniciována přítomností neabsorbovaných nutrientů v tenkém střevě. Snížením motility i sekrece v proximálnějších částech GIT se optimalizuje čas a vstřebávání těchto nutrientů, které je tedy vysoce optimalizované. Peptid YY je také signálem sytosti, má tedy anorexigenní účinek.

iv. Cévní endotel jako endokrinní orgán

Cévní endotel byl dlouhou dobu pokládán pouze za jakousi vrstvu buněk, které tvoří pouze bariéru. Není tomu tak, a i ve 21. století jsou objevovány nové funkce endotelu. Endotel je poměrně velký orgán – obsahuje 10^{13} buněk a jeho hmotnost je dokonce kolem jednoho kilogramu. Endotel v první řadě skutečně tvoří jakousi bariéru, která však není bariérou statickou, ale výrazně dynamickou. Bariérová funkce stejně jako integrita této bariéry je naprosto zásadní pro udržení funkční cirkulace krve. Na stranu druhou spolu, a nejen spolu, vzájemně komunikují. Komunikují i s cirkulujícími formovanými krevními elementy, zejména trombocyty a leukocyty, ale i se vzdálenějšími i vzdálenými buňkami. Všechny tyto buňky, ale také charakter toku krve, ovlivňují chování endotelu. Uplatňuje se zde endokrinní, parakrinní i autokrinní způsob komunikace. Základní funkce endotelu jsou shrnuty na Obr. 6. Endotel plní funkci transportní, a to látek rozpuštěných v krvi do okolních tkání, prostřednictvím GLUT-1 a GLUT-4 reguluje transport glukózy (zejména GLUT-1 jako majoritní transportní systém pro glukózu pro endoteliální buňky je extrémně významný jako na inzulínu nezávislý transport glukózy přes hematoencefalickou bariéru), je významný z hlediska transportu aminokyselin přes endoteliální bariéru, dále endotel umožňuje transcelulární transport pro látky s větší molekulovou hmotností (např. bílkovinu albumin), umožňuje paracelulární transport prostřednictvím buněčných spojů, a v neposlední řadě prostřednictvím oxidu dusnatého, ale také prostacyklinů a dalších působků, reguluje tonus cévy. Endotel tedy produkuje celou řadu působků, které, jak již bylo uvedeno výše, působí pro – i

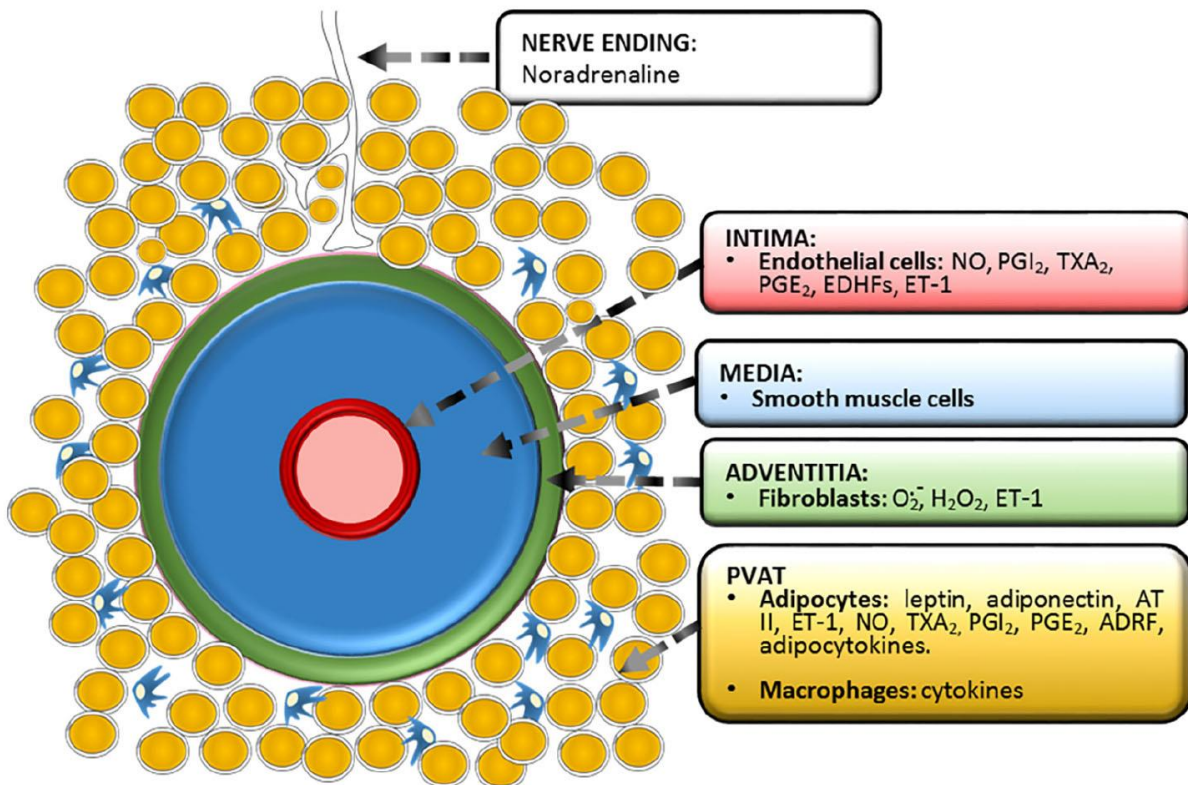
antitromboticky (intaktní nesmáčivý endotel je důležitým faktorem bránící intravaskulární hemokoagulaci), účastní se reparace v případě poranění cévy, účastní se zánětu včetně těch, které ovlivňují vaskulární permeabilitu, i tonus cévy. Endotel se dokonce podílí na metabolismu lipidů.



Obr. 6: Základní funkce endotelu.

Otázkou samozřejmě zůstávají vztahy mezi jednotlivými buňkami stěny cévy. Céva není tvořena pouze endotelem, který tvoří intimu – byť je to vrstva, která je v přímém kontaktu s cirkulující krví. Dále je tvořena hladkosvalovými buňkami (media), fibroblasty (adventicie), a perivaskulární tukovou tkání, která je navíc prostoupena makrofágy. Všechny tyto vrstvy jsou tvořeny buňkami metabolicky velmi aktivními, které navíc produkují řadu působků, které se chovají parakrinně a které ovlivňují okolní buňky, a to nejen v horizontální rovině, ale také vertikálně. Přehled působků produkovaných jednotlivými typy buněk je ukázán na Obr. 7. Endotel je také orgánem endokrinním. Mezi nejvýznamnější endokrinní působky produkované endotelem patří **endoteliny**,

natriuretický peptid C, adrenomedulin, diskutuje se rovněž význam **hyperpolarizačních faktorů** (endothelium-derived hyperpolarizing factors, EDHFs). Z toho výčtu jsou vynechány působky, které působí pouze parakrinně nebo autokrinně. Cévní endotel produkuje rovněž **ACE, angiotenzin konvertující enzym**, který plní centrální úlohu v systému renin-angiotenzin-aldosteron a konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikčně aktivní angiotenzin II. Pod souhrnným názvem **endotelin** se skrývají tři peptidy, a to endotelin-1, 2 a 3 (ET-1, ET-2, ET-3). Nejznámějším, a také z pohledu fyziologického nejvíce studovaným, je ET-1. Vzniká z preproendotelinu-1, jeho exprese je stimulována trombinem, inzulinem, adrenalinem, angiotenzinem II, kortizolem, ale také hypoxií, inhibována je oxidem dusnatým a natriuretickými peptidy. Na vzniku konečného, biologicky vysoce aktivního endotelinu-1, se podílí enzymy, které se nazývají endotelin konvertující enzymy (ECE 1 až 3, každý se vyskytuje ještě v několika izoformách). Exprese těchto enzymů je do jisté míry tkáňově specifická, nicméně majoritní formou je ECE-1, která je rovněž funkční pro všechny izoformy endotelinu. ET-1 je produkován endoteliálními buňkami, hladkosvalovými buňkami, makrofágy, fibroblasty, kardiomyocyty, neurony CNS a buňkami endokrinního pankreatu, ET-2 je tvořen ve vaječnicích a intestinálních epiteliálních buňkách, ET-3 je tvořen endoteliálními buňkami a intestinálními epiteliálními buňkami a do jisté míry antagonizuje účinek ET-1 (stimuluje sekreci vazodilatačně působících látek včetně oxidu dusnatého a vazodilatačně působících prostacyklinů). ET-1 je nejúčinnějším doposud známým vazokonstrikčním působkem.



Obr. 7: Převzato https://www.frontiersin.org/files/Articles/453870/fphys-10-00729-HTML/image_m/fphys-10-00729-g001.jpg - Nava E., Llorens S.: The Local Regulation of Vascular Function: From an Inside-Outside to an Outside-Inside Model, Front. Physiol. 2019, 10:729

Receptory pro endoteliny se označují jako endotelinové receptory. Vyskytují se také v několika formách – ET_A, ET_{B1}, ET_{B2} a ET_C, které se liší afinitou k jednotlivým ET. Všechny jsou spřaženy s G proteinem. ET_A zprostředkovává vazokonstrikci a je exprimován zejména hladkosvalovými buňkami, ET_{B1} i ET_{B2} se vyskytují na endoteliích i hladkosvalových buňkách; první zprostředkovávají vazodilataci prostřednictvím vazodilatačně působících působků, druhé naopak vazokonstrikci. Funkce ET_C nebyla doposud objasněna. Endoteliny jsou zapojeny v regulaci kardiovaskulárních funkcí, ovlivňují elektrolytovou rovnováhu. Jsou diskutovány zejména v souvislosti s patofyziologickými stavy, jako je plicní hypertenze nebo hypertrofie myokardu. Četné studie prokázaly schopnost endotelinů indukovat proliferaci hladkosvalových buněk, ale také fibroblastů. **Natriuretický peptid C** (CNP) byl objeven mezi natriuretickými peptidy jako poslední, byť je natriuretickým peptidem majoritním. Je exprimován nejen endoteliemi, také v CNS a chondrocytech. Na rozdíl od natriuretických peptidů A a B

působí převážně parakrinně a autokrinně, endokrinní efekt je pouze minoritní. Plní funkci vazodilatační, dilatuje jak arterie, tak i vény. Jeho sekrece je stimulována některými růstovými faktory, antidiuretickým hormonem, trombinem, některými interleukiny a $TNF\alpha$. V CNS plní funkci neurotransmiteru. CNP inhibuje sekreci ET-1 a působí antagonisticky, antagonizuje tedy účinek ET-1. Adrenomedulin působí dominantně parakrinně a autokrinně a chová se jako natriuretický peptid a vazodilatačně působící látka (jedná se o neúčinnější vazodilatátor v lidském těle). Stimuluje angiogenezi a zvyšuje toleranci buněk k oxidačnímu stresu a hypoxickému poškození.

8. TERMOREGULACE

a) Obecné poznámky

Termoregulací rozumíme udržení stále tělesné teploty. Teplota má vliv na aktivitu enzymů, tekutost membrán a pohyblivost elektrolytů, a proto udržení tělesné teploty ve fyziologickém rozmezí je jedním ze základních regulovaných parametrů homeostázy.

Oproti periferním částem těla, které se chovají do jisté míry poikilotermně (jejich teplota se přizpůsobuje teplotě okolního prostředí a chrání tak tělo zejména před nadměrnými ztrátami tepla) je teplota jádra stabilní a pohybuje se v rozmezí 36,0-37,0 °C (dá se tedy říci, že se chová homiootermně). Pro klinické účely je teplota tělního jádra nejčastěji měřena v axile, ústech nebo rektu.

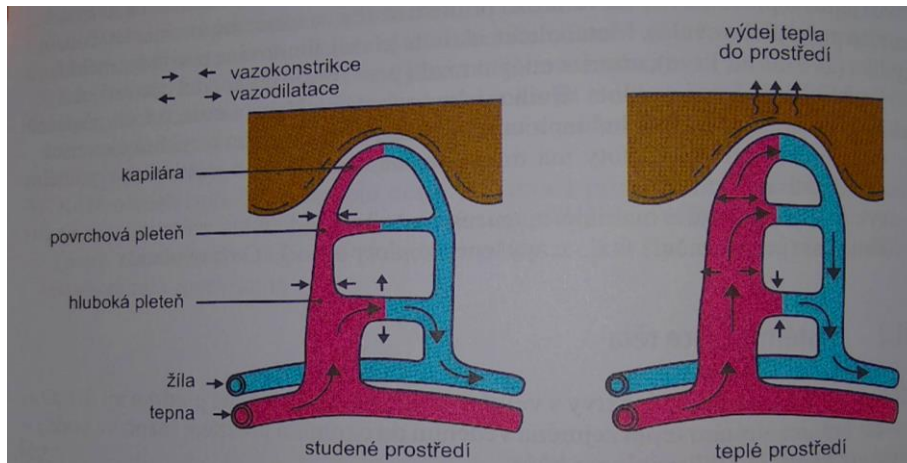
Kolísání tělesné teploty se děje v důsledku cirkadiálních rytmů (nejnižší hodnoty během spánku, nejvyšší v průběhu denní aktivity), a u žen se také mění v návaznosti na cyklické změny ovariálních hormonů (nejnižší ve folikulární fázi, nejvyšší pak po ovulaci; rozdíl může být až 1°C). Určitý posun cirkadiální křivky tělesné teploty vidíme i sezónně (vyšší v létě, nižší v zimě).

Produkce a ztráty tepla

Největším zdrojem tepla jsou metabolické procesy, probíhající zejména v játrech. Krom této tzv. **netřesové termogeneze** (tj. výroby tepla) je v případě potřeby možné teplo vyrobit i tzv. **třesovou termogenezi**, tj. pomocí svalových kontrakcí. U novorozenců a dětí do jednoho roku se třesová termogeneze neuplatňuje, teplo se tvoří energetickou přeměnou hnědého tuku (speciální typ tukové tkáně, u níž odpojení oxidativní fosforylace od tvorby ATP umožní uvolnění velkého množství tepla – viz níže). Vzniklé teplo je od místa svého zdroje rozváděno do těla **krví**. Ztráty tepla se dějí výměnou tepla s okolním prostředím. Touto formou může samozřejmě dojít i k přehřátí organismu (v případě vyšší teploty prostředí než teploty těla), tedy úpalu. Naproti tomu úžeh vzniká přímým působením slunečního záření na hlavu.

Výměna tepla mezi organismem a okolím

Výměna tepla mezi organismem a prostředím se děje především prostřednictvím kůže. Množství a směr výměny jsou regulovány pomocí aktuálního roztažení podkožních cév. Velikost průtoku krve kůží řídí hlavně aktivita sympatiku (α -adrenergní vlákna). V chladném prostředí je průtok krve kůží minimální – na cévách vidíme **vasokonstrikci**. Při povrchu kůže je krev ve vrcholcích kapilárních kliček téměř v teplotní rovnováze s prostředím. Tato ochlazená krev se v tenkých kožních žilách ohřívá okolní tkání a tepennou krví z paralelně běžících tepének, kde se naopak krev ochlazuje (protiproudový výměnný systém). Nedochází tak k tepelným ztrátám. Naopak v horkém prostředí **vazodilatace** (roztažení) kožních cév umožní část tepla vyměnit s prostředím (Obr. 1).



Obr 1. Průtok krve kůží v chladu a teple

V místech, kde je velký povrch těla vzhledem k jeho objemu, tedy tam kde by mohlo docházet k nežádoucím tepelným ztrátám (ušní boltec, nos, ruce), část krve obchází kapiláry pomocí arterio-venózních anastomóz.

Samotná výměna tepla mezi organismem a okolím se děje pomocí:

Kondukce (vedení)

Jedná se o přenos tepla mezi tělem a okolním prostředím, který se děje pomocí doteku. Platí, že teplo se přenáší z teplejšího prostředí na chladnější. Rovněž platí, že velikost přenosu je závislá na teplotní vodivosti materiálu (ta je dána množstvím molekul) - nejméně se teplo přenáší vzduchem, více kapalinou a nejvíce pak dotykem s pevnou látkou.

Konvekce (proudění)

Pomocí konvekce se teplo předává mezi tělem a pohybujícím se médiem, jež je s ním v kontaktu. Nejčastěji probíhá mezi povrchem těla a vzduchem a velikost přenosu je dána teplotním gradientem a rychlostí pohybu vzduchu, respektive těla. Teplotní vodivost se zvyšuje s přítomností vodních par ve vzduchu, proto při vyšší vzdušné vlhkosti jsou ztráty tepla vyšší.

Radiace (záření)

Radiací rozumíme tepelný přenos formou elektromagnetických vln infračervené části spektra. Množství předaného tepla je závislé na teplotním gradientu a jeho velikost představuje zhruba polovinu tepelných ztrát. Množství ztraceného tepla se redukuje v závislosti na velikosti podkožního tuku a také je možné jej snížit pomocí oděvu.

Evaporace (odpařování)

Procesem evaporace potu (případně vody, pokud kůži smáčíme) dochází k výdeji tepla do okolí při přeměně skupenství z kapalného na plynné (při 33°C je to 2,4 MJ na 1 litr vody). Účinnost evaporace závisí na vlhkosti vzduchu a intenzitě jeho pohybu. Odvod tepla pocením se uplatňuje zejména při vyšších teplotách prostředí, kdy ostatní termoregulační mechanismy nedostačují. Potní žlázy jsou řízeny sympatickými cholinergními vlákny, podněty z hypotalamu aktivují potní žlázy při přehřívání organismu a při psychické zátěži.

Řízení termoregulace

Tělesná teplota je registrována **periferními termoreceptory** uloženými v kůži (chladové či tepelné) či **centrálními termoreceptory**, které se nachází v hypotalamu a míše. **Hypotalamus** funguje jako integrační centrum pro údaje z termoreceptorů v těle a zároveň má řídicí funkci v regulaci tělesné teploty. Je zde umístěn jakýsi „set-point“, tedy nastavení vnitřního termostatu. Hypotalamus porovnává zjištěné hodnoty z termoreceptorů s hodnotou set-pointu a v případě odchylky (už při vychýlení o 0,1°C) dojde k aktivaci termoregulačních mechanismů (Tabulka 1) vedoucích k obnovení ustáleného stavu. Při nízké teplotě se aktivují procesy vedoucí ke zvýšení produkci tepla či eliminaci tepelných ztrát. A naopak při vyšších teplotách se aktivují procesy snižující produkci tepla a zvyšující jeho odvod do okolí. V této souvislosti je nutné zmínit, že při určitých procesech je hodnota termoregulačního set-pointu v hypotalamu přenastavena. Např. při horečce vlivem endogenních pyrogenů dojde ke zvýšení hodnoty set-pointu, což vede ke zvýšení produkce tepla (pocit zimy a třes při horečce).

Mechanismy aktivované chladem	Mechanismy aktivované teplem
Zvýšení produkce tepla	Snížení produkce tepla
třesová termogeneze	nechutenství
aktivace sympatiku a sekrece katecholaminů	
aktivní pohyb	
Snížení ztrát tepla	Zvýšení ztrát tepla
kožní vazokonstrikce	kožní vazodilatace
behaviorální regulace - snížení plochy těla	pocení a evaporace potu
chlupová erekce	

Tabulka 1: Termoregulační mechanismy

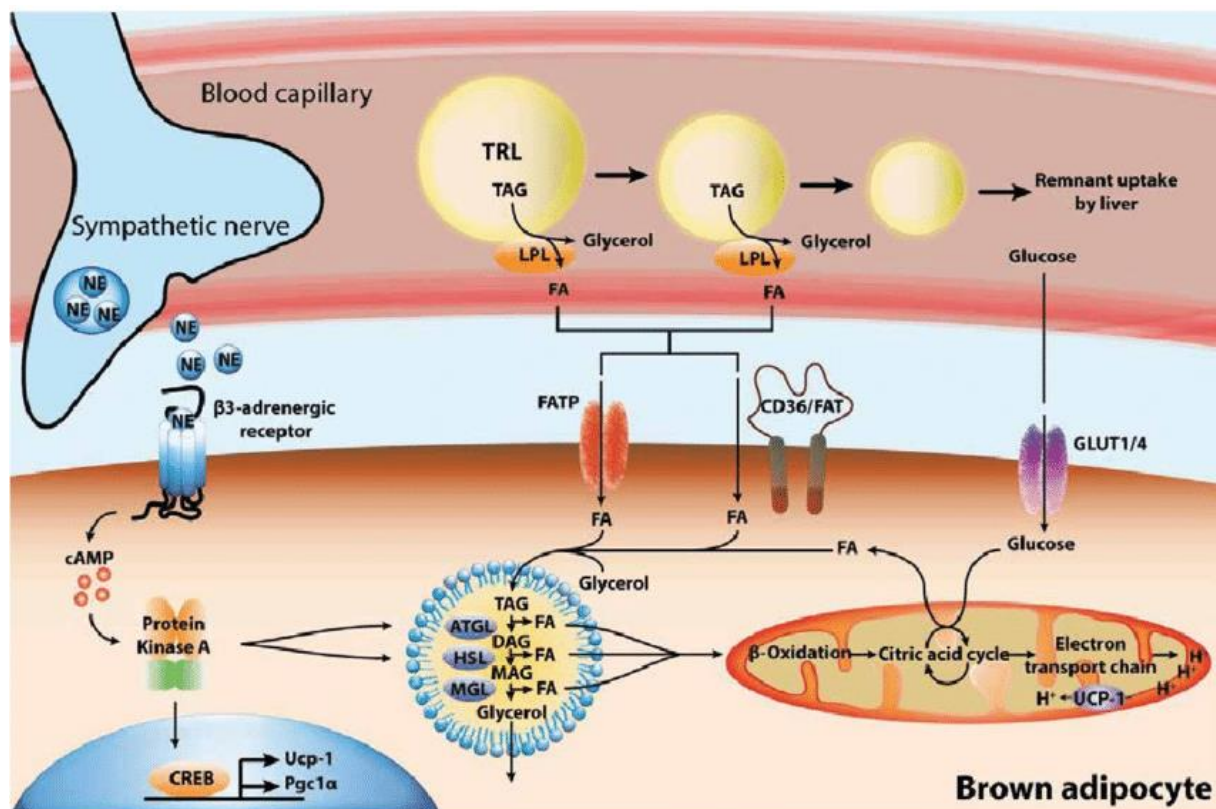
b) Hnědá tuková tkáň a termogeneze

Tuková tkáň je jednou z největších tkání v našem těle. Je to orgán endokrinně velmi aktivní (viz kapitola věnovaná speciální endokrinologii). Tuková tkáň bývá zvykově rozdělena na **bílou tukovou tkáň**, která je tvořena bílými adipocyty a která dominantně slouží jako zásobárna energie, tedy tkáň, ze které jsou v případě potřeby mobilizovány mastné kyseliny a glycerol, které poté slouží jako substráty pro tvorbu glukózy nebo ketolátek, a **hnědou tukovou tkáň**, která představuje významný orgán termogeneze, tedy tkáň, která je schopna produkovat teplo během netřesové termogeneze, tedy termogeneze, která probíhá prostřednictvím chemických pochodů. Hnědá tuková tkáň se stává také významným terapeutickým cílem, neboť prostřednictvím beta 3 adrenergických receptorů, resp., jejich agonistů, je možné stimulovat termogenezi, a tedy energetický výdej. Je možné konstatovat, že bílá a hnědá tuková tkáň se chovají

antagonisticky. Zatímco bílá zprostředkovává uchování energie, hnědá zvyšuje její výdej. Obě dvě tkáně se tak účastní energetického metabolismu a jeho regulace.

Hnědá tuková tkáň je světle růžová, vysoce vaskularizovaná a hustě inervovaná sympatickými nervovými vlákny. Hnědé adipocyty jsou velmi výjimečné – obsahují značné množství mitochondrií s mnoha kristami. Tato tkáň byla dlouhou dobu pokládána za typickou pouze pro novorozence, které chrání v poporodní době před hypotermií. Nicméně pozdější studie, a nutno dodat, že s použitím velmi moderních metod založených na značené glukóze a PET, CT, a dalších, odhalily přítomnost hnědého tuku i u dospělých – v cervikální, supraklavikulární, paravertebrální, a perikardiální oblasti, a také v oblastech mediastinální a mesenterické (zde již daleko méně). Celkové množství hnědé tukové tkáně u dospělého činí přibližně 50 g, což je méně než 0.1 % tělesné hmotnosti. Zásadní schopností hnědých (a béžových) adipocytů je termogeneze. Termogeneze je zprostředkována specifickými proteiny, z nichž nejznámější je termogenin (název tohoto proteinu mluví za vše), známější spíše jako UCP-1 (uncoupling protein 1, protein o velikosti 33 kDa). Jedná se o protein lokalizovaný ve vnitřní membráně mitochondrií, který funguje jako transportér pro protony a anionty. Protein je aktivován volnými mastnými kyselinami, zejména těmi, které mají dlouhý řetězec. Při expozici chladu se zvyšuje tonus sympatiku, čímž jsou stimulovány již výše zmiňované beta 3 adrenergní receptory. Tyto receptory jsou spřažené s G proteinem (G_s). Po vazbě ligandů (katecholaminů) jako prvních posílů dochází prostřednictvím signální kaskády k stimulaci adenylát cyklázy, čímž se zvyšuje množství druhého posla – cAMP. Následně dochází k aktivaci UCP-1 (velmi zjednodušeně). V trochu rozvinutější formě – cAMP prostřednictvím protein kinázy A stimuluje hormon senzitivní lipázu, triglyceridovou lipázu a monoacyltriglyceridovou lipázu, tedy enzymů, které regulují hydrolýzu triacylglycerolů, diacylglycerolů a monoacylglycerolů za vzniku volných mastných kyselin. Tyto volné mstné kyseliny „vstupují“ do mitochondrií, kde aktivují UCP-1 a kde jsou současně využity a oxidovány v procesu buněčné respirace (prakticky bez produkce ATP). Dochází ke zvýšení propustnosti vnitřní mitochondriální membrány pro protony a uvolnění chemické energie ve formě tepla. Katecholaminy, zejména noradrenalin, dále zvyšují expresi jak hormon senzitivní lipázy, tak i transportéru pro glukózu, čímž zvyšují dostupnost glukózy i

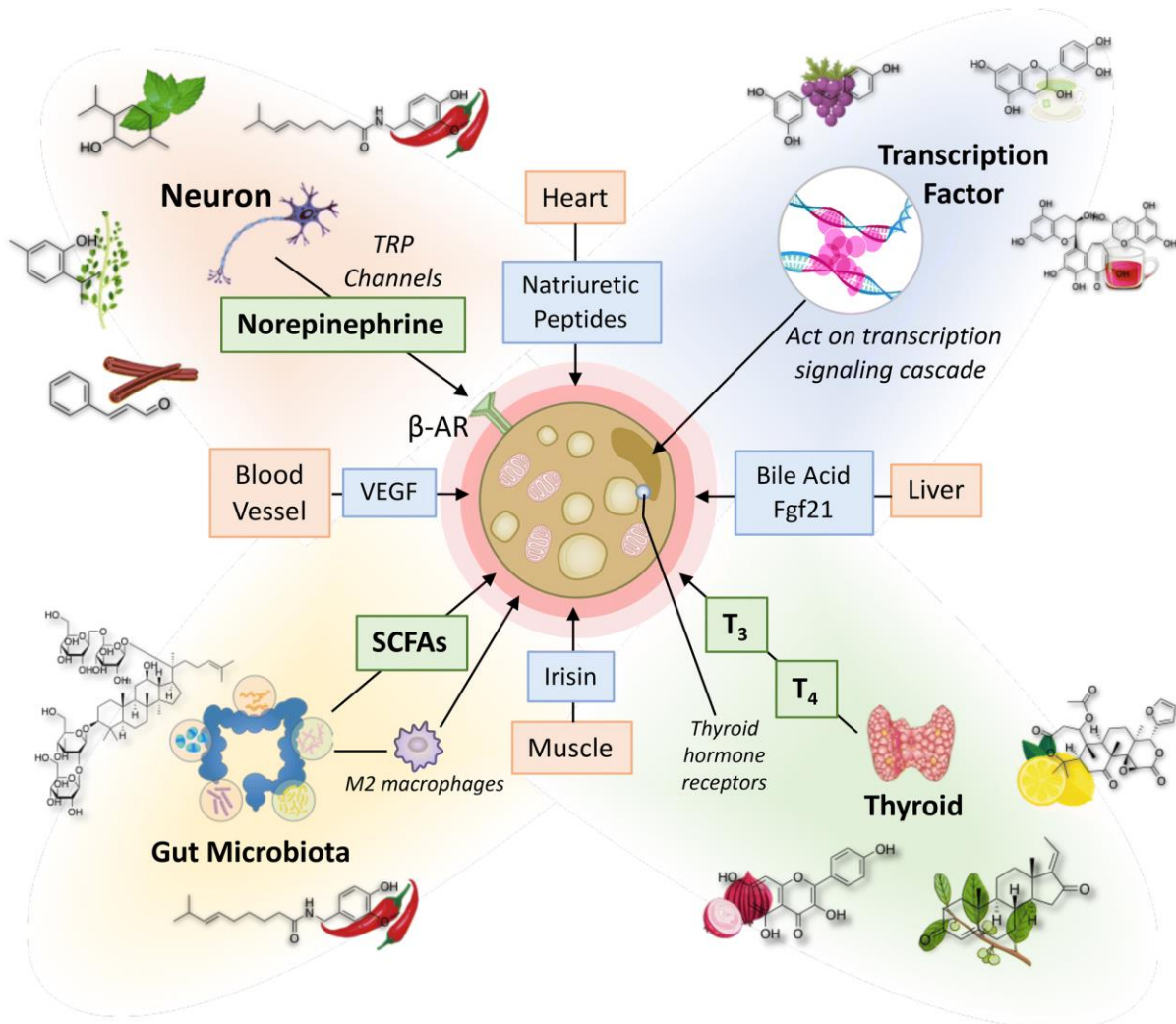
volných mastných kyselin, a tedy substrátu pro termogenezi. Výsledkem je upregulace UCP-1, zvýšení tvorby mitochondrií a hyperplázie a hypertrofie hnědé tukové tkáně, čímž se zvyšuje její hmotnost. Tyto procesy, tedy zvýšená exprese příslušných proteinů zapojených v termogenezi, vyplývají z upregulace signální dráhy cAMP – protein kináza A, která je následována zvýšením exprese transkripčního faktoru CREB. Děje se tak při chladové aklimatizaci, kdy se množství hnědé tukové tkáně zvyšuje až o 40 %.



Obr. 1: Fyziologie hnědé tukové tkáně a termogeneze. Pro podrobné vysvětlení – viz text. Převzato - https://www.researchgate.net/figure/Brown-adipocyte-physiology-DG-diglyceride-FA-fatty-acid-FATP-fatty-acid_fig2_329184057.

Zcela zvláštní kapitolu tvoří **běžová tuková tkáň** (máme zde další, třetí barvu – po bílé a hnědé běžovou, tedy jakousi kombinaci bílé a hnědé). Běžové adipocyty skutečně sdílí některé podobnosti a oběma předchozími typy. Obsahují mnoho malých tukových kapének, ale také množství mitochondrií. S hnědými adipocyty sdílí schopnost termogeneze. Běžové adipocyty vznikají z bílých adipocytů, avšak pouze za některých podmínek, např. po chladové expozici, ale také při fyzickém cvičení, a dokonce po stimulaci beta 3 adrenergických receptorů. U člověka vznikají z prekurzorových buněk

bílých adipocytů, čemuž odpovídá jejich lokalizace. Nejsou distribuovány ve specifických anatomických lokacích, ale jsou rozptýleny v bílé tukové tkáni. Mají schopnost termogeneze, nicméně, bazální exprese proteinu UCP1 je velmi nízká. Ovšem, po stimulaci se exprese UCP-1 zvyšuje a funkčně tak připomínají hnědé adipocyty. Tento proces je však poměrně komplikovaný. Během expozice chladu a chladové adaptaci se zvyšuje tonus sympatiku. Aktivuje se systém CRH (kortikoliberin)-POMC, do kterého vstupují další neurony (zejména ty, které produkují AgRP (Agouti-related peptide)). Tento systém se dá nazvat jako centrální a v konečném důsledku vede ke vzniku běžové tukové tkáně (máme zde cirkulující působky, které vznikají v CNS, a to včetně onoho peptidu s tajemným názvem AgRP). Není to však jediný mechanismus. Některé buňky imunitního systému (eozinofily, ILC2) mají schopnost působit na příslušné prekurzorové buňky běžových adipocytů, čímž stimulují jejich diferenciaci do běžových adipocytů. Tento mechanismus se dá označit jako periferní. Jak je dále možno stimulovat vznik běžové tukové tkáně, která má schopnost termogeneze, a tedy výdeje energie? Je to fyzická aktivita, cvičení. Jedná se o mechanismus složitý, který dokonce zahrnuje protein, který se označuje jako irisin, „hormon sportu“. Jedná se však o celý komplex drah vedoucích ke vzniku běžové tukové tkáně. Tolik asi pro jednoduchost stačí. Fyzické cvičení stimuluje tvorbu běžové tukové tkáně. Další faktory vedoucí ke vzniku běžové tukové tkáně jsou dietní. Již poměrně dávno bylo zjištěno, že příjem potravy stimuluje termogenezi. Tento stav se nazývá dietou indukovaná termogeneze (nebo také postprandiální termogeneze), která spočívá v indukci termogeneze již sensorickými vjemy (!), ale rovněž postprandiálně. Obecně lze konstatovat, že všechny nutrienty stimulují termogenezi, a to stimulací hnědé tukové tkáně a UCP-1. Vliv dietou indukované termogeneze je diskutován zejména pro proteiny. Četné studie prokázaly, že právě dieta bohatá na proteiny významně stimuluje termogenezi. Tento účinek je pravděpodobně založen na aktivaci některých iontových kanálů, které se účastní termogeneze, případně které jsou zapojeny v uvolnění noradrenalinu. Poněkud překvapivě je zde ještě jeden faktor, který významně stimuluje tvorbu běžové tukové tkáně, a tedy výdej energie – bariatrický zákrok.



Obr. 2: Běžová tuková tkáň a její fyziologie. Faktory vedoucí k diferenciaci běžových adipocytů. Některé jsou zmíněny v textu kapitoly, mezi další (a stále diskutované) patří střevní mikrobiom, zejména jeho vliv na dostupnost jednotlivých živin, ale také natriuretické peptidy a hormony štítné žlázy. Převzato - <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/fo/c8fo02154f#!divAbstract>.

9. METABOLISMUS

a) Co je to metabolismus? Jen zamyšlení na úvod

Metabolismus je souhrn všech procesů, které jsou zapojeny v produkci a přeměnách energie. Tato definice je velmi zjednodušená, nicméně klíčovým faktem je, že všechny děje spjaté se životem a jeho projevy jsou vázány na **energii**. Energie, kterou vyjadřujeme v jednotkách joule (J) nebo kalorie (cal), je potřebná k zajištění

naprosto klíčového parametru – homeostázy. Energie je tedy potřebná pro mechanickou práci (př. svalová kontrakce), syntézu a degradaci všech látek včetně strukturálních komponent a energetických substrátů, membránový transport (aktivní i sekundárně aktivní), tvorbu a přenos signálů, produkci tepla a degradaci a eliminaci látek škodlivých a cizorodých, ale také produktů metabolismu. Je však nutné si uvědomit zákon zachování energie – energie se nikde neztrácí, energie se pouze přeměňuje na jiné typy energií. Ve výše uvedeném shrnutí máme její výdej, pouze jednu stranu rovnice. Na druhé straně rovnice však musí být její příjem. energii přijímáme ve formě energetických substrátů, tedy potravou. Jednotlivé živiny jsou v procesu trávení mechanicky a chemicky štěpeny na základní stavební kameny, substráty (monosacharidy – glukózu, fruktózu a galaktózu, tuky – mastné kyseliny, monoglyceridy, cholesterol, proteiny – aminokyseliny, ale také alkohol) a vstřebávány. Tyto procesy jsou energeticky náročné a vyžadují energii. Následně tyto substráty vstupují do metabolických reakcí. Tyto reakce se obecně rozdělují na **anabolické** (syntetické), ve kterých jsou tyto substráty využity na tvorbu větších, složitějších molekul (např. zásobních látek), a které energii spotřebovávají, a na **katabolické**, ve kterých jsou substráty i další složitější molekuly vzniklé v anabolických reakcích dále degradovány s využitím kyslíku za vzniku velmi jednoduchých látek (voda, oxid uhličitý) a energie. Energie je poté využita pro syntézu energeticky bohatých látek. Tyto látky mají makroergní vazby a označují se jako látky makroergní. Mezi nejvýznamnější a zcela univerzální makroergní sloučeninu patří **adenosin trifosfát**, ATP, jiné fosfáty (obvykle trifosfáty) jsou již méně univerzální a využívají se ve specifických reakcích. Jedna látka může být využívána více metabolickými dráhami a může vstupovat jak do anabolických, tak i katabolických drah. Tuto vzájemnou přeměnu živin označujeme jako intermediární metabolismus.

Potřeba energie po stránce kvantitativní není zanedbatelná, protože člověk denně spotřebuje množství ATP rovnající se téměř jeho hmotnosti. Okolo poloviny z této energie je pak vynaloženo na udržení klidového membránového potenciálu buněk. Dalším „energetickým žroutem“ je Na^+/K^+ -ATPáza. V některých typech buněk spotřebovává až 80 % veškeré energie.

Metabolismus substrátů – krátký přehled

Základními substráty jsou cukry, tuky a bílkoviny. Je možno k nim přiřadit také alkohol. Příjem potravy, a tedy energie, je řízen neurohumorálně na úrovni hypothalamu. Uplatňují se zde vzhled pokrmu a jeho vůně, podmíněné reflexy, stres, stejně jako dostupnost jednotlivých substrátů (glukóza, aminokyseliny) a potažmo energetická bilance příslušných neuronů, informace z gastrointestinálního traktu (mechanoreceptory a chemoreceptory, gastrointestinální hormony, zejména ghrelin, cholecystokinin, glukagonu podobný peptid 1 – GLP-1), hormony pankreatu (zejména inzulin a glukagon, ale také pankreatický polypeptid), hormony produkované tukovou tkání (zejména leptin), ale také tělesná teplota. Dostupnost cirkulujících energetických substrátů zpětně ovlivňuje sekreci humorálních působků. Typickým případem je inzulin, jehož sekrece je regulována primárně glykemií.

Existuje řada doporučení ve vztahu ke kvalitativnímu i kvantitativnímu složení potravy. Cukry by měly představovat 50 až 55 % potravy, tuky přibližně 30 % a bílkoviny 15 až 20 %. Diskutovány jsou zejména polynenasycené mastné kyseliny a jejich kvalitativní i kvantitativní zastoupení v potravě a proteiny (nejen denní příjem, který by měl být přibližně 0,7 g/kg tělesné hmotnosti, ale také zastoupení esenciálních aminokyselin). Nároky na zastoupení jednotlivých živin se však mění při různých patofyziologických stavech, kdy se rovněž zvyšuje energetický výdej v závislosti na aktuálních potřebách organismu. Toto zvýšení může činit až 20–30 % energetického výdeje, v případě rozsáhlých popálenin až 100 %.

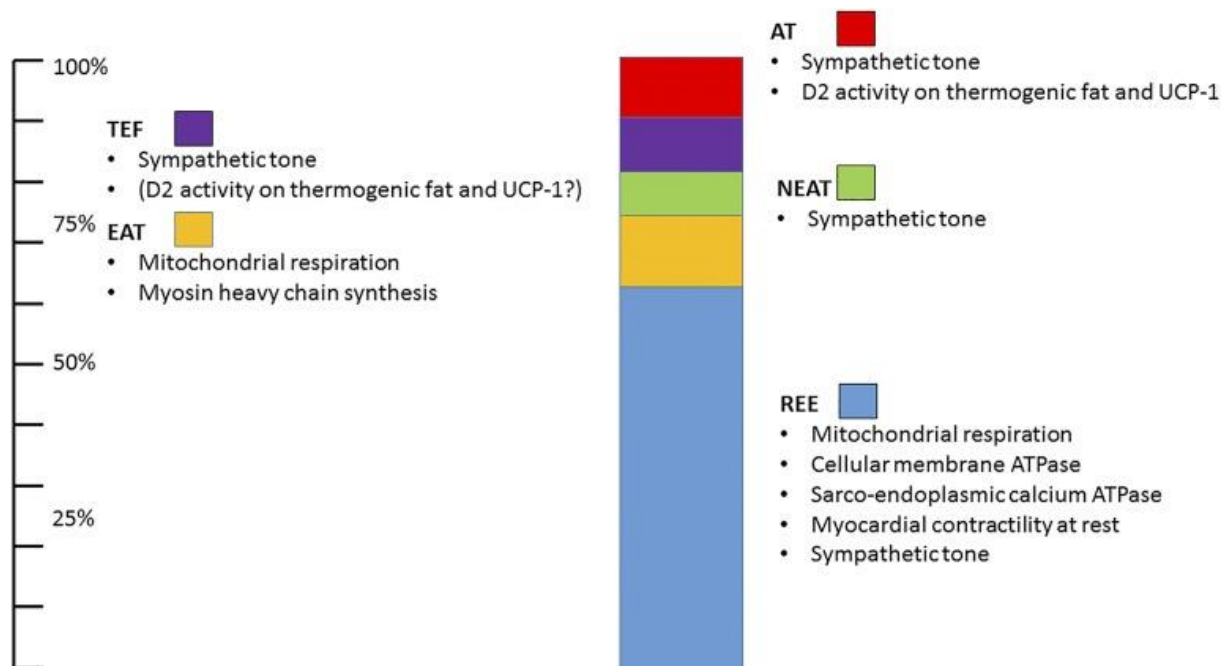
Přijatá potrava je tedy trávena a jednotlivé živiny vstřebávány, na což se spotřebovává část energie. Produkty trávení cukrů a bílkovin putují portálním oběhem do jater, kde jsou částečně zpracovány, a částečně zůstávají v cirkulaci, produkty trávení tuků přicházejí do cirkulace prostřednictvím lymfatických cév a obcházejí tak játra. **Glukóza** je částečně využita na syntézu jaterního glykogenu, menší část je využita na syntézu glykogenu v kosterním svalstvu, další část je metabolizována v tukové tkáni na triacylglyceroly, část glukózy je využita jinými tkáněmi jako energetický substrát (zejména mozek a tkáně preferující glukózu jako energetický substrát) – je katabolizována na vodu a oxid uhličitý za současného uvolnění energie. Glukózový

obrat činí přibližně 2 mg/kg/min, což představuje přibližně 225 g glukózy za den. Koncentrace glukózy v krvi se nazývá glykémie. Pokud je glykémie nižší, než je fyziologické rozmezí, mluvíme o hypoglykémii, pokud je vyšší, mluvíme o hyperglykémii. Glykémie je parametr, který je postprandiálně poměrně široký (přibližně 3,5 až 6,5 mmol/L), ale během hladovění velmi úzký. Glykémie je ovlivňována řadou fyziologických parametrů. Závisí zejména na časovém odstupu po přijetí potravy (nejvyšší hodnota do 60 min po najezení) a svalové práci. Nejnižší glykémie je u novorozenců, naopak díky zvýšené inzulinové rezistenci mají těhotné ženy sklon k hyperglykémii. Hodnota glykémie se odlišuje i v kapilární a žilní krvi. **Triacylglyceroly** jsou zdrojem tuků v tukové tkáni. Částečně jsou, v podobě mastných kyselin, využívány v klidu některými orgány. Týká se to zejména kosterních svalů, srdce, ale také jater (mastné kyseliny jsou pro hepatocyty hlavní energetický substrát) a kůry ledvin. Při fyzické námaze narůstá jejich utilizace kosterními svaly na úkor ostatních tkání. Míra využití mastných kyselin je přímo úměrná dostupnosti a míře utilizace glukózy. Při hladovění nabývá na významu ketogeneze a tvorba ketolátek. Část **aminokyselin** je vychytávána hepatocyty, kde slouží jako základní stavební kameny pro syntézu proteinů, nebo jsou deaminovány na ketolátky. Nicméně většina aminokyselin obchází játra a je využita ostatními tkáněmi k syntéze bílkovin. Velmi aktivní jsou kosterní svaly, které, při hladovění, slouží jako „zásobárna“ aminokyselin, které jsou následně využity jako zdroj pro syntézu ketolátek, resp. glukózy. Zatímco aminokyseliny slouží jako substrát pro glukoneogenezi, glukóza slouží jako substrát pro lipogenezi. Vidíme zde jasné propojení mezi proteiny a glukózou, resp. glykemií, a glykemií a lipogenezí. Neexistuje však přímé metabolické propojení mezi proteiny a tuky.

b) Energetický výdej a jeho složky

Měření výdeje energie se využívá k řešení různých klinických stavů, kdy je potřebné znát tuto hodnotu k optimálnímu nastavení nutriční podpory v průběhu onemocnění, pooperačních stavů, ale i stavů, kde je třeba energetickou hodnotu přijímané stravy kontrolovaně snižovat, například u metabolického syndromu, léčby nadváhy. Neméně významná je oblast optimálního výkonu u sportovců s ohledem na

individuální rozdíly sportovce i druhu zátěže. Ne v neposlední řadě je v zájmu každého z nás mít energetickou bilanci vyváženou. Je nutné si uvědomit, že na zdravotní stav působí negativně jak nedostatek energie, tedy snížený příjem potravy, tak i její nadbytek. Nedostatek energie vede k postupnému využívání energetických zásob v těle a hubnutí, snižuje množství aktivní tělesné tkáně a působí negativně na všechny orgánové systémy včetně imunity, nadbytek přijaté energie vede naopak k jejímu ukládání (na základě zákona o zachování energie) ve formě dlouhodobějších zásob – tuků. Tato situace je spojena s celou řadou zdravotních komplikací. **Celkový energetický výdej** je dán součtem tří základních složek. První a majoritní složkou je **klidový energetický výdej**, který tvoří přibližně 60 % celkového energetického výdeje. Tento klidový energetický výdej je v případě fyzické aktivity navýšen o **aktivitou indukovaný energetický výdej**, který tvoří až 30 % celkového energetického výdeje. **Termický efekt potravy** představuje 10 až 15 % celkového energetického výdeje pro smíšenou potravu a je tvořen energií, která je nezbytná pro trávení, vstřebávání, metabolizaci a dalšího skladování živin. Zahrnuje však i hormonální odezvu organismu na přijatou potravu i zvýšení metabolického obratu buněk intermediárními produkty metabolismu. Hovoříme o **specificko-dynamickém efektu potravy**. Velmi zjednodušeně se jedná o energii, kterou musí organismus investovat do trávení jednotlivých složek potravy. Při trávení tak počítat s energetickou ztrátou 20-40 % u bílkovin, 4-7 % u sacharidů a 2-4 % u tuků z přijaté potravy. Pro detaily viz Obr. 1. Další významné pojmy jsou uvedeny níže. Obecně tedy platí, že pokud tedy není příjem potravy, a tudíž energie, v rovnováze s jejím výdejem, nastávají změny na úrovni hormonální (katabolické versus anabolické hormony), kosterních svalů (změny funkční výkonnosti) i CNS a dalších orgánů i tkání.



Obr. 1. Základní složky celkového energetického výdeje – klidový energetický výdej, který je nezbytný pro zajištění všech základních buněčných procesů (mitochondriální respirace, membránové ATPázy, kontraktilita atd.), dále aktivitou indukovaný energetický výdej (EAT včetně NEAT – fyzická aktivita vede ke zvýšení tonu sympatiku), a termický efekt potravy včetně specificko-dynamického efektu potravy (TEF a AT). Převzato: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6608565/> - Yavuz S., delPrado S.S.N., Celi F.S. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. J Endocr Soc. 2019 Jul 1; 3(7): 1345–1356. 29. 3. 2020.

Bazální metabolický výdej (BME – Basal Metabolic Expenditure) odpovídá změřenému (nepřímou kalorimetrií) energetickému výdeji organismu v termoneutrálním prostředí, 12–18 hodin po příjmu proteinů, za psychické a sociální pohody v ranních hodinách před opuštěním lůžka. Tato energie je nezbytná k zajištění základních vitálních funkcí organismu tak, aby **dušíková bilance** i ostatní parametry byly za výše uvedených podmínek v rovnováze.

Bazální energetický výdej (BEE – Basal Energy Expenditure) označuje hodnoty základního energetického výdeje, které byly získány výpočtem, například na základě Harrisovy a Benedictovy rovnice.

játra	+	25
splanchnikus		
mozek		25
srdce		6
ledviny		10
kosterní sval		18
ostatní tkáň		16

Tab. 1: Jednotlivé orgány a jejich podíl na bazálním energetickém výdeji (BEE) v %

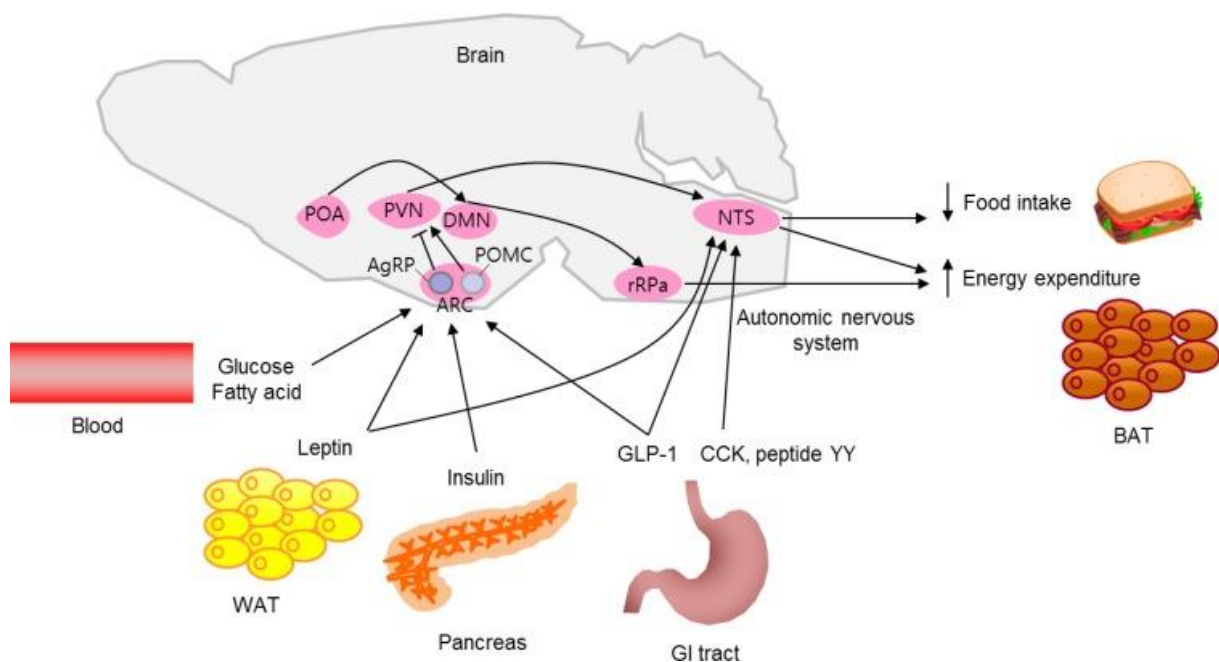
Klidový energetický výdej (REE – rest energy expenditure) je hodnota bazálního energetického výdeje v klinických podmínkách, měřená v nemocničním prostředí. Měříme na lůžku, ze kterého měřená osoba ještě nevstala, přičemž v ostatních bodech jmenované bazální podmínky týkající se hlavně omezení práce trávicí trubice a specificko-dynamického efektu bílkovin byly dodrženy.

Aktuální energetický výdej (AEE – actual energy expenditure) je pak celková, skutečná energie, kterou organismus vyžaduje k zajištění všech aktuálních energetických nároků, spojených s vyšší potřebou. Stanovení hodnot AEE provádíme na základě měření (metodami přímé či nepřímé kalorimetrie) nebo na základě výpočtu.

c) Řízení energetického metabolismu

Energetický metabolismus je řízen centrálně, tedy prostřednictvím CNS. Je to CNS, kam přichází celá škála informací z periferie (cirkulující substráty, hormony GIT a pankreatu, hormony tukové tkáně), kde jsou dále zpracovány (hypothalamus, mozkový kmen). Je to rovněž CNS, který na základě přijatých informací určuje, jaký bude energetický příjem na straně jedné (regulací příjmu potravy prostřednictvím center sytosti ve ventromediálním hypothalamu a hladu v laterální hypothalamické oblasti) a energetický výdej na straně druhé. CNS však neřídí příjem potravy pouze na základě

dvou výše uvedených center. Ovlivňuje vyprazdňování žaludku i GIT motilitu, čímž ovlivňuje vstřebávání nutrientů. Dále, prostřednictvím vegetativního nervového systému, ovlivňuje sekreci dvou zásadních hormonů regulujících glykémii – inzulínu a glukagonu. Na straně druhé, výdej energie je dominantně řízen prostřednictvím osy thyreoliberin-thyreotropní hormon-T3/T4 (Obr. 2).



Obr. 2: Základní přehled regulace energetického metabolismu. CNS – mozek přijímá informace z periferie. Tyto informace jsou zprostředkovány hormony GIT (glukagonu podobný peptid GLP-1, CCK cholecystikinin, peptid YY), hormony, které řídí glykémii (inzulín) i které informují o stavu tukové tkáně (leptin) příslušným neuronům. Inzulín byl prvním hormonem, který byl identifikován v signalizaci energetického stavu. Inzulínémie, tedy hladina inzulínu v krvi, proporcčně koresponduje s množstvím tukové tkáně. Vlastní tuková tkáň (WAT) produkuje hormon leptin, který byl objeven v roce 1994 a který signalizuje množství tukové tkáně. Příslušné receptory byly nalezeny v některých oblastech mozku. Neurony produkující proopiomelanokortin (POMC) a neuropeptid Y/Argouti-related peptid (AgRP) arkuátního jádra hypothalamu (ARC) zprostředkovávají informace primárně o energetickém stavu organismu prostřednictvím inzulínu a leptinu, ale také cirkulujících substrátů, jako jsou glukóza, mastné kyseliny, ale také aminokyseliny. Další informace jsou zprostředkovány i z dalších tkání. Příkladem může být interleukin IL-6, který je uvolňován ze svalů během svalové kontrakce. Všechny tyto informace jsou dále předávány paraventriculárnímu jádru (PVN) a laterálnímu hypothalamu, které tuto informaci předávají dále do *nucleus tractus solitarii* (NTS) v mozkovém kmeni. NTS následně ovlivňuje vlastní příjem potravy i výdej energie. Preoptická oblast (POA) na základě sensorických signálů zprostředkuje informaci dále dorzomediálnímu jádru (DMN) rostrální části *raphe pallidus* (rRPa) a aktivuje dráhy vedoucí k termogenezi, zejména cestou zvýšení tonu sympatiku. Noradrenalin uvolněný ze sympatických nervů se váže na beta 3 adrenergní receptory, které stimulují termogenezi a také lipolýzu. Převzato: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5195827/> - Roh E., Kim S-E. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2016 Dec; 31(4): 519–524. 29. 3. 2020.

Hormony štítné žlázy stimulují využití ATP buňkami prostřednictvím metabolických drah a enzymů, jako je lipolýza a lipogeneze, glykogenolýza a glukoneogeneze, fosfofruktokináza/fruktóza-1,6-difosfatáza, hexokináza/glukóza-6-fosfatáza, a syntéza a degradace proteinů. Zvýšená spotřeba ATP je dána i zvýšenou aktivitou primárně aktivních transportních mechanismů (Na^+/K^+ -ATPáza, Ca^{2+} -ATPáza, SERCA). Není to však pouze přímý vliv hormonů štítné žlázy na jednotlivé metabolické dráhy a procesy. Ovlivňují také expresi příslušných genů, a tedy produkci příslušných proteinových produktů, ať již se jedná o enzymy nebo transportní systémy. Vliv hormonů štítné žlázy na jednotlivé orgány byl popsán dostatečně. Za všechny jmenujme srdce a pozitivně inotropní a chronotropní efekt na myokard. Není to však pouze zvýšená exprese receptoru adrenergní signalizace. Je to rovněž přímý vliv na některé iontové kanály, stejně jako zvýšená syntéza kontraktilních proteinů a proteinů, které jsou zapojeny v kompartmentalizaci vápenatých iontů. Hormony štítné žlázy zásadním způsobem ovlivňují mitochondriální respiraci, a to prostřednictvím genu *PGC-1 α* , který je klíčovým regulátorem oxidativní fosforylace. Současně ovlivňují také biogenezi, tedy vznik nových mitochondrií. Zvláštní kapitolu pak představuje stimulace termogeneze, energeticky velmi náročného procesu produkce tepla, a to prostřednictvím proteinu UCP-1 (termogenin).

i. Řízení glykémie

Glykémii rozumíme koncentraci glukózy v krvi. Glukóza je majoritním a klíčovým cirkulujícím energetickým substrátem. Jejím zdrojem jsou polysacharidy a monosacharidy přijaté v potravě. Polysacharidy (a disacharidy) jsou štěpeny na kartáčovém lemu enterocytů v tenkém střevě a je využívána jako přímý zdroj energie. Systémy regulující glykémii jsou velmi efektivní a udržují tento parametr v úzkém rozmezí, při hladovění ve velmi úzkém rozmezí. Postprandiálně je glykémie regulována **inzulínem**. Jeho sekrece je stimulována právě cirkulující glukózou (jeho sekrece je dominantně regulována substrátově; glukóza mění poměr ATP a ADP v beta buňkách, což vede finálně ke změnám membránového potenciálu, vstupu vápenatých iontů do beta buněk a sekreci inzulínu) i **GIP**, gastrickým inhibičním polypeptidem, který je

sekretován K buňkami duodena a jejuna v odpovědi na přítomnost glukózy (a mastných kyselin i aminokyselin). Tento hormon tedy přináší první informaci o přítomnosti glukózy v duodenu beta buňkám endokrinního pankreatu, čímž je připravuje na zvýšení glykémie, a tedy na potřebu sekrece inzulínu. Současně stimuluje proliferaci těchto buněk, a dokonce ovlivňuje příjem potravy na úrovni CNS. Zvýšení glykémie vede rovněž, přes příslušná hypothalamická jádra, ke snížení příjmu potravy. Inzulín snižuje glykémii několika mechanismy. V hepatocytech stimuluje inzulín po vazbě na inzulínový receptor enzym hexokinázu. Tímto mechanismem připravuje glukózovou past. Molekuly glukózy vstupují do hepatocytů pasivně usnadněnou difuzí na základě koncentračního gradientu prostřednictvím GLUT-2, který je inzulín independentní, tedy nezávislý na inzulínu. Po vstupu do hepatocytů jsou však molekuly glukózy fosforylovány hexokinázou na glukóza-6-fosfát. Tyto molekuly již nejsou schopny přecházet z hepatocytů prostřednictvím **GLUT-2**, a navíc udržují koncentrační gradient pro vstup dalších molekul glukózy do hepatocytů. Molekuly fosforylované glukózy jsou pak využity pro syntézu jaterního glykogenu, jehož syntéza je rovněž stimulována inzulínem. Druhým zásadním mechanismem, kterým inzulín snižuje glykémii, je usnadnění vstupu glukózy do buněk, které ji následně využijí jako energetický substrát pro produkci energie, tedy ATP. Každá buňka je schopna přijímat glukózu, a to prostřednictvím usnadněné difúze (některé buňky, jako např. červené krvinky, jsou na glukóze existenčně závislé). Jedná se tedy o bazální příjem glukózy. Řada buněk však vlivem inzulínu vsune do plazmatické membrány transportní systém, který dále zvyšuje příjem glukózy – **GLUT-4**. GLUT-4 systém je tedy inzulín dependentní a je zodpovědný za stimulovaný příjem glukózy, která je dále v buňkách využívána, buď pro syntézu zásobních látek typu glykogenu, nebo jako zdroj energie. Opačně, při poklesu glykémie dojde k vyplavení hormonu **glukagonu** (jeho sekrece je stimulována nejen hypoglykemií, ale také díky vzájemným parakrinním interakcím s beta buňkami, kde majoritní úlohu hraje právě inzulín). Při poklesu glykémie pod fyziologickou mez (hypoglykémie) se aktivují systémy, které potencují sekreci vlastního glukagonu (tonus sympatiku a β_2 adrenergní signalizace) i mobilizaci zásob glukózy (adrenalin). Symptomy hypoglykémie jsou neurogení (třes, palpitace, pocení a neuroglykopenické, které jsou způsobeny nedostatkem glukózy v CNS (změny chování, zmatenost, slabost,

kóma, smrt). Glukagon stimuluje expresi glukóza-6-fosfatázy, tedy enzymu, který mobilizuje molekuly glukózy, aktivuje a stimuluje glykogen-fosforylázu, která je klíčová pro využití jaterního glykogenu jako zdroje glukózy (stimulace glykogenolýzy) a enzymů, které jsou zapojeny v glukoneogenezi, na straně druhé inhibuje enzymy, které působí pozitivně ve směru syntézy jaterního glykogenu, tedy hexokinázy i glykogen syntázy. Glukagon mobilizuje i substráty využitelné pro glukoneogenezi – přes hormon senzitivní lipázu stimuluje lipolýzu. Inzulin a Glukagon nejsou jedinými hormony, které ovlivňují glykémii. Z nejvýznamnějších hormonů je jedná o **glukokortikoidy**, **katecholaminy** a **růstový hormon**. Všechny tyto hormony zvyšují glykémii, byť různými mechanismy. Glukokortikoidy (zejména kortizol) představují skupinu hormonů, které zasahují do metabolismu nejen glukózy, ale také lipidů a proteinů. Jedná se tedy dominantně o hormony metabolické, byť mají klíčový význam za některých patofyziologických stavů, jako je chronický stres. Jejich metabolický účinek je založen na mobilizaci endogenních energetických substrátů. V přebytku tedy působí výrazně katabolicky, snižují podíl aktivní tělesné hmoty a současně zvyšují výdej energie. Zvyšují rovněž příjem potravy, čímž, spolu s metabolickým účinkem na tukovou tkáň, mění distribuci tělesné tukové tkáně. Kortizol zvyšuje inzulínovou rezistenci, snižuje tedy utilizaci glukózy inzulín-dependentními tkáněmi, čímž zvyšuje glykémii. Všechny tyto účinky mají fyziologický význam, např. během hladovění (nejvyšší hladina kortizolu je ráno mezi šestou a osmou hodinou ranní, kdy vstáváme, mobilizace endogenních substrátů odpovídá zvýšení energetického výdeje) nebo cvičení, ale také zásadní patofyziologické konsekvence. Katecholaminy jsou hormony, které jsou vyplavovány během akutního stresu. Představme si následující situaci – potkáme v lese medvěda. Pokud se na to cítíme, zkusíme si to s ním vyřídit ručně stručně, pokud se na to necítíme, raději utíkáme, co nám nohy stačí. Tento příklad mluví za vše – potřebujeme glukózu jako zdroj energie. Jejich účinek je dominantně zprostředkován beta 2 adrenergními receptory. Za fyziologických podmínek zvyšují míru anaerobní glykolýzy, čímž zvyšují produkci ATP, stimuluji glykogenolýzu i glukoneogenezi a inhibují inzulínem zprostředkovanou glykogenezi. Katecholaminy, resp. adrenalin, snižují sekreci inzulínu a zvyšují sekreci glukagonu, ve svalech zvyšují glykolýzu a v tukové

tkáni stimulují lipolýzu. Tímto mechanismem zvyšují dostupnost substrátů pro glukoneogenezi. O růstovém hormonu a glykémii je pojednáno dále.

ii. Hladovění

Za fyziologických okolností je glukóza preferovaným substrátem, byť některé tkáně preferují mastné kyseliny, případně aminokyseliny. Metabolicky zvláštní je srdce, které je schopno utilizovat širokou škálu substrátů, ale za fyziologických podmínek využívá preferenčně mastné kyseliny (a při patofyziologických stavech se preference mění a posouvá díky metabolické výhodnosti směrem ke glukóze). Nicméně, glukóza z potravy je dostupná po dobu pouze 2 až 3 hodin. Poté dochází k mobilizaci endogenních zásob. Mluvíme o hladovění. Hladovění je doprovázeno pocitem hladu, který signalizuje nutnost vyhledání a příjmu potravy. Prosté hladovění, tedy hladovění při nahodilém zastavení příjmu potravy, doprovázelo lidstvo nepochybně o nepaměti. Podívejme se do středověku, kdy hladovění bylo běžnou součástí spojenou s křesťanskými tradicemi a do jisté míry také výrazem askeze. Na hladovění jsme adaptováni. Tato adaptace znamená snížení energetického výdeje (šetření s energií), snížení utilizace glukózy i proteinů a posun metabolismu směrem k tukům jako ke dlouhodobé energetické zásobní látce. Zásobní látky jsou v podstatě dvě – triglyceridy a polysacharidy. Triacylglyceroly jsou nepochybně energeticky výhodnější zásobní substrát (v porovnání s glykogenem „uchovává“ až 6x více energie). Zásobní látky nejsou zcela jistě proteiny, byť jsou intenzivně využívány při procesu hladovění jako zdroj aminokyselin, potažmo substrátů pro glukoneogenezi. Jak tedy vypadají celkové energetické zásoby? Přibližně 400 MJ je uschováno v triacylglycerolech, 2,5 MJ v jaterním glykogenu, 0,17 MJ v glukóze a 100 MJ v proteinech. Zásoby jaterního glykogenu a glukózy jsou dostatečné na pouhopouhý jeden den.

Hladovění je spojeno s rozsáhlými hormonálními změnami. V časně fázi hladovění je jako zdroj glukózy využíván jaterní glykogen, jehož zásoby jsou poměrně malé. Glykogen je mobilizován pod vlivem glukagonu i katecholaminů. Klesá inzulinémie, hladina inzulínu v krvi. Současně probíhá glukoneogeneze, která zajišťuje glukózu pro tkáně. Glykémie je klíčový parametr, který je za podmínek udržován ve

striktním, úzkém rozmezí. Otázkou je proč. Je to proto, že některé tkáně jsou na glukóze až extrémně závislé a jiné substráty metabolizují jen velmi neochotně (např. CNS, který během krátkodobého hladovění jednoznačně využívá glukózu, při dlouhodobém i ketolátky), nebo vůbec (na glukóze závislé tkáně – erytrocyty, buňky kostní dřeně, dřeň ledvin atd.). Současně narůstá proteolýza, zejména ve svalech. Většina aminokyselin je ve svalech dále metabolizována na pyruvát a α -ketoglutarát, do cirkulace jsou uvolňovány pouze dvě aminokyseliny – glutamin, který je využíván enterocyty (které ho konvertují na alanin) a lymfocyty (ty jej metabolizují na aspartát), a alanin. Tato situace je neudržitelná. Zásoby energie ve svalech v podobě proteinů jsou relativně limitované. Je zde však pocit hladu. Proč se hlad dostavuje? Aby nás upozornil na nutnost přijmout potravu. S hladem jsou spojeny i hladové kontrakce žaludku, tedy situace, kdy se žaludek připravuje na další příjem potravy a „očisťuje“ se. Není smyslem této kapitoly diskutovat mechanismus hladových kontrakcí žaludku, nicméně, co je důležité – pro zjednodušení – dochází k uvolnění serotoninu z ECL buněk duodena, následně motilinu a ghrelinu. Ghrelin je významný orexigenně působící hormon, stimuluje tedy příjem potravy, ale také sekreci růstového hormonu. A je to růstový hormon, který plní významné funkce během hladovění. Růstový hormon následně zabraňuje nadměrné proteolýze proteinů kosterních svalů, ale také zvyšuje inzulínovou rezistenci. Snižuje tedy využití glukózy periferními tkáněmi včetně tkáně tukové na straně jedné a na straně druhé snižuje oxidaci, tedy metabolizaci glukózy, tkáněmi. Zvyšuje rovněž glukoneogenezi a stimuluje glykogenolýzu. Zvyšuje expresi genů enzymů, které jsou zapojeny do těchto procesů (zejména glukóza 6-fosfatáza). Podílí se na posunu glukoneogeneze z jater do ledvin. Dalším nezanedbatelným účinkem růstového hormonu je stimulace lipolýzy prostřednictvím hormon senzitivní lipázy, čímž zvyšuje hladinu cirkulujících mastných kyselin, které jsou, opět pod vlivem růstového hormonu, zvýšeně využívány kosterními svaly. Posun ve směru lipolýzy je zprostředkován rovněž glukokortikoidem kortizolem, který se vylučuje jako následek chronického stresu. Během dlouhodobého hladovění se se tedy tuky stávají majoritním zdrojem energie, glykémie je striktně udržována a s glukózou „se šetří“ na úkor inzulín-dependentních tkání a stimuluje se využití produktů lipolýzy. Dlouhodobě jsou využívány ketolátky, ale také mastné kyseliny, pyruvát, laktát, aminokyseliny i glycerol se využívají pro

udržení glukoneogeneze. Při dalším hladovění dochází k vyčerpání všech energetických zásob, degradovány jsou i funkčně významné proteiny (kontraktilní, antioxidační) a nastává útlum imunitních reakcí. Další fází hladovění je smrt.

d) Metody stanovení energetického metabolismu

1. **Přímá kalorimetrie** vychází z předpokladu, že prakticky veškeré metabolické děje jsou provázeny tvorbou tepla a mechanickou prací; zbývající část energetického výdeje je možné zanedbat. Měření tepelné produkce je pak v přímém vztahu k aktuální produkci energie organismem. Tato metoda je velmi náročná na technické zajištění a až na výjimky se prakticky dnes neužívá. Prakticky by se jednalo o speciální komoru nebo speciální oblek, ve kterém je měřená osoba uzavřena.
2. **Nepřímá kalorimetrie** vychází z předpokladu, že spotřeba kyslíku (stejně tak výdej oxidu uhličitého a odpad dusíkatých metabolitů) je v určitém vztahu ke spotřebě energie. Pro jednoduchost se užívá hodnoty tzv. **kalorického (energetického) ekvivalentu**, který se tak stává jakousi univerzální konstantou pro výpočet energetického výdeje za předpokladu příjmu smíšené stravy – viz níže. Po stránce kvalitativní podléhá utilizace jednotlivých substrátů (sacharidů, lipidů i proteinů) mnoha regulačním mechanismům. Jednotlivé substráty se vzájemně liší nejenom „výtěžností“ energie, kterou jejich oxidací získáme, ale jsou i různě náročné na potřebu kyslíku (např. spotřeba 1 l kyslíku vede k zisku energie ve výši 21,4 kJ u glukózy; 18,8 kJ u proteinů; 19,6 kJ u lipidů).

Nepřímá kalorimetrie se provádí buď v režimu otevřeného, nebo uzavřeného systému. Při otevřeném systému měřená osoba dýchá atmosférický vzduch a vydechuje vzduch do vaků či analyzátoru. U uzavřeného systému vyšetřovaná osoba je – co se týká koloběhu dýchacích plynů – izolovaná od okolního prostředí: vdechuje kyslík z určitého rezervoáru a naopak oxid uhličitý vydechuje opět do uzavřeného systému, kde je pohlcován (např. vazbou na natronové vápno). Využívají se i další metody, z nichž některé jsou velmi jednoduché (např. pomocí monitorování srdeční

frekvence s následným přepočtem), jiné již poměrně komplikované (radioaktivně značené molekuly – dvojitě značené molekuly vody, podávání značeného bikarbonátu).

POZNÁMKA: V praktickém cvičení používáme metodu nepřímé kalorimetrie v uzavřeném systému Kroghova respirometru.

Kroghův respirometr je přístroj s uzavřeným okruhem, což znamená, že z jeho zásobníku vzduch vdechujeme a opět do něho vydechujeme. Ventily v hadicích, jež vedou k náustku, umožňují cirkulaci vzduchu pouze jedním směrem. Než se vydechovaný vzduch dostane zpět do zásobníku, musí projít filtrem, který je naplněn zrnky natronového vápna, jež pohlcují oxid uhličitý. Na víko zásobníku, které je pohyblivé a utěsněné vodou, je připevněno zařízení snímající pohyb respirometru. Při vdechu nasáváme část obsahu zásobníku do plic, čímž víko poklesne a tento pohyb je zobrazen na monitoru počítače směrem dolů. Při výdechu se naopak zásobník plní vydechovaným vzduchem, křivka směřuje nahoru. Objem vydechovaného vzduchu je ovšem menší o množství kyslíku navázaného na erytrocyty v plicích (vydechovaný CO₂ se absorbuje filtrem), takže celkový objem zásobníku se postupně zmenšuje. Proto též úroveň záznamu lineárně klesá. Z rychlosti poklesu lze určit spotřebu kyslíku (metoda nepřímé kalorimetrie).

Respirační kvocient (RQ) je poměr mezi vydaným CO₂ a spotřebovaným O₂ za jednotku času a za ustáleného stavu. Obvykle se vztahuje na 1 L O₂. Je nutno rozlišovat druhou, velmi podobnou veličinu, která se označuje jako R. Jedná se o poměr respirační výměny, který není vztažen na konkrétní časový interval, jedná se tedy o veličinu, která je měřena při neustáleném stavu. Pro sacharidy včetně glykogenu činí RQ 1, pro tuky 0.7 a pro proteiny přibližně 0.8 v závislosti na jejich složení. Obecně se dá konstatovat, že RQ pro běžnou potravu je přibližně 0,85. Hodnota RQ však může nabývat i hodnot, které jsou větší než 1. Hodnota RQ větší než 1 obvykle indikuje lipogenezi, tedy stav spojený s nadměrnou nabídkou glukózy, naopak RQ nižší než 0,7 indukuje lipolýzu a glukoneogenezi. RQ stoupá i s fyzickou námahou; během anaerobní svalové práce se hromadí ve svalech laktát, což má v konečném důsledku vzestup RQ až na hodnotu 2.

Výpočty aktuálního energetického výdeje (AEE)

Známe-li hodnotu spotřebovaného kyslíku v litrech za časovou jednotku (VO₂), použijeme rovnici s koeficientem energetického ekvivalentu kyslíku (EE = 20,19 kJ/litr O₂):

$$\text{AEE (kJ/čas)} = 20,19 \cdot \text{VO}_2 \quad (1)$$

(chyba výpočtu je asi 8 %)

Známe-li spotřebu kyslíku a výdej oxidu uhličitého v litrech za časovou jednotku:

$$\text{AEE (kJ/čas)} = 16,3 \cdot \text{VO}_2 + 4,6 \cdot \text{VCO}_2 \quad (2)$$

Při znalosti spotřeby kyslíku a výdeje oxidu uhličitého v litrech a odpadu dusíku v g za časovou jednotku:

$$AEE \text{ (kJ/čas)} = 16,47 \cdot VO_2 + 4,62 \cdot VCO_2 - 9,07 \cdot N \quad (3)$$

Velmi často musíme stanovit v klinické praxi aktuální energetický výdej AEE, přičemž ne vždy je dostupné měření nepřímé kalorimetrie. V takovém případě využíváme tabulek či vzorců, které byly odvozeny na základě dat, získaných měření vzorku populace. Samotné určení AEE se rozpadá do několika kroků.

Odhad klidového energetického výdeje dle tělesného povrchu:

Využívá se zde hodnota průměrného klidového energetického výdeje, která je pro muže REE $167 \text{ kJ}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ a pro ženy pak $150 \text{ kJ}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. Tělesný povrch (S) je možno stanovit za použití tabulek, nebo výpočtem:

$$S \text{ [m}^2\text{]} = m \text{ [kg]}0,425 \times h \text{ [cm]}0,725 \times 0,007184$$

Výpočet bazálního energetického výdeje (BEE):

Nejrozšířenější odhad bazálního energetického výdeje organismu (BEE) vychází ze **vzorců Harris-Benedicta (1919)**.

Pro muže:

$$BEE = 66 + (13,7 \cdot m + 5 \cdot h) - (6,8 \cdot r) \quad (4)$$

Pro ženy:

$$BEE = 655 + (9,6 \cdot m) + (1,7 \cdot h) - (4,7 \cdot r) \quad (5)$$

m = tělesná hmotnost v kg, h = výška v cm, r = věk v letech.

Výsledek v kcal/den převedeme na kJ/den a kJ/s (1 kcal = 4,18 kJ, 1 J = 0,2388 kcal).

Mezi další využívané rovnice pro výpočet BEE patří **rovnice dle Kleibera** pro zdravé osoby, **Frankenfieldova rovnice** pro kriticky nemocné, která využívá pro výpočet minutovou ventilaci, **Ireton-Jonesova rovnice**, která bere v potaz patofyziologické

stavy, dále rovnice **Penn State** nebo rovnice **Swinamerova**. Je však nutno konstatovat, že správnost predikce BEE s využitím výše uvedených rovnic činí 7–90 %. Většina těchto rovnic reflektuje věk (s věkem se snižuje BEE), nicméně problematická zůstává tělesná hmotnost, která se skládá z aktivní a neaktivní složky, které jsou proměnlivé a odlišné u jedinců stejné hmotnosti. Proto se využívají metody daleko přesnější, které využívají měření.

Výpočet aktuálního energetického výdeje (AEE)

$$AEE = BEE \cdot AF \cdot TF \cdot IF \quad (6)$$

kde přihlížíme k faktorům:

Aktivity (AF)	Ležící pacient	1,1
	Ležící mobilní pacient	1,2
	Mobilní pacient	1,3
	Zdravý lehce pracující	M:1,60 Ž:1,55
	Zdravý středně pracující	M:1,78 Ž: 1,64
	Zdravý těžce pracující	M:2,10 Ž:1,82
	Tělesné teploty (TF)	37°C
38°C		1,1
39°C		1,2
40°C		1,3
41°C		1,4

Poškození (IF)	Nekomplikovaný pacient	1,
	Pooperační stav	1,1
	Fraktury	1,2
	Sepse	1,30
	Peritonitida	1,4
	Mnohočetná poranění	1,5
	Mnohočetná poranění + sepse	1,6
	Popáleniny 30%-50%	1,7
	Popáleniny 50%-70%	1,8
	Popáleniny 70%-90%	2,0

e) Hodnocení stavu výživy

Již v Řecku citovaný výrok „Nežijeme proto, abychom jedli, ale jíme proto, abychom žili“ má v sobě stále to nejdůležitější poselství, se kterým se každým dnem lépe či hůře vypořádáváme. Na základě různých diet a doporučení, která jsou uváděna ve veřejně dostupných zdrojích, se stává tato oblast velmi sledovanou a to i z důvodů komerčních. I z těchto důvodů je potřebné se v nutriční problematice orientovat. Navíc poradenství v této oblasti s sebou přináší i značný prvek prevence, v případě onemocnění pak nedílnou součást celkové léčby. Optimální výživa je významným prvkem zdravého životního stylu, který téměř z 60 % určuje náš celkový zdravotní stav.

Podíváme-li se na následná doporučení, většina z nás bude konstatovat, že se nic významně nového nedozvěděla. Ve chvíli, kdy si zrekonstruujeme jídelníček včerejšího dne a porovnáme tak skutečnost s optimem, domníváme se, že budeme výsledkem (ve velké většině) více než překvapeni, než bychom byli ochotni před tímto srovnáním připustit.

Výživová doporučení

1. pestrá strava
2. co nejvyšší příjem čerstvé zeleniny a ovoce (optimální 5krát denně)
3. pít neslazené stolní vody a ovocné šťávy
4. preferovat tmavý chléb a celozrnné pečivo před bílým
5. omezit spotřebu tuků
6. omezit smažené pokrmy
7. omezit jídla z konzerv
8. omezit spotřebu masa – zejména červeného (vepřové, hovězí) na 150–200 g/týden,
9. červené maso nahradit drůbežím masem
10. zvýšit konzumaci ryb (alespoň 2krát týdně)
11. výrazně omezit příjem uzenin
12. omezit stravu bohatou na cholesterol (vejce, tučné maso, vnitřnosti, některé mléčné výrobky)
13. zvýšit spotřebu potravin bohatých na vlákninu, vitaminy a minerály (ovoce, zelenina, luštěniny)
14. omezit příjem sladkostí – spíše výjimečně (slazené nápoje, slazené kompoty, cukrovinky)
15. omezit příjem soli (slané oříšky, bramborové hranolky a lupínky – chipsy)
16. pokud je nutná konzumace alkoholických nápojů – tak střídavě
17. počet doporučených denních dávek se odvíjí od celkové energetické hodnoty stravy, která má být podána
 - 1 600 kcal v 6 dávkách
 - 2 200 kcal v 9 dávkách
 - 2 800 kcal v 11 dávkách
18. snažit se udržovat přiměřenou tělesnou hmotnost
19. pravidelná tělesná zátěž (nejméně 1 hodina denně)

S ohledem na to, že každá živina (substrát) má ve výživě svůj zvláštní význam, není lhostejné, jakým procentem se jednotlivé substráty na energetické (a nejenom energetické) hodnotě stravy podílejí.

Procenta zastoupení jednotlivých substrátů jsou závislá na věku, pohlaví, aktuálním zdravotním stavu, ale i na hmotnosti. Následující tabulka je příkladem procentového zastoupení hlavních substrátů pro populaci mladých dospělých bez rozlišení pohlaví ve vztahu k celkovému aktuálnímu energetickému výdeji.

Proteiny			Lipidy			Sacharidy			
kJ	%	G	kJ	%	G	kJ	%	G	kJ
8000	12	57	960	25	53	2000	63	302	5040
12000	12	86	1440	27	86	3240	61	438	7320
16000	12	115	1920	30	127	4800	58	556	9280
20000	12	144	2400	32	170	6400	56	671	11200

Tab. 2: Příklad vhodného poměru základních živin (substrátů)

Proteiny	0,8 g/kg	Sacharidy	5 g/kg
Lipidy	60–80 g	Vitamin A	0,8–1 mg
Esenciální MK	10 g	Vitamin D	5 µg
Trans mastné kyseliny	< 2 g/den	Vitamin E	12 mg
n-6 PUFA	5–10 g/den	Vitamin K	70–140 µg

n-3 PUFA	0,6–1,2 g/den	Vitamin B ₁ (thiamin)	1,3–1,5 mg
Na ⁺	2000 mg	Vitamin B ₂ (riboflavin)	1,5–1,7 mg
K ⁺	800–1300 mg	Niacin	15–18 mg
Ca ²⁺	1200 mg	Pyridoxin B ₆	1,6–1,8 mg
Fosfáty	800 mg	Kys. listová	160–400 µg
Mg ²⁺	300–500 mg	Kys. pantothenová	8 mg
Fe ²⁺	12–18 mg	Vitamin B ₁₂	5 µg
Jód	80–200 µg	Vitamin C	75 mg
Zinek	15 mg	Vláknina	20–35 g
Selén	50–200 µg		

Tab. 3: Doporučené dávky pro dospělé (19–50 roků) na jeden den

Samotné dodržení poměrů základních živin ještě samo o sobě neznamená, že se do organismu dostává substrát v optimálním složení, čase i vstřebatelné formě. U sacharidů by měly převažovat polysacharidy (škroby) nad monosacharidy i tzv. vláknina, u lipidů je to otázka optimálního zastoupení jednotlivých mastných kyselin, stejně jako u proteinů zastoupení aminokyselin. Nevyváženost a nepoměr jednotlivých položek může působit velmi nepříznivě. Na druhé straně musíme respektovat ale i aktuální stav příjemce nejen v čase zdraví, ale i nemoci (viz typy diet).

V souvislosti s potravinami musíme uvést také skutečnost, že řada potravin představuje velmi významné alergeny (viz Tabulka 4). Při nejasných příčinách vzniku alergií se doporučuje po určitou dobu (1–2 týdnů) zapisovat co nejpřesněji složení jídelníčku. Vztah mezi výskytem zdravotních potíží a projevů onemocnění ve vztahu ke složení přijímané stravy tak mnohdy bývá klíčem k určení konkrétní potraviny – alergenu.

Potravina	% výskytu
Kravné mléko	41
Drůbež	34
Ryby	11
Ovoce	4,2
Luštěniny	2,5
Maso	1,3
Zelenina	1,2
Cibule	1,0
Ostatní	2,2

Tab. 4: Četnost výskytu potravinových alergií

POZNÁMKA PRO PRAXI

Důležitá je i výživa při různých onemocněních. Pro přehlednost uvádíme jednotlivé typy diet, se kterými se můžete setkat:

Tekutá dieta

Indikace: onemocnění dutiny ústní, jícnu (například po operačních zákrocích, po ozařování, léčbě cytostatiky, poruch polykání)

Principy: plně hodnotná, tekutá

podle indikací: chudá na kyseliny, bohatá na mléko, banány

Počet jídel: 6krát denně

Redukční dieta

Indikace: nadváha, diabetes mellitus II.

Principy: vyloučení glukózy, lehce resorbovatelných sacharidů a energeticky bohaté stravy, podání potravy s balastními látkami, podané sacharidy musí být rozloženy v průběhu celého dne, dostatečný přívod tekutin (2–2,5 l)

Počet jídel: 5krát denně

Ovocný den

Indikace: nadváha, hyperurikémie

Principy: dostatečný přívod tekutin ve formě minerálek, džusů, kávy čaje, 1,5 kg čerstvého ovoce/den v rozložených dávkách (1–2krát do týdne)

Hyperlipoproteinémie

Indikace: izolovaná hyperchylomikronémie, indukovaná hyperlipoproteinémie, zmnožení LDL cholesterolu, familiární hypercholesterolemie, familiární defekt APO-B-100, izolovaná hypertriglyceridémie, zvýšené hodnoty VLDL, familiární hypertriglyceridémie, dysbetalipidémie, steatóza jater, zmnožení chylomiker, zvýšení VLDL cholesterolu

Principy: zákaz alkoholu, omezit příjem potravy obsahující **LCFA** (LCFA, Long Chain Fatty Acid obsahují více jak 12 atomů uhlíku), podání **MCFA** (Medium Chain Fatty Acid) obsahují 6–12 atomů uhlíku) v dávce nejméně 30 g, podání kys. linolové (5–10 g), vyloučení krystalového a hroznového cukru, omezení příjmu potravy s vysokým obsahem cholesterolu (pod 300 mg/den), podání potravy s vysoce balastními látkami (při špatné toleranci zpočátku jeden den v týdnu) redukce hmotnosti,

Počet jídel: 5krát denně

Dieta se sníženým obsahem proteinů

Indikace: jaterní insuficience, porto-kavální zkrat, jícnové varixy

Principy: redukce příjmu proteinů na 50–60 g/den (individuálně rozdílná tolerance), omezit příjem stravy s vysokým podílem aromatických aminokyselin (maso, uzeniny), zvýšit příjem aminokyselin s rozvětveným řetězcí při překročení doporučeného množství proteinů, vyloučit potraviny s tendencí k nadýmání a těžce stravitelné; absolutní zákaz alkoholu

Počet jídel: 5krát denně

Dieta chudá na proteiny

Indikace: insuficience ledvin ve stadiu dekompenzované retence, kreatin >6 mg/dl, urea >150 mg/dl

Principy: redukce příjmu proteinů na 0,4g/kg/den, volný výběr proteinů v rámci celkové sumy, vysokoenergetický příjem 147–155 kJ (35–37 kcal)/kg/den, substituce esenciálních AMK ve formě směsí, podání lipidů, které obsahují linolovou kyselinu, substituce vitaminů rozpuštěných ve vodě, kalcia a železa

Počet jídel: 5–6krát denně

Na proteiny bohatá strava

Indikace: popáleniny kůže, kachexie, léčba cytostatiky, anorexia nervosa, nefrotický syndrom, dlouhodobá peritoneální dialýza

Principy: plnohodnotná, vyvážená strava, příjem 1,2–1,5 g proteinů/kg/den, vysokoenergetická strava 147–168 kJ (35–40 kcal)/kg/den

Počet jídel: 5–6krát denně

Strava chudá na sodík

Indikace: esenciální hypertenze, sekundární hypertenze, edémy, gestózy

Principy: plnohodnotná, vyvážená strava, zákaz podávání kuchyňské soli, vyloučit sůl v přípravě jídel, minerálky pouze s obsahem sodíku pod 20–30 mg/l (například tuto podmínku nesplňuje Mattoniho kyselka, Ida, Magnesia, Ondrášovská kyselka, Hanácká kyselka, Korunní kyselka)

Strava chudá na kalium

Indikace: hyperkalemie

Principy: eliminace stravy s vysokým obsahem draslíku, snížit obsah kalia v bramborách a zelenině na 2/3 nastroháním a vylouhováním ve vodě

Strava bohatá na kalium

Indikace: stavy spojené s nedostatkem kalia (např. abusus laxancii)

Principy: plnohodnotná, vyvážená strava, podání stravy s vysokým obsahem kalia (sušené ovoce, banány, meruňky, ovocné a zeleninové šťávy, potraviny s kakaem)

Strava chudá na kalcium

Indikace: primární hyperparathyreoidismus, hyperkalcemický syndrom (např. plasmocytom), kalciumoxalátové kameny močových cest,

Principy: plnohodnotná, vyvážená, eliminace stravy bohaté na vápník, eliminace minerálek s vysokým obsahem vápníku, denní příjem tekutin 2–2,5 l/den

Vyvážená dieta na kalcium-fosfát

Indikace: osteoporóza, osteopenie

Principy: plnohodnotná, vyvážená strava, poměr podaného kalcia: fosforu = 1 : 1 až 1 : 1,2; zvýšený příjem produktů bohatých na kalcium (převážně mléčné produkty, lépe ve formě fermentované – např. jogurtů), omezení příjmu potravin bohatých na fosfáty, omezení potravin bohatých na oxaláty

Počet jídel: 5–6krát denně

f) Hodnocení stavu výživy

Je s podivem, že i vyspělé společnosti se ve velkém procentu setkávají s poruchami stavu výživy a to v obou směrech – podvýživou i výrazně zvýšenou hmotností. Obě krajnosti pak mají nejrůznější klinické výstupy, ať už poruchy trávení a metabolismu, kdy se například ve vystupňované formě může objevit i nemožnost běžně přijímat stravu (*anorexia mentalis*), tak i v populaci zvýšené (a stále rostoucí) procento lidí se zvýšenou tělesnou hmotností s doprovodnými projevy nejenom metabolickými, endokrinními, kardiovaskulárními, ale i s onemocněními například pohybového aparátu. Rozhodně významné jsou i současné přítomné poruchy vnímání sebe sama, pocity méněcennosti a deprese.

Pro hodnocení stavu výživy se nejčastěji udává tělesná hmotnost. Tato hodnota má ale výpovědní hodnotu značně variabilní, protože není přesně definovaná ve vztahu k přijaté potravě, věku měřené osoby, pohlaví. Tyto nedostatky se snaží nahradit další

pomocné měřené veličiny – jako je současně měřená tělesná výška, obvod pasu, boků i nejrůznější indexy.

Více hodnot, které popisují aktuální stav výživy, dokáží přesněji odlišit některé fyziologické odchylky ve složení organismu například mezi mužem a ženou a přesněji upozornit na počínající změny.

Pro klinickou praxi má velký význam určení i dalších parametrů hodnocení stavu výživy, z nichž bychom na prvním místě jmenovali aktivní svalovou hmotu a tloušťku kožní řasy. Tyto hodnoty lze zjišťovat v závislosti na vybavení pracoviště nejrůznějším způsobem (diluční metody, spektrometrie, počítačová tomografie). Tyto metody, velmi náročné na vybavení, mohou být nahrazeny v každodenní praxi metodami jednoduššími, které pro běžnou klinickou praxi dostačujícími (kaliperem měřená tloušťka kožní řasy, krejčovský metr pro stanovení obvodu končetiny, měření bioimpedance horní a dolní poloviny těla).

Bioelektrická impedanční analýza

Bioimpedance – BIA (bioimpedance analysis) je metoda pro měření tuku a vody v těle. Při této metodě prochází tělem slabé, pro lidské tělo naprosto bezpečné a nepostřehnutelné elektrické proudění. Měření je založeno na skutečnosti, že elektrický proud prochází snadněji tekutinou v našich svalech než tukem. Naše svaly obsahují vysoký podíl vody – 73 %. Stejně jako jiné tkáně s větším obsahem vody (krev, extracelulární tekutina) kladou průchodu elektrického proudu malý odpor. Tělesný tuk funguje naopak jako izolace – většina proudu je zastavena na membránách tukových buněk. Vzhledem k různým vlastnostem různých tkání můžeme BIA použít k stanovení následujících parametrů:

- procentuální množství tuku (PERCENT BODY FAT)
- procentuální množství svalové hmoty (PERCENT LEAN BODY MASS)
- procentuální množství vody v organismu (PERCENT BODY WATER)

Faktory ovlivňující přesnost měření:

- Nadměrná hydratace organismu – při zvýšené konzumaci tekutin – snížení impedance. Naopak při onemocnění, nebo po sportovním výkonu – dehydratace – zvýšení impedance.
- Rozložení vody v těle vyšetřovaného: pokud pacient leží déle než 5 až 10 minut, voda klesne – nepředvídatelné hodnoty impedance
- Orientace tkání – příčně orientované – proud teče kolmo na orientaci tkání – zvýšení impedance, podélná orientace tkání – snížení impedance

Využití bioimpedance v medicíně:

1. k určení složení těla (body composition assessment)
2. k určení stupně hydratace (zavodnění) organismu v jednotlivých částech těla

Příklady:

- velké využití v kardiologii – kvantifikace nahromadění tekutin u pacientů s kongestivním selháním srdce (hromadění krve v žilách)
- nefrologie – chronické selhání ledvin, stupeň poškození ledvin – schopnost vyloučit přebytečnou tekutinu – over hydration, dehydratace, hodnocení průběhu hemodialýzy
- slouží k určení množství tuku v těle – velmi významné v dnešní době, kdy velkým problémem se stává obezita stále větší a větší části populace – nepříznivý vliv na kardiovaskulární systém, v mnoha případech vede k cukrovce

10. VITAMÍNY

Vitamíny jsou chemicky velmi rozmanité sloučeniny, které jsou produkovány zejména mikroorganismy a rostlinami a neslouží jako zdroj energie. Nejedná se tedy o nutrienty. Pojem vitamín se začal používat kolem roku 1900 a vznikl kombinací slov vita (život) a amin (chemická dusíkatá sloučenina). Byť jsou někteří živočichové schopni syntetizovat některé vitamíny, obecně platí, že jsou závislí na jejich příjmu v potravě. Tato skutečnost platí i pro člověka. Člověk je schopen syntetizovat vitamín D, který se

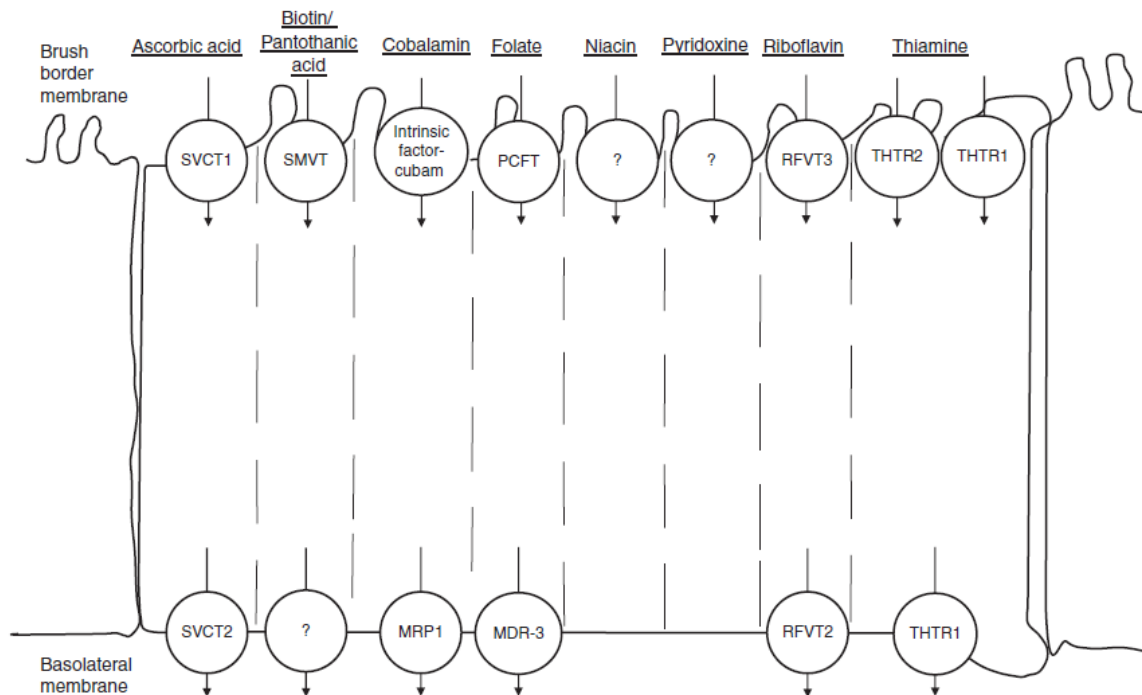
účastní vápníkové homeostázy a plní řadu specializovaných funkcí, zejména v imunitním systému, bakterie tlustého střeva syntetizují vitamíny K, B1, B2, B12 a biotin. Otázkou samozřejmě je, které z těchto vitamínů jsou resorbovány. Alespoň částečně dostačující resorpce se týká pouze vitamínu K, který je lipofilní, ostatní, ve vodě rozpustné vitamíny produkované střevními bakteriemi, jsou resorbovány naprosto minimálně a jejich produkce je tak zcela nedostatečná k pokrytí denních nároků. Vitamíny se klasicky rozdělují na vitamíny **lipofilní** a **hydrofilní**. Toto rozdělení na základě rozpustnosti ve vodě nebo v tucích je klíčové z hlediska mechanismu resorpce, ale také biologické aktivity. Praktické poznámky k vitamínům – pod názvy některých vitamínů se skrývá několik chemicky příbuzných látek (např. vitamín A je souborným názvem pro retinol, retinal a kyselinu retinovou). Číslování vitamínů skupiny B je dáno historickou posloupností, v jaké byly tyto vitamíny objevovány. Chybějící čísla v číselné posloupnosti značí, že na tomto chronologickém místě byla popsána látka původně jako vitamín, což se později nepotvrdilo. Lipofilní vitamíny jsou A, D, E a K, hydrofilní ty ostatní. Jak již je výše v textu naznačeno, lipofilní a hydrofilní vitamíny se zásadně liší. Lipofilní vitamíny neobsahují ve struktuře dusík, pro resorpci v GIT nutně vyžadují žlučové kyseliny a fyziologické pH v duodenu (obecně se lépe vstřebávají spolu s tuky), v těle obvykle existují zásoby (játra, tuková tkáň), případně jsou syntetizovány (střevní bakterie, buňky různých tkání, které se účastní biochemických syntéz vedoucích k aktivní formě vitamínu D), z čehož vyplývá, že nemusí být přijímány denně spolu s potravou, ale také to, že existuje velmi reálné riziko hypervitaminózy. Tyto vitamíny nejsou vylučovány ledvinami a močí. Naproti tomu vitamíny rozpustné ve vodě obsahují často ve struktuře dusík (výjimky existují, např. vitamín C), jsou poměrně snadno resorbovány v GIT bez ohledu na žlučové kyseliny, vyžadují denní příjem v potravě (jejich zásoba v těle je poměrně omezená, pokud vůbec nějaká je – výjimku představuje vitamín B12, jehož zásoby jsou dostatečné po dobu 3 až 5 let – v lidském těle je zásoba 3 až 5 mg, doporučená denní dávka je přitom 2.4 μ g; v případě vitamínu C pool v lidském těle představuje 1.4 až 2 g, který je udržován denním příjmem 75 mg vitamínu C, přičemž k obnovení tohoto poolu je dostatečná dávka 140 mg; z naprosto minimální zásoby těchto vitamínů vyplývá také snadný vznik hypovitaminóz) a nadbytek je vylučován močí.

Z pohledu biologického plní vitamíny některé nezbytné funkce. Jedná se zejména o kofaktory enzymů (enzymy bez kofaktorů nejsou funkční), jsou tedy nezbytnou součástí četných biochemických drah. Mezi nejvýznamnější koenzymy patří zejména vitamíny skupiny B, zejména B1, B2, B3, B5, B6 a B7. Tyto vitamíny (a obecně vitamíny skupiny B) plní komplexní funkce zejména v centrálním metabolismu a jsou nezbytné např. pro správnou funkci nervové tkáně. Vitamíny jsou dále významnými antioxidanty, jak ve vodě rozpustnými (vitamín C, antioxidant „vodného prostředí“, mimo jiné ale také kofaktor hydroxylace prolinů, což umožňuje jejich zesíťování – význam askorbátu pro fyziologii pojivové tkáně je tak zcela evidentní), tak rozpustnými v tucích (vitamín E – tokoferoly a tokotrienoly, antioxidanty buněčných membrán). Antioxidačně působící vitamíny jsou součástí neenzymového antioxidačního systému a chrání tkáně před poškozením reaktivními formami kyslíku a dusíku. Současně se podílí na vytváření fyziologického redoxního prostředí. Vitamíny A a D plní funkce endokrinní, vitamíny B9 a B12 se účastní buněčného dělení a buněčné proliferace (např. krvetvorba). Vitamín K je významným kofaktorem α -karboxylace glutamátových zbytků četných proteinů, čímž umožňuje zavedené další karboxylové (-COOH) skupiny do jejich struktury, a tím zvýšení afinity k vápenatým iontům. Jedná se o četné proteiny účastnící se výstavky a regulace fyziologie kostní tkáně, nebo některé kofaktory hemokoagulační kaskády nebo jejich inaktivační systémy (II, VII, IX, X, protein C, protein S, protein Z).

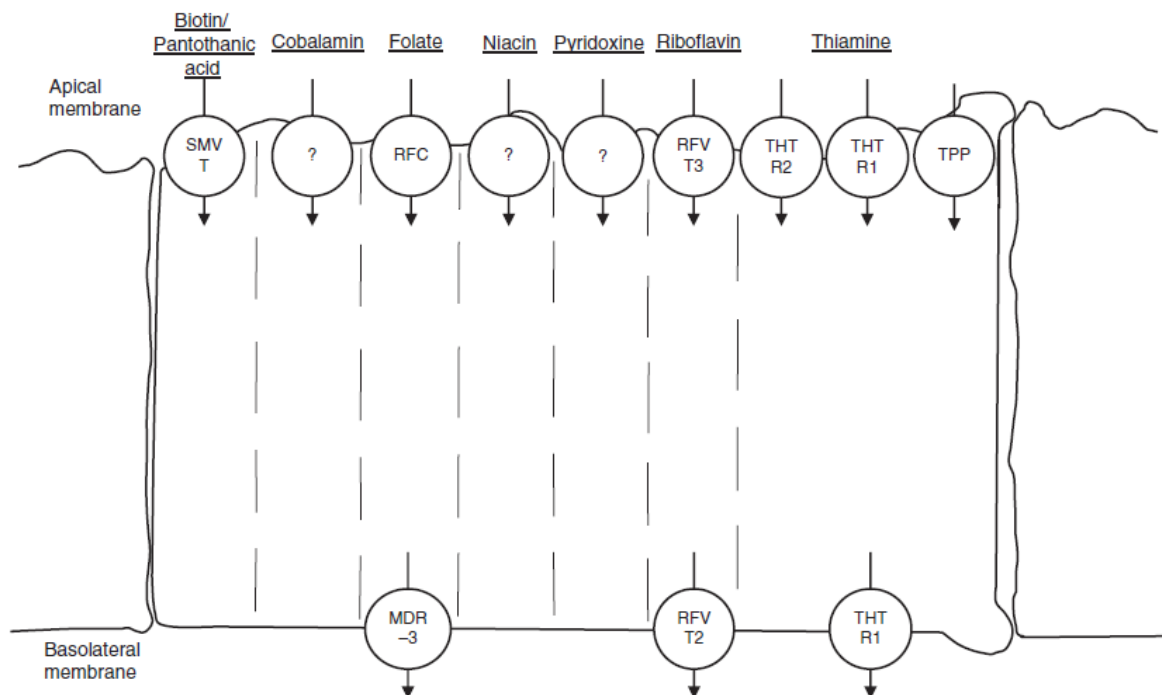
Jak již bylo uvedeno výše, vitamíny jsou látky, které neplní funkce živin, neslouží jako zdroj energie, a musíme je přijímat v potravě. Neexistuje potravina, která by byla z hlediska obsahu vitamínů komplexní a obsahovala všechny vitamíny v potřebném množství, a tedy „dostatečná“. V potravě jsou vitamíny přijímány jak v rostlinných, tak i živočišných produktech. Výjimku představuje vitamín B12, který je přítomen pouze v potravě živočišného původu. V některých případech se přistupuje k fortifikaci, tedy „přidávání“ vitamínů do potravin. Doporučená dávka se pohybuje od mikrogramových množství (B12) až po několik desítek miligramů (vitamín C). Doporučené denní dávky včetně dalších doporučení se dají nalézt na stránkách WHO (https://www.who.int/nutrition/publications/vitamins_minerals/en/). K doporučovaným množstvím je však třeba vzít do úvahy fyziologický, nebo patofyziologický stav

konkrétního jedince. Pro těhotné nebo kojící ženy je doporučováno např. navýšit denní příjem hydrofilních vitamínů cca o 40 %.

V potravě jsou hydrofilní vitamíny obvykle vázány na proteiny. Z těchto komplexů jsou uvolněny v kyselém prostředí žaludku a činností trávicích enzymů, zejména proteáz. Poté jsou resorbovány v tenkém střevě činností specifických transportních systémů, které jsou přehledně uvedeny na Obr. 1 a 2. Literatura uvádí, že méně než 1 % hydrofilních vitamínů je přijata pasivně (ne facilitovaně). Z existence transportních systémů pro tyto vitamíny je nutno zvažovat také maximální transportní kapacitu těchto systémů.



Obr. 1: Transportní systémy pro hydrofilní, ve vodě rozpustné vitamíny, v tenkém střevě. Jednotlivé transportéry jsou označeny používanými zkratkami. V případě otazníku nebyl doposud transportní systém identifikován. Převzato - <https://www.researchgate.net/publication/327659030> Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins - Said, H., Nexø, E.: (2018). Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. Comprehensive Physiology 8(4):1291-1311.



Obr. 2: Transportní systémy pro hydrofilní, ve vodě rozpustné vitamíny, v tlustém střevě. Jednotlivé transportéry jsou označeny používanými zkratkami. V případě otazníku nebyl doposud transportní systém identifikován. Za povšimnutí stojí absence transportních systémů na bazolaterální membráně, což indikuje nemožnost jejich transportu dále. Výjimku tvoří folát, riboflavin a thiamin, nicméně kapacita těchto transportních systémů je velmi omezená. Převzato - https://www.researchgate.net/publication/327659030_Gastrointestinal_Handling_of_Water-Soluble_Vitamins – Said, H., Nexø, E.: (2018). Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. Comprehensive Physiology 8(4):1291-1311.

Fyziologicky významnou otázkou jsou faktory, které ovlivňují resorpci jednotlivých hydrofilních, ve vodě rozpustných vitamínů. Klíčová je míra exprese jednotlivých transportních systémů. Významným faktorem snižující resorpci hydrofilních vitamínů je alkohol, u kterého byla prokázána schopnost inhibovat transportní systémy pro biotin, riboflavin a thiamin a inhibovat hydrolýzu komplexů vitamínů (a tedy následné uvolnění vitamínů z těchto komplexů – např. hydrolýza folát polyglutamátu na monoglutamátové formy, které jsou vstřebatelné).

V tukách rozpustné – lipofilní – vitamíny představují zvláštní skupinu vitamínů. Jsou termostabilní (na rozdíl od vitamínů hydrofilních, které se teplem destruuji) a jejich resorpce je vázána na resorpci tuků. Tyto vitamíny jsou v případě dostatečného příjmu potravou transportovány pasivně, tedy difuzí (vzhledem k jejich lipofilnosti). Naopak,

pokud je těchto vitamínů v potravě pouze malé množství, na jejich resorpci se posílí transportní proteiny, zejména ty, které jsou zapojeny do transportu cholesterolu (např. SR-BI, CD36, NPC1-L1). Funkce těchto transportních proteinů byla objasněna v případě dvou vitamínů – D a E. V případě vitamínů A a K tyto transportní proteiny nebyly doposud identifikovány. Resorpci těchto vitamínů dále ovlivňuje stavba micel. Bylo zjištěno, že fytoosteroly, poměrně běžná složka rostlinné stravy, snižují inkorporaci vitamínu D do micel. Podobné interakce byly zaznamenány i pro některé fenolické látky, nebo dokonce karotenoidy. Vzájemné snížení resorpce bylo prokázáno pro dvojici vitamín D – vitamín E.

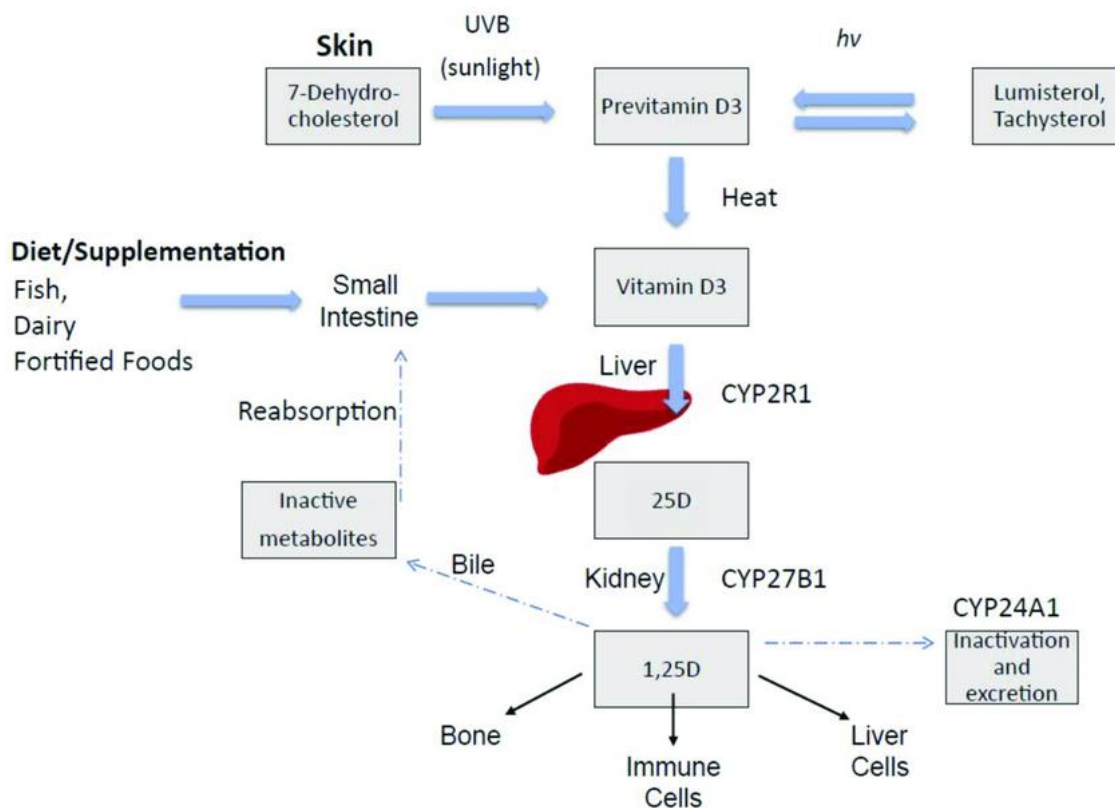
Vitamíny A a D – dva vitamíny s endokrinní funkcí

Vitamín A je z GIT resorbován jako vlastní vitamín A (estery retinyly, zejména živočišné zdroje), nebo jako provitamín A (tento název označuje karotenoidy, látky převážně rostlinného původu – nejznámější je β -karoten). V potravě dominují spíše karotenoidy (cca 75 %). Retinyl estery jsou dále hydrolyzovány pankreatickými a intestinálními enzymy a retinol je resorbován enterocyty, ve kterých se váže na vazebný protein (CRBP – retinol binding protein). Část retinolu se však váže na jiné proteiny. Karotenoidy se resorbují z cca 50 % v intaktní, nezměněné podobě a 50 % podléhá oxidaci za vzniku retinalu, a posléze redukcí vzniká retinol. Retinol v enterocytech dále podléhá esterifikaci vyššími mastnými kyselinami a spolu s karotenoidy je inkorporován s ostatními lipidy do chylomikronů. Část neesterifikovaného retinolu je resorbována přímo do portálního oběhu. Přítomnost lipidů v potravě stimuluje aktivitu enzymů hydrolyzujících esterů retinyly, současně, spolu s tvorbou micel, se zvyšuje solubilizace retinolu a karotenoidů. Další osud esterů je vázán na hepatocyty, které slouží jako místo zásoby retinolu (cca 70 %). V cirkulaci je retinol vázán na transportní protein RBP (retinol binding protein), který se váže na transthyretin. Význam tvorby tohoto velkého komplexu je evidentní – neprochází glomerulární filtrační bariérou ledvin. Úkolem této kapitoly není přinášet molekulárně biologické detaily, proto jen ve stručnosti. Biologický účinek je vázán na dvě rodiny jaderných receptorů, které se označují jako RARs (receptory retinové kyseliny) a RXRs (retinoidní X receptory). Z tohoto vyplývá, že

vitamín A dominantně ovlivňuje genovou expresi. Vitamín A plní zásadní funkce v normálním vidění (11-*cis*-retinal, jeho izomerizace na all-*trans*-retinal v důsledku dopadu světla na sítnici a disociace komplexu rhodopsinu – zraková fototransdukce), imunitním systémem (proliferace a diferenciace T lymfocytů), dále ve vývoji nervového systému, je nezbytný pro normální vývoj plodu a obecně pro reprodukční systém. Vykazuje také mírnou antioxidační aktivitu. Vitamín A je však nezbytný pro normální fyziologii kostí. Retinol stimuluje resorpci kostní tkáně stimulací diferenciace osteoklastů. Diskutován je však možný význam vitamínu A jako hormonu, byť nesplňuje definici hormonu (ale to je otázka i vitamínu D, se kterým vykazuje řadu podobností). Vitamín A zasahuje na několika úrovních do osy **TRH-TSH-hormony štítné žlázy**, a dokonce moduluje jejich účinek na úrovni cílových buněk – snižuje expresi transportéru pro hormony štítné žlázy – transportéru monokarboxylových kyselin, a pravděpodobně soutěží o regulační proteiny genové exprese a jejich signální dráhy spolu interferují. Dalšími hormonálními osami, se kterými vitamín A interferuje, jsou osy **CRH-ACTH-nadledviny** a **GnRH-LH/FSH-gonády**. V gonádách vitamín A stimuluje expresi 17 α -hydroxylázy, a tedy steroidogenezi.

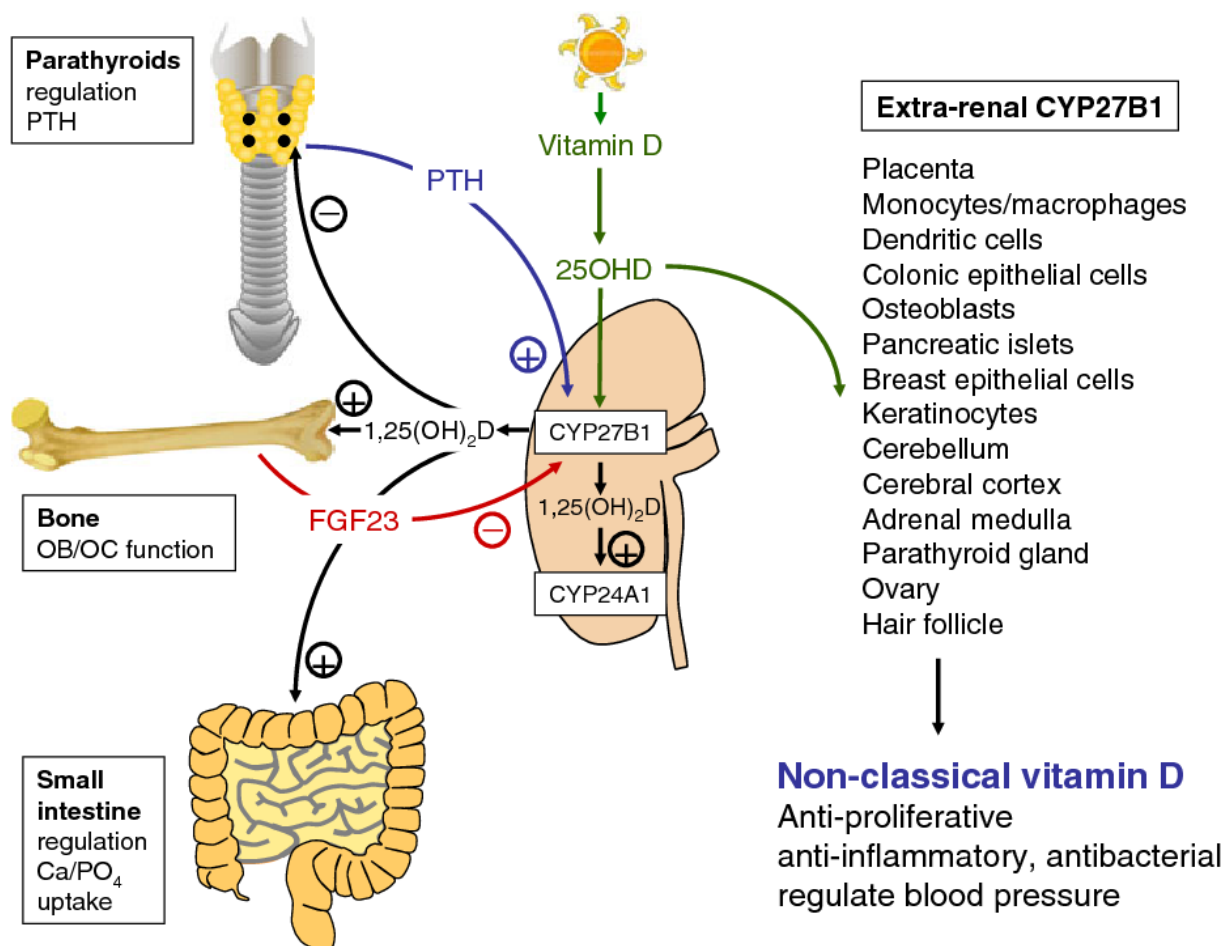
Vitamín D je steroidní molekulou, která vykazuje velmi širokou škálu účinků. Smíšená potrava obsahuje jak vitamín D2 (rostlinný původ), tak i D3 (živočišný původ). Vitamín D3 tedy vzniká v lidské kůži z prekurzoru 7-dehydrocholesterolu, a to vlivem UVB záření. Tento vznik je tedy neenzymový. Nicméně, vlastní aktivní formou vitamínu D je 1,25-dihydroxycholecalciferol, který působí prostřednictvím jaderných receptorů (VDR), které jsou exprimovány prakticky ve všech tkáních. Následkem vazby se spouští mašinerie, která vede od genové exprese až po syntézu celé řady proteinů, zejména těch s afinitou k vápenatým iontům. Aktivní forma vitamínu D je tedy dihydroxylový derivát, přičemž první hydroxylační reakce probíhá v játrech vlivem cytochromu CYP2R1, druhá v ledvinách prostřednictvím CYP27B1 (Obr. 3). Aktivní forma vitamínu D cirkuluje v krvi ve vazbě na transportní protein – vitamin D vázající protein (DBP), který je syntetizován v játrech. Hlavními účinky (byť plní fyziologické funkce ve všech tkáních) jsou účinky ve vztahu k homeostáze vápníku, resp. vápenatých iontů. Obecně lze konstatovat, že dominují účinky genomické, tedy ty, které jsou zprostředkovány vazbou vitamínu D na příslušný jaderný receptor a které vyžadují určitý čas pro vlastní

buněčnou odpověď. Ve vztahu k vápníku vitamín D stimuluje jeho resorpci v GIT, zvyšuje expresi vápník vázajících proteinů (kalbindiny), které udržují gradient pro pasivní transport vápníku do enterocyty, ale působí také jako transportéry vápníku uvnitř enterocyty. Vitamín D dále stimuluje expresi transportních systémů na apikální a bazolaterální membráně enterocyty. Vitamín D spolu s expresí VDR je nezbytný pro růst kostí do délky i regulaci aktivity osteoblastů i osteoklastů (uplatňuje se v regulaci proteinů klíčových pro normální fyziologii kostní tkáně, např. osteokalcinu nebo osteopontinu). Spolu s vápníkem je klíčovým regulátorem nejen sekrece parathormonu, ale také proliferace hlavních buněk příštítných tělísek. Jasná návaznost je i směrem k homeostáze fosfátů a FGF23. Vitamín D snižuje expresi prozánětlivých cytokinů a vykazuje výrazný antiproliferativní účinek. Je to právě lokalizace 1 α -hydroxylázy v dalších tkáních, kromě ledvin, která umožňuje lokální produkci aktivní formy vitamínu D, a tedy jeho lokální parakrinní nebo autokrinní účinek zejména v buněčné proliferaci a diferenciaci.



Obr. 3: Syntéza a metabolismus vitamínu D. Převzato - https://www.researchgate.net/figure/Vitamin-D-endogenous-synthesis-and-metabolism-Endogenous-vitamin-D-synthesis-occurs_fig1_324548802 - Keane J.T. et al.: (2018) Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? Nutrients 10(4): E496

Zatímco genomické účinky vitamínu D jsou dobře popsány prakticky ve všech učebnicích fyziologie, účinky nengenomické popsány příliš nejsou. Přitom se jedná o účinky, které zprostředkovávají velmi rychlou buněčnou odpověď, a to v řádu sekund až minut. Tento účinek je založen na interakcích s membránovými receptory i signálními drahami těchto receptorů. Vitamin D využívá dominantně cAMP jako druhého posla a systém MAP kináz. cAMP je zodpovědný za změnu stavu vápníkových kanálů, který se uplatňuje v beta buňkách endokrinního pankreatu, hladkosvalových buňkách, enterocytech, ale také monocytech. Z toho vyplývají četné nengenomické účinky vitamínu D, počínaje regulací sekrece inzulínu po svalovou kontrakci. Účinky vitamínu D jsou ukázány na Obr. 4.



Obr. 4: Vitamin D a regulace jeho metabolismu dalšími endokrinními systémy a jeho vliv na fyziologii kostí a příjem vápníku a fosfátů. Enzym aktivující 25-hydroxycholecalciferol - 1 α -hydroxyláza (CYP27B1) je exprimován v proximálních tubulech ledvin. Renální CYP27B1 je indukován parathormonem (PTH) a konvertuje 25-hydroxycholecalciferol na 1,25-dihydroxycholecalciferol, který vstupuje do cirkulace a váže se na vazebný protein DBP; jeho volná frakce, byť je velmi malá (jedná se o lipofilní steroidní látku)

stimuluje renální aktivitu 24-hydroxylázy (CYP24A1), což zpětněvazebně vede k syntéze biologicky podstatně méně aktivních metabolitů, 1,24,25-trihydroxycholecalciferolu a 24,25-dihydroxycholecalciferolu. 1,25-dihydroxycholecalciferol působí na cílové orgány: inhibuje syntézu parathormonu (PTH) hlavními buňkami příštítných tělísek, moduluje aktivitu osteoblastů (OB, formace kostní tkáně) a osteoklastů (OC, resorpce kostní tkáně); zvyšuje resorpci fosfátů a vápníku v tenkém střevě. 1,25-dihydroxycholecalciferol také stimuluje expresi fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23), který potlačuje renální aktivitu CYP27B1 a který je současně klíčový pro homeostázu fosfátů. Obrázek ukazuje také další tkáně exprimující příslušnou hydroxylázu (CYP27B1) spolu s předpokládanými lokálními parakrinními a autokrinními účinky lokálně syntetizovaného 1,25-dihydroxycholecalciferolu v těchto tkáních. Převzato - <https://www.semanticscholar.org/paper/Vitamin-D-and-immune-function%3A-an-overview.-Hewison/ce33a23001f4f56b904647cc1c40f638de6ca54b> - Hewison M.: (2012) Vitamin D and immune function: an overview. Proc Nutr Soc ;71(1):50-61.