

Řízení činnosti ledvin Regulace vnitřního prostředí ledvinami

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

Fyziologický ústav

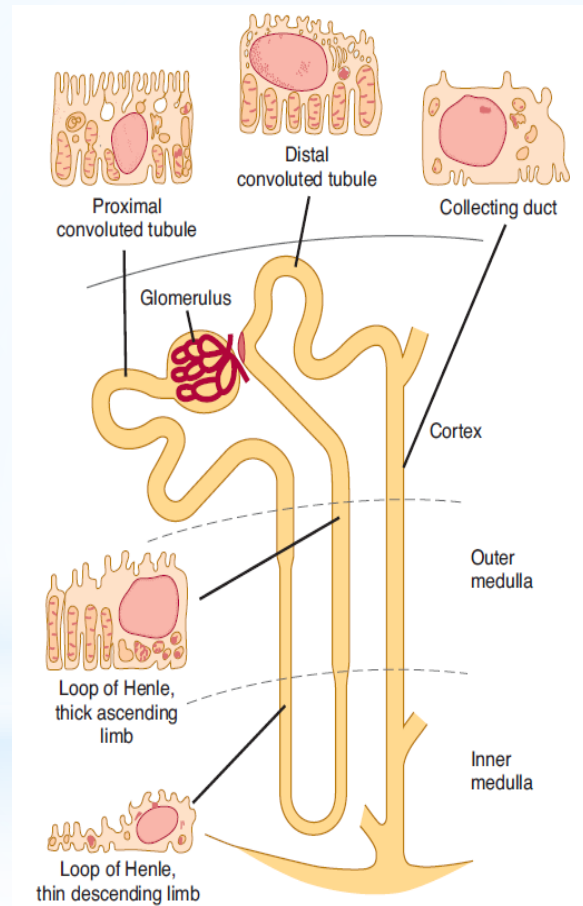
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity



Tato prezentace obsahuje pouze stručný výtah nejdůležitějších pojmů a faktů. V žádném případě není sama o sobě dostatečným zdrojem pro studium ke zkoušce z Fyziologie.



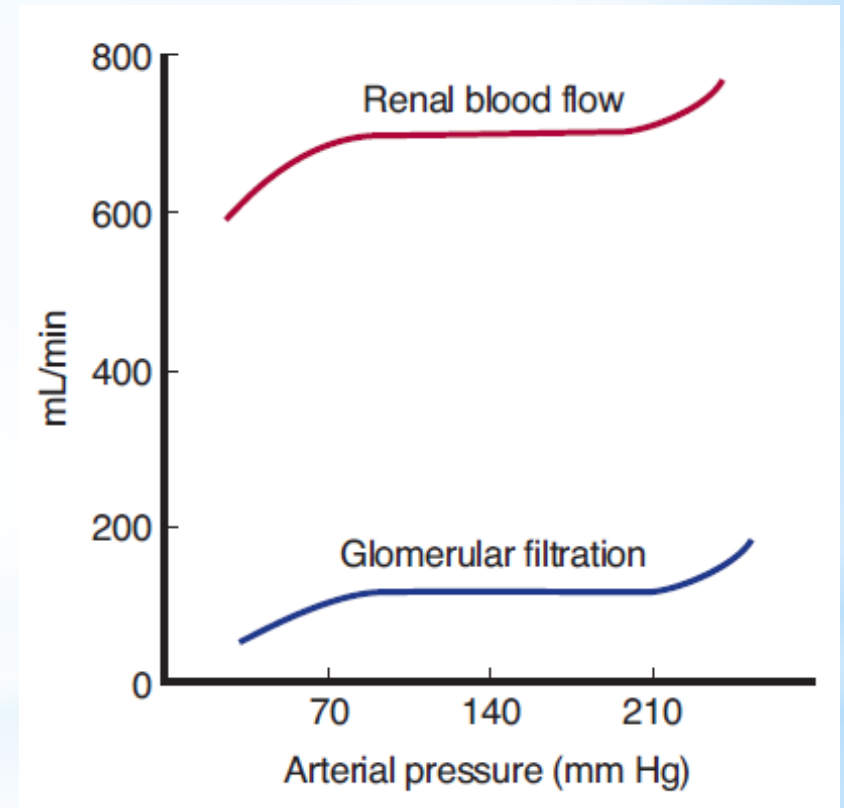
Řízení činnosti ledvin



Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd edition

Řízení průtoku krve ledvinami

- 1) Myogenní autoregulace
- 2) Nervová regulace
- 3) Humorální regulace

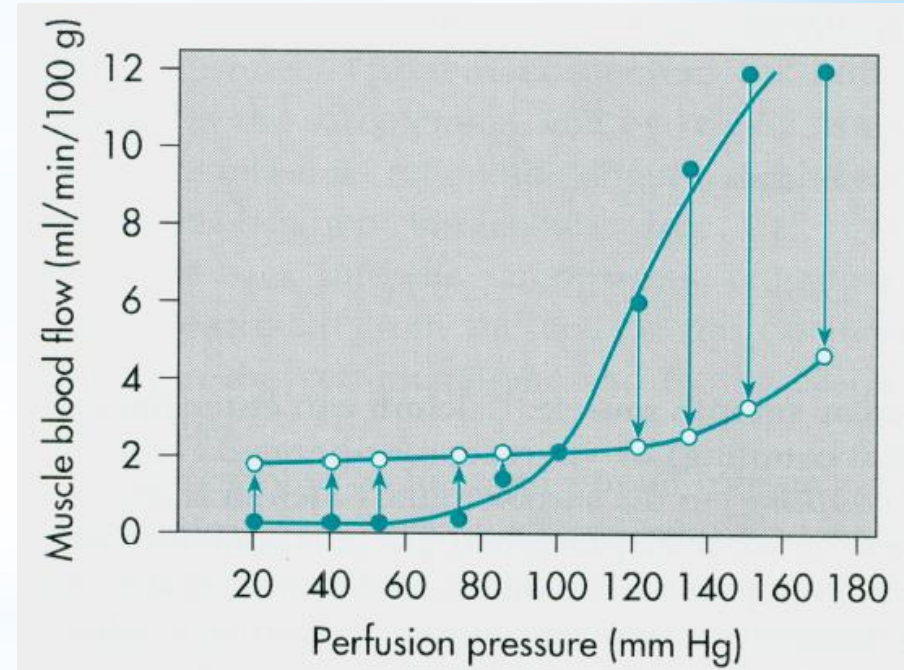


*Ganong's Review of Medical
Physiology, 23rd edition*

Řízení průtoku krve ledvinami

1) Myogenní autoregulace

- dominuje
- udržováním stabilního průtoku při různých systémových tlacích **zajišťuje stabilní činnost ledvin** (stabilní tlak v glomerulech a tedy i glomerulární filtrace)



Řízení průtoku krve ledvinami

2) Nervová regulace

- podřízena potřebám systémového oběhu
- **průtok ledvinami** tvoří 25 % srdečního výdeje – ovlivňuje TK
- **sympatikus - noradrenalin**

lehká zátěž (emoční i fyzická) + vzpřímená polohy těla

→ ↑ sympatického tonu → ↑ tonu v. aff. i eff. → ↓ průtoku ledvinami, ale bez snížení GFR (↑ FF)

sympatický tonus významně ↑ **během anestezie, vlivem bolesti, vážného krvácení, ischemie mozku apod.** (GFR už pak může ↓)

u zdravých osob – minoritní význam

Řízení průtoku krve ledvinami

3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **noradrenalin, adrenalin** (z dřeně nadledvin)
→ konstrikce aff. a eff. arterioly → ↓ průtok krve ledvinami a GFR
v souladu se ↑ aktivitou sympatiku (význam tedy malý s výjimkou vážných stavů, např. závažného krvácení)

Řízení průtoku krve ledvinami

3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **noradrenalin, adrenalin** (z dřeně nadledvin)
→ konstrikce aff. a eff. arterioly → ↓ průtok krve ledvinami a GFR
- **endotelin**
→ konstrikce aff. a eff. arterioly → ↓ průtok krve ledvinami a GFR

uvolňován lokálně z poškozeného endotelu
(fyziologicky význam při hemostáze; patologicky je jeho hladina zvýšena např. při preeklampsii, akutním selhání ledvin, chronické urémii)

Řízení průtoku krve ledvinami

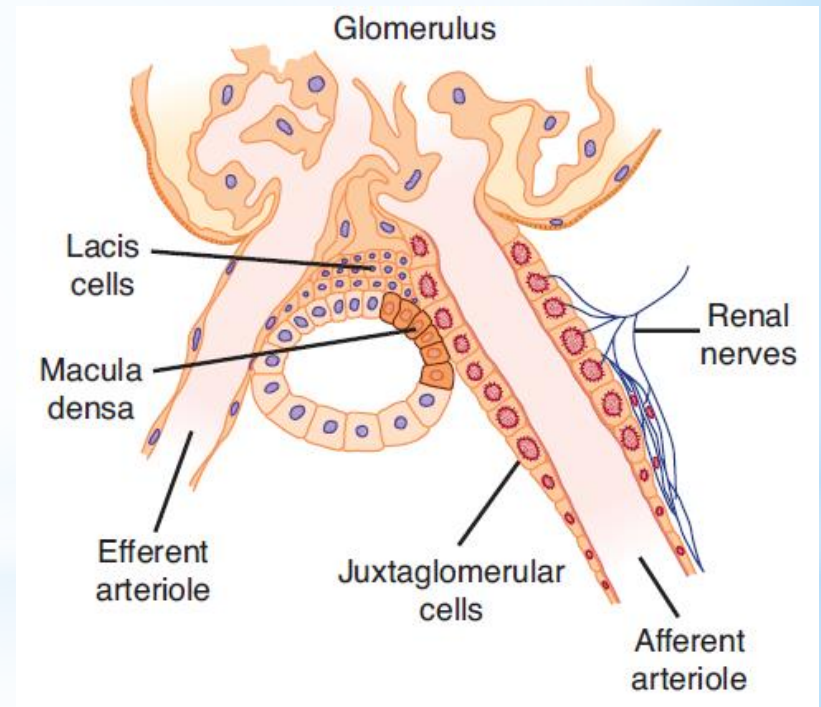
3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **NO** (z endotelu)
kontinuální bazální produkce → vazodilatace v ledvině
→ stabilní úroveň průtoku krve ledvinami a GFR
- **prostanglandiny (PGE₂, PGI₂), bradykinin**
→ vazodilatace
fyziologicky minoritní význam
omezují vliv vazokonstrikčních působků, což zabraňuje velkému ↓ průtoku krve ledvinou a GFR
nesteroidní antiflogistika během stresu (chirurgický výkon, ↓ objemu tekutin) může → významný ↓ GFR

Řízení průtoku krve ledvinami

3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **Renin-angiotensinový systém**



Ganong's Review of Medical
Physiology, 23rd edition

Řízení průtoku krve ledvinami

3) Humorální regulace

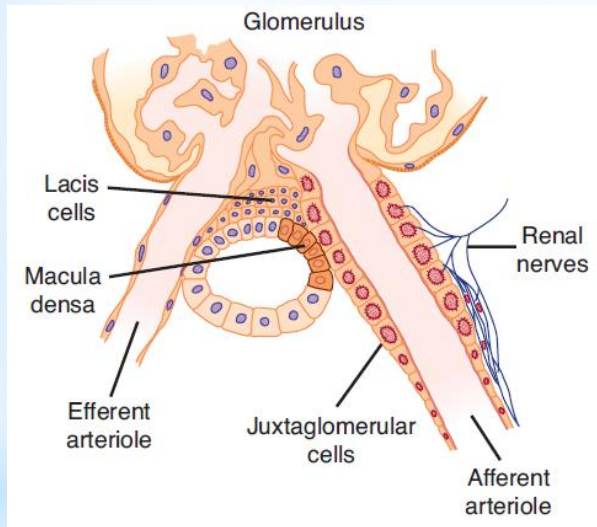
Tubuloglomerulární zpětná vazba

- zajišťuje konstantní přísun NaCl do distálního tubulu a brání nadměrným změnám renální exkrece

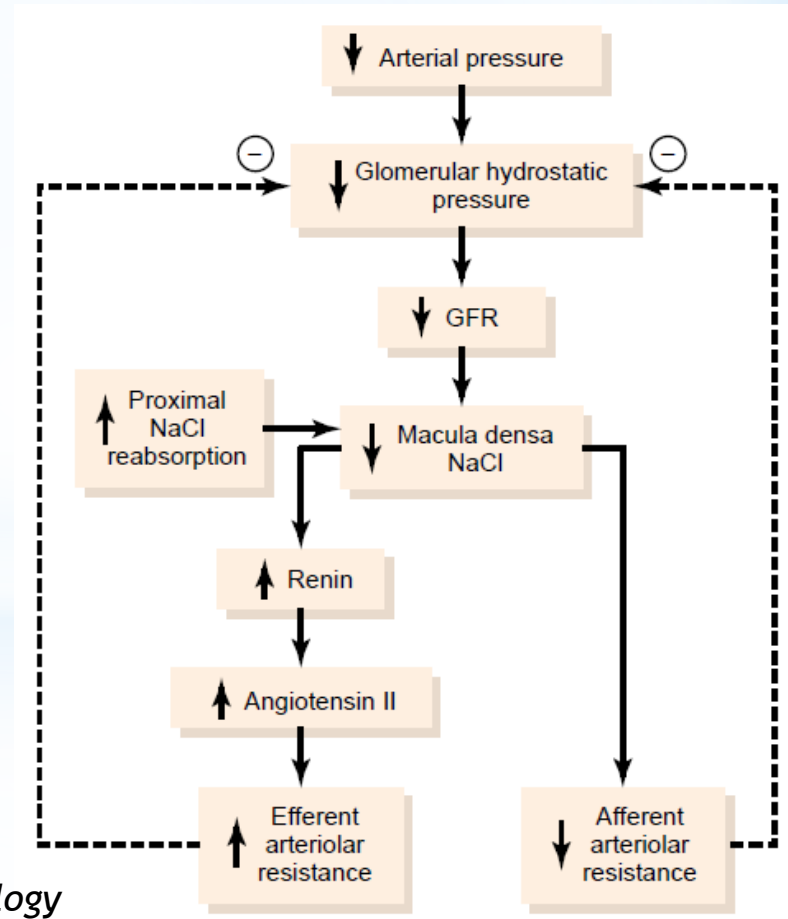
Řízení průtoku krve ledvinami

3) Humorální regulace

Tubuloglomerulární zpětná vazba



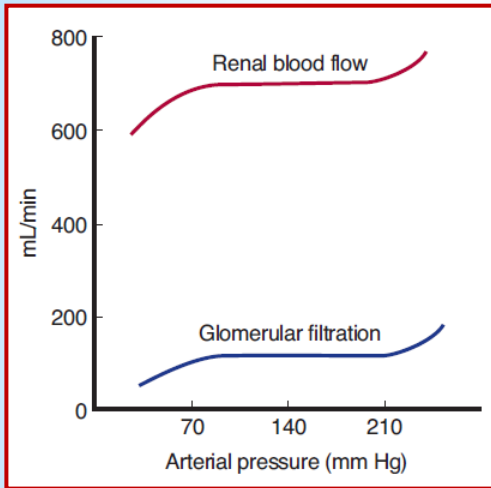
Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd edition



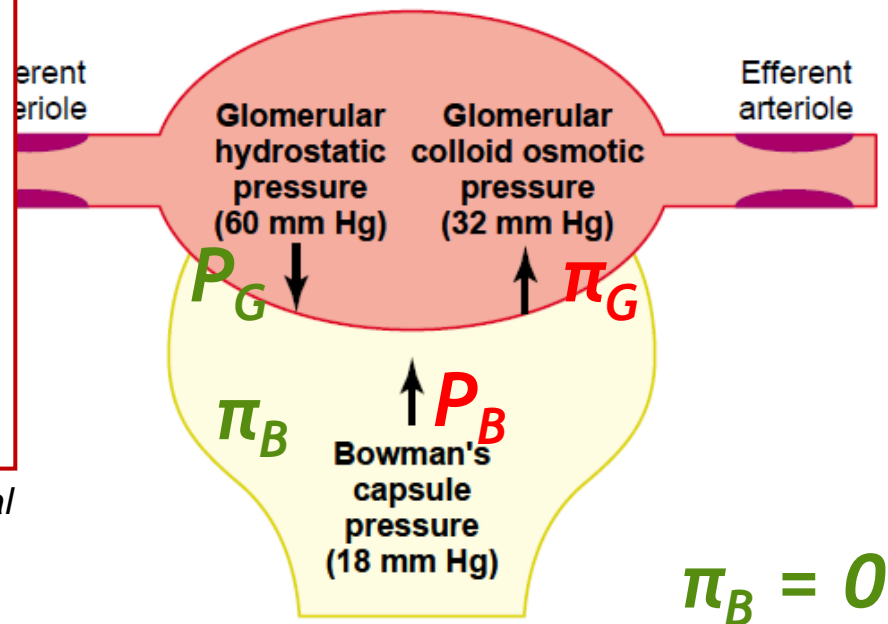
Guyton & Hall.
Textbook of
Medical Physiology

Řízení glomerulární filtrace

$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$



Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd edition



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Za fyziologických podmínek:

$$\text{čistý filtrační tlak} = P_G + \pi_B - P_B - \pi_G = 60 + 0 - 18 - 32 = 10 \text{ mmHg}$$

$$\text{GFR} = K_f \cdot (P_G + \pi_B - P_B - \pi_G)$$

Řízení tubulární resorpce

- zajišťuje rovnováhu mezi glomerulární filtrací a tubulární resorpcí

1) Lokální regulace

2) Nervová regulace

3) Humorální regulace

Glomerulotubulární rovnováha

- zvýšení rychlosti tubulární resorpce při zvýšené náloži tekutiny tekoucí tubuly (prevence přetížení distálních částí t.)
- zejména v proximálním tubulu
- mechanismy **lokální** (patrné i v izolovaném proximálním tubulu)
- mechanismy ne zcela známé (změny fyzikálních sil?)

Řízení tubulární resorpce

1) Lokální regulace

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu

- tubulární resorpce řízena hydrostatickými a koloidně-osmotickými silami (obdobně jako GFR)

$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$



$$\text{TRR} = K_f \cdot \text{čistá resorpční síla}$$

Řízení tubulární resorpce

1) Lokální regulace

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu

- tubulární resorpce řízena hydrostatickými a koloidně-osmotickými silami (obdobně jako GFR)

$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$

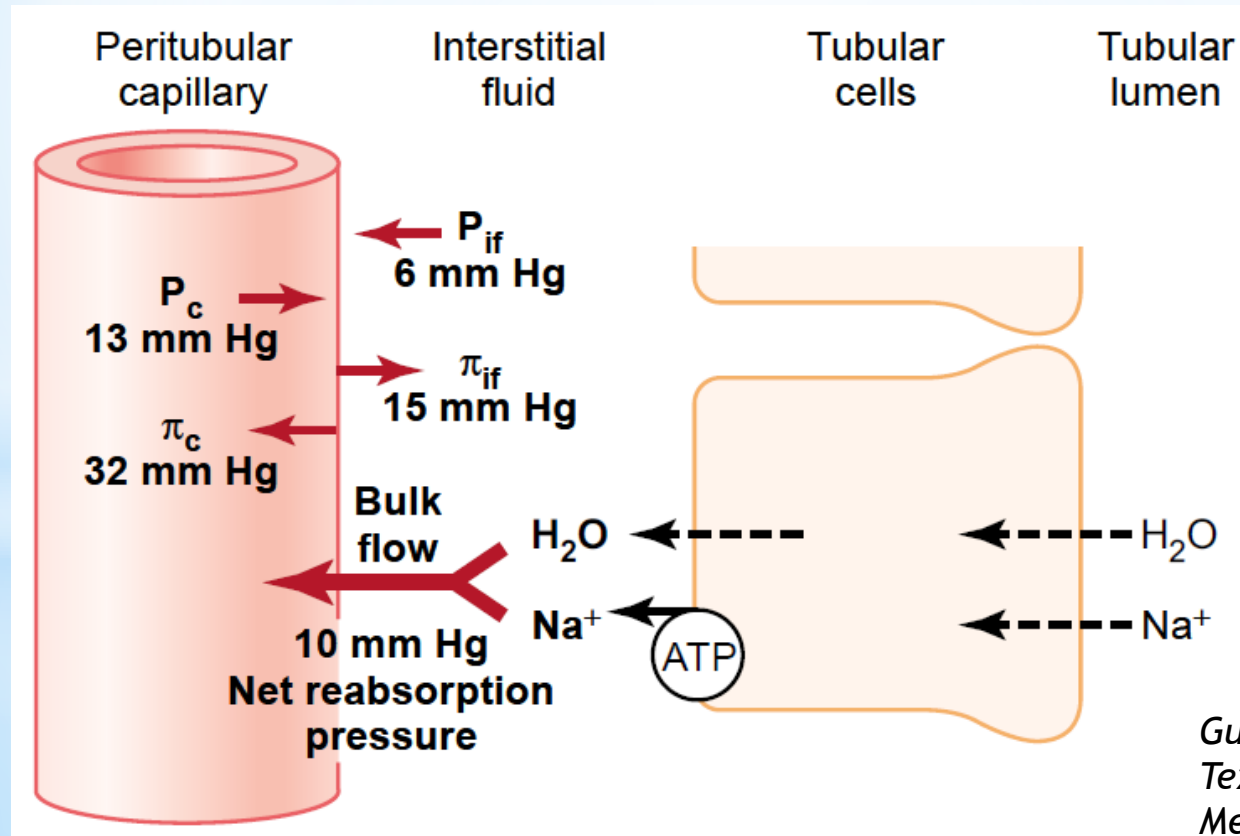


$$\text{TRR} = K_f \cdot \text{čistá resorpční síla}$$

Řízení tubulární resorpce

1) Lokální regulace

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu



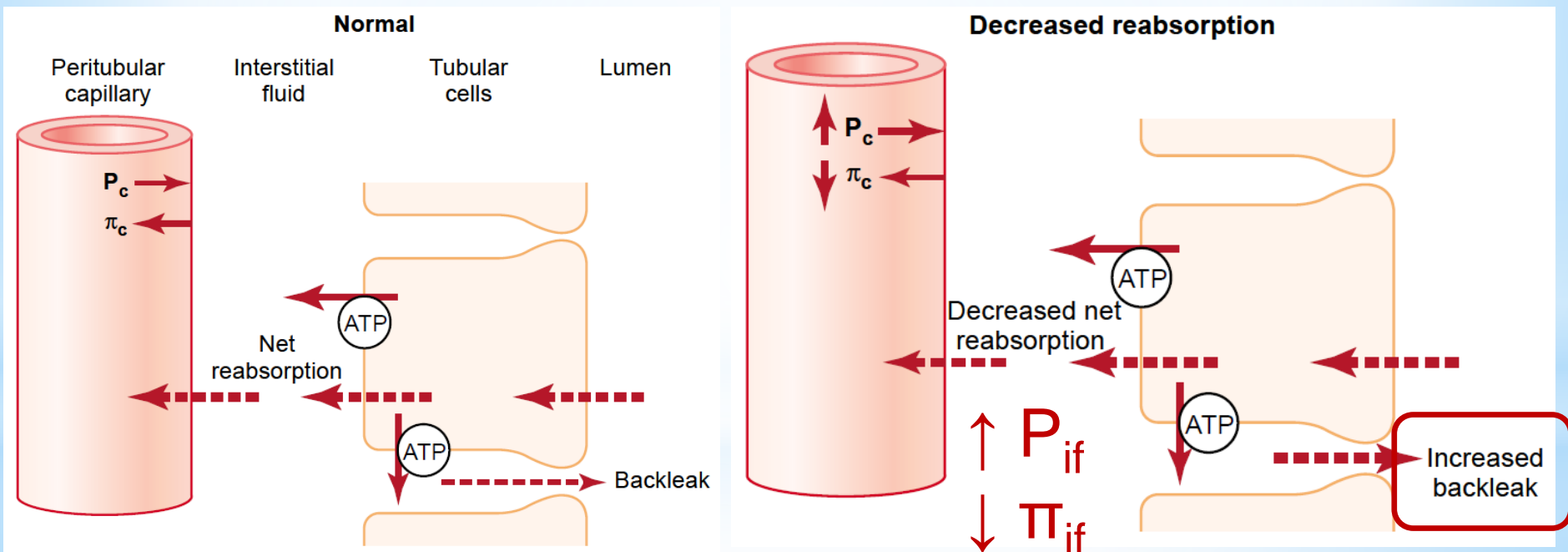
Guyton & Hall.
Textbook of
Medical Physiology



Řízení tubulární resorpce

1) Lokální regulace

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu – změny v intersticiu (P_{if} a π_{if})



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

\uparrow resorpce $\rightarrow \downarrow P_{if}$ a $\uparrow \pi_{if} \rightarrow \downarrow$ backleak

Řízení tubulární resorpce

2) Hormonální regulace

- význam – umožňuje regulovat resorpci jednotlivých solutů **samostatně** (jiné mechanismy nespecificky ovlivňují celkovou resorpci!)

Aldosteron

Angiotenzin II

Natriuretické peptidy (zejména ANP)

Antidiuretický hormon

Parathormon

Urodilatin (renální NP)

Řízení tubulární resorpce

3) Nervová regulace

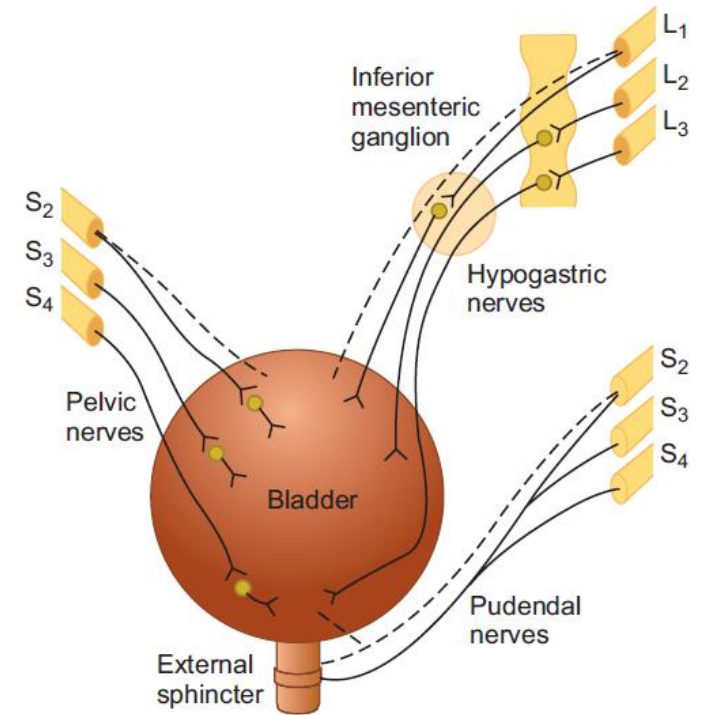
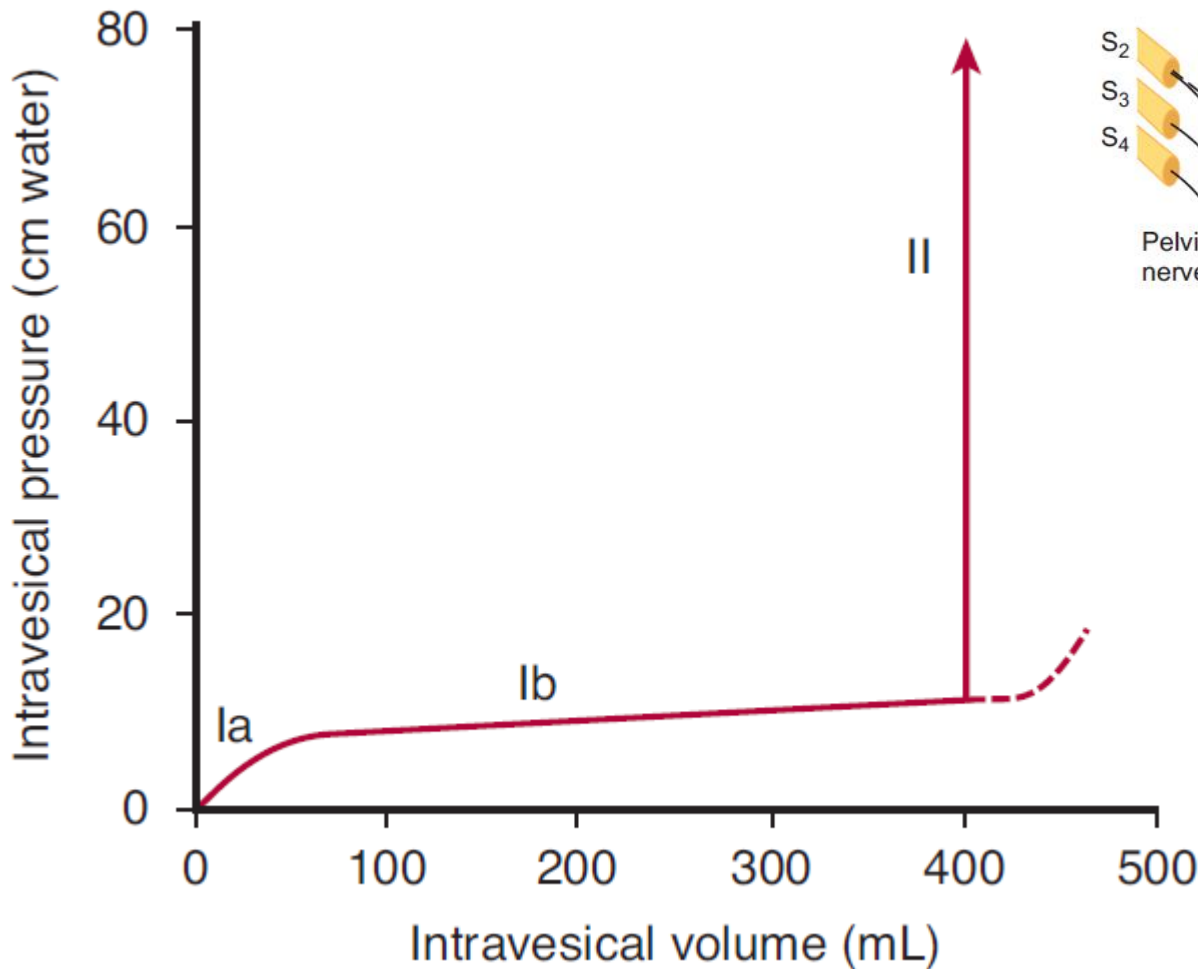
Sympatikus

→ ↑ resorpce soli a vody

- i při malém zvýšení aktivity (přes α -rec. v epiteliích):
přímo přes ↑ resorpce Na^+ v proximálním tubulu, vzestupném raménku Henleovy kličky a snad i v distálnějších částech tubulu
- při výrazném zvýšení aktivity **nepřímo**:
→ konstrikce aff. i eff. arterioly → ↓ průtoku ledvinami → ↓ P_c → ↑ TRR

Plnění a vyprazdňování močového měchýře

cystometrogram



Regulace vnitřního prostředí ledvinami

Homeostáza

= udržování stálých podmínek vnitřního prostředí

Udržování konstantního objemu a složení tělesných tekutin

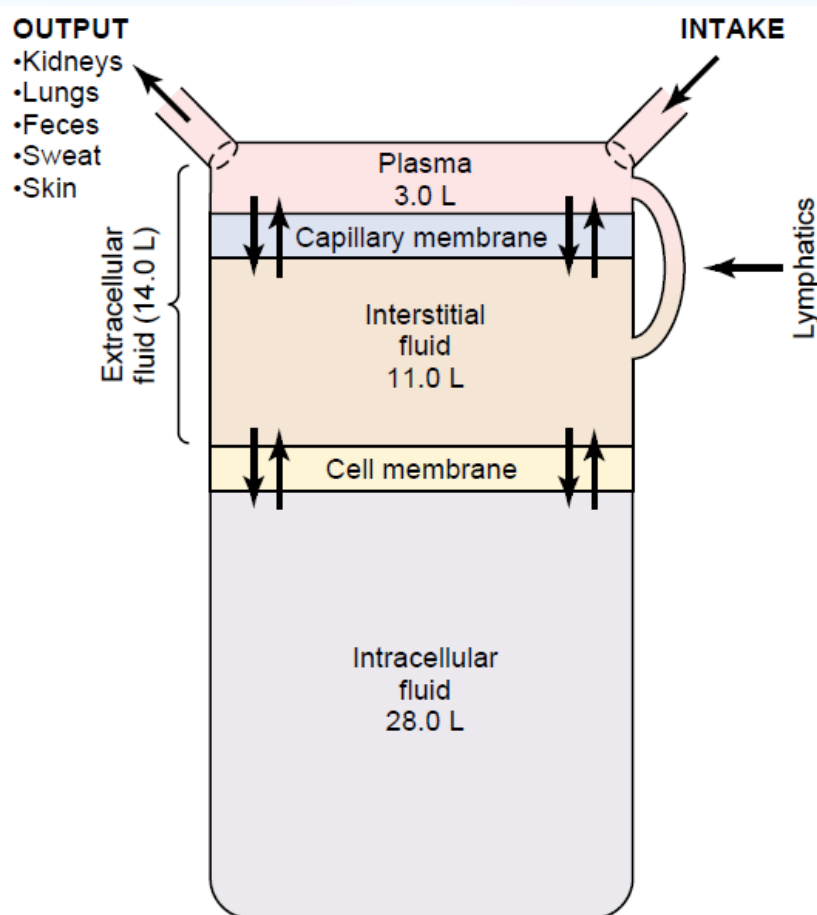
Udržování pH tělesných tekutin

Hospodaření s vodou a minerály - regulace ledvinami -

Tělesné tekutiny a jejich objemy

Udržování konstantního objemu a složení tělesných tekutin je základním předpokladem udržení homeostázy organismu.

Tělesné tekutiny tvoří cca 60 % hmotnosti těla.

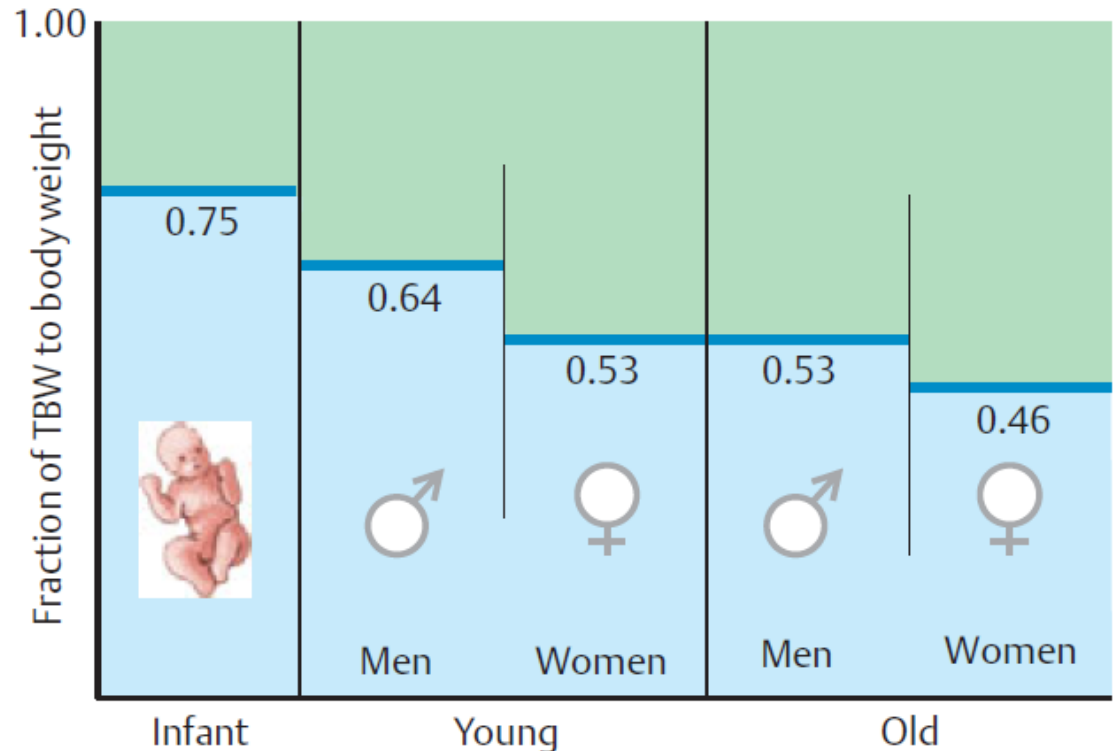
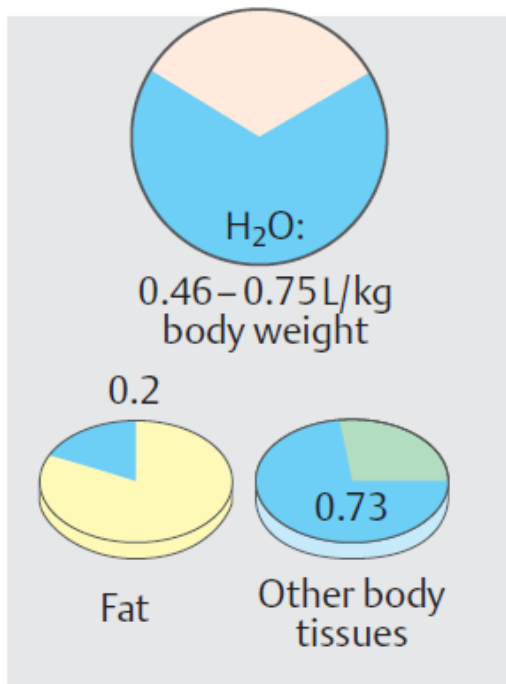


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tělesné tekutiny a jejich objemy

Udržování konstantního objemu a složení tělesných tekutin je základním předpokladem udržení homeostázy organismu.

B. Total body water (TBW) content



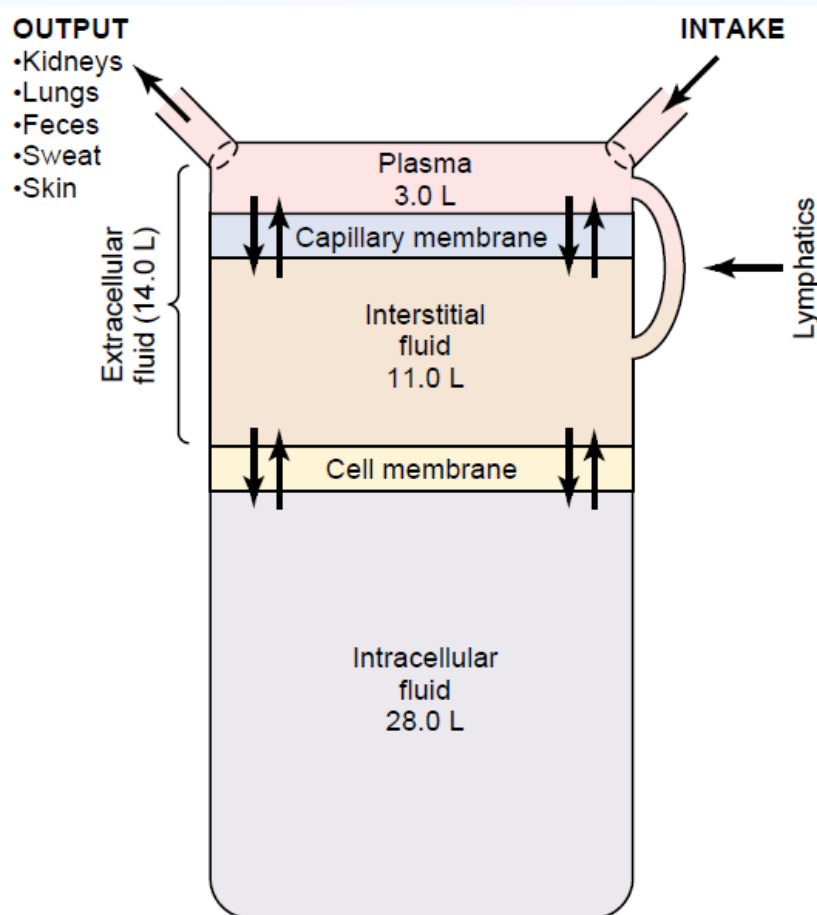
Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003

Tělesné tekutiny a jejich objemy

Udržování konstantního objemu a složení tělesných tekutin je základním předpokladem udržení homeostázy organismu.

Tělesné tekutiny tvoří cca 60 % hmotnosti těla.

Transcelulární tekutina (1-2 l) - specializovaný typ ECT. (tekutina peritoneální, perikardiální, synoviální, cerebrospinální a intraokulární)



5 % hmotnosti těla

15 % hmotnosti těla

40 % hmotnosti těla

Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tělesné tekutiny a jejich objemy

Rovnováha mezi příjmem a výdejem tělesných tekutin

Daily Intake and Output of Water (ml/day)

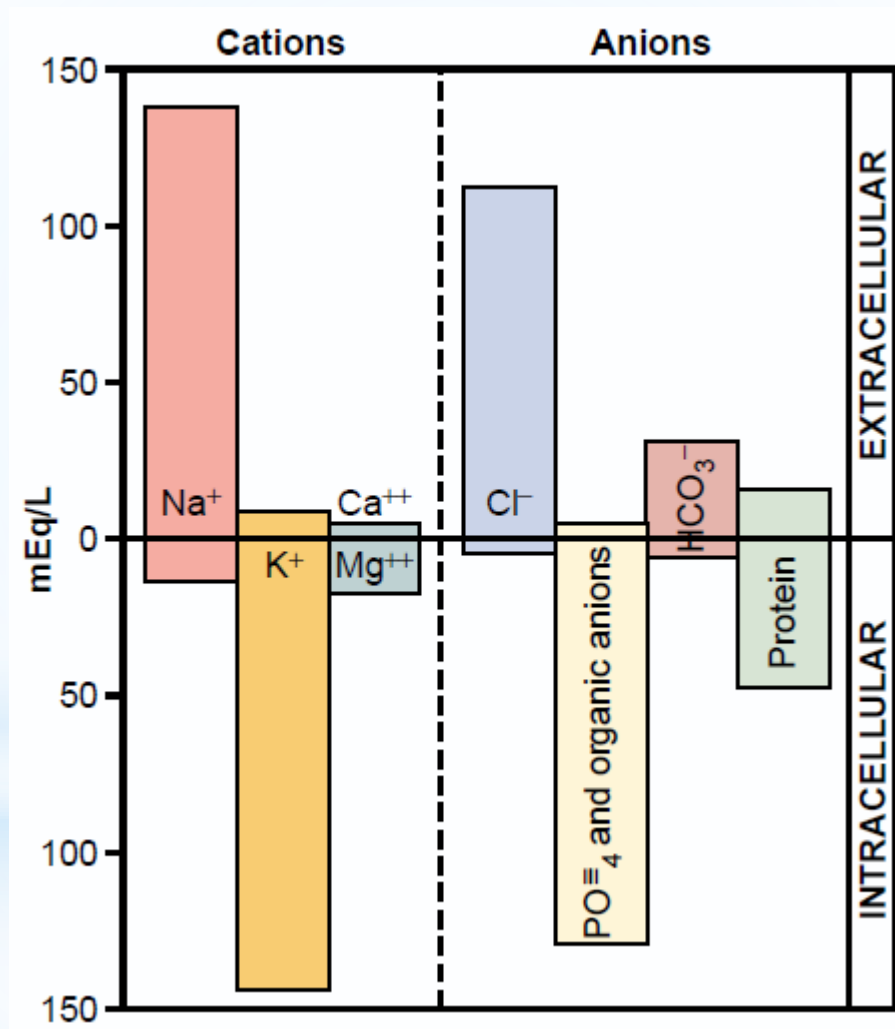
	Normal	Prolonged, Heavy Exercise
Intake		
Fluids ingested	2100	?
From metabolism	<u>200</u>	<u>200</u>
Total intake	2300	?
Output		
Insensible—skin	350	350
Insensible—lungs	350	650
Sweat	<u>100</u>	<u>5000</u>
Feces	100	100
Urine	<u>1400</u>	<u>500</u>
Total output	2300	6600

Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology



Tělesné tekutiny a jejich složení

ECT vs. ICT



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tělesné tekutiny a jejich složení

plazma vs. IST

	Plasma (mOsm/L H ₂ O)	Interstitial (mOsm/L H ₂ O)
Na ⁺	142	139
K ⁺	4.2	4.0
Ca ⁺⁺	1.3	1.2
Mg ⁺	0.8	0.7
Cl ⁻	108	108
HCO ₃ ⁻	24	28.3
HPO ₄ ⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2
SO ₄ ⁻	0.5	0.5
Phosphocreatine		
Carnosine		
Amino acids	2	2
Creatine	0.2	0.2
Lactate	1.2	1.2
Adenosine triphosphate		
Hexose monophosphate		
Glucose	5.6	5.6
Protein	1.2	0.2
Urea	4	4
Others	4.8	3.9

Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tělesné tekutiny a jejich složení

osmolalita

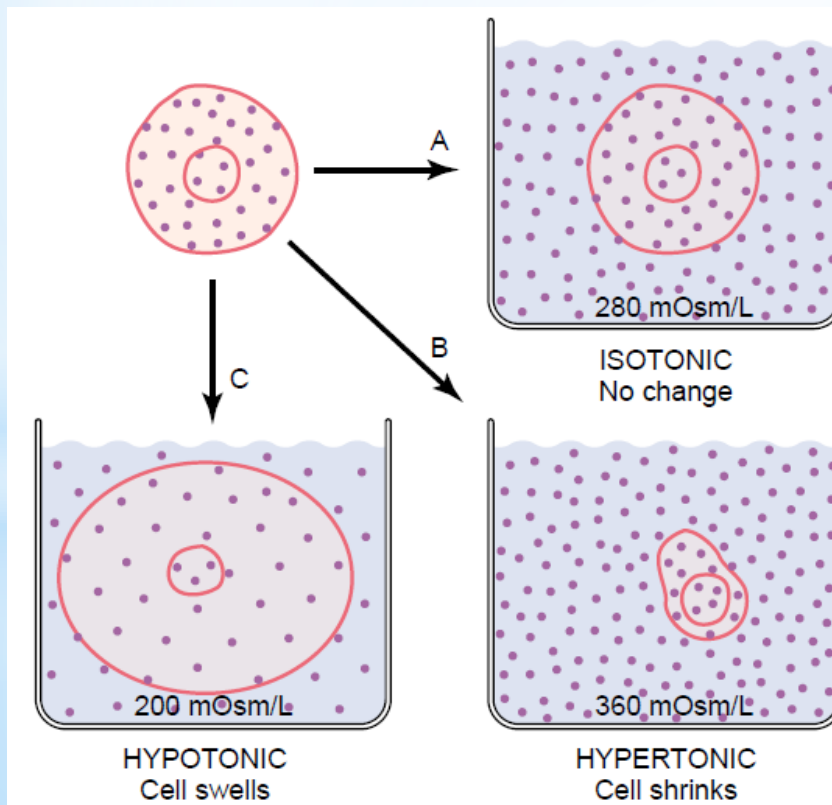
285 mosm/kg H₂O



↑ příjem NaCl, ztráta vody → výstup vody z ICT („svrašťování buněk“)



↓ příjem NaCl, ↑ příjem vody → voda osmoticky nasávána do ICT (edém buněk)



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology.

Tělesné tekutiny a jejich složení

osmolalita

285 mosm/kg H₂O



↑ příjem NaCl, ztráta vody → výstup vody z ICT („svrašťování buněk)



↓ příjem NaCl, ↑ příjem vody → voda osmoticky nasávána do ICT (edém buněk)



Nutná přesná regulace osmolality ECT!

- osmoreceptory
 - ledviny (cílový orgán působení níže uvedených hormonů)
 - antidiuretický hormon
-
- aldosteron
 - natriuretické peptidy

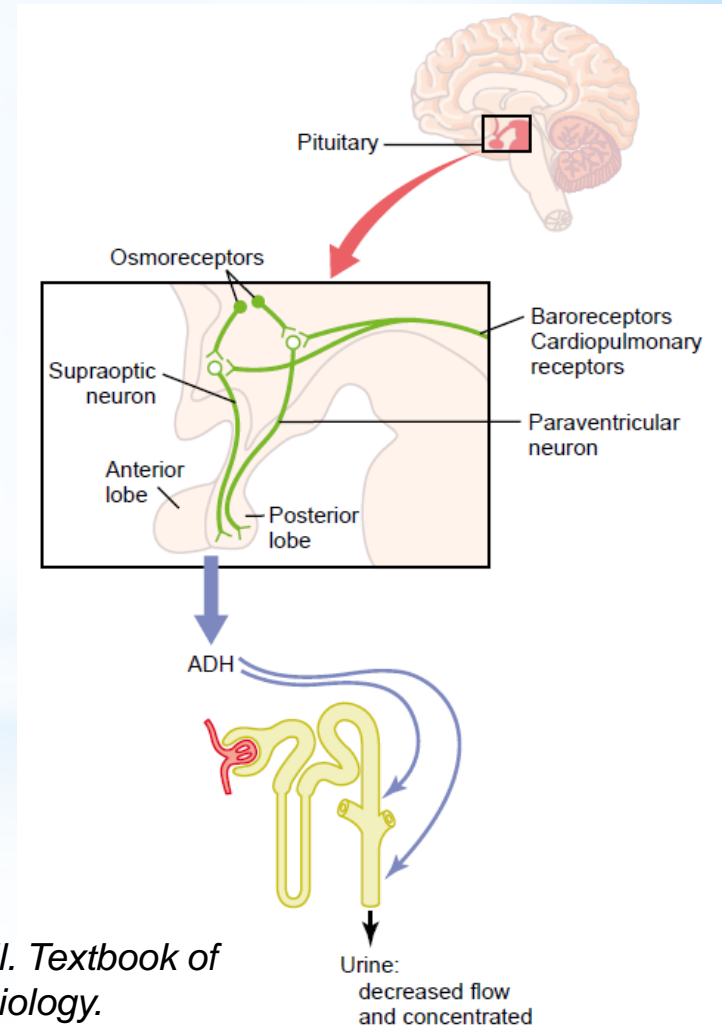
Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Antidiuretický hormon

= vazopresin

- účinky:

- zadržování vody v těle (sběrací tubulus, akvaporin 2)
- udržování stálé TK (zadržování vody, vazokonstrikce)
- ↑ glykogenolýzy, mediátor v mozku, ↑ sekrece ACTH v adenohypofýze



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology.

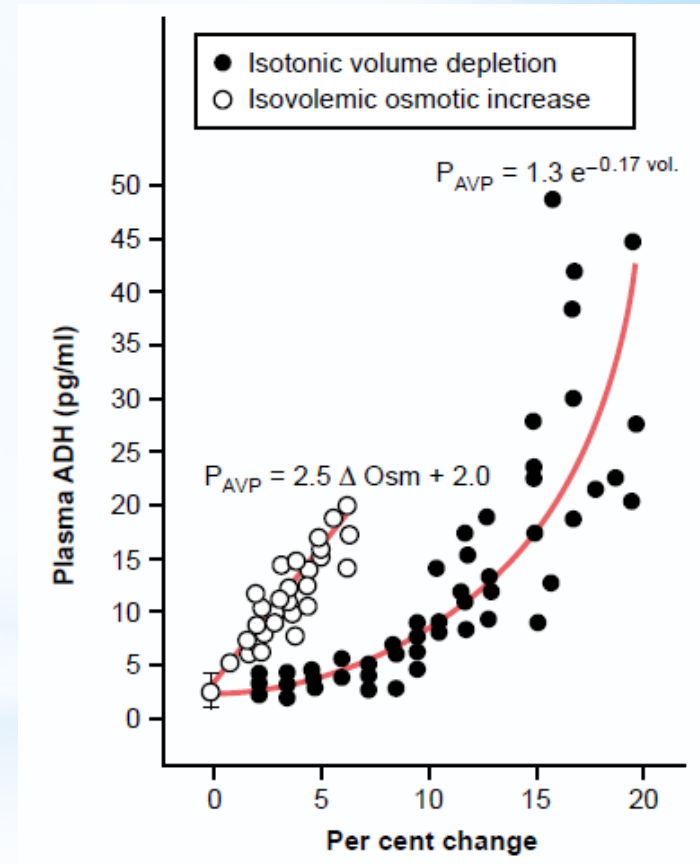
Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Antidiuretický hormon

= vazopresin

- regulace sekrece:

- ↑ - ↑ osmolality
- ↓ objemu ECT
- bolest, emoce, stres (chirurgický), fyzická námaha; stání
- nauzea, zvracení
- angiotensin II
- morfin, nikotin, barbituráty, ...
- ↓ - ↓ osmolality, ↑ objemu ECT
- alkohol; antagonisté opiátů



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology.

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Aldosteron

- hlavní steroid s mineralokortikoidním účinkem

- **mechanismus účinku:**

vazba na mineralokortikoidní receptor → vazba hormon-receptorového komplexu na DNA → mRNA → syntéza proteinů:

- zejména **Na⁺/K⁺-ATPáza**
- ↑ počtu amiloridem-inhibovatelných **Na⁺-kanálů** v membráně cílových buněk
- ↑ aktivity **H⁺-pumpy** sběrných kanálků kůry ledvin
- ↑ aktivity **Na⁺/H⁺-antiportu** v distálních i proximálních částech nefronů

Nástup účinku až za 10 – 30 min !

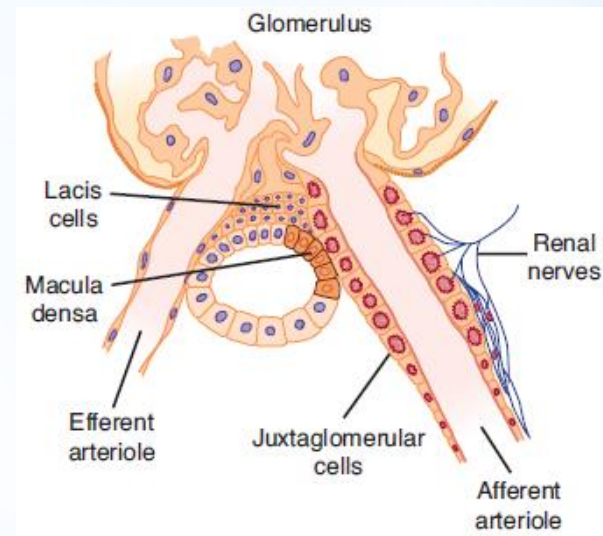
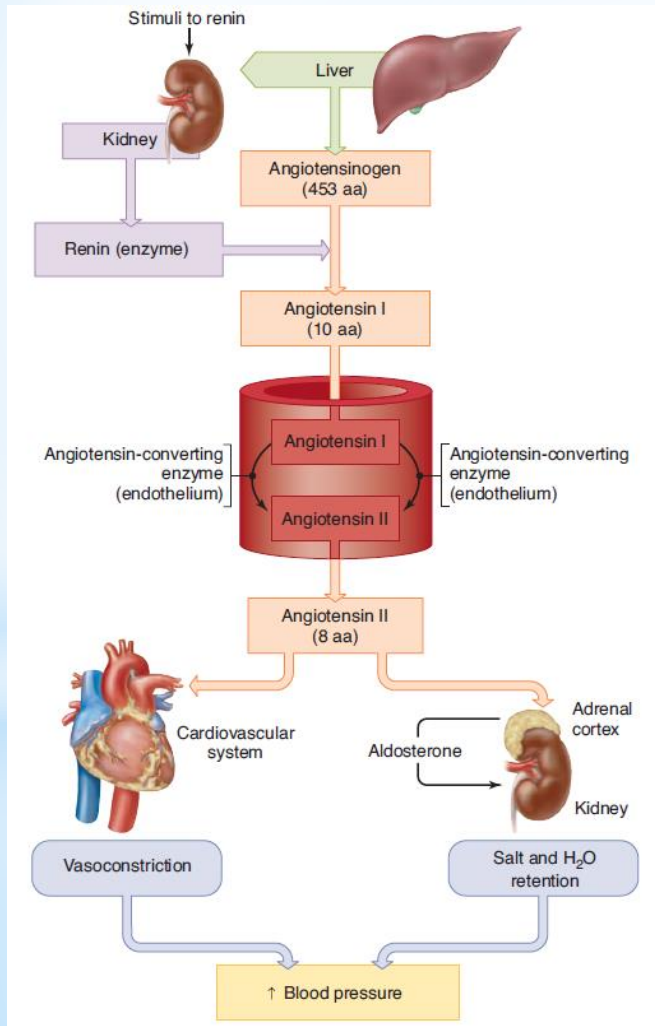
Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Aldosteron

- hlavní steroid s mineralokortikoidním účinkem
- účinky:
 - ↑ resorpce Na^+ z moče, potu, slin, žaludeční šťávy
 - ↑ vylučování K^+ močí, ↑ acidity moči (směna za Na^+)
 - ↑ obsahu K^+ a ↓ obsahu Na^+ v buňkách svalů a mozku
- regulace sekrece:
 - **ACTH** z adenohypofýzy (přechodný účinek)
 - přímý stimulační účinek ↑ **plazmatické koncentrace K^+** (i malá změna – i po jídle bohatém na K^+ - ovoce, zelenina) a ↓ **Na^+** (až velká změna)
 - **renin-angiotenzin-aldosteronový systém**

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém



Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Aldosteron

- hlavní steroid s mineralokortikoidním účinkem
- **regulace sekrece:**
 - **ACTH** z adenohypofýzy (přechodný účinek)
 - přímý stimulační účinek **↑ plazmatické koncentrace K^+** (i malá změna – i po jídle bohatém na K^+ - ovoce, zelenina) **a ↓ Na^+** (až velká změna)
 - **renin-angiotensin-aldosteronový systém**
 - **atriální natriuretický peptid** (inhibice sekrece reninu, ↓ reaktivity *zona glomerulosa* na angiotensin II)
 - **jiné hormony adenohypofýzy** (kromě již zmíněného ACTH; udržení reaktivity *zona glomerulosa*)

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Atriální natriuretický peptid

- jeden z natriuretických peptidů (dále BNP – srdce, CNP – mozek)
- tvořen ve svalových bb. srdečních síní, nalezen i v mozku
- receptory (ANPR-A – největší afinita k ANP, ANPR-B – CNP, ANPR-C – všechny známé typy NP)
- krátký biologický poločas

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Atriální natriuretický peptid

- jeden z natriuretických peptidů (dále BNP – srdce, CNP – mozek)

- účinky (přes \uparrow cGMP): $\rightarrow \downarrow$ TK (i přes mozkový kmen)

\rightarrow natriuréza (1. \uparrow GFR – zvětšení povrchu pro filtraci relaxací mesangiálních bb., 2. \uparrow exkrece Na^+ působením na ledvinné tubuly)

$\rightarrow \downarrow$ reaktivity hladkých svalů cév na vazokontrikční látky

\rightarrow inhibice sekrece reninu, \downarrow reaktivity *zona glomerulosa* na stimuly \uparrow sekreci aldosteronu

\rightarrow inhibice sekrece ADH $\rightarrow \uparrow$ vylučování vody

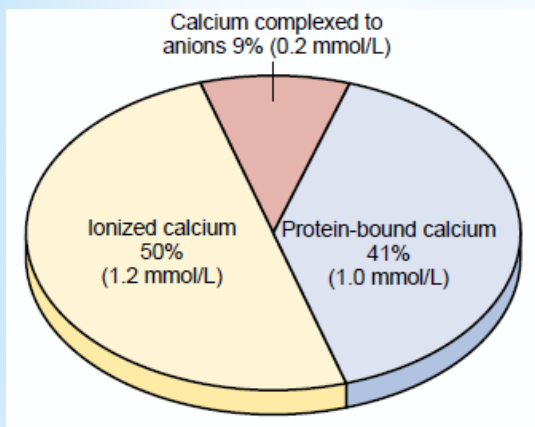
- regulace sekrece:

\uparrow - \uparrow objemu ECT (protažení síňových bb. při vyšší náplni)

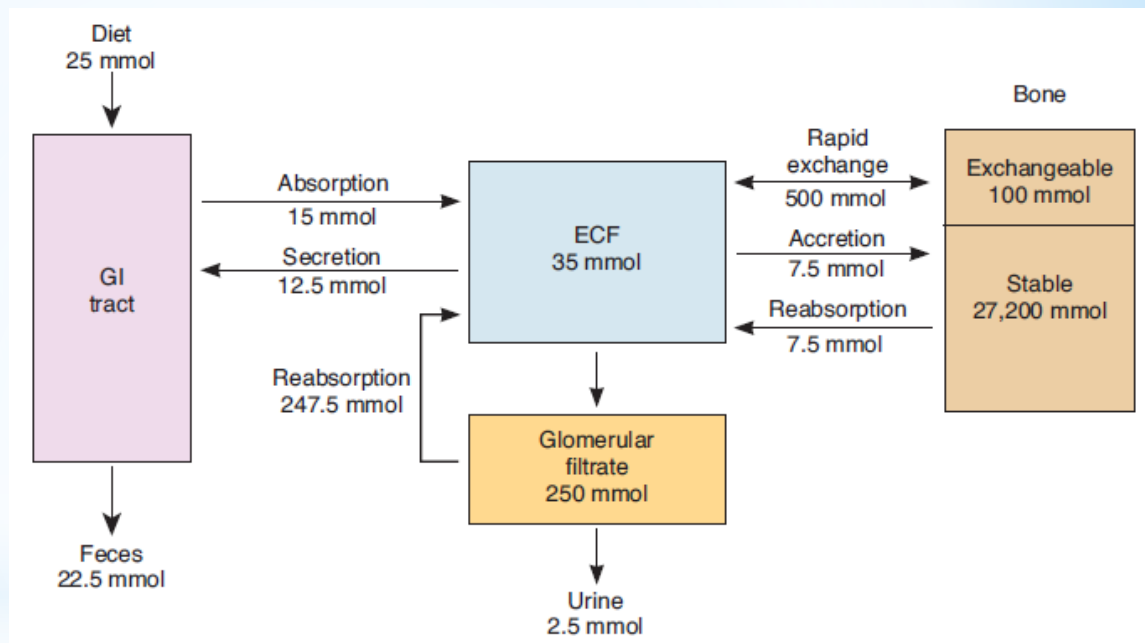
\downarrow - \downarrow CVT při změně polohy těla z lehu do stoje

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Vápník v těle



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology.



Ganong's Review of Medical Physiology

hypokalcémie

hyperkalcémie

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Hormonální řízení kalcémie

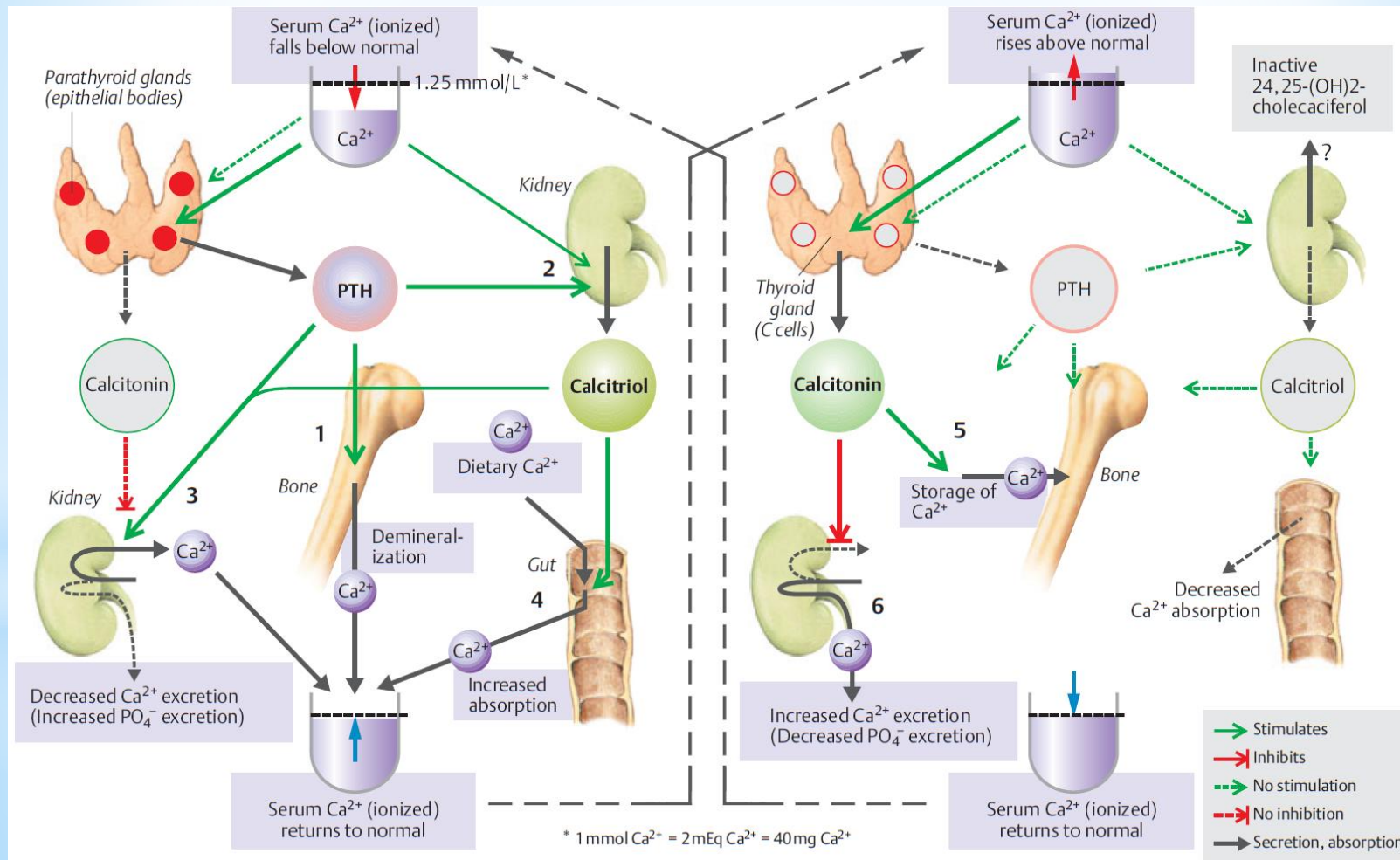
Parathormon

Vitamín D

Kalcitonin

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Hormonální řízení kalcémie



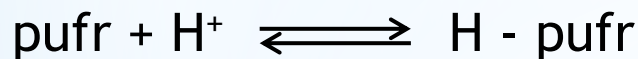
Acidobazická rovnováha - regulace ledvinami -

Acidobazická rovnováha, její regulace

Acidobazická rovnováha je regulována:

1) Pufry

- rychlá regulace (sekundy)
- výkyvy pH tlumí vyvazováním a uvolňováním H⁺:



↑[H⁺] upřednostňován směr doprava, dokud je volný pufr k dispozici

↓[H⁺] upřednostňován směr doleva, H⁺ uvolňovány

2) Plícemi

- rychlá regulace (minuty až hodiny)
- eliminace CO₂ z těla ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$)

3) Ledvinami

- pomalejší regulace (v řádu hodin až dní), ale nejvýkonější
- eliminace kyselin a bazí z těla

Acidobazická rovnováha, její regulace

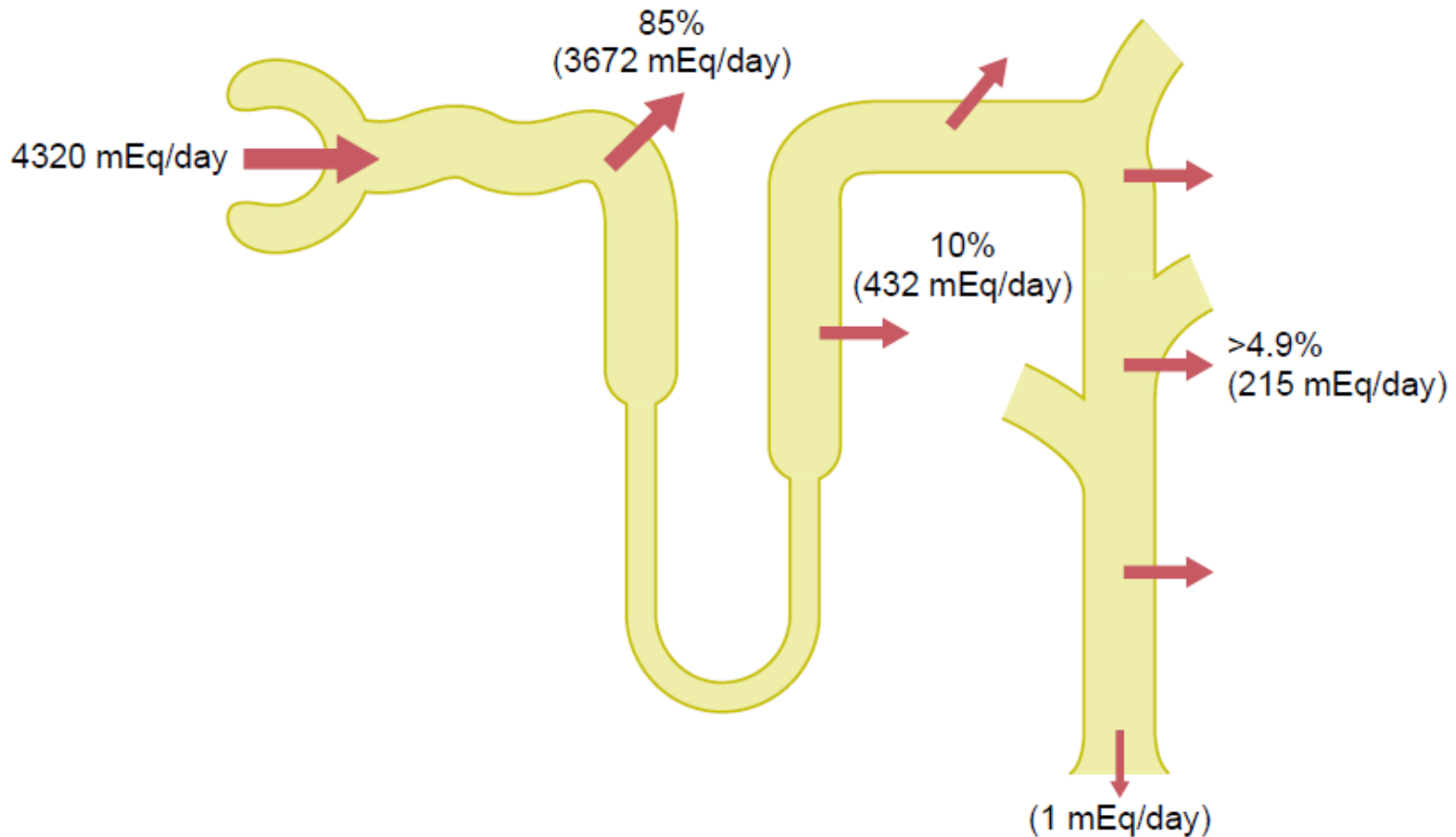
Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

- exkrecí kyselé či alkalické moči
- neustále v glomerulu filtrováno velké množství HCO_3^-
GFR 180 l/den, $[\text{HCO}_3^-]_{\text{plazma}}$ 24 mEq/l → denně profiltrováno 4320 mEq HCO_3^- - běžně téměř vše resorbováno
- neustále secernováno velké množství H^+ v tubulech ledvin
denně se vytvoří při metabolismu cca 80 mEq neprchavých kyselin - nutno vyloučit ledvinami
- **filtrovaný HCO_3^- / secernovaný H^+**

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

- 1) Sekrece H^+
- 2) Resorpce HCO_3^-



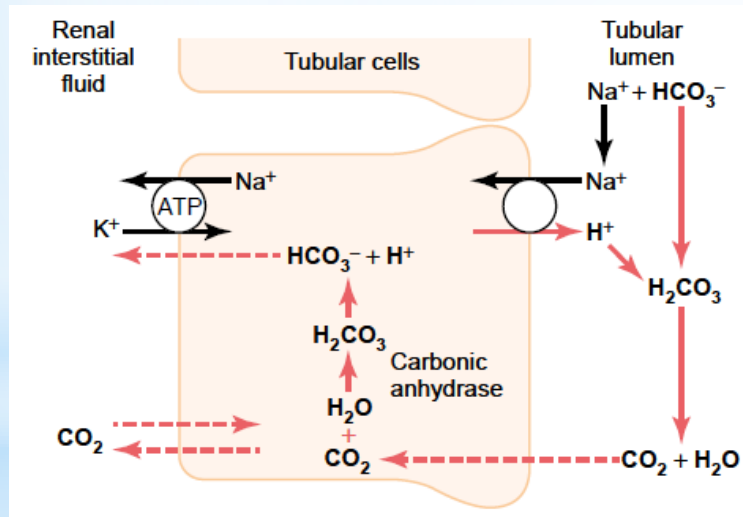
Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

1) Sekrece H^+

2) Resorpce HCO_3^-

- ❖ v proximálním tubulu, tlusté části Henleovy kličky a na začátku distálního tubulu



Na^+/H^+ -antiport

>90% HCO_3^- resorbováno - nedochází k okyselení moči!

Resorpce HCO_3^- přes bazolaterální membránu usnadňována:

- $Na^+-HCO_3^-$ kotransportem (proximální tubulus)
- $Cl^- - HCO_3^-$ výměníkem (konec proximálního tubulu a dále, kromě tenkého segmentu Henleovy kličky)

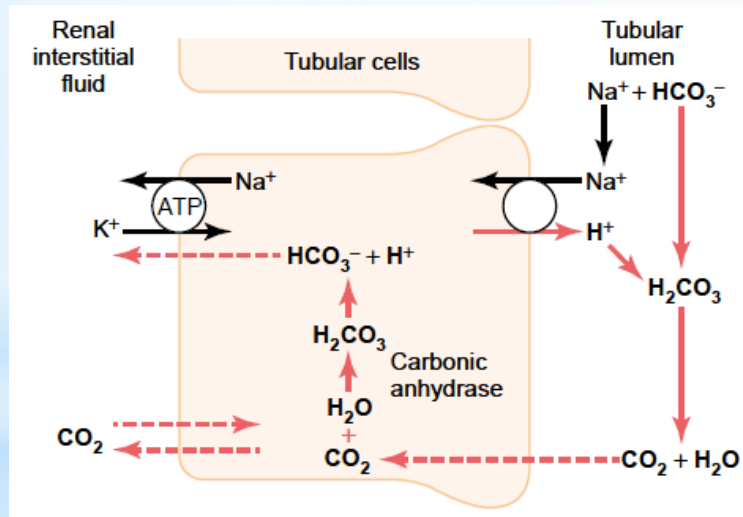
Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

1) Sekrece H^+

2) Resorpce HCO_3^-

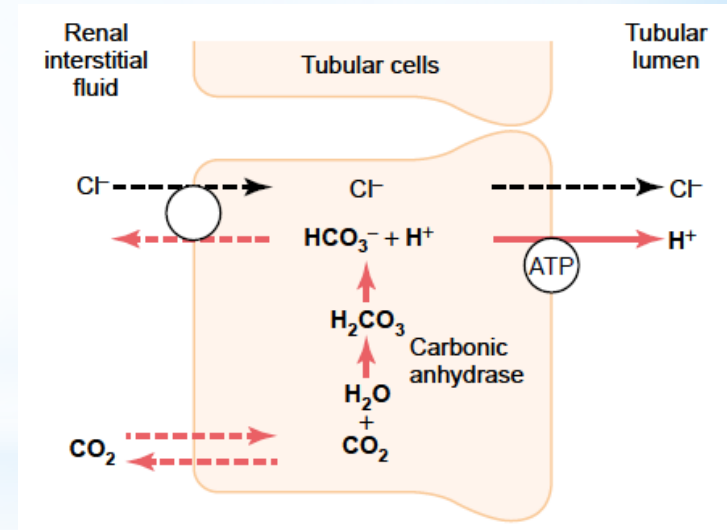
- ❖ v proximálním tubulu, tlusté části Henleovy kličky a na začátku distálního tubulu



Na^+/H^+ -antiport

>90% HCO_3^- resorbováno - nedochází k okyselení moči!

- ❖ v konečné části distálního tubulu a sběracím tubulu



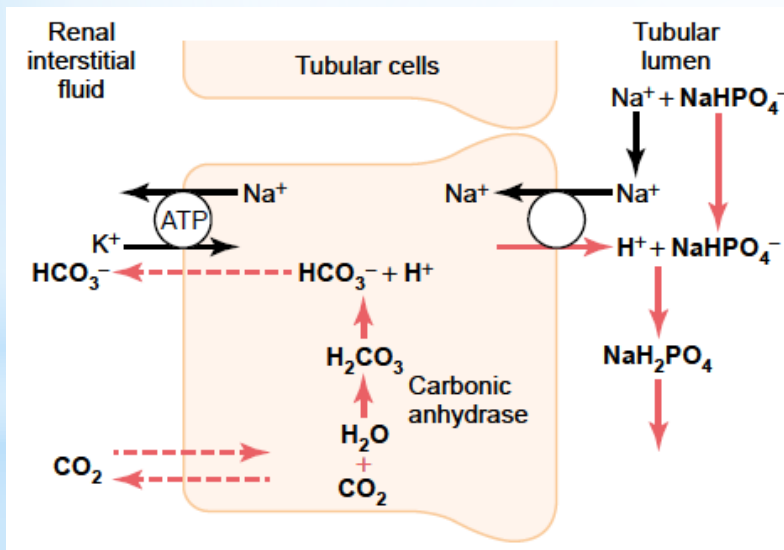
primární aktivní transport H^+
(interkalární buňky)
základ okyselení moči

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

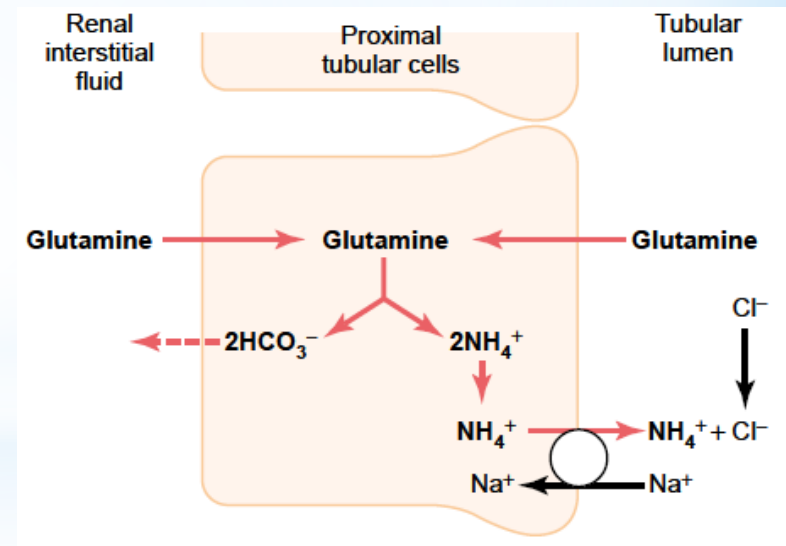
- 1) Sekrece H^+
- 2) Resorpce HCO_3^-
- 3) Produkce nového HCO_3^-

❖ Fosfátový pufr (HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$)



HPO_4^{2-} a $H_2PO_4^-$ se resorbují méně než voda \Rightarrow jejich koncentrace postupně narůstá

❖ Amoniakový pufr (NH_3 , NH_4^+)



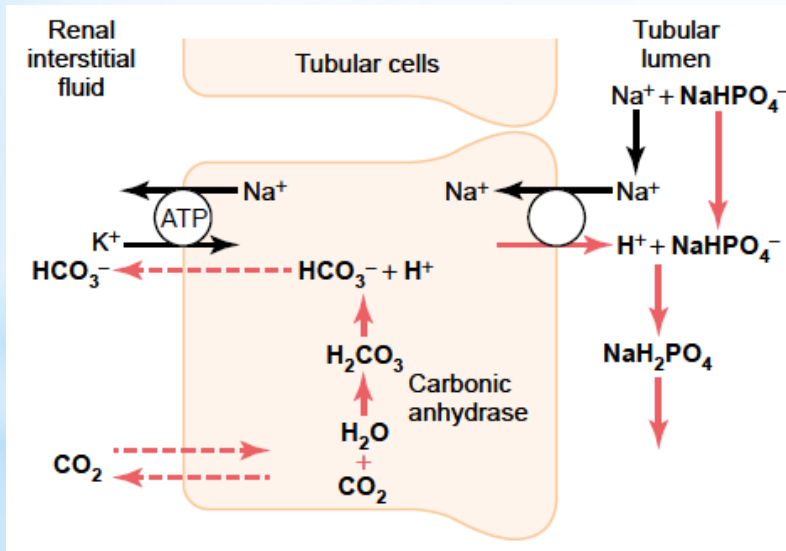
vznik NH_4^+ z glutaminu v proximálním tubulu, tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky a v distálním tubulu

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

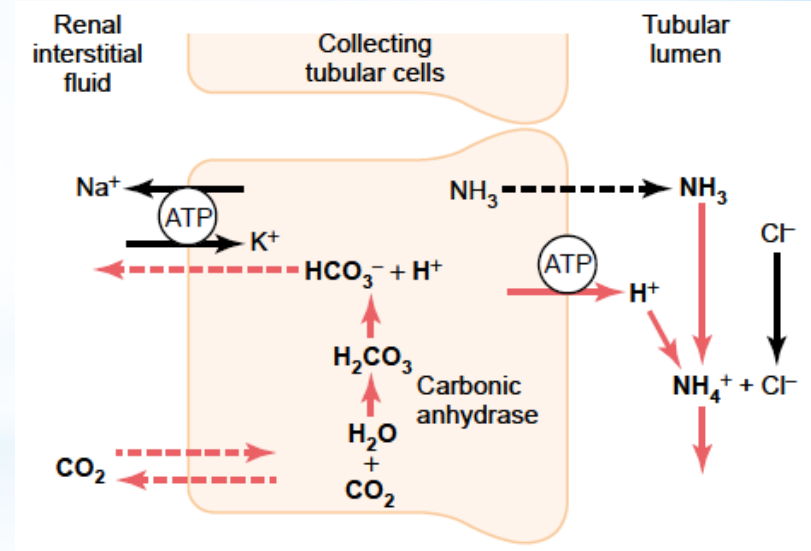
- 1) Sekrece H^+
- 2) Resorpce HCO_3^-
- 3) Produkce nového HCO_3^-

❖ Fosfátový pufr (HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$)



HPO_4^{2-} a $H_2PO_4^-$ se resorbují méně než voda \Rightarrow jejich koncentrace postupně narůstá

❖ Amoniakový pufr (NH_3 , NH_4^+)



sběrací tubulus (permeabilní pro NH_3 , ale mnohem méně pro NH_4^+ - exkrece močí)

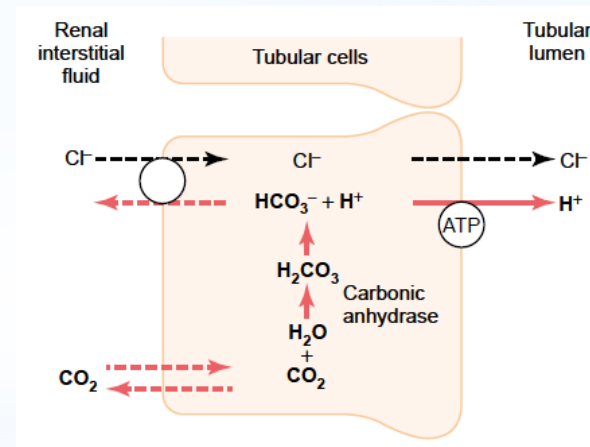
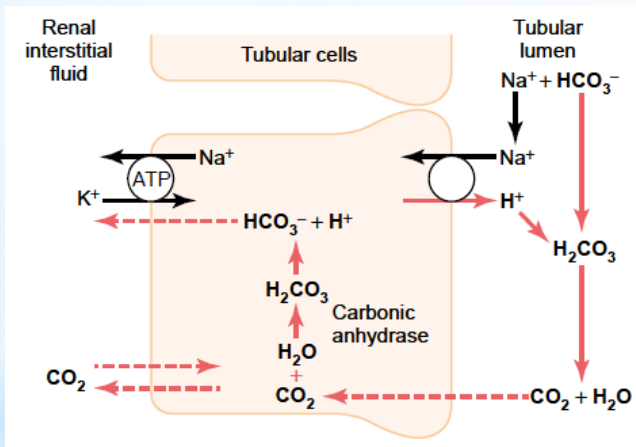
50% sekrece H^+ , 50% nově vzniklého HCO_3^- !

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

Regulace sekrece H^+

- ↑ - ↑ pCO_2 v ECT (respirační acidóza; přímá stimulace díky ↑ tvorbě H^+ v tubulárních buňkách)



- ↓ pH v ECT (respirační či metabolická acidóza)
- ↑ sekrece aldosteronu (stimuluje sekreci H^+ interkalárními buňkami sběracích kanálek; Connův syndrom - alkalóza)

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

Acidóza - korekce ledvinami

$$\downarrow \text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times P_{\text{CO}_2}} \downarrow$$

- **metabolická acidóza:** díky $\downarrow \text{HCO}_3^-$
korekce ledvinami: $\downarrow \text{HCO}_3^-$ v ECT \rightarrow \downarrow filtrovaného $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ úplná resorpce HCO_3^- + jeho novotvorba (HCO_3^- není vylučován močí) + \uparrow exkrece H^+ močí \rightarrow návrat pH ECT k normě
- **respirační acidóza:** díky $\uparrow P_{\text{CO}_2}$ (hypoventilace)
korekce ledvinami: $\uparrow P_{\text{CO}_2}$ v ECT \rightarrow $\uparrow P_{\text{CO}_2}$ v tubulárních bb. \rightarrow \uparrow tvorba H^+ a HCO_3^- v tubulárních bb. \rightarrow \uparrow sekrece H^+ + \uparrow resorpce $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ návrat pH ECT k normě

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

Alkalóza - korekce ledvinami

$$\uparrow \text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times P_{\text{CO}_2}} \uparrow$$

- **metabolická alkalóza:** díky $\uparrow \text{HCO}_3^-$
korekce ledvinami: $\uparrow \text{HCO}_3^-$ v ECT \rightarrow \uparrow filtrovaného HCO_3^-
 \rightarrow neúplná resorpce HCO_3^- (nedostatek H^+) \rightarrow \uparrow exkrece
 HCO_3^- močí \rightarrow návrat pH ECT k normě
- **respirační alkalóza :** díky $\downarrow P_{\text{CO}_2}$ (hyperventilace)
korekce ledvinami: $\downarrow P_{\text{CO}_2}$ v ECT \rightarrow $\downarrow P_{\text{CO}_2}$ v tubulárních
bb. \rightarrow \downarrow tvorba H^+ a HCO_3^- v tubulárních bb. \rightarrow \downarrow sekrece
 H^+ + \downarrow resorpce HCO_3^- \rightarrow návrat pH ECT k normě