

Regulace vnitřního prostředí ledvinami

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

Fyziologický ústav

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity



Homeostáza

= udržování stálých podmínek vnitřního prostředí

Udržování konstantního objemu a složení tělesných tekutin

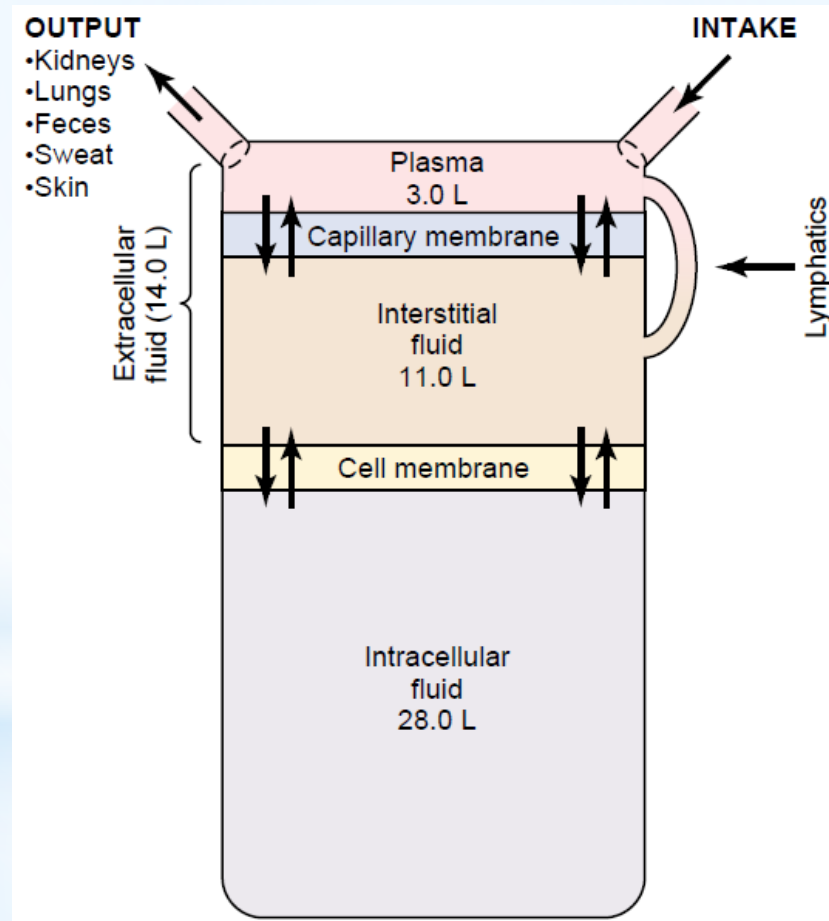
Udržování pH tělesných tekutin

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.

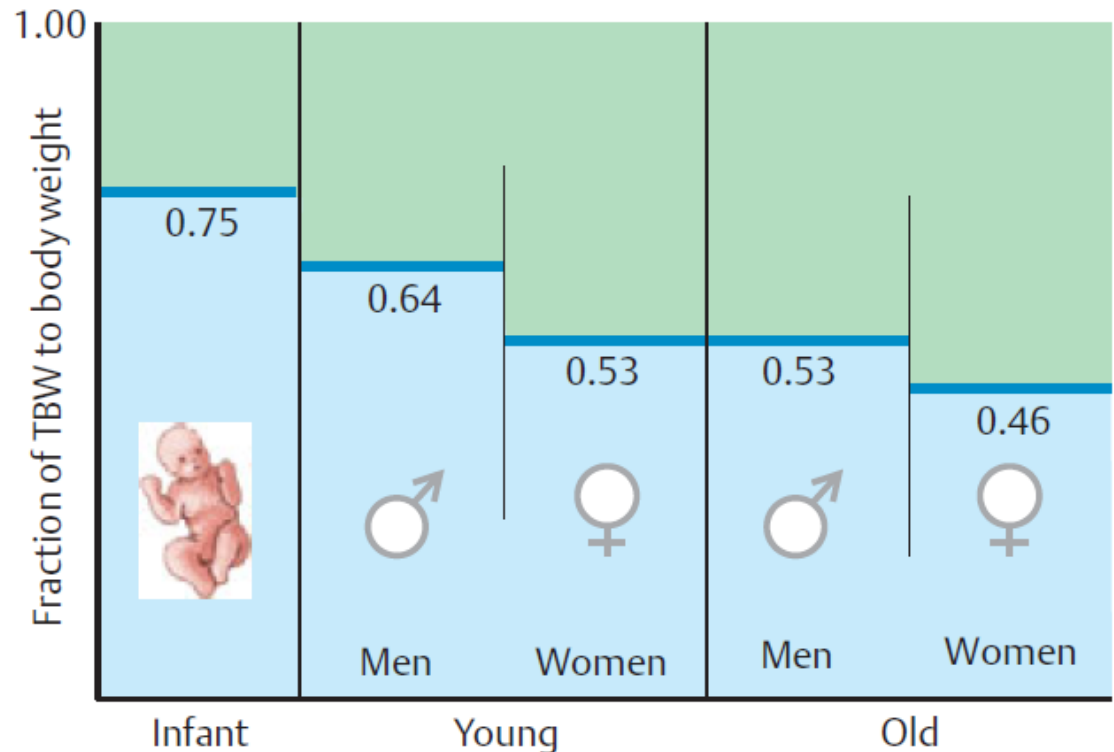
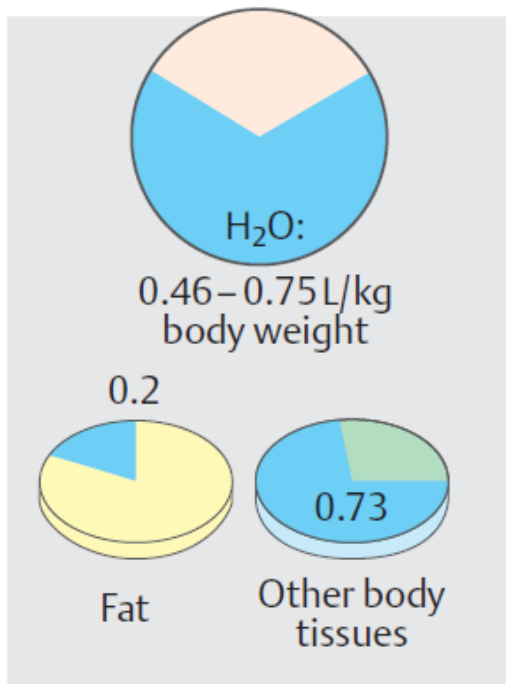


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tělesné tekutiny a jejich objemy

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

B. Total body water (TBW) content



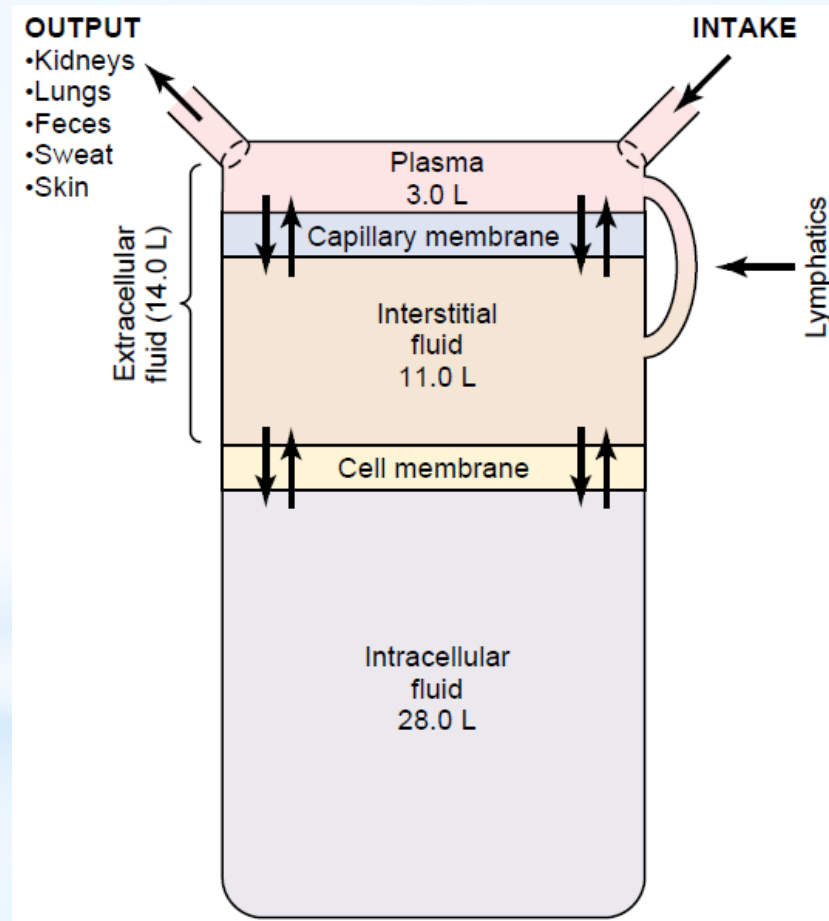
Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003

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

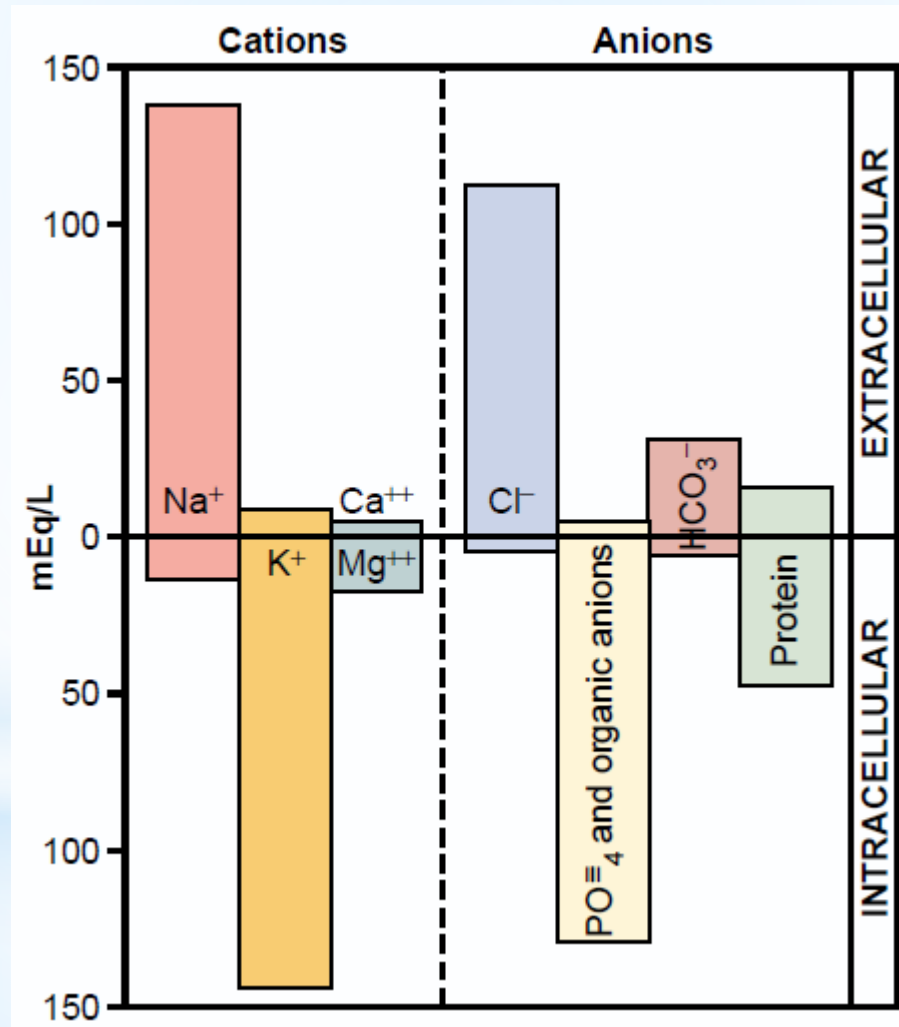
Daily Intake and Output of Water (ml/day)

	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

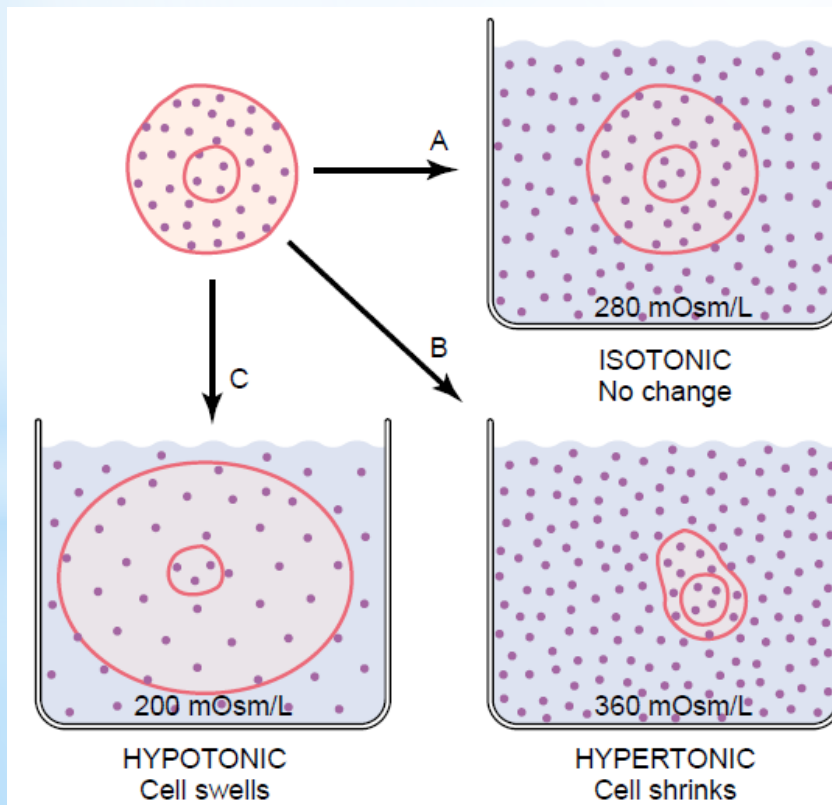
285 mosm/kg H₂O



↑ 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

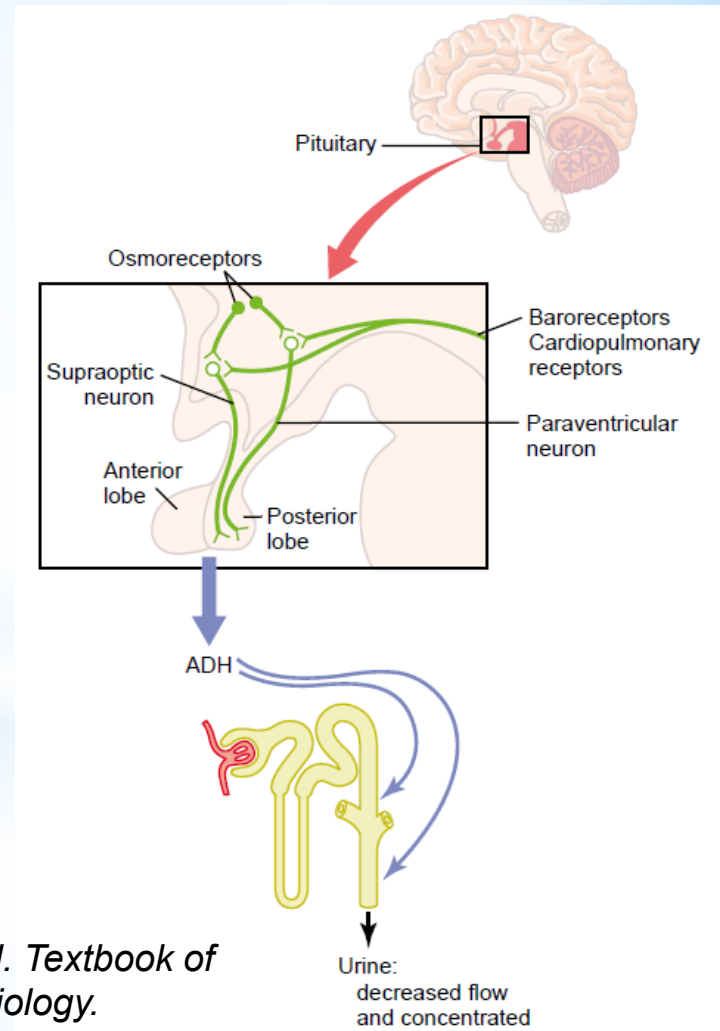
Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

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.

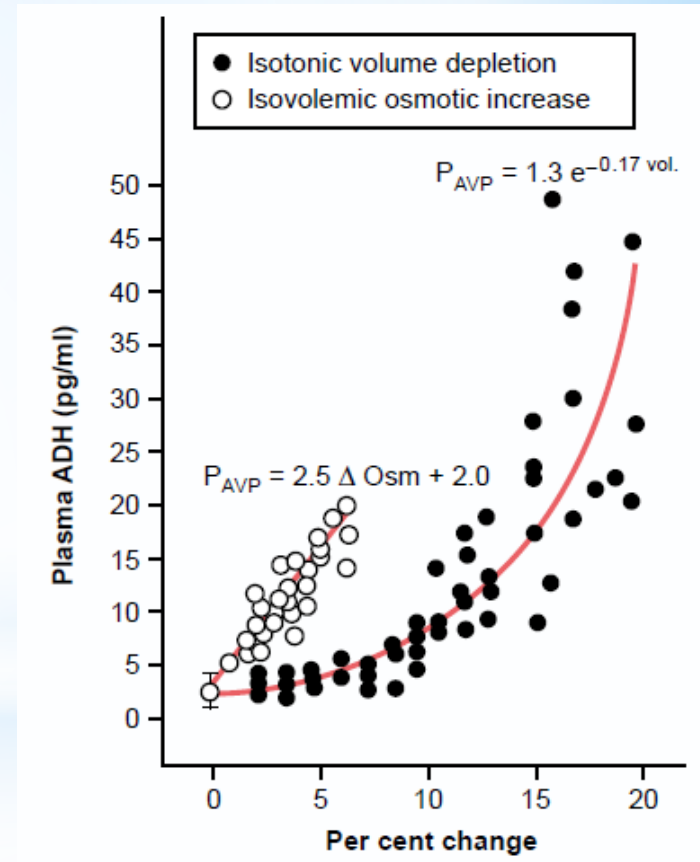
Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

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

Antidiuretický hormon

= vazopresin

- patologie:

↑ SIADH

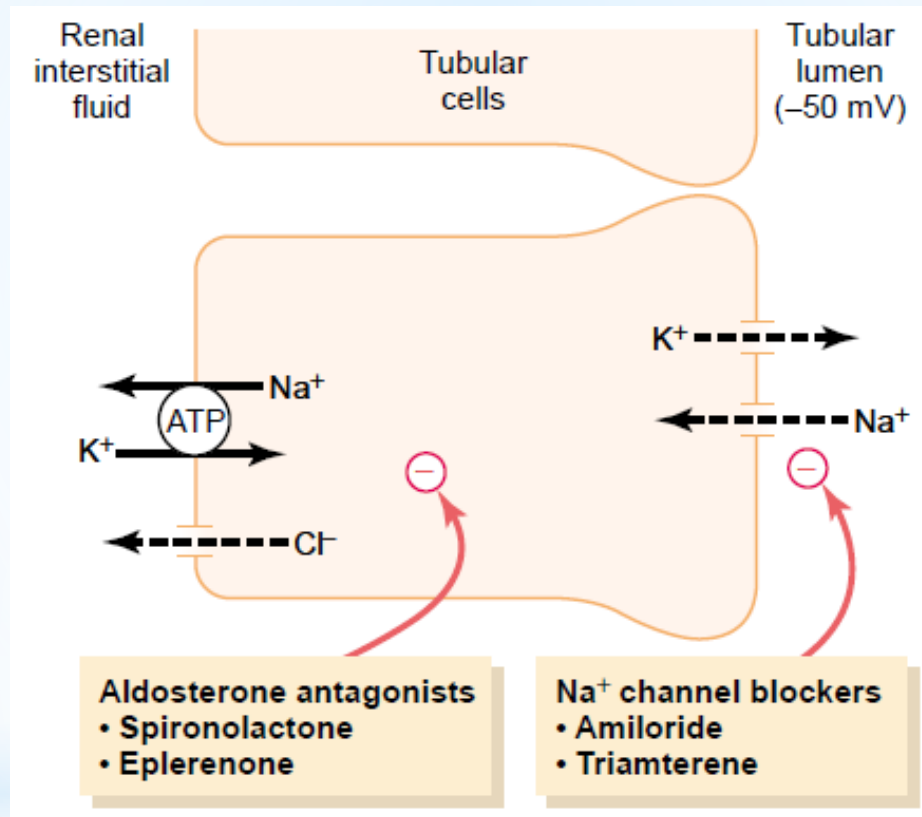
↓ *diabetes insipidus*

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

Nástup účinku až za 10 – 30 min !



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:

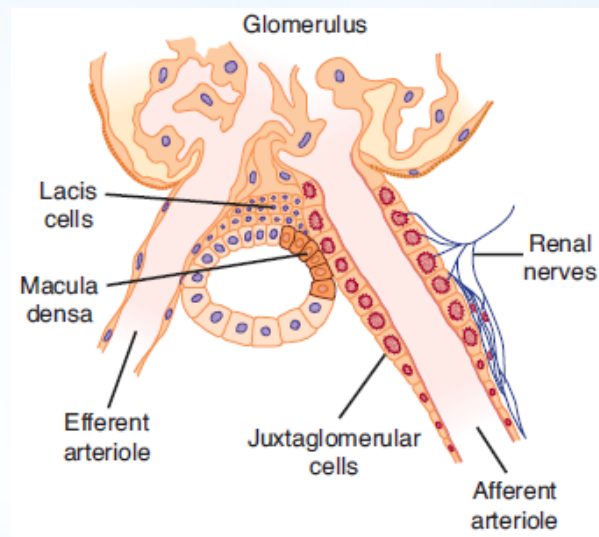
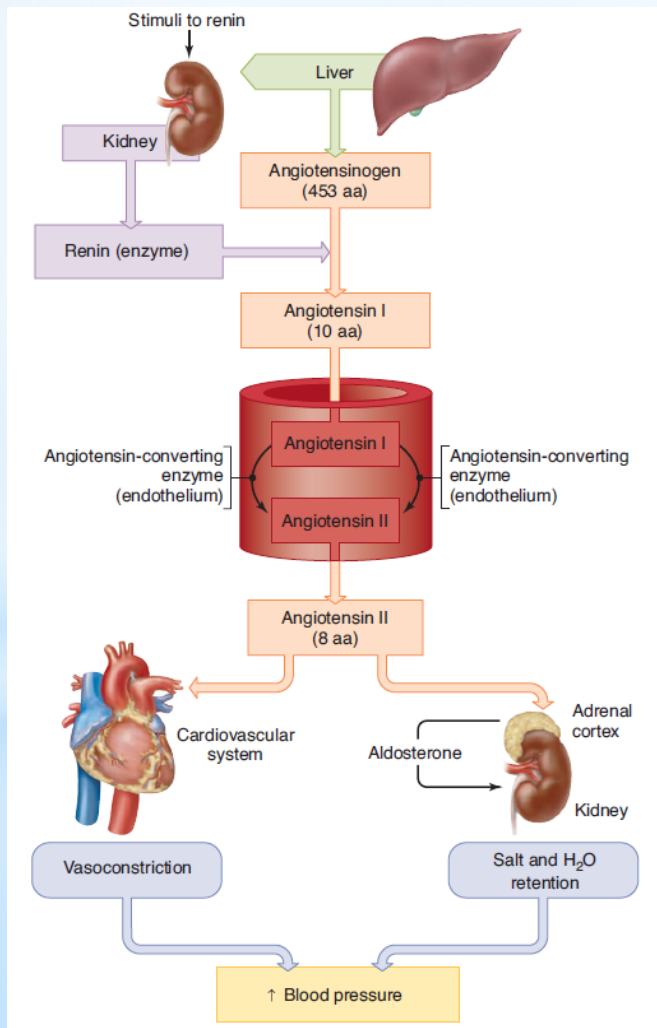
- **ACTH** z adenohypofýzy (přechodný účinek)

- 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 adenohipofýzy (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 adenohipofýzy** (kromě již zmíněného ACTH; udržení reaktivity *zona glomerulosa*)

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Aldosteron - patologie

Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)

- tumory kůry nadledvin, které secernují aldosteron
 - těžká deplece K^+
 - hypertenze
 - expanze ECT (ale bez edémů, bez velké hypernatrémie – nadbytečné soli odstraněny tzv. únikovým fenoménem)
 - při protrahované depleci K^+ :
 - poškození ledvin → polyurie (tzv. hypokalemická nefropatie)
 - svalová slabost
 - metabolická alkalóza → snížení plazmatické koncentrace Ca^{2+} → latentní nebo plně vyvinutá tetanie
 - porucha tolerance glukózy

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Atriální natriuretický peptid

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

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:

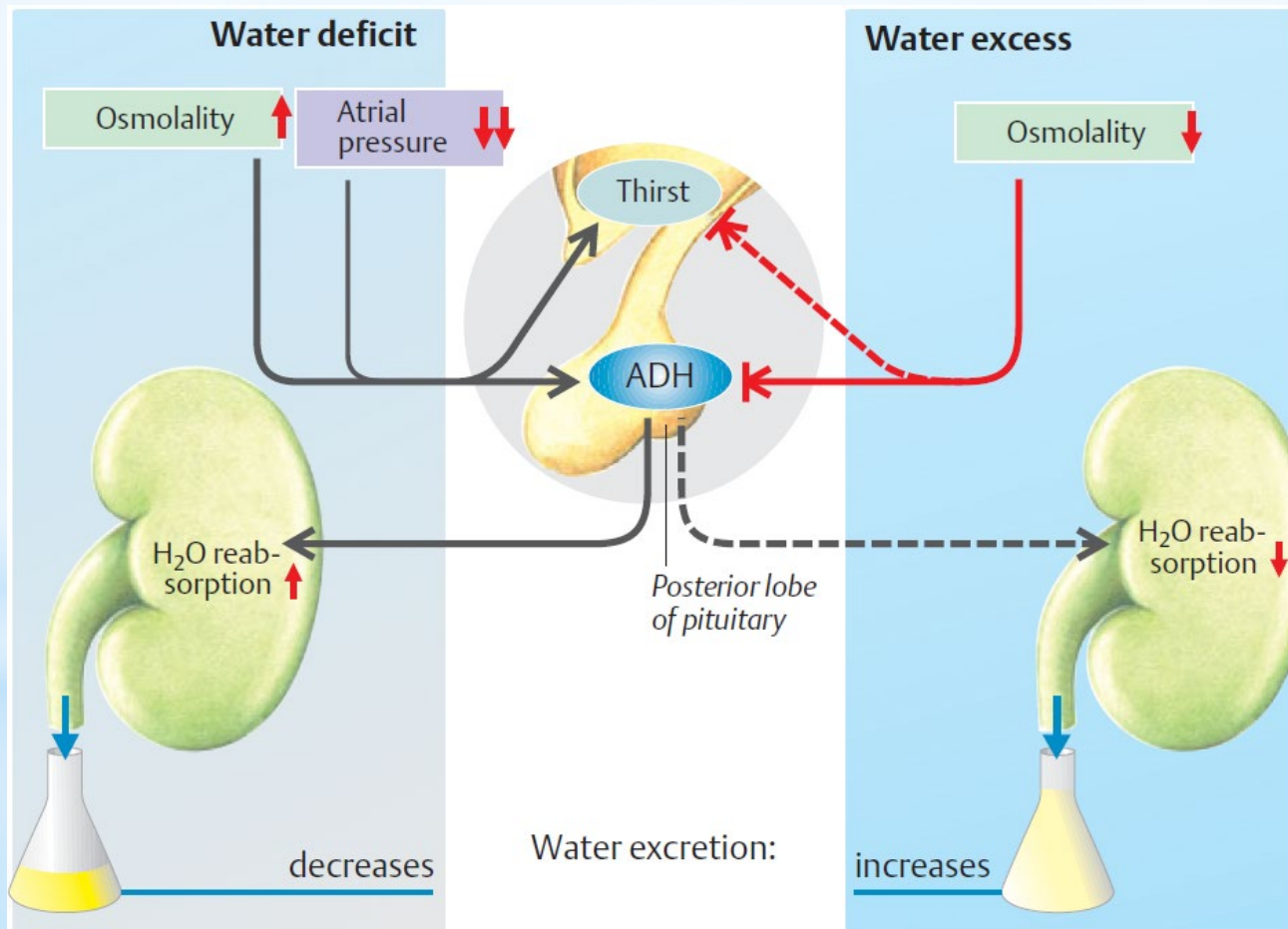
\uparrow - \uparrow objemu ECT (protažení síňových bb. při vyšší náplni)

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

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

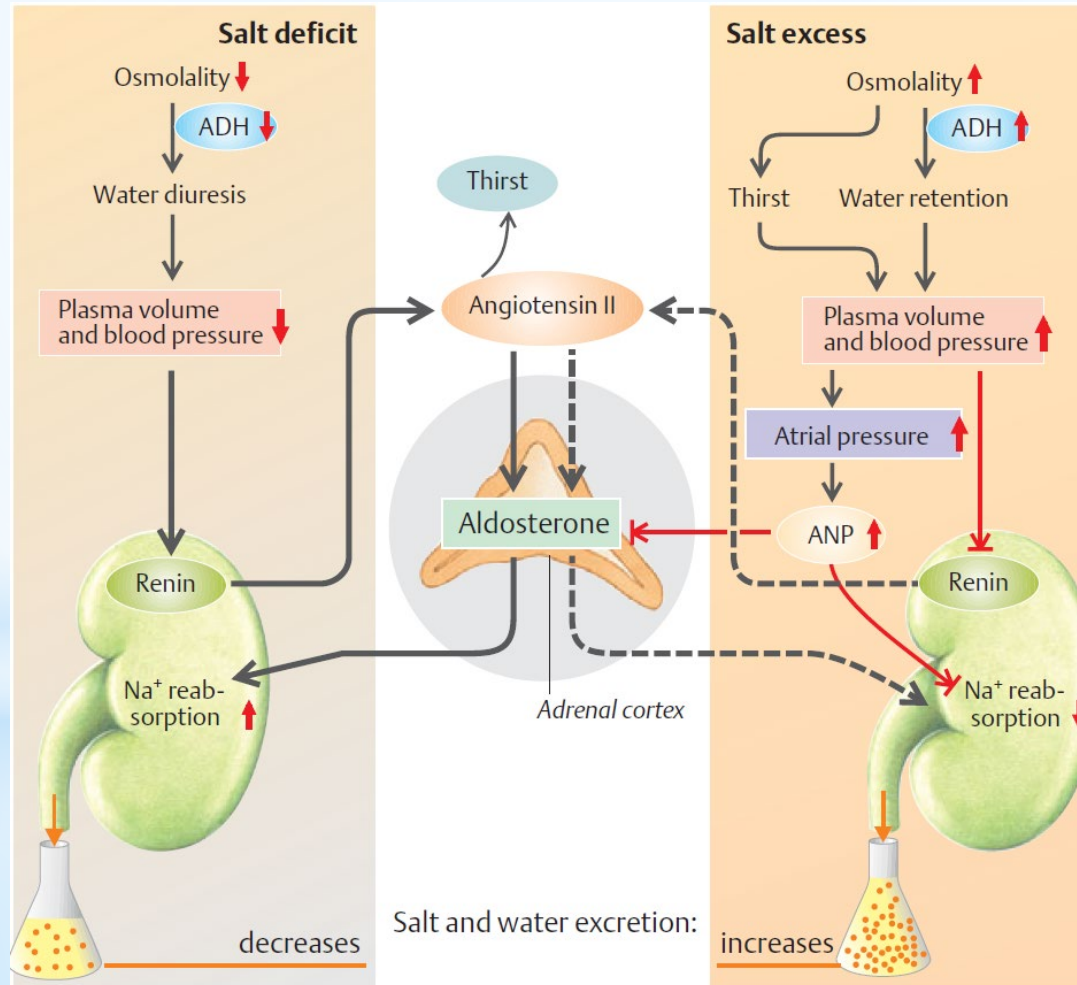
Hospodaření s vodou

intoxikace vodou



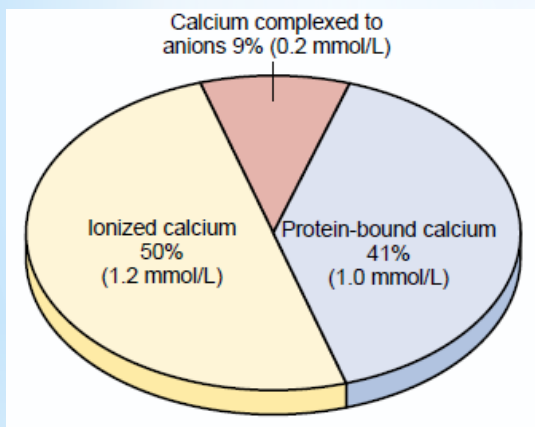
Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Hospodaření se solemi

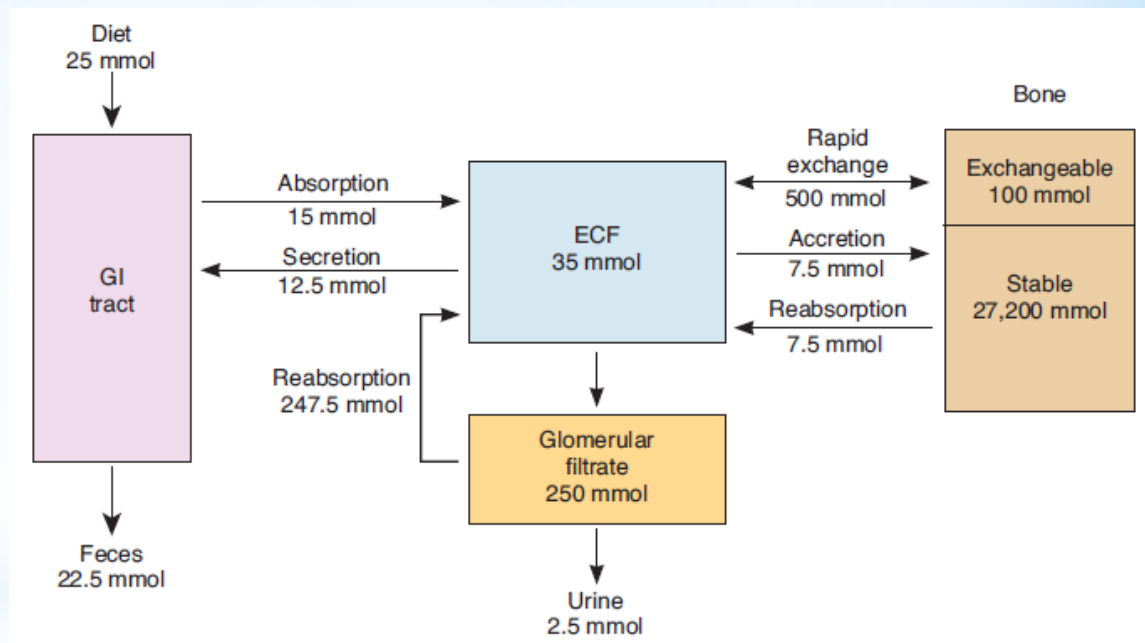


Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

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

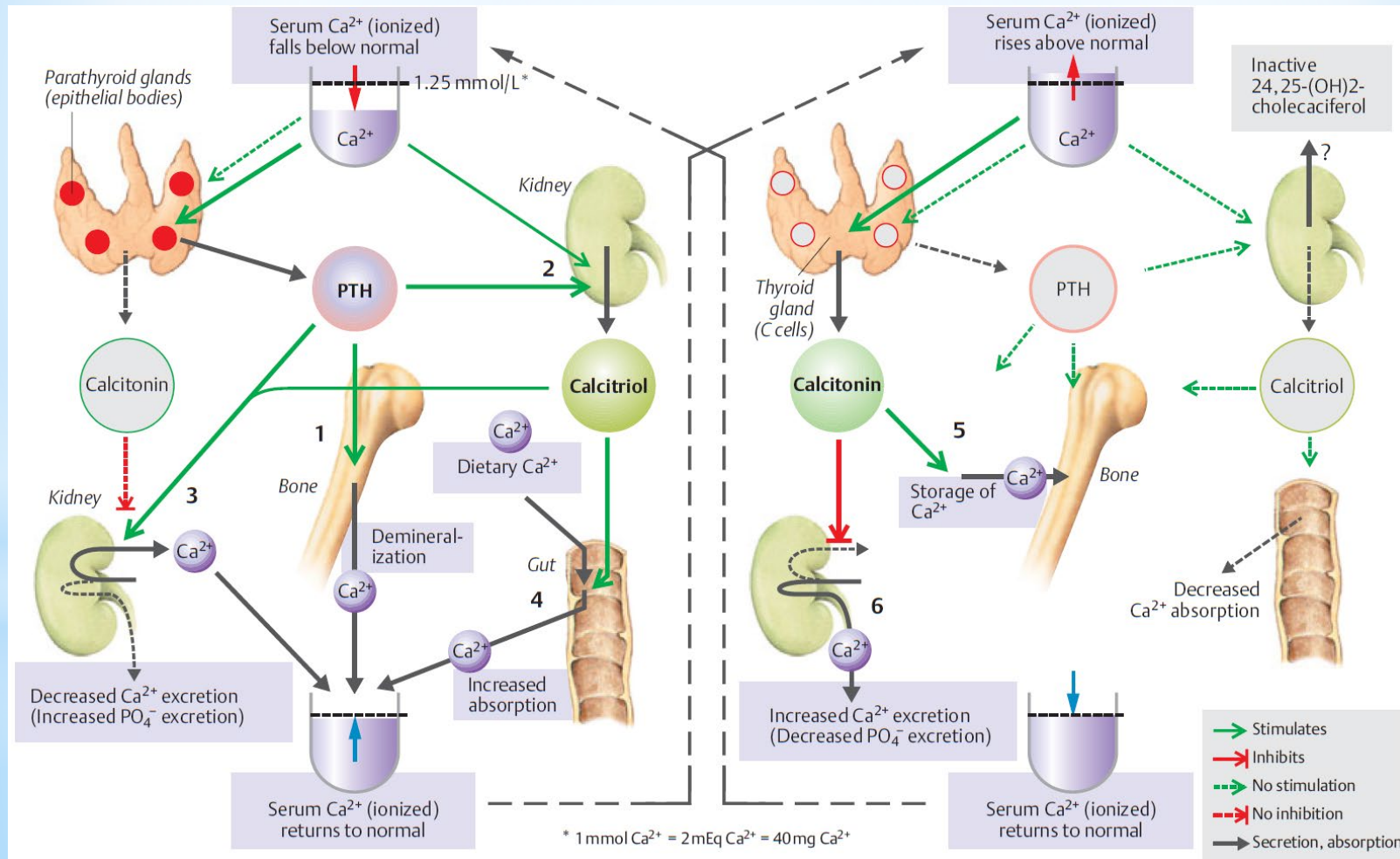
Parathormon

Vitamín D

Kalcitonin

Humorální řízení minerálního a vodního hospodářství

Hormonální řízení kalcémie



Acidobazická rovnováha - regulace ledvinami -

Acidobazická rovnováha, její regulace

- kyselina** látka uvolňující H^+ (např. $H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$)
- báze** látka přijímající H^+ (např. $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$; proteiny)
- $[H^+]$**
- ovlivňuje aktivitu téměř všech enzymatických systémů
 - velmi nízká v porovnání s koncentracemi jiných iontů
 $[H^+] = 40 \text{ nEq/l}$, ale např. $[Na^+] = 142 \text{ mEq/l}$
 - proto i výkyvy musí být mnohem menší (3-5 nEq/l)
 \Rightarrow je nutná velmi přesná regulace $[H^+]$!

Protože $[H^+]$ je velmi malé číslo, udává se jako záporný logaritmus:

$$pH = -\log [H^+] = -\log 0,000\ 000\ 040 = 7,4$$

Hodnota pH je tedy nepřímo úměrná $[H^+]$.

Změna pH o 1 jednotku ~ desetinásobná změna $[H^+]$!

Acidobazická rovnováha, její regulace

Fyziologická hodnota pH:

- arteriální krev pH = 7,4
- venózní krev pH = 7,35 (CO₂ z tkání)
- ICT pH = 6,0 - 7,4 (různé podle typu buňky)
- moč pH = 4,5 - 8,0

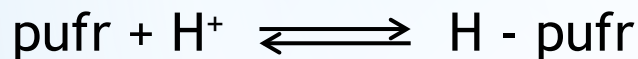
Několik hodin je se životem slučitelná hodnota pH 6,8 - 8,0!

Acidobazická rovnováha, její regulace

Acidobazická rovnováha je regulována:

1) Pufry

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



$\uparrow[H^+]$ upřednostňován směr doprava, dokud je volný pufr k dispozici

$\downarrow[H^+]$ upřednostňován směr doleva, H^+ uvolňovány

2) Plícemi

- rychlá regulace (minuty až hodiny)
- eliminace CO_2 z těla ($H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$)

3) Ledvinami

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

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy pufry

1) Bikarbonátový pufrovací systém

- nejdůležitější pufrovací systém
- slabá kyselina H_2CO_3 a její sůl NaHCO_3
$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^- + \text{Na}^+$$
- nejdůležitější - nejvýkonnější (přestože $\text{pK} = 6,1$)

2) Fosfátový pufrovací systém

- významný pufrovací systém renální tubulární tekutiny a intracelulární tekutiny (vysoká koncentrace + pH blíže $\text{pK} = 6,8$)
- H_2PO_4^- , HPO_4^{2-}

3) Proteiny

- významný pufrovací systém intracelulárního prostředí (konc. + pK)

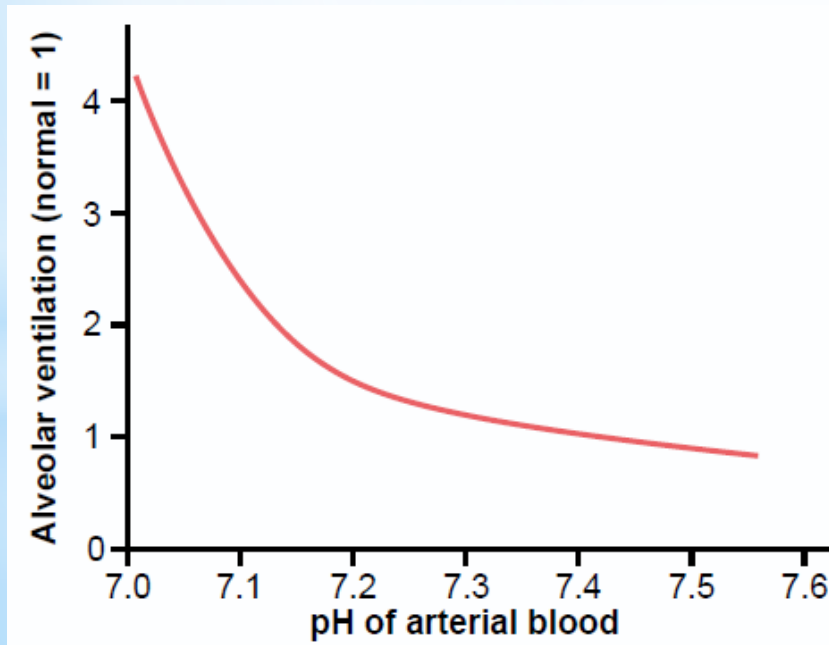
60 - 70 % pufrovací schopnosti tělesných tekutin se odehrává uvnitř buněk a závisí na proteinech!

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy plícemi

- hyper- či hypoventilací

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



$\uparrow[\text{H}^+] \rightarrow \uparrow \text{Alveolar ventilation}$
 $\ominus \uparrow \downarrow \text{P}_{\text{CO}_2}$

Acidobazická rovnováha, její regulace

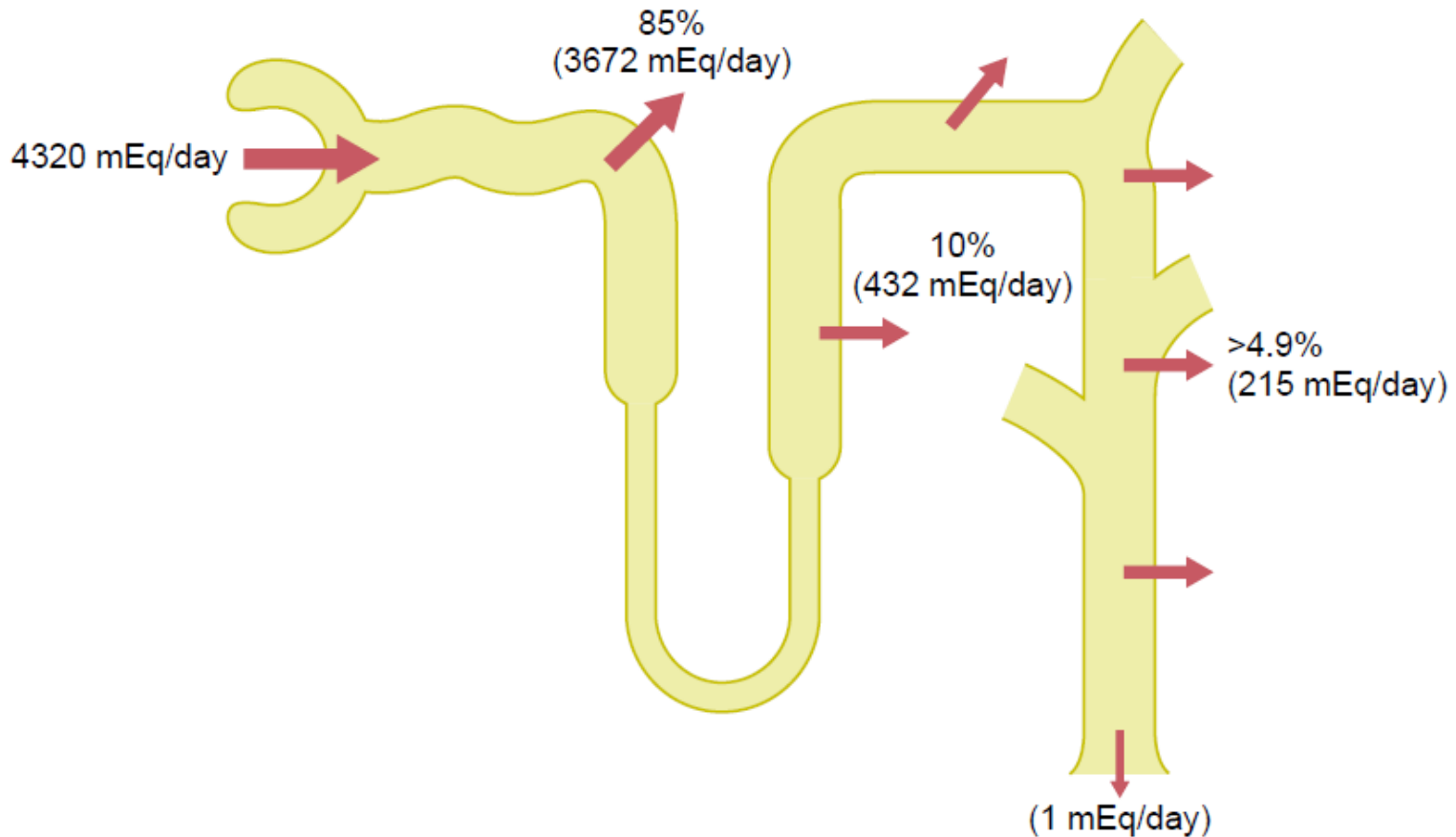
Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

- exkrecí kyselé či alkalické moči
- neustále v glomerulu filtrováno velké množství HCO_3^-
GFR 180 l/den, $[\text{HCO}_3^-]_{\text{plazma}} 24 \text{ mEq/l} \rightarrow$ 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^-



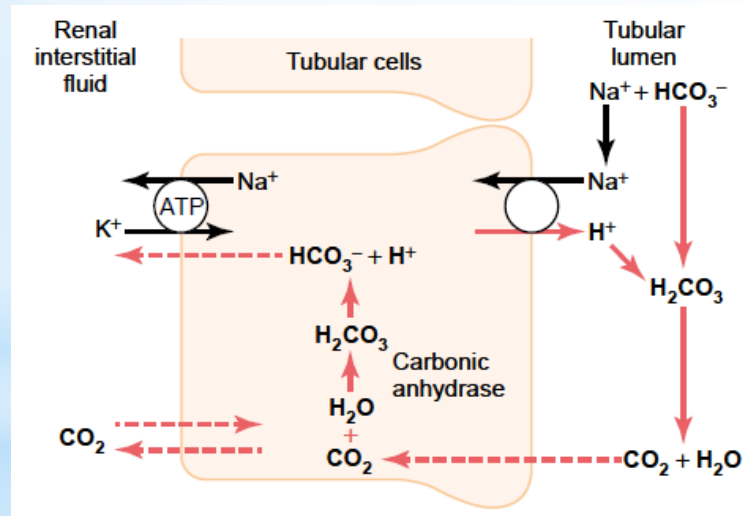
Acidobazická rovnováha, její regulace

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)

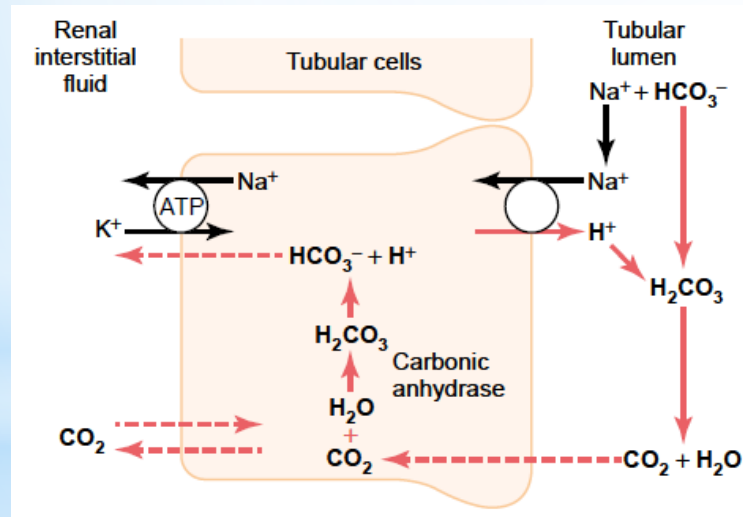
Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

1) Sekrece H^+

2) Resorpce HCO_3^-

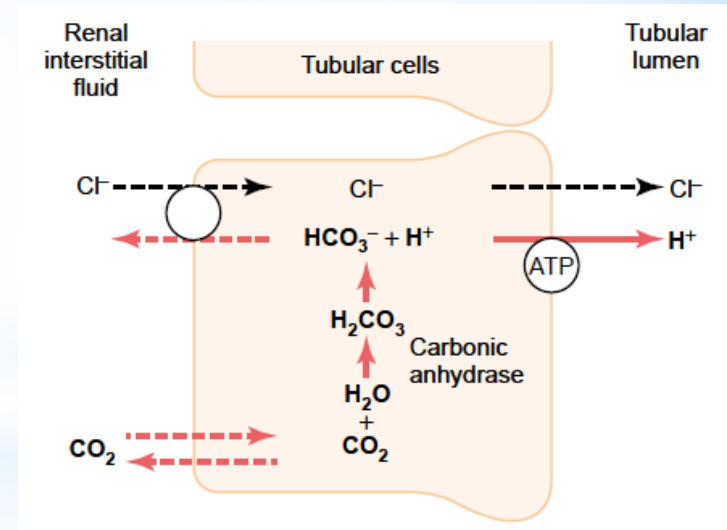
- ❖ v proximálním tubulu, tlusté části Henleovy kličky a na začátku distálního tubulu



Na^+ / H^+ -antiport

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

- ❖ v konečné části distálního tubulu a sběracím tubulu



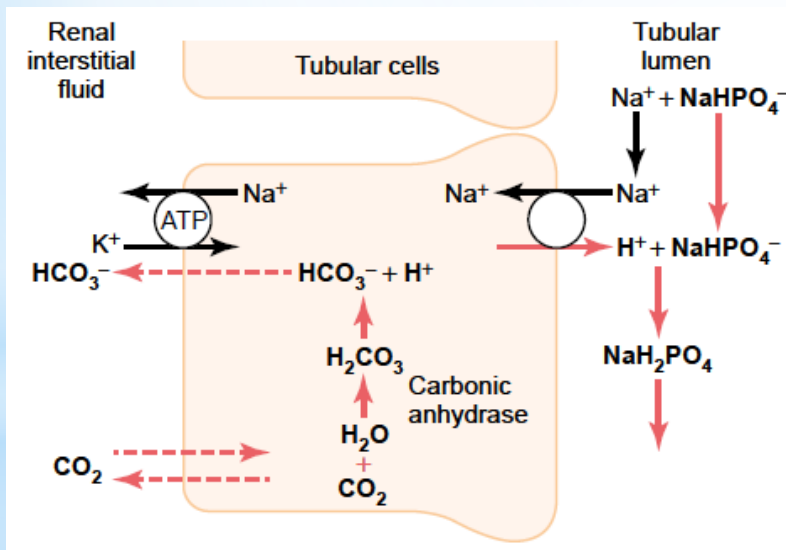
primární aktivní transport H^+
(interkalární buňky)
základ okyselení moči

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

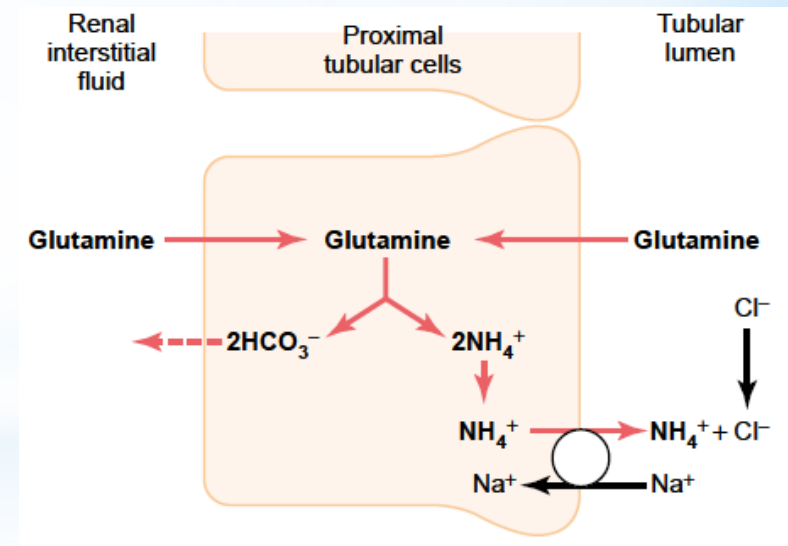
- 1) Sekrece H^+
- 2) Resorpce HCO_3^-
- 3) Produkce nového HCO_3^-

❖ 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^+)



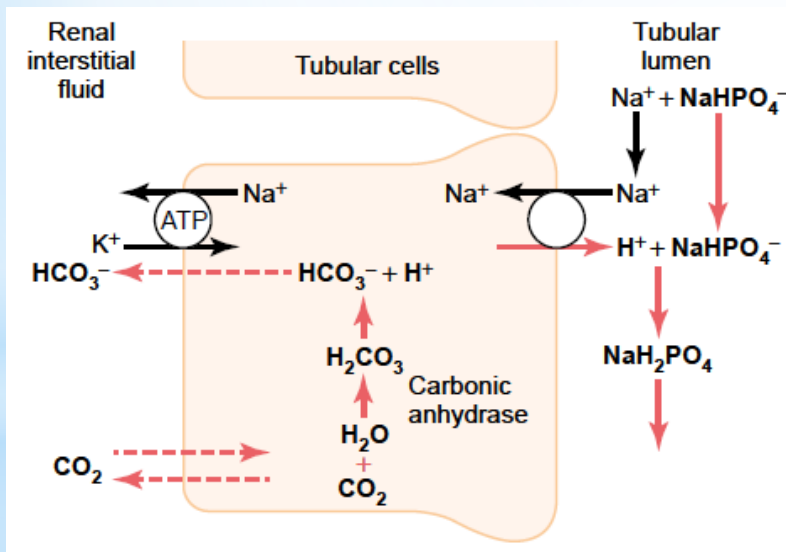
vznik NH_4^+ z glutaminu v proximálním tubulu, tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky a v distálním tubulu

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

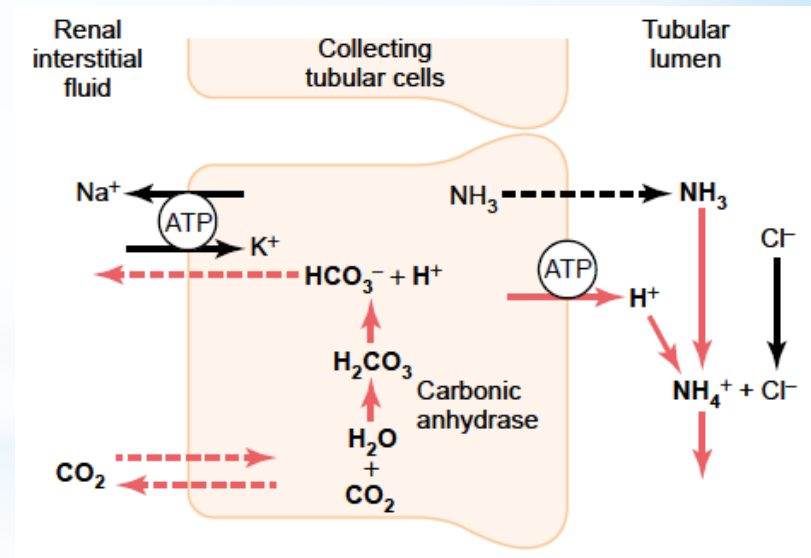
- 1) Sekrece H^+
- 2) Resorpce HCO_3^-
- 3) Produkce nového HCO_3^-

❖ 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)

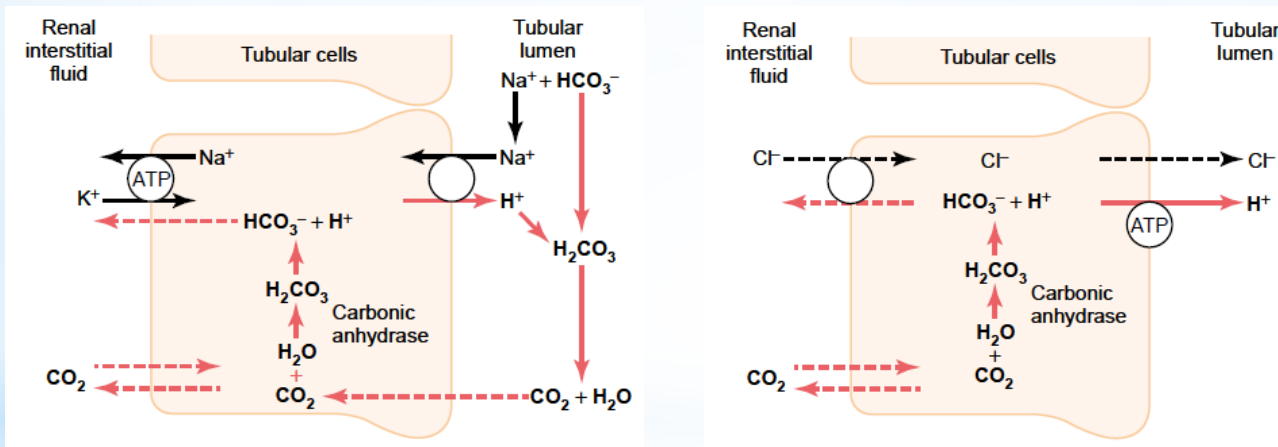
50% sekrece H^+ , 50% nově vzniklého HCO_3^- !

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 aktivní sekreci H^+ interkalárními buňkami sběracích kanálků, i přes Na^+/H^+ antiport; Connův syndrom - alkalóza)

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

Regulace sekrece H^+

Factors That Increase or Decrease H^+ Secretion and HCO_3^- Reabsorption by the Renal Tubules

Increase H^+ Secretion and HCO_3^- Reabsorption

$\uparrow P_{CO_2}$

$\uparrow H^+$, $\downarrow HCO_3^-$

\downarrow Extracellular fluid volume

\uparrow Angiotensin II

\uparrow Aldosterone

Hypokalemia

Decrease H^+ Secretion and HCO_3^- Reabsorption

$\downarrow P_{CO_2}$

$\downarrow H^+$, $\uparrow HCO_3^-$

\uparrow Extracellular fluid volume

\downarrow Angiotensin II

\downarrow Aldosterone

Hyperkalemia

\uparrow aktivita Na^+/H^+ antiportu

\uparrow aktivita H^+ ATPázy

RAS



tendence ke vzniku alkalózy

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 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 HCO_3^- \rightarrow návrat pH ECT k normě

Acidobazická rovnováha, její regulace

Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

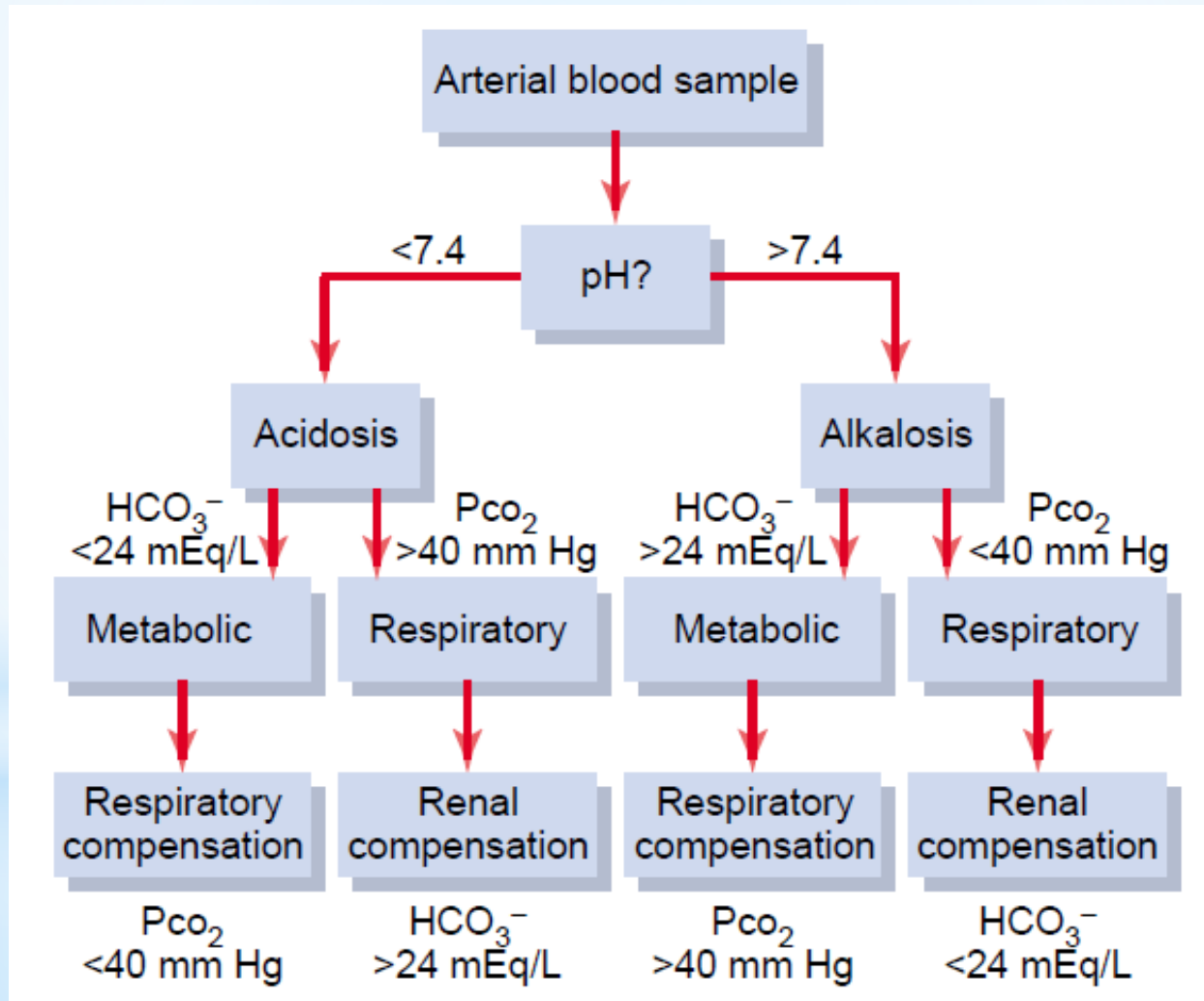
Alkalóza - korekce ledvinami

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

- **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

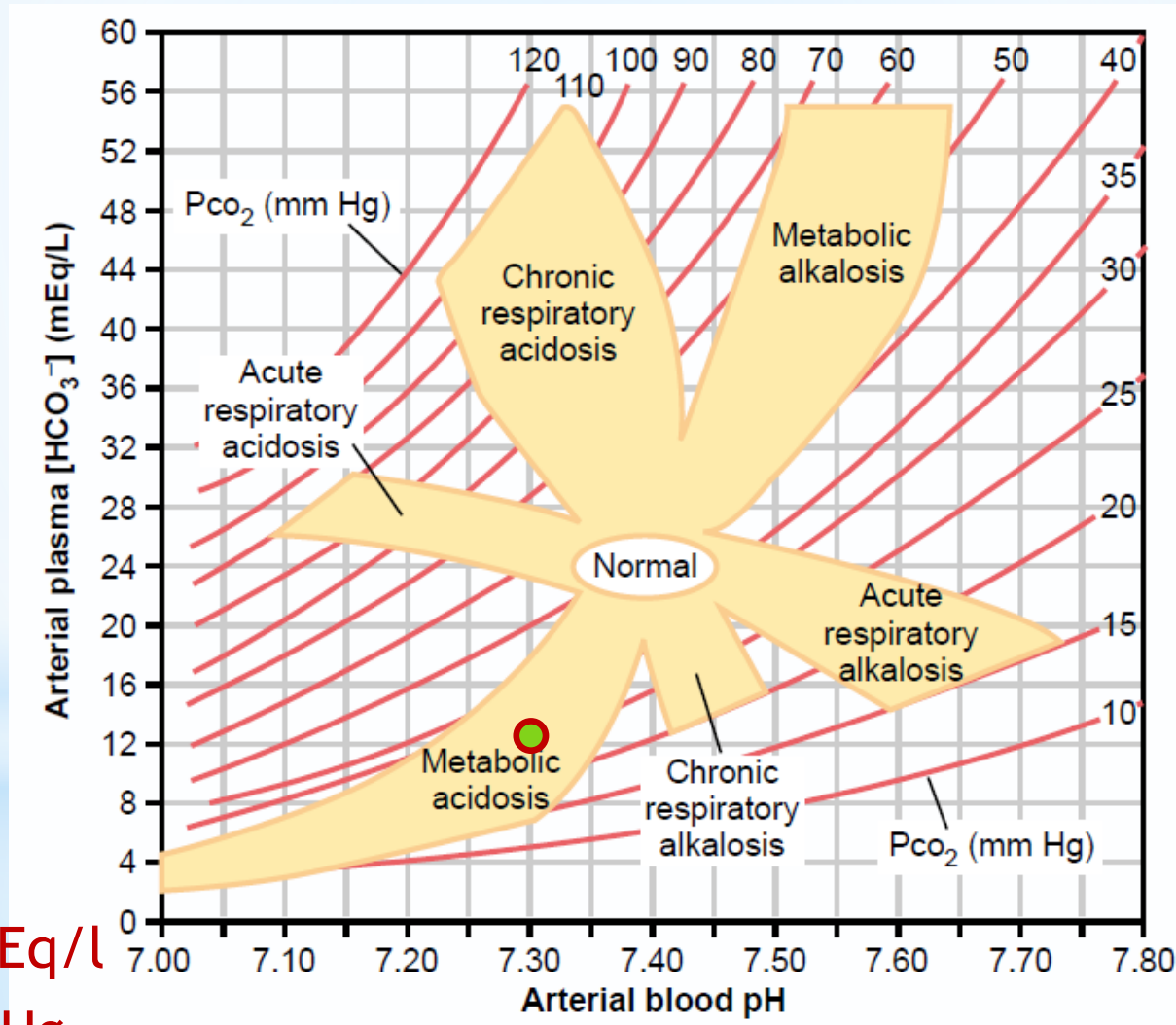
Acidobazická rovnováha, její regulace

Diagnostika



Acidobazická rovnováha, její regulace

Diagnostika



pH: 7,3

HCO_3^- : 12 mEq/l

P_{CO_2} : 25 mmHg