

KLINICKÁ NEFROLOGIE

Vladimír Tesař
Otto Schück
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

KLINICKÁ NEFROLOGIE

Editoři:

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

Autorský kolektiv:

MUDr. Kateřina Bartoníčková

MUDr. Věra Čertíková-Chábová

Doc. MUDr. Luděk Červenka, CSc.

Prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc.

MUDr. Eva Honsová

MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.

MUDr. Eva Jančová, CSc.

† MUDr. Jiří Lácha, CSc.

MUDr. Martin Lukáč

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Doc. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

† Prof. MUDr. Karel Opatrný, DrSc.

MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Recenzenti:

Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc., III. interní oddělení ÚVN Praha

MUDr. Petr Fixa, CSc., nefrologické oddělení Gerontologické a metabolické kliniky,

FN a UK Hradec Králové

Výzkumná činnost autorů této publikace byla podpořena výzkumným záměrem MŠM 0021620807 (zejména kap. 6, 7, 8), MŠM 0021620806 (zejména kap. 9), MZO 000232728, MZO 00023001 (zejména kap. 1, 13, 14, 18) a MŠM 0021620819 (zejména kap. 15, 16, 17) – podrobněji viz str. 6.

Nakladatelství děkuje firmě ROCHE s.r.o. a dalším farmaceutickým společnostem za podporu, která umožnila vydání knihy.



© Grada Publishing, a.s., 2006

Mikrofotografie: MUDr. Eva Honsová, 2006

Ilustrace, grafy a schémata dodali autoři.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2006

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jakou svou 2581. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Václav Juda

Počet stran 652

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0503-6 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6776-5 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Seznam autorů

Hlavní autoři a pořadatelé:

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
Interní klinika 2. LF UK a VFN v Motole, Praha;
Klinika nefrologie IKEM

Další autoři:

MUDr. Kateřina Bartoničková
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Věra Čertíková-Chábová
Centrum experimentální medicíny IKEM a Klinika
nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Luděk Červenka, CSc.
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc.
Biochemické laboratoře Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Eva Honsová
Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Eva Jančová, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

† **MUDr. Jiří Lácha, CSc.**
Klinika nefrologie IKEM, Praha

MUDr. Martin Lukáč
Fresenius Medical Care, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Silvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

† **Prof. MUDr. Karel Opatrný, DrSc.**
I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie IKEM, Praha

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie IKEM, Praha

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum, IKEM, Praha

Finanční podpora

Výzkumná činnost pracovníků Kliniky nefrologie, kteří se jako spoluautoři podíleli na této publikaci, byla podpořena výzkumným záměrem 1. LF UK „Metabolické, endokrinní a genetické aspekty prevence a terapie kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních a renovaskulárních onemocnění“ (MŠM 0021620807 – zejména kapitoly 6, 7 a 8), výzkumným záměrem 1. LF UK „Molekulární biologie a patologie buňky za normy a u vybraných klinicky závažných patologických procesů (MŠM 0021620806 – zejména kapitola 9) a výzkumným záměrem Revmatologického ústavu „Etiopatogenetické mechanismy, molekulárně genetické základy,

sociálně zdravotní důsledky a terapie refrakterních forem zánětlivých i nezánnětlivých revmatických onemocnění“ (MZO 000232728).

Výzkumná činnost pracovníků IKEM, kteří se jako spoluautoři podíleli na této publikaci, byla podpořena výzkumným záměrem IKEM „Výzkum kardiovaskulárních nemocí, diabetu a transplantací životně důležitých orgánů“ (MZO 00023001 – zejména kapitoly 1, 13, 14 a 18).

Výzkumná činnost pracovníků I. interní kliniky LF UK v Plzni, kteří se jako spoluautoři podíleli na této publikaci, byla podpořena výzkumným záměrem LF UK v Plzni „Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“ (MŠM 0021620819 – kapitoly 15, 16 a 17).

Obsah

Seznam zkratk	17		
Předmluva	23		
1 Fyziologie ledvin	25		
1.1 Funkční anatomie ledvin	25		
1.2 Cévní zásobení ledvin	25		
1.3 Regulace glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou	26		
1.4 Úloha ledvin v regulaci vodní a elektrolytové rovnováhy	28		
1.5 Úloha ledvin v regulaci draslíkové homeostázy	31		
1.6 Koncentrační mechanismus ledvin	35		
1.7 Renální regulace acidobazické rovnováhy	39		
1.8 Úloha ledvin v regulaci vylučování glukózy, kalcia, fosfátů, aminokyselin a kyseliny paraaminohippurové	42		
1.8.1 Glukóza	42		
1.8.2 Kalcium	43		
1.8.3 Fosfáty	44		
1.8.4 Hořčík	45		
1.8.5 Kyselina paraaminohippurová	46		
1.8.6 Aminokyseliny	46		
1.8.7 Oligopeptidy a bílkoviny	47		
1.9 Úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku a rozvoji hypertenze	47		
1.10 Úloha ledvin jako endokrinního orgánu	50		
1.10.1 Renin-angiotenzinový systém	50		
1.10.2 Vitamin D	56		
1.10.3 Erythropoetin	59		
2 Vyšetřovací metody	63		
2.1 Proteinurie	63		
2.1.1 Fyziologická proteinurie	65		
2.1.2 Patologické proteinurie	66		
2.1.3 Klasifikace patologických proteinurií	67		
2.1.4 Vyšetřování a hodnocení proteinurií	68		
2.1.5 Stanovení ztrát bílkovin močí	70		
2.1.6 Vyšetřování a hodnocení selektivity glomerulárních proteinurií	71		
2.1.7 Stanovení koncentrací jednotlivých plazmatických (indikátorových) bílkovin v moči	72		
2.1.8 Mikroalbuminurie	73		
2.2 Vyšetření močového sedimentu	74		
2.2.1 Úvod	74		
2.2.2 Odběr a zpracování vzorku moči k vyšetření	74		
2.2.3 Hodnocení	74		
2.2.4 Formované elementy v močovém sedimentu	75		
2.2.4.1 Buněčné elementy	75		
2.2.4.2 Válce	78		
2.2.4.3 Mikroorganismy	79		
2.2.4.4 Hlen, krystaly	80		
2.2.5 Specifické močové nálezy	80		
2.2.5.1 Hematurie	80		
2.2.5.2 Nefritický sediment	80		
2.2.5.3 Nefrotický sediment	81		
2.2.5.4 Minimální abnormita močového sedimentu	81		
2.2.5.5 Močový sediment při invazivní infekci močového traktu	81		
2.3 Funkční vyšetření ledvin	82		
2.3.1 Močovina	83		
2.3.2 Kreatinin	84		
2.3.3 Sérová koncentrace kreatininu	85		
2.3.4 Stav, ve kterých sérová koncentrace kreatininu významně pomáhá posoudit funkci ledvin	86		
2.3.5 Renální clearance kreatininu	87		

2.3.6	Predikce glomerulární filtrace na podkladě adjustované hodnoty sérové koncentrace kreatininu	87	3.6.3.1	Jednoduché (primární) poruchy acidobazické rovnováhy	151
2.3.7	Cystatin C	89	3.6.3.2	Metabolická acidóza	152
2.3.8	Clearance inulinu	91	3.6.3.3	Metabolická alkalóza	162
2.3.9	Radionuklidové metody měření glomerulární filtrace	92	3.6.4	Respiračně podmíněné poruchy acidobazické rovnováhy	165
2.3.10	Měření reziduální glomerulární filtrace	92	3.6.4.1	Respirační acidóza	165
2.3.11	Posuzování rychlosti progresu chronického renálního onemocnění na podkladě sledování změn glomerulární filtrace	93	3.6.4.2	Respirační alkalóza	166
2.3.12	Koncentrační schopnost ledvin	94	3.7	Poruchy metabolismu vápníku	167
2.3.13	Zředovací schopnost ledvin	95	3.7.1	Fyziologické poznámky	167
2.3.14	Vyšetřování tubulárních transportních procesů	96	3.7.2	Hyperkalcemie	168
2.3.15	Acidifikační schopnost ledvin	97	3.7.3	Hypokalcemie	170
2.3.16	Močové vylučování kamenotvorných látek	98	3.8	Poruchy metabolismu fosforu	172
2.4	Imunologická vyšetření	99	3.8.1	Fyziologické poznámky	172
2.5	Zobrazovací metody	99	3.8.2	Hyperfosfatemie	172
2.6	Renální biopsie	102	3.8.3	Hypofosfatemie	174
3	Poruchy metabolismu vody a elektrolytů	105	3.9	Poruchy metabolismu hořčíku	176
3.1	Úvod	105	3.9.1	Fyziologické poznámky	176
3.2	Vyšetřovací metody	106	3.9.2	Hypermagnezemie	176
3.2.1	Anamnestické a fyzikální vyšetření ...	106	3.9.3	Hypomagnezemie	177
3.2.2	Vyšetření sérové koncentrace elektrolytů	106	4	Glomerulopatie	179
3.2.3	Vyšetřování bilance vody a elektrolytů	107	4.1	Klasifikace glomerulopatií	179
3.3	Poruchy metabolismu vody a sodíku	108	4.2	Etiopatogeneze glomerulonefritidy	180
3.3.1	Poruchy metabolismu vody	108	4.3	Klinický obraz glomerulopatií	182
3.3.1.1	Fyziologické poznámky	108	4.4	Nefrotický syndrom	182
3.3.1.2	Klinický obraz	112	4.4.1	Patogeneze otoků při nefrotickém syndromu	183
3.3.2	Poruchy metabolismu sodíku	116	4.4.2	Terapie otoků při nefrotickém syndromu	183
3.3.2.1	Fyziologické poznámky	116	4.4.3	Komplikace nefrotického syndromu ..	185
3.3.2.2	Klinický obraz	119	4.4.3.1	Infekce u nefrotického syndromu	185
3.4	Polyurie	132	4.4.3.2	Trombembolické komplikace nefrotického syndromu	185
3.5	Poruchy metabolismu draslíku	135	4.4.3.3	Poruchy metabolismu lipidů při nefrotickém syndromu	186
3.5.1	Fyziologické poznámky	135	4.3.4	Proteinová malnutrice u nefrotického syndromu	186
3.5.2	Klinický obraz	138	4.5	Idiopatický nefrotický syndrom (nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů a primární fokálně segmentální glomeruloskleróza)	187
3.5.2.1	Hypokalemie	139	4.5.1	Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů	188
3.5.2.2	Hyperkalemie	144	4.5.2	Primární fokálně segmentální glomeruloskleróza	193
3.6	Poruchy acidobazické rovnováhy	146	4.5.3	Sekundární fokálně segmentální glomeruloskleróza	196
3.6.1	Fyziologické poznámky	146	4.6	Membránózní nefropatie	198
3.6.2	Nové přístupy k hodnocení poruch acidobazické rovnováhy	150			
3.6.3	Klinický obraz	151			

4.7	IgA nefropatie	203	5.8.6	Vliv inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu na kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií	268
4.8	Membranoproliferativní glomerulonefritida ..	207	5.8.7	Další antihypertenziva u pacientů s diabetickou nefropatií	269
4.9	Rychle progredující glomerulonefritidy	210	5.8.8	Terapie hyperlipidemie u pacientů s diabetickou nefropatií	269
4.10	Antirenální glomerulonefritida a Goodpastureův syndrom	212	5.8.9	Antiagregační terapie u pacientů s diabetickou nefropatií	271
4.11	Systémové vaskulitidy s postižením ledvin ..	215	5.8.10	Inhibitory tvorby pokročilých produktů glykace a progresu diabetické nefropatie	271
4.11.1	Klasifikace vaskulitid	215	5.8.11	Terapie renálního selhání u pacientů s diabetickou nefropatií	271
4.11.2	ANCA-asociované vaskulitidy s postižením ledvin	216	5.9	Doporučení pro prevenci a terapii diabetické nefropatie	274
4.11.3	Henochova-Schönleinova purpura ..	224	6	Hypertenze a ledviny	281
4.12	Postižení ledvin u dalších systémových chorob	225	6.1	Definice a klasifikace hypertenze	281
4.12.1	Systémový lupus erythematosus	225	6.2	Diagnostické postupy u pacientů s hypertenzí	282
4.12.2	Sklerodermie – systémová skleróza ..	229	6.3	Terapie hypertenze	284
4.12.3	Sjögrenův syndrom	230	6.4	Úloha ledvin v regulaci krevního tlaku a patogenezi esenciální hypertenze	284
4.12.4	Esenciální smíšená kryoglobulinemie	230	6.5	Hypertenze u nemocí ledvin (renoparenchymatózní hypertenze)	285
4.12.5	Sarkoidóza	230	6.6	Renovaskulární hypertenze	286
4.13	Glomerulonefritidy asociované s infekcí	231	6.7	Hypertenze a progresu chronické renální insuficience	290
4.13.1	Akutní poststreptokoková endokapilární glomerulonefritida	232	6.8	Hypertenze a kardiovaskulární riziko	291
4.14	Postižení ledvin u AA amyloidózy	233	6.9	Renální riziko hypertenze	291
4.15	Postižení ledvin u monoklonálních gamapatií	235	6.10	Hypertenzní nefropatie	292
4.15.1	Postižení ledvin u mnohočetného myelomu	240	6.11	Terapie hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin	294
4.15.2	AL amyloidóza (primární amyloidóza)	242	7	Cévní onemocnění ledvin	297
4.15.3	Nemoc z ukládání lehkých řetězců ..	242	7.1	Aterosklerotická ischemická choroba ledvin	297
4.15.4	Fibrilární glomerulonefritida	243	7.2	Fibromuskulární dysplazie	304
4.15.5	Imunotaktoidní glomerulonefritida ..	243	7.3	Ateroembolická choroba ledvin	305
4.16	Trombotické mikroangiopatie	243	7.4	Trombóza renální tepny a žíly	306
5	Diabetická nefropatie	249	7.4.1	Trombóza renální arterie	306
5.1	Epidemiologie terminálního selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie	249	7.4.2	Trombóza renální žíly	308
5.2	Epidemiologie diabetické nefropatie	250	8	Těhotenství a ledviny	311
5.3	Klinický obraz a vývoj onemocnění	251	8.1	Změny ve fyziologickém těhotenství	311
5.4	Mikroalbuminurie	253	8.1.1	Anatomické změny	311
5.5	Patologie diabetické nefropatie	255	8.1.1.1	Dilatace vývodných močových cest	311
5.6	Jiná onemocnění ledvin u diabetiků	257			
5.7	Patogeneze diabetické nefropatie	258			
5.8	Prevence a terapie diabetické nefropatie	260			
5.8.1	Režimová opatření u pacientů s diabetickou nefropatií	261			
5.8.2	Vliv kontroly glykemie na vývoj diabetické nefropatie	261			
5.8.3	Terapie arteriální hypertenze u diabetické nefropatie	263			
5.8.4	Vliv antihypertenzní terapie na riziko vzniku diabetu	264			
5.8.5	Vliv inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II na vývoj diabetické nefropatie	265			

8.1.1.2	Zvětšení ledvin	311	8.5.3	Eklampsie	328
8.1.2	Hemodynamické změny	311	8.5.4	Chronická arteriální preexistující hypertenze.....	329
8.1.3	Změny renálních funkcí.....	311	8.5.5	Preeklampsie superponovaná na chronickou	330
8.1.3.1	Glomerulární filtrace.....	311			
8.1.3.2	Tubulární funkce	313	9	Dědičná onemocnění ledvin	335
8.1.4	Renální biopsie	313	9.1	Úvod	335
8.2	Onemocnění ledvin v těhotenství	313	9.1.1	Dědičnost – klasifikace genetických chorob.....	335
8.2.1	Poruchy vodní a minerálové rovnováhy	313	9.1.2	Genetické poradenství	336
8.2.1.1	Zvracení těhotných.....	313	9.1.3	DNA diagnostika dědičných onemocnění, databáze genů.....	337
8.2.1.2	Tranzientní diabetes insipidus..	314	9.1.4	Prenatální diagnostika	338
8.2.2	Infekce močových cest	314	9.1.5	Genová terapie.....	338
8.2.2.1	Asymptomatická bakteriurie..	314	9.2	Vrozené vývojové vady – malformace ledvin a močového traktu.....	339
8.2.2.2	Symptomatická infekce močových cest.....	314	9.3	Vezikoureterální reflux.....	340
8.2.3	Akutní hydrourter a hydronefróza	316	9.4	Cystická onemocnění ledvin	342
8.2.4	Urolitiáza	316	9.4.1	Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu	342
8.2.5	Akutní renální selhání.....	316	9.4.2	Polycystická choroba ledvin autozomálně recesivního typu	347
8.2.5.1	Prerenální etiologie	316	9.4.3	Komplex juvenilní nefronoftíza – dřeňová cystická choroba ledvin	348
8.2.5.2	Infekční etiologie.....	316	9.4.3.1	Juvenilní nefronoftíza	348
8.2.5.3	Trombotická mikroangiopatie..	316	9.4.3.2	Dřeňová cystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu	349
8.2.5.4	Formy selhání ledvin specifické pro těhotenství.....	316	9.4.4	Tuberózní skleróza	349
8.3	Těhotenství u žen s preexistujícím renálním onemocněním.....	317	9.4.5	Von Hippelova-Lindauova choroba....	350
8.3.1	Primární glomerulonefritida	317	9.5	Nemoci kolagenu IV	351
8.3.2	Pyelonefritida	318	9.5.1	Alportův syndrom.....	351
8.3.3	Refluxní nefropatie a stavy po jejich chirurgických korekcích	318	9.5.2	Syndrom tenkých membrán.....	353
8.3.4	Urolitiáza	318	9.6	Renální postižení při tzv. chorobách myozinu 9	353
8.3.5	Polycystické onemocnění ledvin	318	9.7	Hereditární osteochondrodysplazie (syndrom nehet-česka).....	354
8.3.6	Solitární ledvina.....	319	9.8	Vrozený nefrotický syndrom	354
8.3.7	Systémová onemocnění s dopadem na funkce ledvin	319	9.8.1	Kongenitální nefrotický syndrom finského typu	355
8.3.7.1	Systémový lupus erythematosus.....	319	9.8.2	Difúzní mezangiální skleróza	355
8.3.7.2	Polyarteritis nodosa a ANCA-asociované glomerulonefritidy (Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitida).....	321	9.8.3	Difúzní mezangiální skleróza v rámci Denysova-Drashova syndromu	355
8.3.7.3	Diabetes mellitus a diabetická nefropatie.....	321	9.8.4	Fokální segmentální glomeruloskleróza autozomálně recesivního typu	356
8.4	Těhotenství u žen při náhradě funkce ledvin a po transplantaci ledvin	321	9.8.5	Fokální segmentální glomeruloskleróza autozomálně dominantního typu	356
8.4.1	Těhotenství u dialyzovaných žen	321	9.9	Vrozené poruchy renálního transportu iontů a vody	356
8.4.2	Těhotenství po transplantaci ledviny..	322			
8.5	Arteriální hypertenze v těhotenství.....	322			
8.5.1	Gestační arteriální hypertenze	322			
8.5.2	Preeklampsie – těhotenstvím indukovaná	323			

9.9.1 Poruchy transportu sodíku, draslíku, chloridů.....	356	9.12 Dědičné formy renální tubulární acidózy	368
9.9.1.1 Bartterův syndrom	357	9.12.1 Proximální renální tubulární acidóza (typ II).....	368
9.9.1.2 Gitelmanův syndrom	359	9.12.1.1 Autozomálně dominantně přenosná primární renální tubulární acidóza.....	369
9.9.1.3 Pseudohypoaldosteronismus	359	9.12.1.2 Autozomálně recesivně přenosná primární renální tubulární acidóza s očními abnormitami.....	369
9.9.1.4 Poruchy biosyntézy aldosteronu.....	360	9.12.1.3 Sporadická izolovaná primární renální tubulární acidóza	369
9.9.2 Hypomagnezemie	360	9.12.2 Distální renální tubulární acidóza (typ I).....	370
9.9.3 Hypofosfatemie	360	9.12.2.1 Autozomálně dominantně přenosná distální renální tubulární acidóza (typ 1a) ..	370
9.9.4 Nefrogenní diabetes insipidus	361	9.12.2.2 Autozomálně recesivně přenosná distální renální tubulární acidóza.....	371
9.10 Vrozené příčiny urolitiázy	362	9.12.3 Smíšená forma renální tubulární acidózy (typ 3).....	371
9.10.1 Hyperkalcieurie	362	9.12.4 Renální tubulární acidóza typu IV	371
9.10.1.1 Primární hyperkalcieurie	362	9.13 Fabryho (Andersonova-Fabryho) choroba...	371
9.10.1.2 Dentova choroba	362	9.14 Genetický podklad arteriální hypertenze	372
9.10.2 Nadprodukce nebo nadměrné vylučování kyseliny močové a nerozpustných purinů (xantiny, 2,8-dihydroxyadenin).....	363	9.14.1 Genetický podklad esenciální arteriální hypertenze	372
9.10.2.1 Leschův-Nyhanův syndrom	363	9.14.2 Monogenní formy onemocnění s přítomností arteriální hypertenze ..	373
9.10.2.2 Nadprodukce (nadměrná aktivita) fosforylpyrofosfátsyntetázy ...	363	9.14.2.1 Liddleův syndrom (pseudohyperaldosteronismus).....	373
9.10.2.3 Deficience adeninfosforyltransferázy	363	9.14.2.2 Zdanlivý přebytek mineralokortikoidů – deficit 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy	374
9.10.2.4 Hereditární xantinurie	363	9.14.2.3 Hyperaldosteronismus léčitelný glukokortikoidy...	374
9.10.2.5 Hypourikemie s hyperurikozurií	364	9.14.2.4 Adrenální enzymatické poruchy	374
9.10.2.6 Familiární dnava hyperurikemie, familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie	364	9.14.2.5 Pseudohypoaldosteronismus typ II (Gordonův syndrom, chloridový shuntový syndrom či syndrom hypertenze a hyperkalemie)	374
9.10.3 Primární hyperoxalurie	364	9.15 Neurofibromatóza	375
9.10.4 Cystinurie.....	365	9.16 Postižení ledvin v rámci mitochondriálních cytopatií	375
9.11 Dědičné příčiny Fanconioho syndromu.....	365	9.17 Tumory ledvin a genetická predispozice	376
9.11.1 Renální glykozurie.....	365	9.17.1 Wilmsův tumor	376
9.11.2 Aminoacidurie	365		
9.11.3 Fanconioho syndrom	366		
9.11.3.1 Cystinóza	366		
9.11.3.2 Galaktozemie	367		
9.11.3.3 Hereditární intolerance fruktózy	367		
9.11.3.4 Glykogenóza I. typu (nemoc z ukládání glykogenu) – von Gierkeho choroba.....	367		
9.11.3.5 Fanconioho-Bickelův syndrom	367		
9.11.3.6 Tyrozinemie.....	367		
9.11.3.7 Wilsonova choroba.....	368		
9.11.3.8 Loweho syndrom	368		
9.11.3.9 Mitochondriální cytopatie.	368		
9.11.3.10 Idiopatický Fanconioho syndrom	368		

9.17.2 Epitelové tumory ledvin.....	377	11.1.2.1 Analgetická nefropatie	412
10 Infekce močových cest	381	11.1.2.2 Chronická urátová nefropatie..	413
10.1 Definice a terminologie.....	381	11.1.2.3 Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie...	414
10.2 Epidemiologie infekcí močových cest.....	382	11.1.2.4 Chronická tubulointerstiální nefritida při hyperkalcemii ...	414
10.3 Anatomické a fyziologické předpoklady infekcí močových cest	383	11.1.2.5 Chronická tubulointerstiální nefritida při hypokalemii	414
10.4 Etiologie infekcí močových cest.....	384	11.1.2.6 Lithiová nefropatie	414
10.5 Patogeneze infekcí močových cest	384	11.1.2.7 Chronická tubulointerstiální nefritida při otravě těžkými kovy.....	415
10.6 Interakce hostitel-mikrob.....	385	11.1.2.8 Postiradiační nefritida.....	417
10.7 Diagnostika infekce močových cest	387	11.1.2.9 Balkánská (endemická) nefropatie	417
10.8 Klinický obraz infekcí močových cest.....	390	11.1.2.10 Chronická tubulointerstiální nefritida při systémovém onemocnění.....	418
10.8.1 Asymptomatická bakteriurie.....	390	11.1.2.11 Idiopatická chronická tubulointerstiální nefritida ..	419
10.8.2 Infekce dolních močových cest – cystitida.....	390	11.2 Tuberkulóza ledvin	419
10.8.2.1 Akutní nekomplikovaná cystitida.....	390	11.3 Mykotické infekce ledvin	421
10.8.2.2 Akutní rekurující cystitida (u žen)	394	11.4 Parazitární onemocnění ledvin.....	423
10.8.2.3 Akutní cystitida u dospělých s možným okultním poškozením ledvin či prostaty.....	394	11.5 Cystická onemocnění ledvin.....	424
10.8.2.4 Cystitida u mladých mužů .	394	11.5.1 Houbovitá ledvina.....	424
10.8.2.5 Akutní komplikovaná cystitida.....	394	11.5.2 Cystická dysplazie	426
10.8.3 Infekce horních močových cest – akutní pyelonefritida.....	395	11.5.2.1 Multicystická dysplazie	426
10.8.3.1 Akutní nekomplikovaná pyelonefritida.....	396	11.5.2.2 Dysplastické ledviny.....	426
10.8.3.2 Akutní komplikovaná pyelonefritida.....	398	11.5.3 Prosté cysty	426
11 Nemoci tubulů a intersticia ledvin.....	403	11.5.4 Solitární multilokulární cysty	427
11.1 Tubulointerstiální nefritida	403	11.5.5 Cystická choroba ledvin získaná v uremii	428
11.1.1 Akutní tubulointerstiální nefritida ..	404	11.6 Nemoci tubulů.....	429
11.1.1.1 Akutní poléková tubulointerstiální nefritida..	404	11.6.1 Generalizovaná porucha tubulárních funkcí v rámci Fanconiho syndromu	429
11.1.1.2 Akutní tubulointerstiální nefritida vázaná na infekci (parainfekční).....	407	11.6.1.1 Transportní procesy v buňkách proximálního tubulu a jejich poruchy	429
11.1.1.3 Akutní tubulointerstiální nefritida v rámci systémových onemocnění	408	11.6.1.2 Poruchy tubulárního trans- portu u Fanconiho syndromu	430
11.1.1.4 Akutní idiopatická tubulointerstiální nefritida..	408	11.6.1.3 Klasifikace Fanconiho syndromu	431
11.1.1.5 Akutní tubulointerstiální nefritida v rámci akutní rejekce ledvinného transplantátu	408	11.6.2 Izolované poruchy tubulárních funkcí	431
11.1.2 Chronická tubulointerstiál. nefritida...	408	11.6.2.1 Renální glykozurie	431
		11.6.2.2 Renální aminoacidurie	431
		11.6.2.3 Renální fosfaturie.....	432
		11.6.2.4 Poruchy tubulárního transportu urátů.....	433
		11.6.3 Poruchy koncentrační schopnosti ledvin	433
		11.6.3.1 Mechanismus koncentrace moči – protiproudový multiplikační systém.....	433

11.6.3.2 Řízení vodního transportu antidiuretickým hormonem	434	14 Chronické selhání ledvin a uremický syndrom	477
11.6.3.3 Polyurie, diabetes insipidus	434	14.1 Základní pojmy	477
11.6.3.4 Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu..	436	14.2 Stadia chronického renálního selhání	477
12 Urologická onemocnění ledvin a močových cest	441	14.3 Incidence a prevalence chronického selhání ledvin ...	477
12.1 Urolitiáza	441	14.4 Příčiny chronického renálního selhání	478
12.2 Nádory ledvin	447	14.5 Rizikové faktory vzniku chronického selhání ledvin	479
12.3 Obstrukce močových cest	448	14.5.1 Vyšší věk	479
13 Akutní selhání ledvin	451	14.5.1.1 Morfologické a funkční změny ve stárnoucích ledvinách	479
13.1 Výskyt a příčiny akutního selhání ledvin	451	14.5.1.2 Klinické důsledky stárnutí	480
13.2 Patofyziologie akutního selhání ledvin	452	14.5.2 Rasa	480
13.2.1 Regulace renální cirkulace	453	14.5.3 Pohlaví	480
13.2.1.1 Renální autoregulace a tubuloglomerulární zpětná vazba	453	14.5.4 Genetické pozadí	480
13.2.1.2 Hlavní mediátory cévní kontroly v ledvinách	456	14.5.5 Hypertenze	481
13.2.1.2 Hyperlipidemie	481	14.5.6 Hyperhomocysteinemie	482
13.3 Příčiny akutního selhání ledvin	458	14.5.7 Kouření	482
13.3.1 Akutní selhání ledvin z prerenálních příčin	458	14.6 Patogeneze progresu chronického renálního selhání	483
13.3.2 Akutní selhání ledvin z příčin primárně renálních	460	14.6.1 Patofyziologické modely progresu chronického selhání ledvin	483
13.3.2.1 Primární glomerulární léze	460	14.6.2 Základní patofyziologické mechanismy přispívající k progresi selhání ledvin	483
13.3.2.2 Tubulointersticiální poškození	460	14.6.3 Teorie progresu chronického selhání ledvin	484
13.3.3 Akutní selhání ledvin z postrenálních příčin	465	14.6.4 Progrese chronické transplantační nefropatie	486
13.3.4 Hepatorenální syndrom	465	14.6.4.1 Rizikové faktory	486
13.3.5 Akutní selhání ledvin při nefrotickém syndromu	468	14.6.4.2 Patogeneze	486
13.3.6 Diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolyticko-uremický syndrom	468	14.7 Terapeutická opatření zpomalující progresi selhání ledvin	487
13.4 Orgánové komplikace při akutním selhání ledvin	469	14.7.1 Terapie glomerulární proteinurie	487
13.5 Diagnóza a diferenciální diagnóza akutního selhání ledvin	470	14.7.2 Kontrola krevního tlaku	487
13.6 Průběh akutního selhání ledvin	470	14.7.3 Inhibice systému renin-angiotenzin- aldosteron	488
13.7 Profylaxe akutního selhání ledvin	471	14.7.3.1 Inhibitory angiotenzin- konvertujícího enzymu (ACEi)	488
13.8 Prognóza nemocných s akutním selháním ledvin	471	14.7.3.2 Inhibitory receptoru 1 pro angiotenzin II	489
13.9 Terapeutické postupy při akutním selhání ledvin	472	14.7.3.3 Kombinace terapie inhibitory ACE a inhibitory receptoru 1 pro angiotenzin II	489
13.9.1 Ovlivnění perfuze ledvin	473	14.7.3.4 Inhibitory aldosteronu	490
13.9.2 Úprava poruch vodního a iontového hospodářství	473	14.7.4 Dieta s omezením bílkovin	490

14.7.5	Terapie hyperlipidemie	490	15.3	Hemodialýza.....	515
14.7.6	Přerušení kuřáckého návyku.....	490	15.4	Hemofiltrace	515
14.7.7	Kontrola glykemie	490	15.5	Hemodiafiltrace.....	516
14.8	Klinické a metabolické komplikace chronického selhání ledvin		15.6	Cévní přístup.....	516
	– uremický syndrom.....	491	15.6.1	Arteriovenózní zkratky	517
14.8.1	Uremické toxiny	491	15.6.2	Katétrý	517
14.8.1.1	Molekuly o malé hmotnosti	491	15.6.3	Plánování cévního přístupu a sledování jeho kvality	518
14.8.1.2	Molekuly o střední hmotnosti	492	15.7	Mimotělní oběh u RRT	519
14.8.2	Kardiovaskulární komplikace u nemocných s chronickým selháním funkce ledvin	493	15.7.1	Dialyzátory a filtry	519
14.8.2.1	Rizikové faktory	493	15.7.1.1	Dialyzační membrány	521
14.8.2.2	Perikarditida.....	494	15.8	Biokompatibilita	522
14.8.3	Poruchy kostního metabolismu – renální osteodystrofie.....	495	15.8.1	Trombogenita.....	522
14.8.3.1	Poruchy kostního obratu	495	15.8.1.1	Antikoagulancia a jiná antitrombotika pro mimotělní RRT	523
14.8.3.2	Poruchy kostní denzity	498	15.8.2	Komplement	525
14.8.4	Anemie a poruchy koagulace.....	499	15.8.3	Leukocyty	526
14.8.4.1	Anemie.....	499	15.8.4	Oxidační stres	526
14.8.4.2	Koagulopatie a trombocytopatie	501	15.8.5	β_2 -mikroglobulin.....	526
14.8.5	Poruchy acidobazické rovnováhy, metabolismu vody a minerálů.....	502	15.8.6	Cytokiny	527
14.8.5.1	Metabolická acidóza	502	15.8.7	Bradykinin	528
14.8.5.2	Sodík a voda	502	15.8.8	Etylenoxid.....	528
14.8.5.3	Draslík.....	503	15.9	Ukazatele účinnosti dialyzátorů a dialyzačních membrán	528
14.8.6	Neurologické poruchy	503	15.10	Dialyzační roztoky.....	529
14.8.7	Endokrinní abnormality	503	15.10.1	Čištění vody pro dialýzu	530
14.8.8	Imunitní defekt.....	504	15.10.2	Dialyzační koncentráty	530
14.8.9	Malnutrice.....	504	15.10.3	Složení dialyzačního roztoku.....	530
14.8.10	Kožní projevy uremického syndromu	506	15.10.4	Teplota dialyzačního roztoku.....	532
14.8.11	Získané renální cysty	506	15.10.5	Rychlost průtoku dialyzačního roztoku	533
14.9	Diferenciální diagnostika chronického selhání ledvin	506	15.11	Substituční roztoky	533
14.10	Zvláštnosti terapie nemocných v chronickém selhání ledvin.....	507	15.12	Dialyzační monitory	533
14.10.1	Předoperační vyšetření.....	507	15.13	Indikace, odmítnutí a přerušování RRT	535
14.10.2	Pooperační sledování	508	15.13.1	Chronické selhání ledvin	535
14.11	Příprava nemocných k terapii nezvratného selhání ledvin.....	508	15.13.2	Akutní selhání ledvin	536
			15.13.3	Jiné indikace	536
15	Intermitentní mimotělní metody nahrazující funkci ledvin	513	15.14	Kdy zahájit náhradu ledvinných funkcí?.....	536
15.1	Úvod	513	15.14.1	Zahájení terapie u chronického selhání ledvin	536
15.2	Fyzikálně chemické principy mimotělních metod RRT.....	513	15.14.2	Zahájení terapie u akutního selhání ledvin	537
15.2.1	Difuze při RRT.....	514	15.14.3	Zahájení dialyzační terapie u otrav	537
15.2.2	Filtrace (konvekce) při RRT	514	15.15	Kritéria adekvátnosti terapie RRT	538
15.2.3	Adsorpce při RRT	514	15.15.1	Adekvátnost chronické terapie.....	538
			15.15.1.1	Klinický stav nemocných	538
			15.15.1.2	Dávka terapie.....	538
			15.15.1.3	Frekvence hemodialýz...	539

15.15.1.4 Propustnost a biokompatibilita dialyzačních membrán ..	540	16.3 CRRT a adsorpce	552
15.15.2 Adekvátnost akutní terapie.....	541	16.4 Substituční a dialyzační roztoky pro CRRT	552
intermitentními metodami	541	16.5 Filtry a dialyzátory	553
15.16 Komplikace terapie RRT.....	541	16.6 Monitory pro CRRT	554
15.16.1 Akutní komplikace.....	541	16.7 Cévní přístup.....	554
15.16.1.1 Krvácení.....	541	16.8 Prevence srážení krve v mimotělním oběhu CRRT.....	554
15.16.1.2 Srážení krve v dialyzátoru	542	16.9 Indikace CRRT.....	555
15.16.1.3 Hypotenze při hemodialýze.....	542	16.9.1 Akutní selhání ledvin	555
15.16.1.4 Hypertenzní reakce	542	16.9.2 „Non-renální“ indikace	556
15.16.1.5 Zvracení	542	16.10 Sledování v průběhu CRRT	556
15.16.1.6 Křeče.....	543	16.11 Srovnání CRRT s intermitentními metodami a prodloužená každodenní dialýza	557
15.16.1.7 Anafylaktoidní reakce (hypersenzitivní reakce, reakce na dialyzátor typu A)	543	17 Peritoneální dialýza	561
15.16.1.8 Komplikace způsobené perfluoro- hydrokarbonem	543	17.1 Úvod	561
15.16.1.9 Dysekvilibrační syndrom.....	543	17.2 Princip a provedení	561
15.16.1.10 Horečka s třesavkou.....	544	17.3 Základní techniky peritoneální dialýzy.....	561
15.16.1.11 Vzduchová embolie	544	17.4 Výhody a nevýhody peritoneální dialýzy ve srovnání s hemodialýzou.....	563
15.16.1.12 Zástava dechu a oběhu.....	544	17.5 Indikace a kontraindikace peritoneální dialýzy	563
15.16.2 Chronické komplikace	544	17.6 Základy anatomie a fyziologie peritonea jako dialyzační membrány	564
15.16.2.1 Dialyzační amyloidóza	544	17.7 Přístup do peritoneální dutiny	564
15.16.2.2 Malnutrice.....	544	17.7.1 Implantace peritoneálního katétru...	565
15.16.2.3 Porucha imunity.....	545	17.7.2 Péče o peritoneální katétr v perioperačním období.....	566
15.16.2.4 Ateroskleróza	545	17.7.3 „Break-in“ period – období přerušení peritoneální dialýzy	566
15.17 Nové způsoby RRT	545	17.7.4 Následná péče o vhojený peritoneální katétr.....	566
16 Kontinuální mimotělní metody nahrazující funkci ledvin	549	17.8 Preskripce peritoneální dialýzy	566
16.1 Úvod.....	549	17.8.1 Iničiální preskripce peritoneální dialýzy	566
16.2 Jednotlivé metody CRRT	549	17.8.2 Peritoneální ekvilibrační test.....	567
16.2.1 Kontinuální arteriovenózní hemofiltrace	549	17.8.3 Vztah peritoneálního transportu k morbiditě a mortalitě	569
16.2.2 Kontinuální venovenózní hemofiltrace	550	17.8.4 Kvantitativní ukazatele adekvátnosti peritoneální dialýzy.....	569
16.2.3 Kontinuální venovenózní a arteriovenózní hemodialýza	551	17.8.5 Automatická peritoneální dialýza....	570
16.2.4 Kontinuální arteriovenózní nebo venovenózní „high-flux“ dialýza	551	17.9 Peritoneální dialyzační roztoky a jejich inovace ve smyslu zvyšování biokompatibility	571
16.2.5 Kontinuální venovenózní a arteriovenózní hemodiafiltrace.....	551	17.9.1 Elektrolyty.....	571
16.2.6 Pomalá kontinuální ultrafiltrace.....	551	17.9.2 Pufry.....	571
		17.9.3 Osmotické agens	572
		17.10 Infekční komplikace peritoneální dialýzy ..	573
		17.10.1 Infekce výstupu katétru.....	573
		17.10.2 Tunelová infekce	573

17.10.3 Peritonitida	573	18.5.7.1 Infekce v časném období po transplantaci ledviny.....	594
17.11 Neinfekční komplikace peritoneální dialýzy	575	18.5.7.2 Infekce v prvním půlroce po transplantaci	594
17.11.1 Porucha funkce peritoneálního katétru	575	18.5.7.3 Infekce v pozdním potransplantačním období ..	595
17.11.2 Únik dialyzačního roztoku	577	18.6 Nádory po transplantaci ledviny	596
17.11.3 Hernie	577	18.7 Imunosupresivní terapie po orgánových transplantacích	597
17.11.4 Porucha ultrafiltrační schopnosti peritonea	577	18.7.1 Mechanismus účinku imunosupresivních léků	597
17.11.5 Úloha peritoneální dialýzy v integrované péči o nemocné s chronickým selháním ledvin	578	18.7.2 Základní koncepce imunosuprese	597
18 Transplantace ledviny	581	18.7.3 Indikace imunosupresivní terapie	598
18.1 Úvod	581	18.7.3.1 Indukční terapie	598
18.2 Transplantační imunobiologie	581	18.7.3.2 Udržovací imunosuprese	598
18.2.1 Rejekce	581	18.7.3.3 Terapie rejekčních epizod ...	598
18.2.2 Antigenní a imunokompetentní elementy dárce a příjemce	582	18.7.4 Farmakologie imunosupresivních látek	599
18.2.3 Antigenní a imunogenní buňky dárce	583	18.7.5 Klasifikace imunosupresivních látek	600
18.2.4 Buňky příjemce zprostředkující odpověď na antigen	583	18.7.5.1 Kortikosteroidy	600
18.2.4.1 Nespecifické (neadaptivní) mechanismy	583	18.7.5.2 Azatioprin	602
18.2.4.2 Specifické (adaptivní) mechanismy	584	18.7.5.3 Mykofenolát mofetil	602
18.2.5 Průběh rejekce	584	18.7.5.4 Cyklosporin A	604
18.2.5.1 Iniciální kontakt na cévní stěně	584	18.7.5.5 Takrolimus	608
18.2.5.2 Rozpoznání aloantigenu	584	18.7.5.6 Rapamycin	609
18.2.5.3 Aktivace T-lymfocyty	585	18.7.5.7 Biologická imunosupresiva	610
18.3 Dárci orgánů	586	18.7.5.8 Nová xenobiotika – imunosupresiva	613
18.4 Vyšetření příjemce před transplantací	587	19 Léky a ledviny	615
18.4.1 Bezprostřední vyšetření a příprava nemocného před transplantací	588	19.1 Úvod	615
18.5 Potransplantační sledování a komplikace po transplantaci ledviny	588	19.2 Základy farmakokinetiky	615
18.5.1 Péče bezprostředně po operaci	588	19.2.1 Biologická dostupnost	616
18.5.2 Laboratorní sledování	589	19.2.2 Distribuce léku	616
18.5.3 Zobrazovací vyšetření	590	19.2.3 Metabolizace léku	617
18.5.4 Profylaktické postupy po transplantaci	591	19.2.4 Vylučování léků ledvinami	617
18.5.5 Časné renální komplikace – selhání funkce štěpu	591	19.3 Stanovení dávky farmaka u pacienta s renálním onemocněním	618
18.5.6 Rejekce ledvinového štěpu	592	19.4 Farmaka u nemocných s nefrotickým syndromem	619
18.5.6.1 Klasifikace rejekce ledvinového štěpu	593	19.5 Extrakorporální eliminace léků	629
18.5.7 Infekční komplikace po transplantaci ledviny	594	19.6 Nežádoucí účinky léků podávaných v renální insuficienci	631
		19.6.1 Nefrotoxicita	631
		19.6.2 Zhoršení metabolických poruch souvisejících s renální insuficiencí či selháním ledvin	633
		Rejstřík	635

Seznam zkratek

A

- AAV – viry asociované s adenoviry (adeno-associated virus vector)
- AB – asymptomatická bakteriurie
- ABR – acidobazická rovnováha
- ACE – angiotenzin-konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
- ACEi – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitors)
- ACT – aktivovaný čas srážení (activated clotting time)
- ACTH – adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotrophic hormone)
- AD – autozomálně dominantní
- ADA – American diabetes association
- ADH – antidiuretický hormon (antidiuretic hormone)
- ADMA – asymetrický dimetylgarginin (asymmetric dimethyl arginine)
- ADP – adenosindifosfát (adenosine diphosphate)
- AF – Andersenova-Fabryho choroba
- AFB – bezacetátová biofiltrace (acetate free biofiltration)
- AFP – α -fetoprotein
- AG – aniontová mezera (anion gap)
- AGE – pokročilý produkt glykace (advanced glycation endproduct)
- AGT – alanynglyoxalátaminotransferáza
- AH – arteriální hypertenze
- AIDS – syndrom získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome)
- ALEs – produkty pokročilé lipoperoxidace (advanced lipoperoxidation endproducts)
- ALG – antilymfocytární globulin (anti-lymphocyte globuline)
- AME – syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů (apparent mineralocorticoid excess syndrome)
- AMK – aminokyselina
- ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
- ANF – atriální natriuretický faktor (atrial natriuretic factor)
- ANG – angiotenzin
- ANP – atriální natriuretický peptid (atrial natriuretic peptide)
- AO – aldehydoxidáza
- Aogen – angiotenzinogen
- APC – antigen-prezentující buňky (antigen presenting cells)
- APD – automatizovaná peritoneální dialýza (automated peritoneal dialysis)
- APRT – adeninfosforibozyltransferáza
- APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time)
- AQP – aquaporin
- AR – autozomálně recesivní
- ARB – blokátor receptorů pro angiotenzin (angiotensin receptor blockers)
- ARDS – akutní syndrom dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
- AS – Alportův syndrom
- ASL – akutní selhání ledvin
- ATB – antibiotika
- ATG – antitymocytární globulin (antithymocyte globuline)
- ATN – akutní tubulární nekróza (acute tubular necrosis)
- ATP – adenosintrinukleotidfosfát (adenosine triphosphate)
- AUC – plocha pod koncentrační křivkou (area under the curve)
- AV – arteriovenózní
- AVP – argininvasopresin (arginin-vasopresin)
- AZA – azatioprin

B

B2M – β_2 -mikroglobulin
BAL – dimerkaptopropranol
BFH – benigní familiární hematurie (benign familial hematuria)
BFU-E – explodující kolonie tvořící jednotky červené krevní řady (burst-forming unit-erythroid)
BJP – Bence-Jonesova proteinurie (Bence-Jones proteinuria)
BM – bazální membrána
BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index)
BS – Bartterův syndrom

C

C – clearance
CAGE – chymostatin-senzitivní angiotenzin II-generující enzym (chymase-angiotensin generating enzyme)
cAMP – cyklický adenosinmonofosfát (cyclic adenosine monophosphate)
CAPD – kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (continuous ambulant peritoneal dialysis)
CAVH – kontinuální arteriovenózní hemofiltrace (continuous arteriovenous hemofiltration)
CAVHD – kontinuální arteriovenózní hemodialýza (continuous arteriovenous hemodialysis)
CAVHDF – kontinuální arteriovenózní hemodiafiltrace (continuous arteriovenous hemodiafiltration)
CAVHFD – kontinuální arteriovenózní „high-flux“ dialýza (continuous arteriovenous high-flux hemodialysis)
CCPD – kontinuální cyklická peritoneální dialýza (continuous cycling peritoneal dialysis)
CFU-E – kolonie tvořící jednotky červené krevní řady (colony-forming unit-erythroid)
CLL – chronická lymfatická leukemie (chronic lymphocytic leukemia)
CMV – cytomegalovirus
CNS – centrální nervový systém (central nervous system)
CNSF – vrozený nefrotický syndrom finského typu (finnish-type congenital nephrotic syndrome)
CPFA – systém spojující adsorpci s plazmaferézou (continuous plasmafiltration coupled with adsorption)
CRF – chronické renální selhání (chronic renal failure)
CRRT – kontinuální mimotělní metoda nahrazující funkci ledvin (continuous renal replacement therapy)

CSWS – syndrom mozkového plýtvání solí (cerebral salt waisting syndrome)
CT – výpočetní tomografie (computed tomography)
CVT – centrální venózní tlak
CVVH – kontinuální venovenózní hemofiltrace (continuous venovenous hemofiltration)
CVVHD – kontinuální venovenózní hemodialýza (continuous venovenous hemodialysis)
CVVHDF – kontinuální venovenózní hemodiafiltrace (continuous venovenous hemodiafiltration)
CVVHFD – kontinuální venovenózní „high-flux“ dialýza (continuous venovenous high-flux hemodialysis)
CyA – cyklosporin A

D

DBP – vitamin D-vázající protein (vitamin D-binding protein)
DGDH – D-glycerát dehydrogenáza
DGGE – elektroforéza v gradientovém denaturačním gelu (denaturing gradient gel electrophoresis)
DHPLC – denaturační vysokoúčinná kapalinová chromatografie (denaturing high performance liquid chromatography)
DI – diabetes insipidus
DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
DM – diabetes mellitus
DMS – difúzní mezangiální skleróza (diffuse mesangial sclerosis)
DMSA – kyselina dimerkaptosukcinylová (dimercaptosuccinic acid)
DNA – deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DRA – dialyzační amyloidóza (dialysis related amyloidosis)
DS – Denysův-Drashův syndrom
DTPA – kyselina dietylntriaminopentaoctová (diethylenetriaminepentaacetic acid)

E

EAH – esenciální arteriální hypertenze (essential arterial hypertension)
EBV – virus Epstein-Barrův (Epstein-Barr virus)
EcaC – epitelový kalciový kanál (epithelial calcium channel)
ECT – extracelulární tekutina
EDD – prodloužená každodenní dialýza (extended daily dialysis)
EDTA – kyselina etylendiaminetetraoctová (ethylenediaminetetraacetic acid)

EEG – elektroencefalogram (electroencephalogram)
 EGF – epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)
 EGTA – kyselina etylenglykoltetraoctová (ethyleneglycoltetraacetic acid)
 EKG – elektrokardiogram (electrocardiogram)
 ELISA – enzymová imunoanalýza (enzyme linked immunosorbent assay)
 ENA – extractable nuclear antigens
 ENaC – epitelový sodíkový kanál (epithelial sodium channel)
 eNOS – endotelová syntáza oxidu dusnatého (endotelcell nitrogen oxid syntetase)
 ENZ – enzymová analýza
 ESRD – finální fáze renálního selhání (end stage renal disease)
 ETO – etylenoxid
 EUVAS – European vasculitis study group

F

FAD – flavinadenindinukleotid
 FAH – fumarylacetoacetátová hydroláza
 FDA – Americký úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků (Food and Drug Administration)
 FE – frakční exkrece
 FF – filtrační frakce
 FGF – fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor)
 FISH – fluorescenční in situ hybridizace (fluorescent in situ hybridisation)
 FJNH – familiální dná hyperurikemická nefropatie (familial juvenile hyperuricemic nephropathy)
 FK – takrolimus
 FL – filtrované množství
 FMD – fibromuskulární dysplazie (fibro muscular displasia)
 FMF – familiární středozevní horečka (familial Mediterranean fever)
 FSGS – fokální a segmentální glomeruloskleróza (focal segmental glomerulosclerosis)

G

GBM – glomerulární bazální membrána (glomerular basement membrane)
 GF – glomerulární filtrace
 GFR – glomerulární filtrační rychlost
 GH – růstový hormon (growth hormone)
 GIT – gastrointestinální trakt
 GLUT – glukózový transportér (glucose transporter)
 GN – glomerulonefritida (glomerulonephritis)

GRA – hyperaldosteronismus léčitelný glukokortikoidy (glucocorticoid-remediable aldosteronism)
 GS – Gitelmanův syndrom
 GSD – nemoc z ukládání glykogenu (glykogen storage disease)
 GTP – guanozintrínukleotidfosfát

H

HBV – virus hepatitidy B (hepatitis B virus)
 hCG – humánní choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
 HCV – virus hepatitidy C (hepatitis C virus)
 HD – hemodialýza (hemodialysis)
 HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
 HGPR – hypoxantinguaninfosforibozyltransferáza
 HIF – hereditární intolerance fruktózy
 HIF – transkripční faktor indukovatelný hypoxií (hypoxia inducible transcription factor)
 HIVAN – nefropatie asociovaná s HIV (HIV-associated nephropathy)
 HLA – lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens)
 HNF – jaterní nukleární faktor (hepatocyte nuclear factor)
 HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography)
 HPRT – hypoxantinguaninfosforibozyltransferáza
 HRS – hepatorenální syndrom (hepatorenal syndrome)
 hsp – protein tepelného šoku (heat shock protein)
 HT – hypertenze
 HUS – hemolyticko-uremický syndrom (hemolytic uremic syndrome)
 HV – herpes viry

CH

Ch-Tr – chromozomální trisomie
 CHP-HD – kombinace hemoperfuze s hemodialýzou (continuous hemoperfusion-hemodialysis)
 CHRI – chronická renální insuficience (chronic renal insufficiency)
 CHSL – chronické selhání ledvin

I

ICAM – intercelulární adhezivní molekula (intercellular adhesion molecule)
 ICSI – intracytoplazmatická injekce jedné spermie (intracytoplasmatic sperm injection)
 ICT – intracelulární tekutina
 IFCC – Mezinárodní společnost pro klinickou chemii (International Federation of Clinical Chemistry)

IgAN – IgA nefropatie
IGF – inzulínu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor)
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
ICHS – ischemická choroba srdeční
IMC – infekce močových cest
IMPDH – inozinmonofosfátdehydrogenáza
INF – interferon
iNOS – indukibilní syntáza oxidu dusnatého (inducible nitrogen oxid syntetase)
INS – idiopatický nefrotický syndrom (idiopathic nephrotic syndrome)
ISE – index imunitní účinnosti (immune system enhancer)
IST – intersticiální tekutina
IVF – mimotělní oplodnění oocyty (in vitro fertilisation)

J

JGA – juxtaglomerulární aparát

K

KAR – karyotyp
KM – kyselina močová
KMP – kaliový membránový potenciál

L

LCAT – lecitincholesterolacyltransferáza
LCDD – choroba z ukládání lehkých řetězců (light chain deposition disease)
LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
LFA – leukocytární funkční antigen (lymphocyte function associated antigen)
LHCDD – choroba z ukládání lehkých i těžkých řetězců (light and heavy chain deposition disease)
LMMP – nízkomolekulární plazmatická bílkovina (low molecular mass protein)
LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
LNS – Leshův-Nyhanův syndrom

M

MA – metabolická acidóza (metabolic acidosis)
MAG – merkaptocetylglycin (mercaptoacetyl-glycine)
MBL – lektin vázající manózu (mannose binding lectin)
MC – mitochondriální cytopatie (mitochondrial cytopathy)
MCKD – dřeňová cystická choroba ledvin (multicystic kidney dysplasia)

MCUG – rentgenová mikční cystourethrografie (mic-turating cystourethrogram)
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
MGUS – monoklonální gamopatie nejasného významu (monoclonal gammopathies of undetermined significance)
mH – vedlejší histokompatibilitní komplex (minor histocompatibility complex)
MHC – hlavní histokompatibilitní komplex (major histocompatibility complex)
MIBG – metaiodbenzylguanidin
MIDD – monoclonal immunoglobulin deposition disease
MIM – Mendelian Inheritance in Man
MMF – mykofenolát mofetil
MN – membranózní nefropatie (membranous nephropathy)
MODY – diabetes mellitus s časným nástupem (maturity-onset diabetes of the young)
MPA – kyselina mykofenolová (mycophenolic acid)
MPAG – glukuronid (mycophenolic acid glucuronide)
MPGN – membranoproliferativní glomerulonefritida (membranoproliferative glomerulonephritis)
MR – magnetická rezonance (magnetic resonance)
MRA – magnetická rezonanční angiografie (magnetic resonance angiography)
mRNA – messenger RNA
MtDNA – mitochondriální DNA
MTHFR – metylentetrahydrofolátreduktáza
MTX – metotrexát
MZ – nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů

N

NADP – nikotinamidnukleotidfosfát
NADPH – nikotinamidadeninnukleotidfosfát
NAE – efektivní vylučování kyselin (net acid excretion)
NAG – N-acetyl-β-D-glukozaminidáza
NCEP – National Cholesterol Education Program
NDI – nefrogenní diabetes insipidus (nephrogenic diabetes insipidus)
NF – neurofibromatóza (neurofibromatosis)
NF-AT – nukleární faktor aktivovaných T-lymfocytů (nuclear factor of activated T cells)
NIDDM – non inzulín dependentní diabetes mellitus (non-insulin dependent diabetes mellitus)
NIPD – noční intermitentní peritoneální dialýza (nocturnal intermittent peritoneal dialysis)
NK – přirození zabíječi (natural killers)

NKF – National Kidney Foundation
 nNOS – neuronální syntáza oxidu dusnatého (neuronal nitrogen oxid syntetase)
 NOS – syntáza oxidu dusnatého (nitrogen oxid syntetase)
 NPH – juvenilní nefronoftíza (juvenile nephronophthisis)
 NPS – syndrom nehet-česka (patella-neil syndrome)
 NS – nefrotický syndrom (nephrotic syndrome)
 NSA – nesteroidní antiflogistika (non-steroid antiinflammatory agent)

O

OECT – objem extracelulární tekutiny
 OK – okultní krvácení

P

PA – plazmatický aldosteron
 PAF – faktor aktivující destičky (platelet activating factor)
 PAH – kyselina paraaminohippurová (para-aminohippuric acid)
 PAX – pairedbox
 PCR – periferní cévní rezistence
 PCR – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
 PCR – ukazatel proteinového katabolismu (protein catabolic rate)
 PD – peritoneální dialýza (peritoneal dialysis)
 PDE – fosfodiesteráza
 PDGF – růstový faktor odvozený od destiček (platelet-derived growth factor)
 PDL – pravidelná dialyzační léčba
 PEST – prolin, glutamát, serin, treonin
 PET – peritoneální ekvilibrační test (peritoneal equilibration test)
 PFD – párová filtrační dialýza (paired filtration dialysis)
 PH – primární hyperoxalurie (primary hyperoxaluria)
 PHA – pseudohypoaldosteronismus (pseudo-hypoaldosteronism)
 PCHLAD – polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu
 PCHLAR – polycystická choroba ledvin autozomálně recesivního typu
 PKL – průtok krve ledvinou
 PN – pyelonefritida (pyelonephritis)
 PPL – průtok plazmy ledvinou
 PRA – plazmatická reninová aktivita (plasma renin activity)

PRPS – fosforibozylpyrofosfátsyntetáza
 PSA – prostata-specifický antigen (prostate-specific antigen)
 PSV – maximální systolická rychlost (peak systolic velocity)
 PT – plazmatická tekutina
 PTH – parathormon
 PTHrP – parathormonu podobný peptid (parathyroid hormone-related peptid)
 PTRa – perkutánní transluminální renální angioplastika (percutaneous transluminal renal angioplasty)
 PTT – protein truncation test
 PUS – pyelo-ureterální spojení
 RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system)
 RAS – renin-angiotenzinový systém (renin-angiotensin system)

R

RB – renální biopsie (renal biopsy)
 RFLP – délkový polymorfismus restrikčních fragmentů (restriction fragment length polymorphism)
 RGS7 – regulátor G-proteinu 7 (regulator of G-protein signaling 7)
 RI – renální insuficience (renal insufficiency)
 RI – rezistenční index
 RN – refluxová nefropatie (reflux nephropathy)
 RNA – ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
 ROMK – renal outer medullary potassium channel
 ROS – reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
 RPGN – rychle progredující glomerulonefritida (rapidly progressive glomerulonephritis)
 RPT – renální perfúzní tlak
 RRT – metoda nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy)
 RTA – renální tubulární acidóza (renal tubular acidosis)
 RXR – retinoid X-receptor

S

SDS-PAGE – elektroforéza v gradientním polyakrylamidovém gelu v prostředí laurylsíranu sodného (sodium dodecylsulphate-polyacrylamide gel electrophoresis)
 SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece ADH (syndrome of inappropriate ADH secretion)
 SID – koncentrace silných iontů (small ion densities)
 SIRS – syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)

SL – selhání ledvin
SLE – systémový lupus erythematosus (systemic lupus erythematosus)
SLEDD – pomalá nízkoučinná každodenní dialýza (slow low-efficient daily dialysis)
SNS – sympatický nervový systém (sympathetic nervous system)
SPARC – secreted protein, acidic and rich in cysteine
SSCP – jednořetězcový konformační polymorfismus (single strand conformation polymorphism)
STD – pohlavně přenosná choroba (sexually transmitted disease)
SV – srdeční výdej

T

TA – titrovatelná kyselina (titratable acidity)
TBG – vazebný protein pro tyroxin (thyroid binding globulin)
TBM – bazální membrána tubulů (tubular basement membrane)
TCR – receptor T-buněk pro antigen (T cell receptor)
TGF – 1. transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TGF – 2. tubuloglomerulární zpětná vazba (tubuloglomerular feedback)
TIA – tranzitorní ischemická ataka (transient ischemic attack)
TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteináz (tissue inhibitor of metalloproteinases)
TIN – tubulointersticiální nefritida (tubulo-interstitial nephritis)
TINU – tubulointersticiální nefritida a uveitida (tubulointerstitial nephritis and uveitis)
TK – krevní tlak
TMA – trombotická mikroangiopatie (thrombotic microangiopathy)
TMP – transmembranózní tlak (trans-membrane pressure)
TMPT – tiopurin metyltransferáza (thiopurine methyl transferase)
TNF – tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu (tissue plasminogen activator)

TPD – přílivová peritoneální dialýza (tidal peritoneal dialysis)
TRAPS – TNF-receptor asociovaný periodický syndrom (TNF receptor-associated periodic syndrome)
tRNA – transferRNA
TRPC1 – neselektivní kalcium vázající iontový kanál (transient receptor potential cation channel)
TS – tuberózní skleróza (tuberous sclerosis)
TTP – trombotická trombocytopenická purpura (thrombotic thrombocytopenic purpura)

U

URR – procentuální pokles koncentrace urey (urea reduction ratio)
US – ultrazvukové vyšetření
USG – ultrasonografie

V

VCAM – vazoadhezivní molekula (vascular cell adhesion molecule)
VDR – vitamin D-receptor (vitamin D nuclear receptor)
VEGF – cévní epidermální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VHL – von Hippelova-Lindauova choroba
VLA – very late activation molekules
VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)
VU – vylučovací urografie
VUR – vezikoureterální reflux (vesicoureteral reflux)
VVV – vrozené vývojové vady

W

WG – Wegenerova granulomatóza (Wegener granulomatosis)
WT – Wilmsův tumor

X

XD – dominantní dědičnost pohlavně vázaná
XDH – xantindehydrogenáza
XR – recesivní dědičnost pohlavně vázaná na X chromozom

Předmluva

Od vydání poslední rozsáhlé české monografie Klinická nefrologie (Schück, Tesař, Teplan a kolektiv, Medprint, 1995) uplynulo více než 10 let, a čas aktualizovat v ní obsažené údaje se tedy již více než naplnil.

V posledních deseti letech došlo k velkému rozvoji informací zejména o genetice a patofyziologii nemocí ledvin, přibyla data epidemiologická, proběhl další rozvoj dialyzačních technologií, byla zavedena nová imunosupresiva, vedle experimentálních dat byla publikována i řada klinických studií.

Při přípravě této monografie jsme se snažili zapracovat do knihy zejména ta data, která jsou významná pro klinickou praxi. Mysleli jsme při tom na to, že kniha je určena především klinickým nefrologům, lékařům, kteří se připravují na atestaci z nefrologie, a dalším odborníkům, kteří se zabývají pacienty s nemocemi ledvin a mají k nefrologii úzký vztah (urologům, kardiologům, diabetologům, revmatologům a imunologům).

Autorský kolektiv jsme omezili z důvodu usnadnění komunikace mezi spoluautory a snadnějšího sjednocení textu na tři hlavní pracoviště: Klinikou nefrologie 1. LF UK a VFN, Klinikou nefrologie (resp. Transplantcentrum) IKEM a Interní kliniku v Plzni. Rádi bychom poděkovali všem spoluautorům z těchto i dalších pracovišť za jejich ochotu akceptovat rozsah a zaměření jednotlivých kapitol, za včasné dodání textu i jeho korektur, za připravenost vzít v úvahu připomínky recenzentů, hlavních autorů i technické připomínky nakladatelství. Za kri-

tické připomínky děkujeme oběma recenzentům, profesoru Monhartovi a dr. Fixovi. Za vynikající spolupráci s nakladatelstvím Grada patří náš dík především prim. Fabiánovi, doc. Klímovi a také panu Neužilovi a panu Judovi.

Příprava knihy byla bohužel provázena nečekanými a bolestnými tragickými událostmi. V průběhu prací na své kapitole tragicky zahynul prim. MUDr. Jiří Lácha a již po odevzdání korektury svého textu podlehl zákeřné chorobě prof. MUDr. Karel Opatrný, DrSc. Monografie Klinická nefrologie tak zůstává tím posledním, čím přispěli k rozvoji svého oboru. Rozhodli jsme se věnovat knihu jejich památce.

Rádi bychom také poděkovali svým manželkám, které trpělivě snášely naši nepřítomnost a desítky hodin strávené u počítače při přípravě knihy.

Nikoli na posledním místě bychom rádi poděkovali i sponzorům, kteří umožnili vydání knihy za cenu přijatelnou pro čtenáře.

Těšíme se na to, že si kniha najde své čtenáře, a očekáváme, že se na nás budou obracet s dotazy, podněty a připomínkami, které rádi zapracujeme do případného dalšího vydání naší knihy.

V Praze dne 12. 3. 2006

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Fyziologie ledvin

Věra Čertíková-Chábová, Martin Lukáč, Luděk Červenka

Funkci ledvin lze rozdělit do tří základních okruhů:

1. regulace vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobá regulace krevního tlaku;
2. odstraňování metabolických produktů, toxinů a tělu cizích látek z cirkulace do moči;
3. produkce hormonů spojených s erytropoézou a kalciovým metabolismem. Ledviny mají rovněž významné postavení v glukoneogenezi.

Vzhledem k omezenému prostoru se v této kapitole budeme věnovat pouze vybraným problémům a zájemce o hlubší poznání odkazujeme na monografii profesora Vandera (viz doporučená literatura).

1.1 Funkční anatomie ledvin

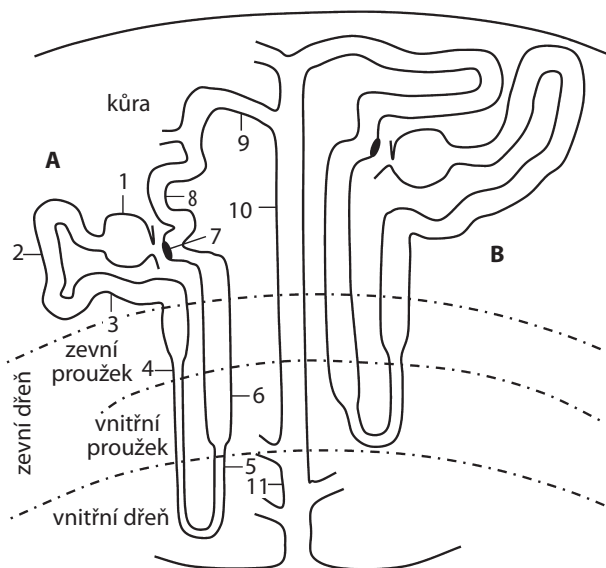
Každá lidská ledvina se skládá z 800 000 až 1 200 000 nefronů. Nefron je základní funkční jednotka ledviny (obr. 1.1). Je tvořen dvěma částmi – glomerulem a renálním tubulem. Glomerulus se skládá z Bowmanova pouzdra a svazku 20 až 40 kapilárních klíčků. Začátek renálních tubulů tvoří Bowmanovo pouzdro, následuje proximální tubulus, který se skládá ze stočené a rovné části. Proximální tubulus pak přechází v Henleovu kličku dělí se na tenké sestupné a tenké vzestupné raménko a končí tlustým vzestupným raménkem. Dalším úsekem je distální stočený tubulus, spojovací tubulus a korový nebo dřeňový sběrací kanálek.

Existují dva druhy nefronů, a to korové a juxtamedulární. Korové nefrony představují zhruba 85 % nefronů v ledvině, jejich glomeruly jsou uloženy v kůře ledvin těsně pod povrchem a mají krátké Henleovy kličky, které dosahují pouze do zevní zóny dřeně ledvin. Naproti tomu juxtamedulární nefrony mají glomeruly uložené na rozhraní kůry a dřeně ledvin a jejich Henleovy kličky zasahují hluboko do dřeně ledvin, někdy až na vrchol renální papily. Tyto nefrony mají

velmi důležitou (ne-li klíčovou) úlohu v protiproudovém systému, kterým ledviny koncentrují moč.

1.2 Cévní zásobení ledvin

Každá ledvina je zásobena renální arterií, která je hlavní větví odstupující z břišní aorty. Renální arterie se postupně dělí na menší větve, až vznikají aferentní arterioly.



Obr. 1.1 Schematické znázornění jednotlivých částí nefronu: A – juxtamedulární nefron, B – korový nefron (1 – Bowmanovo pouzdro, 2 – proximální stočený tubulus, 3 – proximální rovný tubulus, 4 – sestupné raménko Henleovy kličky, 5 – vzestupné tenké raménko Henleovy kličky, 6 – vzestupné tlusté raménko Henleovy kličky, 7 – macula densa, 8 – distální stočený tubulus, 9 – spojovací tubulus, 10 – korový sběrací kanálek, 11 – dřeňový sběrací kanálek)

Z každé aferentní arterioly odbočují uvnitř Bowmanova pouzdra kapilární kličky, jejichž endotel je fenestrován a má nekompletní bazální membránu. Z kapilárních kliček se tvoří sekundární arterioly – eferentní arterioly, které vystupují z glomerulů. Eferentní arterioly se rozpadají na peritubulární kapiláry obklopující renální tubuly. Organizace peritubulárních kapilár se liší podle toho, jaké nefrony obklopují:

1. Peritubulární kapiláry, které obklopují korové nefrony, tvoří krátkou, ale bohatou síť, která tvoří předpoklad pro tubulární reabsorpci nebo sekreci jednotlivých solutů a vody. Charakteristickým rysem všech peritubulárních kapilár je to, že obklopují jiné nefrony, než ze kterých vznikly.

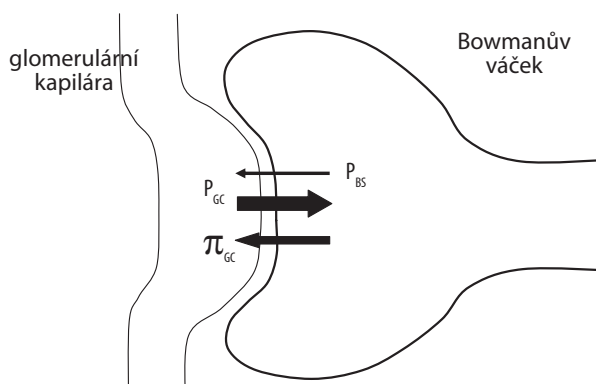
2. Eferentní arterioly juxtamedulárních nefronů tvoří vasa recta, které obklopují dlouhé Henleovy kličky těchto nefronů.

Krev v ledvinách tedy protéká na rozdíl od většiny ostatních orgánů dvěma za sebou zařazenými kapilárními řečišti. Venózní část řečiště vzniká spojením peritubulárních kapilár a opouští ledvinu v jejím hilu. Průtok krve ledvinou je přibližně 1000 ml/min, což představuje asi 20 % klidového srdečního výdeje. Tento vysoký průtok, který řádově přesahuje energetickou potřebu ledvin, je zapotřebí pro zachování vysoké glomerulární filtrace, která je základním předpokladem pro udržení stabilní a optimální vodní a elektrolytové bilance.

1.3 Regulace glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou

Za fyziologických podmínek je glomerulární filtrace (GF) obou ledvin přibližně 180 l/den a probíhá v oblasti glomerulárních kapilár. GF je závislá na ultrafiltračním koeficientu (K_f), který vyplývá z velikosti hydraulické permeability, celkové filtrační plochy glomerulárních kapilár a z čistého filtračního tlaku. Hlavní hnací silou GF je hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách (P_{GC}). Proti P_{GC} působí hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře (P_{BS}) a onkotický tlak v glomerulárních kapilárách (π_{GC}) (obr. 1.2). Protože za fyziologických podmínek dochází ke zcela minimální (téměř nulové) filtraci proteinů stěnami glomerulárních kapilár, je onkotický tlak v Bowmanově pouzdře rovněž prakticky roven nule, a tudíž nemá podstatnou úlohu v regulaci GF. Výše glomerulární filtrace může být tedy vyjádřena následující rovnicí:

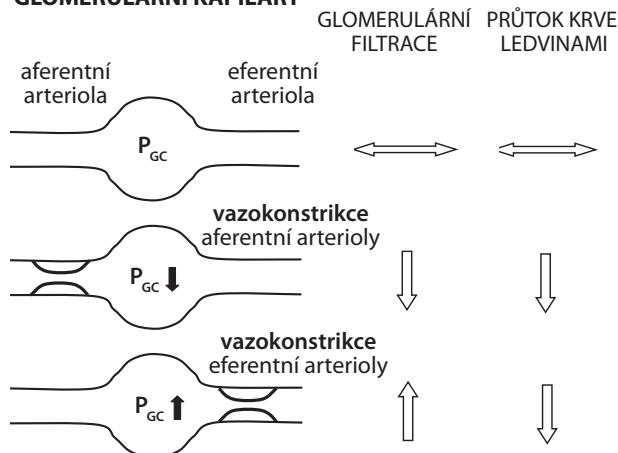
$$GF = K_f \cdot (P_{GC} - P_{BS} - \pi_{GC})$$



Obr. 1.2 Schematické znázornění procesu glomerulární filtrace (bližší popis viz text): P_{GC} – hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách, P_{BS} – hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře, π_{GC} – koloidně onkotický tlak v glomerulárních kapilárách

Za fyziologických podmínek je π_{GC} na začátku aferentní arterioly stabilní (s probíhající ultrafiltrací v glomerulu dochází v průběhu glomerulárních kapilár k vzestupu π_{GC} v důsledku zvýšené koncentrace proteinů) a rovněž K_f je velmi stabilní (i když jeho změny v důsledku změny vazoaktivního tonu mezangiálních buněk jsou možné). Z toho vyplývá, že výše GF je dominantně regulována změnami P_{GC} , jehož hodnota je ovlivňována tonem aferentní a eferentní arterioly. Vliv změn tonu aferentní a eferentní arterioly na výši glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou (PKL) je znázorněn na obrázku 1.3.

GLOMERULÁRNÍ KAPILÁRY



Obr. 1.3 Schematické znázornění vlivu změn tonu aferentní a eferentní arterioly na výši glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou ($\uparrow$ – vzestup, $\downarrow$ – pokles, $\leftrightarrow$ – nedochází k významným změnám)

Průtok krve ledvinou je za normálních okolností asi 20 % srdečního výdeje, což ledvinám umožňuje vytvářet moč na principu glomerulární filtrace s využitím kinetické energie krve. Protože v literatuře stále přetrvávají nejasnosti ohledně organizace průtoku krve ledvinami, uvádíme nejnovější literární závěry:

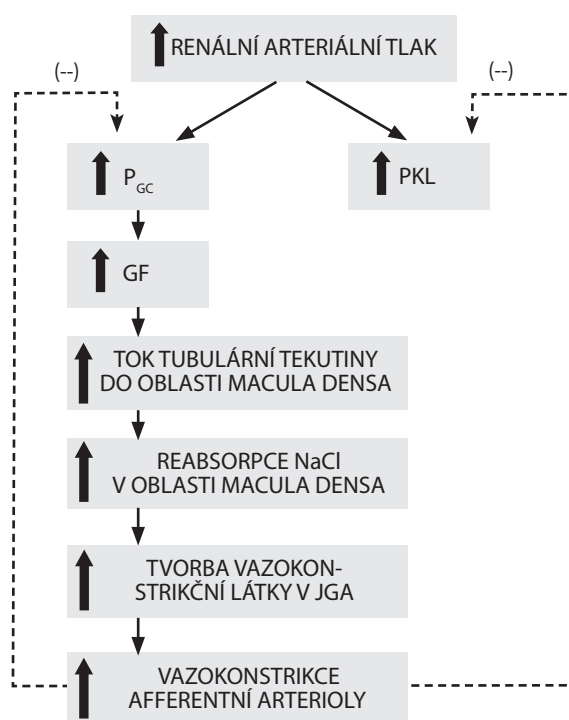
1. Všechna krev procházející ledvinami protéká kůrou ledvin a všechna krev protéká glomeruly.

2. V ledvinách neexistují významné arterio-venózní nebo arterio-arteriální zkraty.

Charakteristickým znakem renální cirkulace je autoregulace, což znamená, že PKL a GF jsou v širokém tlakovém rozmezí středního arteriálního tlaku (80–180 mm Hg) stabilní. Stabilitu PKL a GF během kolísání krevního tlaku (TK) zabezpečují v ledvinách dva hlavní mechanismy:

– *myogenní*: při zvýšení tlaku v cévě vzroste napětí cévní stěny, které vede k aktivaci senzorkého elementu regulujícího napětí svalových buněk cévní stěny – neselektivních napětově-řízených kationtových kanálů. To způsobí sekundární aktivaci napětově-řízených kalciových kanálů, která vede k vzestupu kalcia v buňkách cév s následnou depolarizací a vazokonstrikcí příslušné cévy. Tento mechanismus je vlastní všem cévním řečištím.

– *tubuloglomerulární zpětná vazba* (TGF – tubuloglomerular feedback) je vlastní pouze ledvinám a hraje v autoregulaci renální hemodynamiky klíčovou úlohu. Zvýšený TK způsobí vzestup P_{GC} a následné zvýšení GF. Vzestup GF zvýší tok tubulární tekutiny, a tím dodávku sodíku do oblasti macula densa. Tato zvýšená dodávka je zachycena signálním mechanismem buněk macula densa a vede k produkci vazokonstrikční látky v oblasti juxtaglomerulárního aparátu (JGA), která způsobí vazokonstrikci aferentní arterioly s následným poklesem P_{GC} a návratem GF a PKL k původním hodnotám (obr. 1.4). Stále však není jasné, co je touto vazokonstrikční látkou produkovanou v JGA. Po dlouhá léta byla prosazována představa, že by to měl být angiotenzin II (ANG II). Ten to však být nemůže, protože zvýšený tok tubulární tekutiny (a zvýšená dodávka NaCl) do oblasti macula densa tlumí sekreci reninu v JGA. V současné době jsou navrhovány dva působky, které by mohly být mediátorem TGF mechanismu, a to adenosin či adenosintrifosfát (ATP), ale tento problém stále není definitivně vyřešen. V této souvislosti je třeba zdůraznit, že i když ANG II sám není mediátorem TGF mechanismu, přesto významným způsobem ovlivňuje jeho cit-



Obr. 1.4 Schematické znázornění tubuloglomerulární zpětné vazby (P_{GC} – hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách, GF – glomerulární filtrace, PKL – průtok krve ledvinou, JGA – juxtaglomerulární aparát)

livost. Zvýšená aktivita renin-angiotenzinového systému (RAS) ji zvyšuje a naopak blokáda RAS ji snižuje.

V souvislosti s GF a PKL je třeba ještě definovat poměr filtrační frakce. GF u zdravého dospělého člověka je asi 125 ml/min a průtok plazmy ledvinou (PPL) je asi 605 ml/min. Tzn. že 605 ml plazmy vstupuje aferentní arterioulou do glomerulu a zhruba 20 % (tj. 125 ml) se filtruje do Bowmanova pouzdra, zbývajících 480 ml opouští glomerulus eferentní arterioulou dále do peritubulárních kapilár. Filtrační frakce (FF) je tedy definována rovnicí:

$$FF = GF/PPL$$

Na základě změn FF lze nepřímě usuzovat, v které části glomerulárního řečiště dochází ke změnám vaskulárního tonu. Vzestup FF ukazuje na preferenční vazokonstrikci v oblasti eferentní arterioly. I přes určité limitace jsou změny v hodnotách FF významným pomocníkem při studování změn tonu aferentní a eferentní arterioly v klinické praxi.

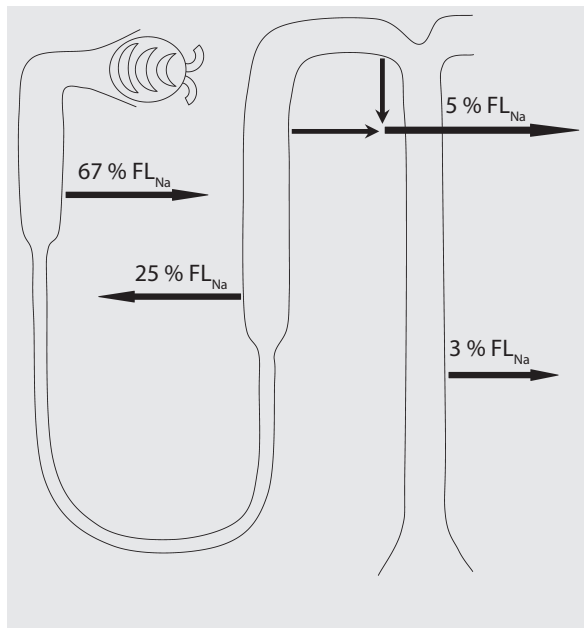
1.4 Úloha ledvin v regulaci vodní a elektrolytové rovnováhy

Objem extracelulární tekutiny (OECT) je jedním z parametrů, které organismus přednostně udržuje na konstantní úrovni. Sodík (Na^+) a jeho extracelulární anionty (chlorid a bikarbonát) představují hlavní osmotické síly v extracelulární tekutině, a proto změny ve vylučování Na^+ jsou bezprostředně doprovázeny změnami ve vylučování vody. Z těchto důvodů je regulace vylučování Na^+ zcela klíčová pro regulaci OECT.

Filtrované množství sodíku (FL_{Na}) je dáno následující rovnicí:

$$\text{FL}_{\text{Na}} = \text{GF} \cdot \text{P}_{\text{Na}} \text{ (plazmatická koncentrace } \text{Na}^+ \text{)}$$

FL_{Na} je zhruba 25 500 mmol/den. Z tohoto množství však ledviny za běžných podmínek vyloučí pouze asi 0,4% (100 mmol/den). Tubulární reabsorpce Na^+ v ledvinách má tedy výsadní postavení a i jenom drobné změny v tomto procesu mohou mít zcela zásadní důsledky pro OECT. Vzhledem k tomu, že každý jednotlivý segment nefronu má svůj vlastní systém jak reabsorbovat Na^+ a znalost těchto systémů má i praktický význam (pro diuretickou terapii), probereme jednotlivé segmenty nefronu postupně. Na obrázku 1.5 je shrnut procentuální pří-



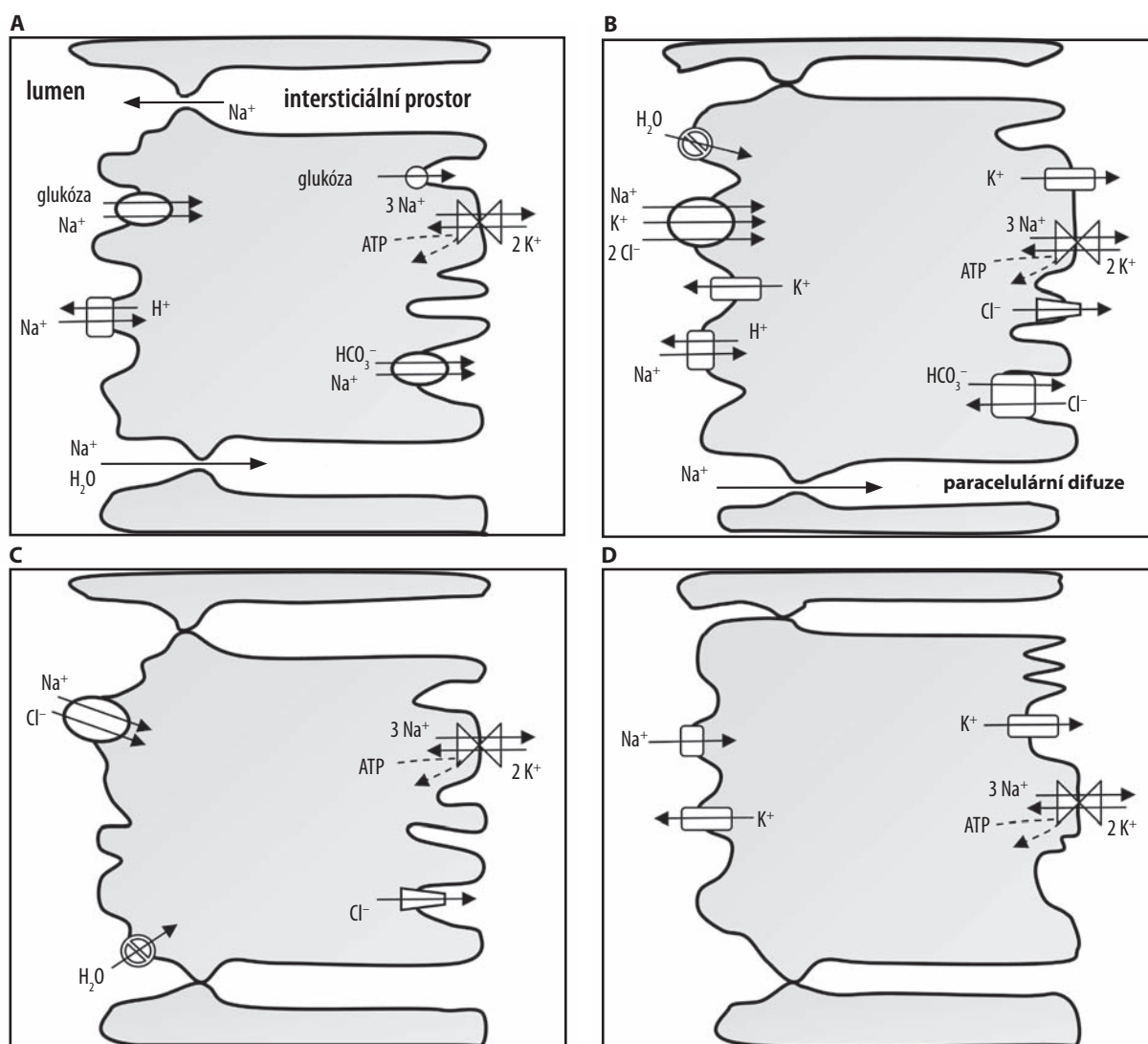
Obr. 1.5 Schematické znázornění procentuálního příspěvku jednotlivých částí nefronu k tubulární reabsorpci Na^+ (FL_{Na} – filtrované množství sodíku)

spěvek jednotlivých částí nefronu k tubulární reabsorpci Na^+ . Obecně lze říci, že Na^+ je reabsorbován z tubulárního lumenu do buněk, pak opouští tubulární buňky do intersticiálního prostoru a následně je reabsorbován do peritubulárních kapilár a tím navrácen do systémové cirkulace.

Proximální tubulus – v proximálním tubulu je reabsorbováno 67% FL_{Na} . Reabsorpce Na^+ v tomto segmentu je aktivní a probíhá převážně transcelulární cestou. Větší část Na^+ vstupuje do buněk luminální membránou cestou kotransportérů s organickými látkami (zejména s glukózou, fosfáty a aminokyselinami). Menší část Na^+ je do buňky reabsorbována výměnou za vodíkový iont (H^+) elektroneutrálním Na^+ - H^+ výměníkem. Jak kotransportéry, tak i Na^+ - H^+ výměník, využívají koncentrační gradient, který byl vytvořen sodíkovou pumpou závislou na ATP (Na^+ - K^+ ATPáza), umístěnou v bazolaterální membráně. Na^+ - K^+ pumpa a v menší míře kotransportér pro bikarbonát (HCO_3^-) a Na^+ jsou odpovědné za vypuzení Na^+ z buněk do intersticiálního prostoru, kde dochází k difuzi Na^+ po koncentračním spádu do peritubulárních kapilár (obr. 1.6A).

Henleova klička – v Henleově kličce je reabsorbováno 25% FL_{Na} . V tenké části sestupného a vzestupného raménka Henleovy kličky probíhá reabsorpce pasivně (difuzí) a paracelulárně. V části tlustého vzestupného raménka probíhá aktivní reabsorpce Na^+ , a to jak transcelulární, tak i paracelulární cestou. Hlavní část Na^+ vstupuje do buněk na luminální straně pomocí $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru a opět menší část vstupuje pomocí Na^+ - H^+ výměníku. Pro normální fungování $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru je rovněž klíčová funkce K^+ kanálu v luminální membráně. Tento kanál umožňuje tubulární sekreci K^+ z buňky do lumenu s cílem, aby v lumenu byl vždy dostatek K^+ pro fungování $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru. Na bazolaterální membráně je za výstup Na^+ opět odpovědná Na^+ - K^+ pumpa. Podstatná část Na^+ je rovněž reabsorbována paracelulárně, k čemuž přispívá pozitivita lumenu ve srovnání s bazolaterální membránou (obr. 1.6B).

Distální stočený a spojovací tubulus – v těchto segmentech je reabsorbováno 5% FL_{Na} . Reabsorpce zde probíhá výhradně transcelulární cestou a za vstup Na^+ do buněk na luminální straně je odpovědný Na^+ - Cl^- kotransportér, který na rozdíl od $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru v Henleově kličce není závislý na luminální koncentraci K^+ . Výstup Na^+ z buňky zajišťuje na bazolaterální straně opět Na^+ - K^+ pumpa (obr. 1.6C).

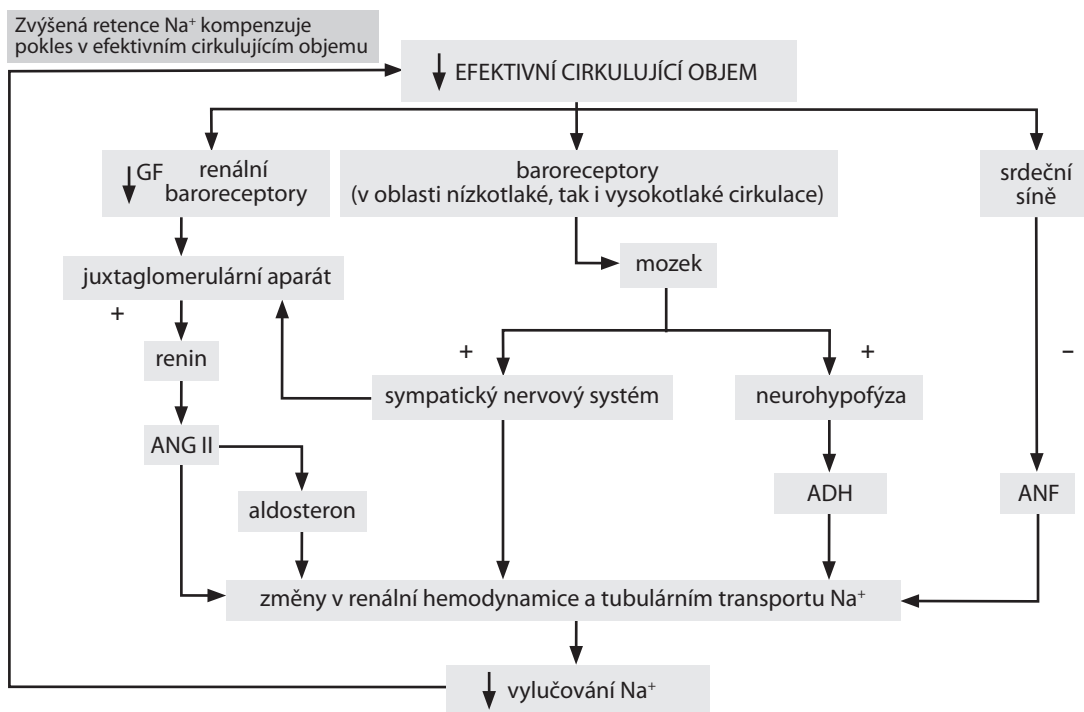


Obr. 1.6 Schematické znázornění buněčného transportu Na^+ v jednotlivých segmentech nefronu (A – proximální tubulus, B – Henleova klička, C – distální stočený a spojovací tubulus, D – sběrací kanálek)

Sběrací kanálek – v korové a dřeňové části sběracího kanálku jsou reabsorbována 3 % FL_{Na} . Vstup Na^+ z lumenu do buněk v těchto úsecích probíhá pomocí epitelového sodíkového kanálu (ENaC). Výpuzení Na^+ do intersticia zajišťuje na bazolaterální straně buňky Na^+ - K^+ pumpa (obr. 1.6D).

Rozhodujícím parametrem, který organismus považuje za změnu obsahu Na^+ v těle, je efektivní cirkulující objem. Efektivní cirkulující objem není něco, co by šlo definovat anatomicky, je to spíše funkční objem krve, který odráží stupeň tkáňové perfuze orgánů jako důkaz naplnění cév cirkulující krví. Za fyziologických podmínek jsou změny v efektivním cirkulujícím objemu paralelní se změ-

nami OEKT, ale tento vztah může být narušen během některých patofyziologických stavů. Například u pacientů s chronickým srdečním selháním, nefrotickým syndromem a jaterní cirhózou je celkový OEKT významně zvýšen (edémy, ascites), ale efektivní cirkulující objem může být snížen, což vede k aktivaci kompenzačních mechanismů a nadměrné sekundární retenci Na^+ . Na obrázku 1.7 je schematicky znázorněno, jak organismus reaguje na změny efektivního cirkulujícího objemu a OEKT. Činí tak čtyřmi fyziologickými systémy: renin-angiotenzinovým systémem (RAS), sympatickým nervovým systémem (SNS), antidiuretickým hormonem (ADH) a atriálním natriuretickým faktorem (ANF).



Obr. 1.7 Schematické znázornění reakce organismu na změny efektivního cirkulujícího objemu (GF – glomerulární filtrace, ANG II – angiotenzin II, ADH – antidiuretický hormon, ANF – atriální natriuretický faktor. + – stimulace systému, – – inhibice systému)

Renin-angiotenzinový systém

RAS má v regulaci stálosti OEKT dominantní postavení a jeho fungování je detailně popsáno v oddíle úloha ledvin jako endokrinního orgánu (viz níže).

Sympatický nervový systém

Druhým mechanismem, kterým organismus reaguje na pokles efektivního cirkulujícího objemu a OEKT a následně i TK, je SNS, který je aktivován baroreceptory jak v oblasti vysokotlaké, tak i nízkotlaké cirkulace. Zvýšená aktivita renálního SNS má tři hlavní účinky:

- zvýšená aktivita SNS způsobuje vazokonstrikci, vzestup renální rezistence a následný pokles GF a PKL a sekundárně snížení množství filtrovaného sodíku a tudíž i jeho vylučování,
- zvýšená aktivita SNS stimuluje sekreci reninu (viz níže), což sekundárně zvyšuje aktivitu RAS,
- zvýšená aktivita renálního SNS zvyšuje tubulární reabsorpci Na^+ v oblasti proximálního tubulu. Přesný mechanismus není přesně znám, kromě zvýšení aktivity $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pumpy v bazolaterální

membráně zde má významnou úlohu interakce s účinky ANG II.

Za fyziologických okolností není úloha renálního SNS v regulaci OEKT příliš významná, ale zvyšuje se za stavů spojených s ohrožením stability OEKT (extrémně snížený příjem soli a tekutin, krevní ztráty apod.).

Antidiuretický hormon

Třetí mechanismus je závislý na sekreci ADH, který je uvolňován z neurohypofýzy zejména v reakci na změnu osmolarity OEKT. ADH zvyšuje permeabilitu distálního nefronu pro vodu, a tím zvyšuje reabsorpci vody. Uvolňování ADH stoupá v případě výrazného poklesu efektivního cirkulujícího objemu (např. při výrazných krevních ztrátách) a v tomto případě rovněž stimuluje aktivitu $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru ve vzestupném raménku Henleovy kličky a aktivitu (a počet) ENaC kanálů v korové části sběracího kanálku, což významným způsobem stimuluje reabsorpci sodíku v ledvinách.

Atriální natriuretický faktor

V protikladu k výše uvedeným mechanismům, které reagují zejména na pokles efektivního cirkulujícího objemu a zvyšují retenci Na^+ v organismu, ANF v souladu se svým názvem zvyšuje vylučování Na^+ . ANF je syntetizován a skladován v myocytech pravé srdeční síně a je uvolňován v reakci na roztažení síní. Pokles efektivního cirkulujícího objemu tedy tlumí jeho uvolňování. ANF způsobuje zvýšené vylučování Na^+ kombinací tubulárních a hemodynamických účinků:

- ANF tlumí reabsorpci Na^+ ve všech segmentech nefronu a pro zjednodušení lze říci, že ten kanál, kotransportér atd., který ANG II stimuluje, ANF tlumí,
- ANF způsobuje významnou renální vazodilataci a zvyšuje GF a PKL, což zvyšuje FL_{Na} . Navíc zvýšený PKL vymývá ledvinné intersticiu, tím snižuje jeho osmolaritu, což sekundárně snižuje pasivní tubulární reabsorpci Na^+ ve vzestupném raménku Henleovy kličky a opět zvyšuje vylučování Na^+ .

Z uvedeného stručného popisu je zřejmé, že interakce těchto čtyř mechanismů zprostředkovává dominantním způsobem reakci organismu na změny efektivního cirkulujícího objemu a na změny OECT. Společným rysem těchto mechanismů je, že dlouhodobá stabilizace OECT vždy zahrnuje renální účinky.

1.5 Úloha ledvin v regulaci draslíkové homeostázy

Distribuce draslíku (K^+) v těle se zásadně liší od distribuce Na^+ . Zatímco Na^+ je hlavní extracelulární kationt, 98 % celkového objemu tělesného K^+ je umístěno v buňkách a pouze 2 % jsou v extracelulární tekutině. Plazmatické koncentrace K^+ jsou přísně udržovány ve fyziologickém rozmezí 3,8 až 5,2 mmol/l. Nejvýznamnější úlohu relativně nízké extracelulární a vysoké intracelulární koncentrace K^+ lze vidět ve vytvoření výrazného K^+ gradientu přes buněčnou membránu, což tvoří základ buněčného membránového potenciálu. Jakékoliv změny v extracelulární koncentraci K^+ mohou tudíž způsobit závažné poruchy v buněčné dráždivosti a svalové kontrakci. Obecně lze říci, že změny v plazmatické koncentraci K^+ , buď ve smyslu jeho zdvojnásobení, či snížení na polovinu jsou spojeny s život ohrožujícími poruchami svalové kontrakce a srdečního

rytmu. Chronická hypokalemie způsobuje závažné metabolické poruchy, které zahrnují poruchy koncentrační schopnosti ledvin, tendence k rozvoji metabolické alkalózy a významné zvýšení renálního vylučování amoniaku. Rozeznáváme zevní bilanci (tj. mezi tělem a zevním prostředím) a vnitřní bilanci (tj. mezi intracelulární a extracelulární tekutinou) draslíku.

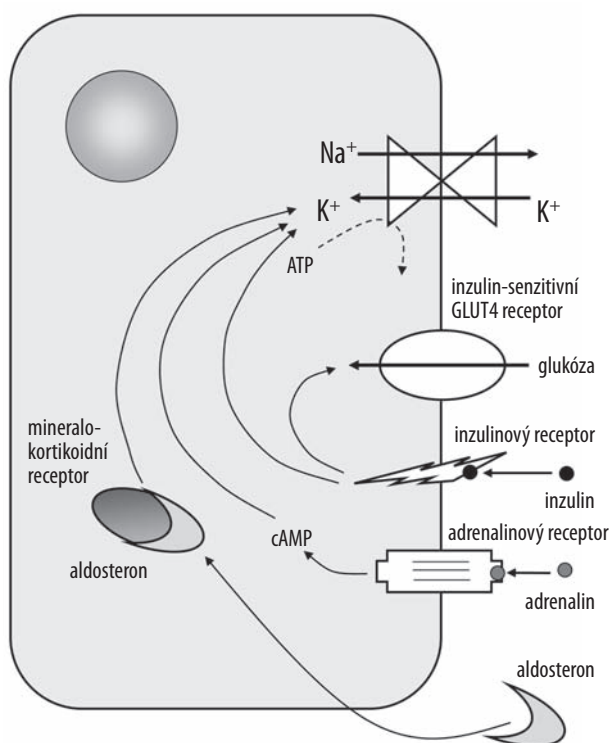
Zevní bilance draslíku

Vztah mezi příjmem a výdejem K^+ je hlavním faktorem ovlivňujícím zevní bilanci K^+ . Denní příjem K^+ v potravě je přibližně 80 až 120 mmol, což je více než je celkový obsah K^+ v extracelulární tekutině (70 mmol). Z toho je patrné, že pro zachování stabilní plazmatické koncentrace K^+ musí být všechny přijaté K^+ vyloučen. Za vylučování K^+ jsou dominantně odpovědné ledviny (vylučují 95 % přijatého K^+), gastrointestinální trakt se podílí na vyloučení zbývajících 5 %. Navíc v případech zvýšeného příjmu jsou schopny zvýšit vylučování K^+ pouze ledviny, u gastrointestinálního traktu je tato kompenzační schopnost minimální.

Vnitřní bilance draslíku

Udržení stabilní plazmatické koncentrace K^+ vyžaduje nejen vyrovnanou zevní bilanci K^+ , ale rovněž udržení stabilního poměru obsahu draslíku mezi intracelulární a extracelulární tekutinou. Pouhé přemístění 1 % K^+ z prostoru intracelulární tekutiny do prostoru extracelulární tekutiny by způsobilo 50% vzestup v plazmatické koncentraci K^+ se všemi závažnými následky na nervosvalovou dráždivost a srdeční rytmus. Pokud je organismus vystaven náhlému vysokému dietnímu příjmu K^+ , absorbovaný K^+ není bezprostředně vyloučen, ale zhruba 90 % se přemístí intracelulárně, takže plazmatické koncentrace K^+ stoupnou pouze mírně.

Vnitřní distribuci K^+ ovlivňují tři fyziologicky významné mechanismy: inzulin, β -adrenergní agonisté (např. adrenalin) a aldosteron. Jak je znázorněno na obrázku 1.8, všechny tyto mechanismy buď přímo, nebo nepřímo zvyšují aktivitu Na^+-K^+ pumpy v buněčné membráně, a tím zvyšují vstup K^+ do buněk. Inzulin zvyšuje aktivitu glukózového transportéru (GLUT4), což zvyšuje vstup glukózy do buněk, kde je energetickým podkladem pro fungování Na^+-K^+ pumpy. β -adrenergní agonisté zvyšují aktivaci svých receptorů intracelulární koncentrací cyklického adenozinmonofosfátu, který rovněž stimuluje aktivitu



Obr. 1.8 Schematické znázornění fyziologicky významných mechanismů ovlivňujících vnitřní distribuci draslíku

Na^+ - K^+ pumpy. Aldosteron po intracelulární aktivaci mineralokortikoidních receptorů zvyšuje aktivitu a expresi Na^+ - K^+ pumpy v buněčné membráně.

Rovněž poruchy v acidobazické rovnováze významně ovlivňují vnitřní distribuci K^+ . Obecně platí, že acidóza způsobuje hyperkalemii a uvolňování K^+ z intracelulárního prostoru. Mechanismy odpovědné za tento jev jsou následující. Extracelulární acidóza sekundárně způsobuje intracelulární acidózu, která přímo tlumí aktivitu Na^+ - K^+ pumpy a $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru, tj. dvou hlavních mechanismů, které zprostředkovávají vstup K^+ do buňky. Současně zvýšená intracelulární koncentrace vodíkových iontů (H^+) vytěsňuje K^+ z vazby na intracelulární proteiny, čímž zvyšuje intracelulární koncentraci draslíkových kationtů, které následně unikají po koncentračním spádu extracelulárně a zvyšují plazmatickou koncentraci K^+ . Naopak alkalóza stimuluje přesun K^+ do intracelulárního prostoru a způsobuje hypokalemii. Přesný fyziologický mechanismus odpovědný za tento jev není znám.

Renální mechanismus vylučování draslíku

Za podmínek normální GF a fyziologických hodnot K^+ je denně filtrováno asi 800 mmol K^+ . Vzhledem k dennímu příjmu K^+ (80–120 mmol) stačí ledvinám vyloučit zhruba 10–15 % filtrovaného množství K^+ (FL_{K}). Z toho by vyplývalo, že pro udržení vyrovnané K^+ bilance by stačilo, aby byl K^+ v ledvinách pouze filtrován a reabsorbován. Avšak za podmínek vysokého příjmu K^+ musí být ledviny schopny odstranit množství K^+ , které tvoří až 150 % FL_{K} . Z těchto důvodů mají ledviny schopnost secernovat K^+ .

Renální vylučování draslíku za podmínek jeho nízkého příjmu

V proximálním tubulu je reabsorbováno 80 % FL_{K} , v Henleově kličce je dále reabsorbováno 10 % FL_{K} , v distálním a spojovacím tubulu jsou reabsorbována 2 % FL_{K} a ve sběracím kanálku je reabsorbováno zbylých 6 % FL_{K} . Pokud je tedy tělo vystaveno nízkému příjmu K^+ , jsou vyloučena asi 1–3 % z FL_{K} , ale na rozdíl od hospodaření se Na^+ nejsou ledviny schopny více omezit vylučování K^+ , takže u jedinců, kteří mají jeho dlouhodobě nízký dietní příjem, může nakonec vzniknout hypokalemie (obr. 1.9).

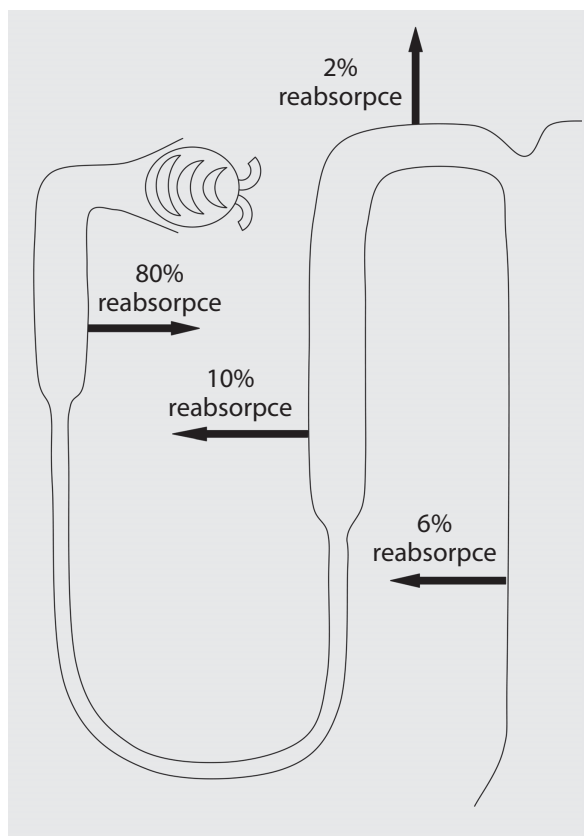
Renální vylučování draslíku za podmínek jeho normálního a vysokého příjmu

Za podmínek normálního a vysokého příjmu draslíku probíhá jeho reabsorpce v proximálním tubulu a Henleově kličce stejně jako za podmínek nízkého příjmu. Naopak v distálním tubulu probíhá za této situace aktivní sekrece K^+ v rozmezí 20–180 % FL_{K} , a ve sběracím kanálku, zejména v jeho dřeňové části, je reabsorpce K^+ zvýšena na 20–40 % FL_{K} . Z těchto údajů vyplývá, že i za normálních podmínek vylučování K^+ (10–15 % FL_{K}) je větší část K^+ , která se objeví v moči, výsledkem aktivní tubulární sekrece (obr. 1.10).

Nyní zjednodušeně probereme, jak probíhá celulární transport K^+ v jednotlivých segmentech nefronu.

Proximální tubulus – v proximálním tubulu je reabsorbováno 80 % FL_{K} . V tomto úseku probíhá reabsorpce K^+ paracelulární cestou a je výsledkem osmotického tahu rozpouštědla („solvent drag“), tj. vody. Hnací silou je Na^+ - K^+ pumpa v bazolaterální membráně, která vypuzuje Na^+ do intersticiálního prostoru, čímž vytváří osmotický gradient pro reabsorpci vody a sekundárně pro paracelulární reabsorpci K^+ . K^+ kanál a K^+ - Cl^- kotransportér v bazo-

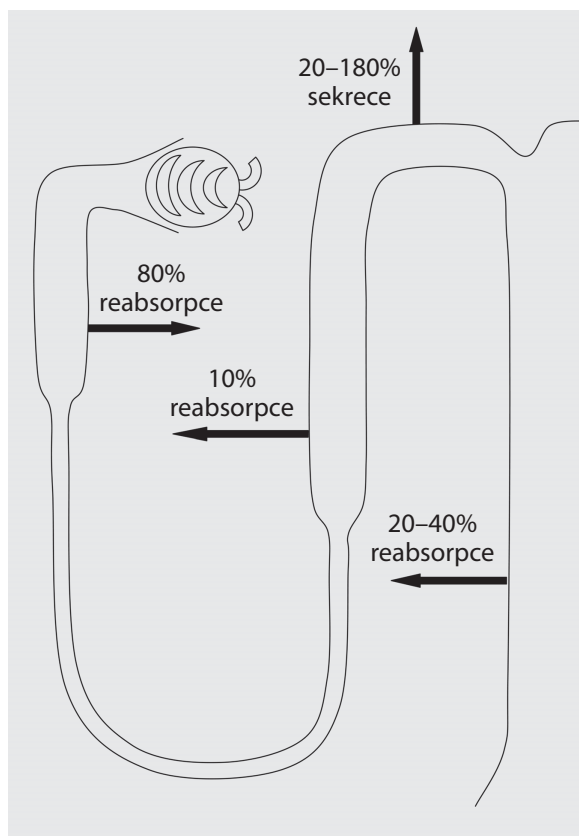
laterální membráně umožňují výstup K^+ z intracelulárního prostoru do intersticia a zvyšují tak nabídku K^+ pro Na^+-K^+ pumpu, čímž sekundárně zvyšují její aktivitu (obr. 1.11A).



Obr. 1.9 Schematické znázornění procentuálního příspěvku jednotlivých částí nefronu k tubulární reabsorpci K^+ za podmínek jeho nízkého dietního příjmu

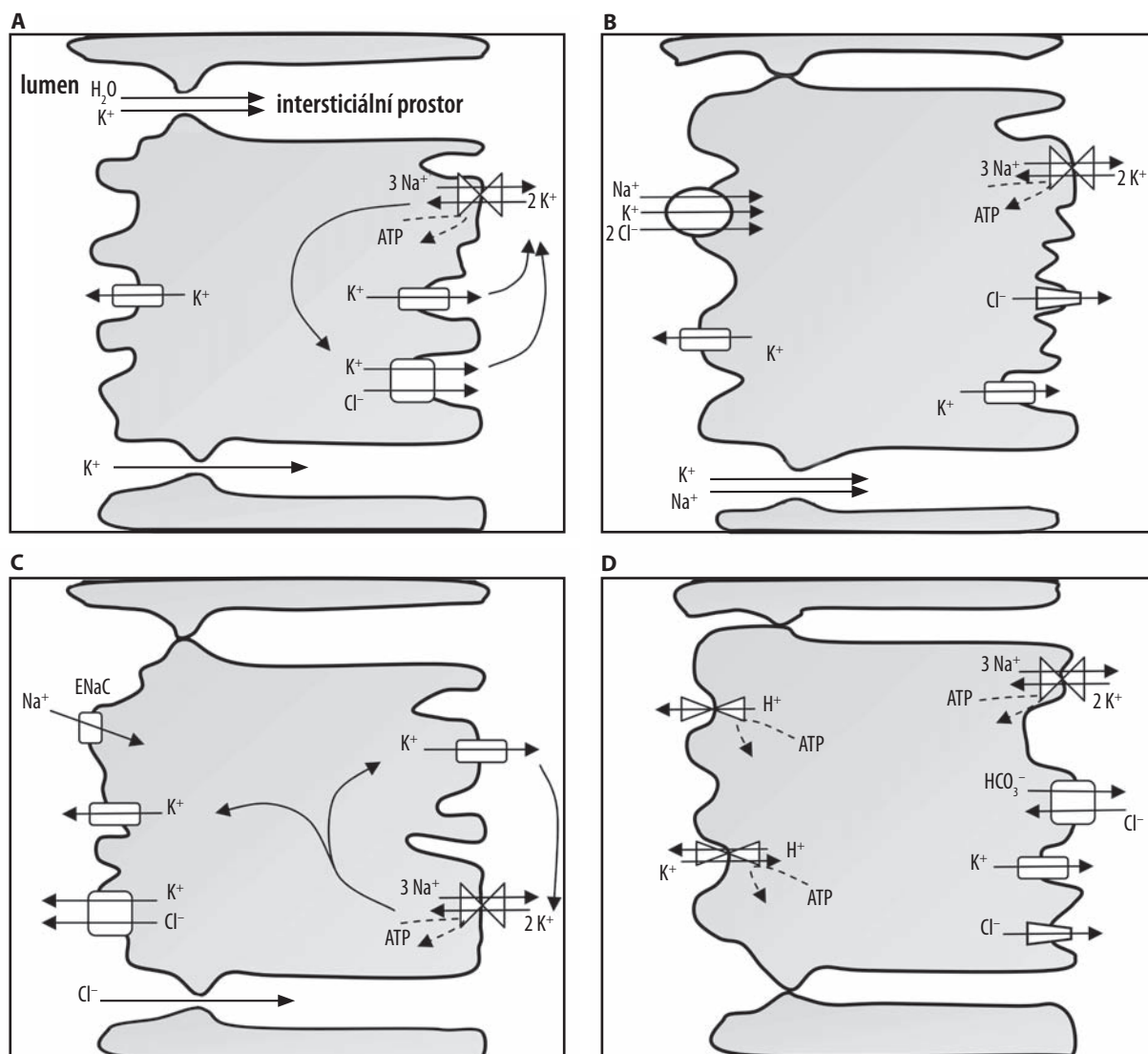
Henleova klička – v Henleově kličce je reabsorbováno 10% FL_K . V tenké části vzestupného raménka probíhá reabsorpce pasivně (difuzí) a paracelulárně. V části tlustého vzestupného raménka probíhá zhruba z poloviny paracelulárně a z poloviny transcelulární cestou. Na lumenální membráně vstupuje K^+ do buněk pomocí $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportéru sekundárně energetizovaného Na^+-K^+ pumpou, která částečně komplikuje výstup K^+ do intersticia na bazolaterální membráně. Draslík opouští buňku K^+ kanály (obr. 1.11B).

Sběrací kanálek – v korové části sběracího kanálku, v tzv. hlavních buňkách („principal cells“), probíhá aktivní sekrece K^+ , a to zejména za podmínek vysokého příjmu K^+ . Na^+-K^+ pumpa v bazolaterální



Obr. 1.10 Schematické znázornění procentuálního příspěvku jednotlivých částí nefronu k tubulární reabsorpci K^+ za podmínek jeho normálního a vysokého dietního příjmu

membráně přesouvá K^+ do buňky, a ten pak opouští buňku na lumenální straně pomocí K^+ kanálu a K^+-Cl^- kotransportéru (obr. 1.11C). Naopak v tzv. vmezeřených buňkách („intercalated cells“) v korové a v dřevěné části sběracího kanálku probíhá reabsorpce K^+ , a to výhradně transcelulární cestou. K^+ vstupuje do buňky na lumenální straně pomocí H^+-K^+ výměníku a opouští buňku do intersticia na bazolaterální membráně pomocí K^+ kanálu (obr. 1.11D).



Obr. 1.11 Schematické znázornění buněčného transportu Na^+ v jednotlivých segmentech nefronu (A – proximální tubulus, B – Henleova klička, C – sběrací kanálek hlavní buňky, D – sběrací kanálek vmezežené buňky)

Regulace renálního vylučování draslíku

Renální vylučování K^+ ovlivňují následující faktory:

1. **Rychlost toku tubulární tekutiny.** Tento faktor je zřejmě nejvýznamnější. Zvýšená rychlost toku tubulární tekutiny přímo úměrně zvyšuje renální vylučování K^+ . Mechanismus odpovědný za toto zvýšené vylučování K^+ spočívá v tom, že luminální membrána ve všech částech nefronu je vysoce propustná pro K^+ , takže jeho ohromné množství přestupuje z buňky do lumenu.
2. **Elektrický potenciálový rozdíl a koncentrace Na^+ v lumenu.** Ve sběracím kanálku je lumen negativní, což je způsobeno nestejnou polarizací lumi-

nální a bazolaterální membrány hlavních buněk sběracího kanálku. Klesá-li koncentrace Na^+ , klesá i stupeň depolarizace a sekrece K^+ se snižuje. Právě tímto mechanismem funguje *amilorid* (diuretikum, které blokuje ENaC ve sběracím kanálku), který má fakticky stejný efekt jako pokles luminální koncentrace Na^+ , což ve svém důsledku vede k relativní hyperpolarizaci luminální membrány a poklesu sekrece K^+ do lumenu. Tento mechanismus je odpovědný za kalium-šetřící a diuretické účinky amiloridu.

3. **Obsah draslíku v dietě.** Zvýšení K^+ v dietě způsobuje zefektivnění sekrečního mechanismu ledviny. Byl prokázán přímý vztah mezi koncentrací

K^+ a aktivitou Na^+-K^+ pumpy. Navíc chronicky zvýšený příjem K^+ zvyšuje expresi Na^+-K^+ pumpy v bazolaterální membráně sběracích kanálků. Zvýšená plazmatická koncentrace K^+ zvyšuje syntézu a uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin, který pak zvyšuje renální vylučování K^+ (viz níže).

4. *Stav acidobazické rovnováhy.* Acidóza snižuje a alkalóza zvyšuje renální vylučování K^+ . Mechanismy, které jsou za tento jev odpovědné, jsou popsány výše (vnitřní bilance K^+).
5. *Aldosteron.* Tento hlavní mineralokortikoid dlouhodobě zvyšuje vylučování K^+ ve sběracích kanálkách několika mechanismy: v průběhu hodin zvyšuje aktivitu Na^+-K^+ pumpy, v rozmezí dnů (2–3) zvyšuje expresi Na^+-K^+ pumpy v bazolaterální membráně, zvyšuje aktivitu a expresi ENaC v luminální membráně sběracích kanálků, což zvyšuje reabsorpci Na^+ , způsobuje depolarizaci luminální membrány a sekundárně zvyšuje difuzi K^+ z buněk do lumenu a konečně přímo zvyšuje vodivost K^+ kanálů v luminální membráně, což usnadňuje sekreci K^+ do lumenu.
6. *Glukokortikoidy* zvyšují za fyziologických podmínek vylučování K^+ , neboť zvyšují rychlost toku tubulární tekutiny v distálních úsecích nefronu (viz bod 1). Podávání vysokých (nefyziologických) dávek glukokortikoidů vede k tomu, že se glukokortikoidy i přes přítomnost 11β -hydroxysteroiddehydrogenázy váží na mineralokortikoidní receptory a působí zde jako aldosteron (viz bod 5).

1.6 Koncentrační mechanismus ledvin

Ledviny mají klíčovou úlohu v regulaci vodní rovnováhy, protože představují hlavní cestu, kterou se organismus zbavuje vody. Ledviny jsou schopny zvýšit či snížit výdej vody v závislosti na příjmu nebo výdeji vody z organismu. Ledviny vylučují variabilní množství solutů zejména v závislosti na příjmu soli v potravě. Organismus se však musí denně zbavit minimálně 600 mmol solutů denně, což i při maximální možné osmolaritě moči (U_{osm}) 1200 mmol/l znamená, že musí denně vyloučit minimálně 500 ml moči. Naopak při tvorbě maximálně zředěné moči (30 mmol/l) může být denní diuréza až 20 litrů. Množství moče (V), které denně organismus vyloučí, aby tak zachoval stabilní plazmatickou osmolaritu (P_{osm}), se skládá ze dvou částí:

- z objemu, který je nutný k tomu, aby všechny soluty byly v tomto množství v koncentraci, která je izosmotická s plazmou. Toto množství vyjadřuje

tzv. **osmotickou clearanci** (C_{osm}), pro kterou platí stejná rovnice, jako pro každou jinou clearanci, tj. že $C_{osm} = U_{osm} \cdot V / P_{osm}$. Pokud si do této rovnice dosadíme, že $U_{osm} \cdot V$ je 600 mmol/l a P_{osm} je 300 mmol/l, pak je jasné, že C_{osm} má fixní hodnotu 2 l/den;

- množství vody bez solutů, která musí být přidána (nebo odebrána) k výše uvedenému objemu moči, tak aby byl vytvořen konečný objem moči za účelem zachování vyrovnané vodní bilance, nazýváme **clearance volné vody** (C_{vody}), ale jak je patrné z níže uvedené rovnice, nejde o clearanci, ale o rozdíl mezi diurézou a osmotickou clearancí.

Z toho je patrné, že množství denní moče je určeno následující rovnicí:

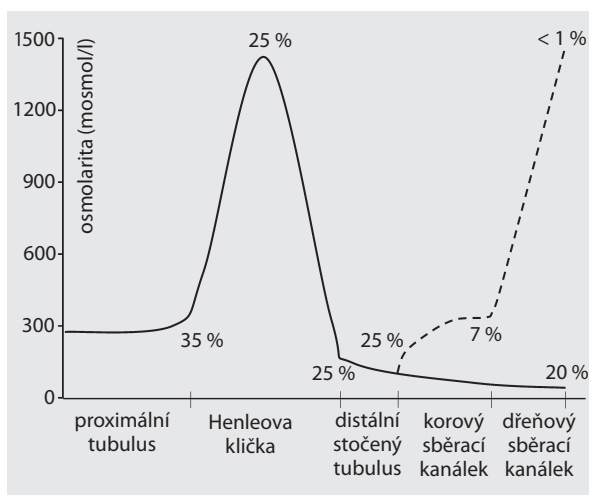
$$V = C_{osm} + C_{vody}$$

Z rovnice po úpravě vyplývá, že $C_{vody} = V - C_{osm}$. Pokud si do této rovnice dosadíme stav při tvorbě maximálně zředěné moči (30 mmol/l), je $C_{vody} = 20$ l/den – 2 l/den = 18 l/den. Za podmínek maximálně zředěné moči jsou tedy ledviny schopny zbavit organismus 18 l vody. Naopak, pokud si do této rovnice dosadíme stav při tvorbě maximálně koncentrované moči (1200 mmol/l), je $C_{vody} = 0,5$ l/den – 2 l/den = –1,5 l/den, z čehož vyplývá, že ledviny jsou schopny při tvorbě maximálně koncentrované moči „ušetřit“ organismu 1,5 l vody denně.

Všeobecný mechanismus tvorby zředěné a koncentrované moči

Ledviny tvoří zředěnou moč tak, že „pumpují“ NaCl z tubulárního lumenu v těch segmentech nefronu, které jsou neprostupné pro vodu, a uvnitř lumenu zůstává tubulární tekutina, která je hypoosmotická ve srovnání s plazmou. Ledviny však netvoří koncentrovanou moč tím, že by aktivně „pumpovaly“ vodu z tubulárního lumenu, protože „vodní pumpy“ v tubulech nefronu neexistují. Ledviny koncentrují tubulární tekutinu pomocí osmózy mezi tubulárním lumenu a hypertonickým intersticiem. Jinak řečeno, voda přestupuje z lumenu do hypertonického intersticia. Ačkoliv k čisté reabsorpci vody dochází ve všech segmentech nefronu, neznamená to vždy změny osmolarity tubulární tekutiny. Jak je vidět na obrázku 1.12, v proximálním tubulu se bez ohledu na konečnou osmolaritu moče reabsorbují 2/3 tubulární tekutiny izosmoticky (tj. reabsorbovaná tekutina

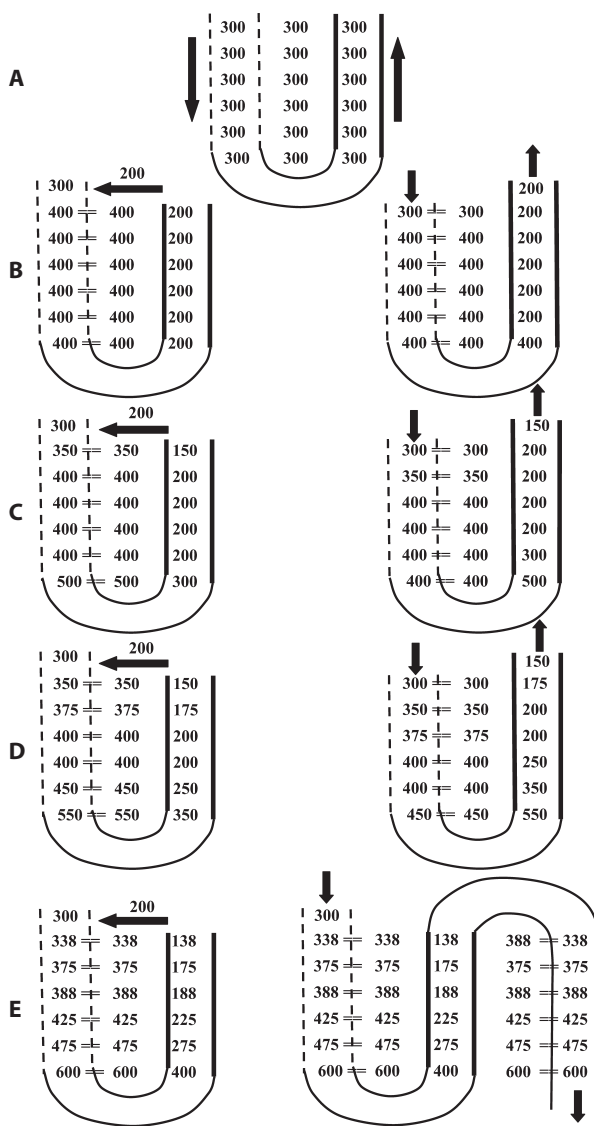
tina má stejnou osmolaritu jako plazma). V Henleově kličce dochází k výraznější reabsorpci NaCl než vody, tudíž tubulární tekutina, která vstupuje do distálního stočeného kanálku je hypoosmotická. Tvorba koncentrované moči dominantně závisí na tom, zda v korové a dřevné části sběracího kanálku probíhá reabsorpce vody, což závisí na hladině antidiuretického hormonu (ADH). V případech omezeného příjmu vody jsou hladiny ADH vysoké, stěny sběracích kanálků jsou vysoce prostupné pro vodu, tudíž probíhá reabsorpce vody po osmotickém gradientu do intersticia a ledviny tvoří vysoce koncentrovanou moč (viz obr. 1.12, přerušovaná čára). Naopak v případech vysokého příjmu vody jsou plazmatické hladiny ADH nízké a stěny sběracích kanálků jsou pro vodu neprostupné, tudíž neprobíhá reabsorpce vody, ale nadále přetrvává reabsorpce NaCl, takže tubulární tekutina se stává progresivně hypotonická a ledviny tvoří vysoce zředěnou moč (viz obr. 1.12, plná čára). Tvorba koncentrované moči je založena na principu protiproudového násobení. Základem tohoto principu je vlásenkovitě tvarovaná trubice (Henleova klička). Celý proces lze rozdělit do pěti hypotetických fází.



Obr. 1.12 Osmolarita tubulární tekutiny a procentuální podíl filtrované vody zůstávající uvnitř v různých částech nefronu. Přerušovaná čára znázorňuje situaci za podmínek omezeného příjmu tekutin a maximální aktivity ADH, naopak plná čára znázorňuje situaci v případech vysokého příjmu vody

1. Fáze 1 protiproudového násobení

Ve fázi 1 je izoosmotická tekutina (300 mmol/l) jak uvnitř tubulů, tak i v intersticiu (obr. 1.13A). Šípky na obrázku ukazují, kudy tekutina vtéká a kudy vytéká z Henleovy kličky. Tlusté stěny vzestupného



Obr. 1.13 Schematické znázornění tvorby koncentrované moči na principu protiproudového násobení (bližší popis viz text)

raménka Henleovy kličky naznačují, že tato část je neprostupná pro vodu, dokonce i za podmínek vysokých koncentrací ADH. Naopak přerušovaná čára na stěnách sestupného raménka Henleovy kličky naznačuje, že tato část je vysoce propustná pro vodu, ale není propustná pro soluty.

2. Fáze 2 protiproudového násobení

V prvním kroku dochází k aktivní reabsorpci NaCl ve vzestupném raménku Henleovy kličky z lumenu do intersticia, čímž dojde k poklesu osmolarity tubulární tekutiny (na 200 mmol/l) a k vzestupu osmo-

larity v intersticiu (na 400 mmol/l). Tím se vytvoří osmotický gradient 200 mmol/l. Za tento krok je dominantně odpovědný $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportér na lumenální straně ve vzestupném raménku Henleovy kličky (jde o místo účinku furosemidu). V druhém kroku dochází k posunu nové izoosmotické tubulární tekutiny z proximálního tubulu do Henleovy kličky, čímž se dále posouvá tubulární tekutina v celém nefronu. V části sestupného raménka Henleovy kličky probíhá díky osmotickým silám intersticia únik vody do intersticia a zvyšování osmolarity tubulární tekutiny, která dosahuje vždy maxima na vrcholu ohybu Henleovy kličky (obr. 1.13B).

3. Fáze 3 a 4 protiproudového násobení

První krok v těchto fázích je obdobný jako ve fázi 2, ale výchozí osmolarita tubulární tekutiny ve vzestupném raménku Henleovy kličky je v tomto případě nižší než ve fázi 2. Opět je vždy díky aktivnímu transportu NaCl ve vzestupném raménku Henleovy kličky vytvořen mezi lumenem a intersticiem osmotický gradient 200 mmol (obr. 1.13C a 1.13D).

4. Fáze 5 protiproudového násobení

Jak je vidět na obrázku 1.13E, první krok této fáze je prakticky shodný s prvními kroky v předchozích fázích. Liší se pouze v tom, že zde již systém dosáhl svého maxima a osmolarita na vrcholu ohybu Henleovy kličky dosahuje 600 mmol. Z toho je patrné, že díky jednomu transportnímu kroku (reabsorpci NaCl pomocí $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru) byla ledvina schopna vytvořit koncentrační gradient 300 mmol (od 300 mmol v kůře do 600 mmol v ledvinné papile). Když v druhém kroku této fáze k Henleově kličce připojíme sběrací kanálek, je zřejmé, že finální koncentrovaná moč vzniká na základě osmotické rovnováhy mezi sběracím kanálkem a hyperosmotickým intersticiem. Tento druhý krok závisí na tom, zda stěny sběracích kanálků jsou propustné pro vodu, což závisí na koncentraci ADH (viz výše).

Z uvedeného popisu je patrné, že klíčovou úlohu v koncentračním mechanismu ledvin má hyperosmolarita dřevňového intersticia. Díky aktivní reabsorpci NaCl ve vzestupném raménku Henleovy kličky jsou ledviny schopné vytvořit v intersticiu osmolaritu dosahující na vrcholu papily 600 mmol. Maximální možná koncentrace moče je však 1200 mmol. Zbývajících 600 mmol je nutno získat jiným mechanismem, a tím je recyklace urey.

Úloha urey v koncentračním mechanismu ledvin

Urea je v glomerulu volně filtrovaná a v proximálním tubulu je 50 % FL_{urey} reabsorbováno. V tenké části

vzestupného raménka Henleovy kličky je urea do lumeny secernována v množství odpovídající asi 50 % FL_{urey} . Konečně v dřevňové části sběracího kanálku je zhruba 50 % FL_{urey} reabsorbováno do intersticia a právě toto množství je z intersticia secernováno v Henleově kličce. Tento jev se nazývá **recyklace urey** a způsobuje, že koncentrace urey v dřevňovém intersticiu je výrazně vyšší než v plazmě a progresivně stoupá od vnější dřevně k papile, kde dosahuje maximálních hodnot. Právě vysoké koncentrace urey v intersticiu dřevně ledvin jsou odpovědné za dalších až 600 mmol intersticiálního osmotického gradientu (v závislosti na celkové vodní bilanci organismu).

K udržení vytvořeného gradientu přispívá speciální stavba krevního zásobení v ledvinách. Pokud by totiž cévy procházely jednoduše z kůry dřevně přímo (obr. 1.14), pak by krev opouštějící ledvinou dřevně měla osmolaritu 750 mmol, protože na základě osmotického gradientu by voda unikala z cév do intersticia a do cév by z něho vstupovaly soluty. Tímto mechanismem by byl vytvořený osmotický gradient „vyplaven“. Ledviny se tomuto fenoménu „vyplavení“ brání dvěma mechanismy:

- relativně nízkým průtokem krve dřevně, který tvoří pouze 5–8 % celkového průtoku krve ledvinou;
- protiproudovým výměňkovým systémem „vasa recta“. Vasa recta, které navazují na eferentní arterioly juxtamedulárních nefronů, zasahují hluboko do dřevně a mají obdobný vlásenkovitý tvar jako Henleova klička. Jak je znázorněno na obrázku 1.14, ve vasa recta probíhá podobná výměna jako v Henleově kličce. Krev sestupným raménkem těchto cév proudí do dřevně, přičemž voda opouští cévy do intersticia a soluty naopak do cévy vstupují, takže na vrcholu ohybu je osmolarita uvnitř vasa recta asi 800 mmol. Naopak jak se krev vrací vzestupným raménkem vasa recta, tento proces se obrátí, a tudíž v intersticiu nedochází k „vyplavování“ osmotického gradientu. Tento mechanismus však nemá 100 % účinnost. Krev, která opouští vzestupné raménko vasa recta, má osmolaritu asi 400 mmol, takže k mírnému „vyplavování“ dochází, ale tyto „ztráty“ zásadním způsobem neovlivňují stupeň osmotického gradientu v intersticiu.

Zda je finální moč vysoce koncentrovaná nebo naopak vysoce zředěná, závisí na koncentraci ADH. Ten totiž rozhoduje o propustnosti stěny sběracích kanálků nefronu pro vodu. Proto se budeme úloze ADH věnovat podrobněji.

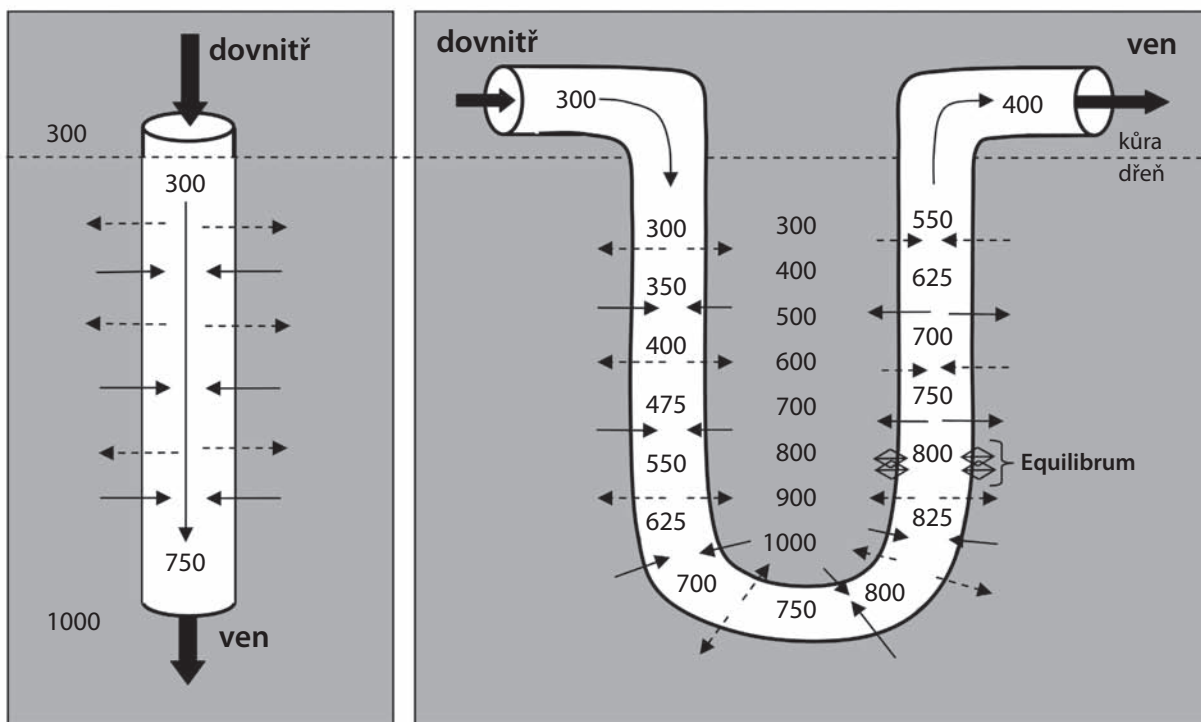
Úloha antidiuretického hormonu v regulaci koncentračního mechanismu ledvin

Antidiuretický hormon (ADH) je syntetizován v buňkách supraoptického a paraventriculárního jádra hypothalamu a transportován hypofyzární stopkou do neurohypofýzy, kde je skladován a uvolňován v závislosti na podnětech organismu. Sekrece ADH je kontrolována dvěma mechanismy:

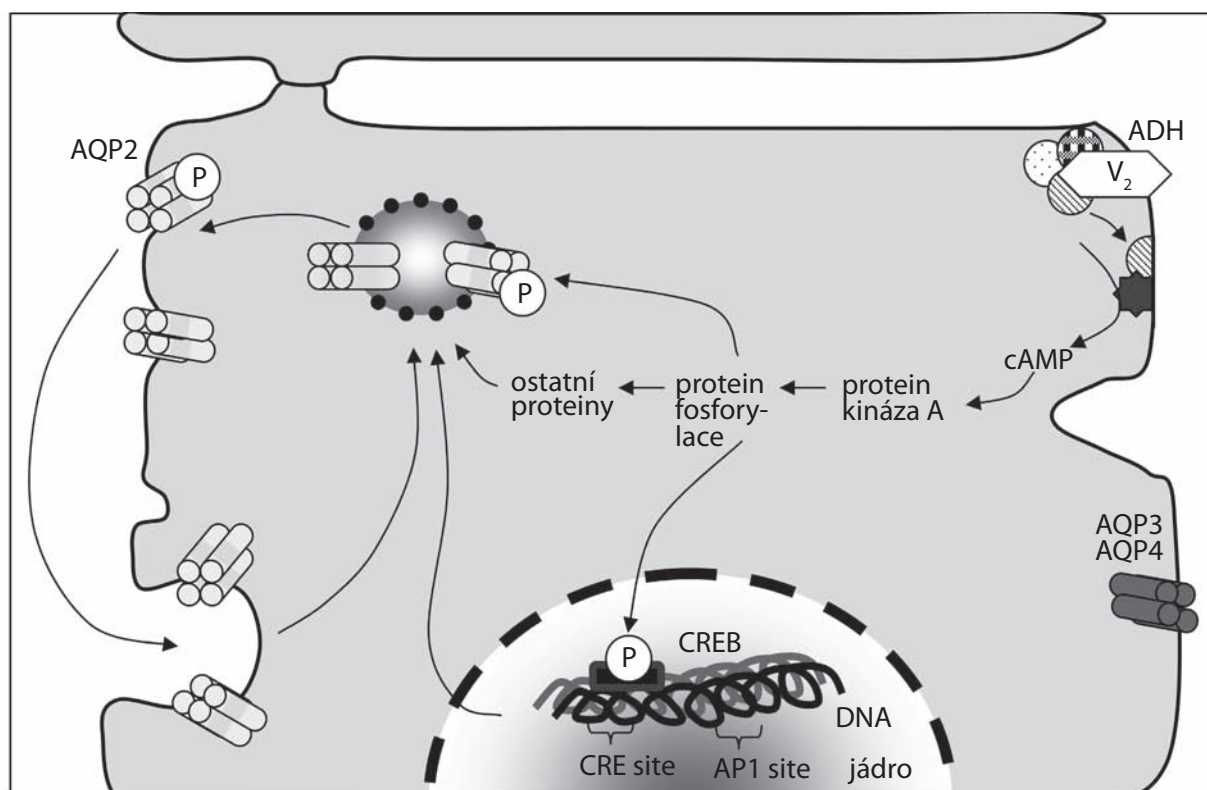
- *osmoreceptorový*: jádra, která sekretují ADH, získávají stimuly z osmoreceptorů, které jsou umístěny v hypothalamu. Již 1% změna plazmatické osmolarity vyvolá signifikantní zvýšení plazmatické koncentrace ADH;
- *baroreceptorový*: paraventriculární a supraoptické jádro je také pod baroreceptorovou kontrolou. Pokles efektivního cirkulujícího objemu je rovněž významným stimulem pro sekreci ADH, avšak tento mechanismus je „slabší“ než osmoreceptorový, protože je nutný zhruba 7% pokles efektivního cirkulujícího objemu k tomu, aby vyvolal stejný vzestup sekrece ADH jako 1% změna plazmatické osmolarity.

Mechanismus účinku ADH ve sběracích kanálcích nefronu

ADH se v bazolaterální membráně sběracích kanálků váže na V_2 -receptory, čímž stimuluje adenylylcyklázu, která produkuje cyklický adenosinmonofosfát. Ten zvyšuje aktivitu proteinkinázy A a následně zrychluje syntézu a transport vehikul, které obsahují „vodní kanály“ – aquaporiny typu 2, které se potom ve zvýšeném množství inkorporují do luminální membrány a usnadňují průnik vody přes tuto membránu. Proniklá voda je transportována endocytózou k bazolaterální membráně, kde jsou přítomny aquaporiny typu 3, které usnadňují průnik vody z buňky do intersticia. Pouze aquaporiny typu 2 jsou závislé na ADH – zvyšuje jejich syntézu v buněčném jádře a následně jejich denzitu v luminální membráně (obr. 1.15). Navíc ADH v luminální membráně dřeňové části sběracího kanálku rovněž zvyšuje aktivitu transportéru pro ureu typu 1, čímž stoupá permeabilita pro ureu v této části a zvyšuje se její koncentrace v intersticiu. V poslední době bylo také prokázáno, že ADH stimuluje aktivitu $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportéru ve vzestupné části Henleovy kličky. Vlivy na reabsorpci



Obr. 1.14 Schematické znázornění protiproudového systému vasa recta v ledvinách. Vlevo je znázorněna hypotetická situace, kdyby cévy procházely jednoduše z kůry dřeně přímo, vpravo je znázorněn skutečný protiproudový výměňkový systém vasa recta



Obr. 1.15 Schematické znázornění buněčného účinku ADH ve sběracím kanálku (ADH – antidiuretický hormon, AQP – aquaporiny)

urey a Na^+ rovněž přispívají k vytváření hypertonickeho intersticia v dřeni ledvin a zvyšují účinnost koncentračního protiproudového systému.

1.7 Renální regulace acidobazické rovnováhy

Všechny tělesné funkce jsou životně závislé na intracelulární koncentraci vodíkových iontů (H^+) i na jejich koncentraci v extracelulární tekutině, a proto musí být jejich koncentrace dokonale regulována. Při fyziologickém plazmatickém pH 7,4 je plazmatická koncentrace volných H^+ pouhých 40 nmol/l. Na rovnováhu H^+ v organismu je třeba pohlížet jako na rovnováhu jakéhokoliv jiného iontu, tedy že je výsledkem bilance mezi příjmem a výdejem.

Hlavními fyziologickými zdroji H^+ jsou:

1. Oxidativní metabolismus. V těle vzniká denně zhruba 15 000 až 20 000 mmol oxidu uhličitého (CO_2), který po reakci s vodou vytvoří slabou kyselinu uhličitou (H_2CO_3). Toto množství CO_2 je odstraněno plicemi.

2. Tzv. netěkavé kyseliny (nonvolatile acids). Jsou to kyseliny sírová a fosforečná, kterých se organismus nemůže zbavit dýcháním a vznikají v rámci metabolismu exogenních proteinů a jiných organických molekul obsahujících síru a fosfor. Jejich produkce činí 40–80 mmol denně.

Hlavními fyziologickými cestami výdeje H^+ jsou:

1. Plic. Hlavním fyziologickým místem pro odstranění H^+ iontů (ve formě CO_2) jsou plic, které mají v udržení acidobazické rovnováhy výsadní postavení.
2. Ledviny. Mají dvě hlavní úlohy – regulaci tubulární reabsorpce bikarbonátu (HCO_3^-) a vyloučení 40–80 mmol H^+ denně, který vzniká v rámci metabolismu netěkavých kyselin.

Úloha ledvin v regulaci vylučování HCO_3^-

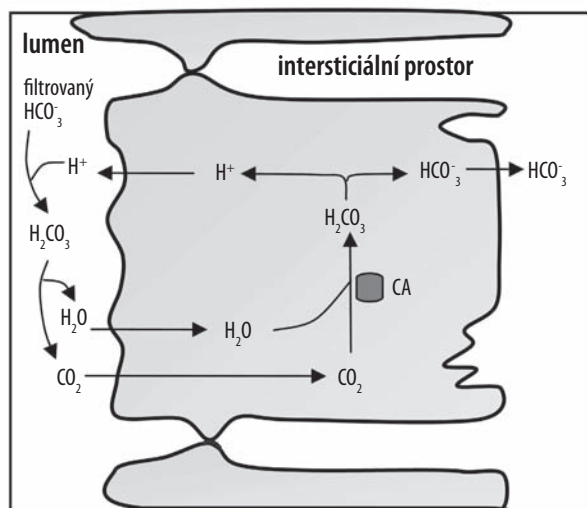
Velkým posunům pH, které by volný H^+ vyvolal, brání tzv. **nárazníky**. Nejvýznamnějším nárazníkovým systémem v extracelulární tekutině je právě HCO_3^- . HCO_3^- je v glomerulech volně filtrován,

z čehož vyplývá, že denně je při plazmatické koncentraci HCO_3^- 24 mmol/l a glomerulární filtraci 180 l/den filtrováno 4320 mmol HCO_3^- . Vyloučení takového množství HCO_3^- by se přibližně rovnalo tomu, kdyby do organismu byly přidány čtyři litry 1 N kyseliny. Je tedy zřejmé, že za našich dietních podmínek musí být všechen HCO_3^- reabsorbován.

Obecný mechanismus tubulární reabsorpce HCO_3^-

Na obrázku 1.16 je schematicky znázorněn obecný mechanismus, kterým je filtrovaný HCO_3^- reabsorbován. V tomto procesu má výsadní postavení enzym karboanhydráza, který katalyzuje tvorbu H_2CO_3 . H^+ , který je aktivně secernován do tubulárního lumenu, reaguje s HCO_3^- za vzniku H_2CO_3 , která okamžitě disociuje na H_2O a CO_2 . CO_2 prakticky volně difunduje do buňky, kde za pomoci karboanhydrázy vzniká H_2CO_3 , která disociuje na H^+ a HCO_3^- . HCO_3^- opouští buňku na bazolaterální straně do intersticiálního prostoru a difunduje po koncentračním spádu do peritubulárních kapilár, a tím se vrací do organismu. Z toho je zřejmé, že pro tubulární reabsorpci HCO_3^- jsou klíčové dva kroky:

- sekrece H^+ na luminální membráně do tubulárního lumenu;
- vypuzení HCO_3^- z buněk na bazolaterální straně do intersticiálního prostoru.



Obr. 1.16 Schematické znázornění obecného mechanismu tubulární reabsorpce HCO_3^- (bližší popis viz text, CA – enzym karboanhydráza)

Buněčný mechanismus v jednotlivých segmentech nefronu je následující.

Proximální tubulus – v proximálním tubulu je reabsorbováno 80 % filtrovaného HCO_3^- . H^+ je do tubulárního lumenu sekretován dvěma mechanismy, a to H^+ pumpou závislou na ATP (tímto mechanismem je H^+ sekretován ve všech segmentech nefronu) a dále elektroneutrálním Na^+ - H^+ výměníkem. HCO_3^- opouští buňku na bazolaterální straně pomocí Na^+ - HCO_3^- kotransportéru (obr. 1.17A).

Henleova klička – v Henleově kličce je reabsorbováno 10 % filtrovaného HCO_3^- . H^+ je do tubulárního lumenu sekretován stejnými mechanismy jako v proximálním tubulu, HCO_3^- však na rozdíl od proximálního tubulu opouští buňku na bazolaterální straně pomocí $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ výměníku (obr. 1.17B).

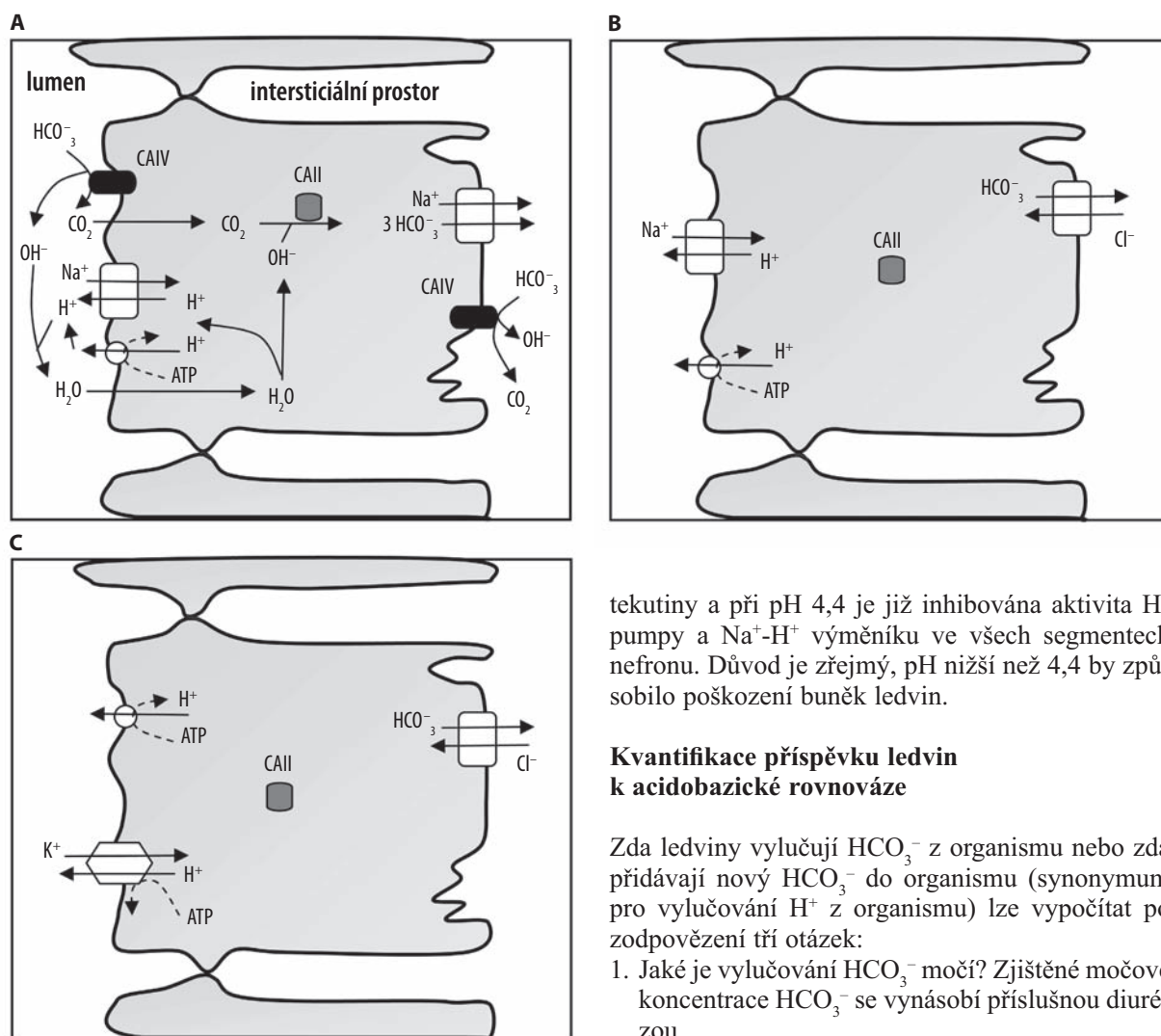
Distální stočený a spojovací tubulus a sběrací kanálek – v buňkách distálního tubulu je reabsorbováno 6 % a ve vmezeřených buňkách typu A sběracího kanálku 4 % filtrovaného množství HCO_3^- . H^+ je do tubulárního lumenu sekretován jednak opět H^+ pumpou a dále pomocí H^+ - K^+ výměníku. HCO_3^- opouští buňku na bazolaterální straně pomocí $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ výměníku (obr. 1.17C).

Úloha ledvin v sekreci H^+

Ledviny musí denně odstranit minimálně 40 až 80 mmol H^+ , který vzniká v rámci metabolismu a není možné jej odstranit plicemi (jde o tzv. netěkavé kyseliny). Toto množství se může ještě zvýšit v případě hypoventilace. Ledviny jsou tedy schopny přidat do moči „navíc“ H^+ a v tubulárních buňkách tak vznikne „nový“ HCO_3^- , který je reabsorbován do peritubulárních kapilár. K tomu v ledvinách slouží jednak fosfátové pufrý a dále cesta metabolismu glutaminu a vylučování amoniaku (NH_4^+).

Fosfátové pufrý – H^+ , který je sekretován do tubulárního lumenu, se váže na volně filtrované fosfáty (zejména HPO_4^{2-}) a ve formě $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$ se vylučuje do moči. „Nový“ HCO_3^- je z buňky vypuzován mechanismy popsanými výše a je reabsorbován do peritubulárních kapilár (obr. 1.18A).

Metabolismus glutaminu a vylučování NH_4^+ – množství fosfátů je v tubulární tekutině limitováno, proto i množství takto vyloučeného „pufrovaného“ H^+ a nově získaného HCO_3^- je omezeno. K vyloučení dalšího množství H^+ je proto nutné použít glutamin, který tubulární buňky (zejména buňky proximálního tubulu) vychytávají jak z tubulární tekutiny, tak i z peritubulárních kapilár a metabolizují jej za vzniku dvou molekul HCO_3^- a dvou molekul NH_4^+ . Jak je znázor-



Obr. 1.17 Schematické znázornění buněčného mechanismu tubulární reabsorpce HCO_3^- v jednotlivých segmentech nefronu (A – proximální tubulus, B – Henleova klička, C – distální stočený a spojovací tubulus a sběrací kanálek; CA – enzym karboanhydráza)

něno na obrázku 1.18B, NH_4^+ je poté vylučován do tubulárního lumenu a dále do moči. HCO_3^- je vypuzen do intersticia a reabsorbován do peritubulárních kapilár a jako „nový“ dodáván do cirkulace.

V této souvislosti je často kladena otázka, proč nemůže být H^+ vylučován do moče samostatně a proč se organismus nezbavuje nadbytečného H^+ čistou sekrecí? Tento mechanismus by byl jistě výhodný (zejména za stavů spojených s acidózou), ale problém spočívá v tom, že i relativně malé množství volného H^+ by vyvolalo výrazný pokles pH tubulární

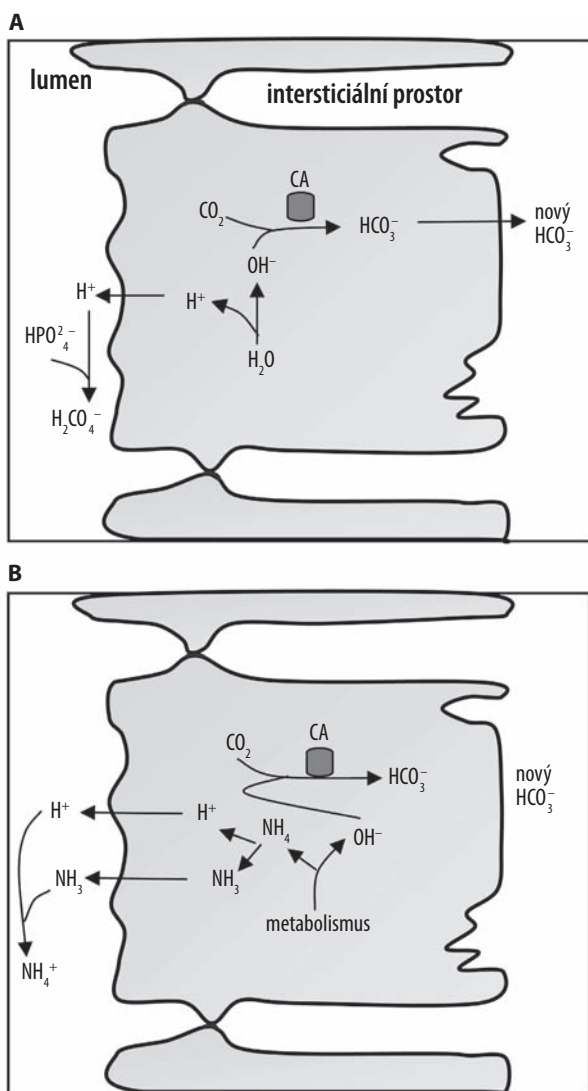
tekutiny a při pH 4,4 je již inhibována aktivita H^+ pumpy a Na^+-H^+ výměníku ve všech segmentech nefronu. Důvod je zřejmý, pH nižší než 4,4 by způsobilo poškození buněk ledvin.

Kvantifikace příspěvku ledvin k acidobazické rovnováze

Zda ledviny vylučují HCO_3^- z organismu nebo zda přidávají nový HCO_3^- do organismu (synonymum pro vylučování H^+ z organismu) lze vypočítat po zodpovězení tří otázek:

1. Jaké je vylučování HCO_3^- močí? Zjištěné močové koncentrace HCO_3^- se vynásobí příslušnou diurézou.
2. Jaké množství H^+ iontů bylo vyloučeno pomocí mechanismu fosfátových pufrů? Toto množství zjistíme tím, že vytitrujeme pH moče pomocí NaOH na hodnotu 7,4. Množství NaOH (v mmol), které bylo použito, odpovídá množství H^+ iontů vyloučených do tubulární tekutiny. Tento pojem se nazývá **titrovatelná kyselina**.
3. Jaké množství nového HCO_3^- bylo vytvořeno pomocí metabolismu glutaminu? Toto množství zjistíme změřením vyloučeného množství NH_4^+ .

Konečný stav kvantitativního příspěvku ledvin k regulaci acidobazické rovnováhy vypočítáme podle rovnice: vyloučené titrovatelné kyseliny + vyloučený NH_4^+ – vyloučené HCO_3^- .



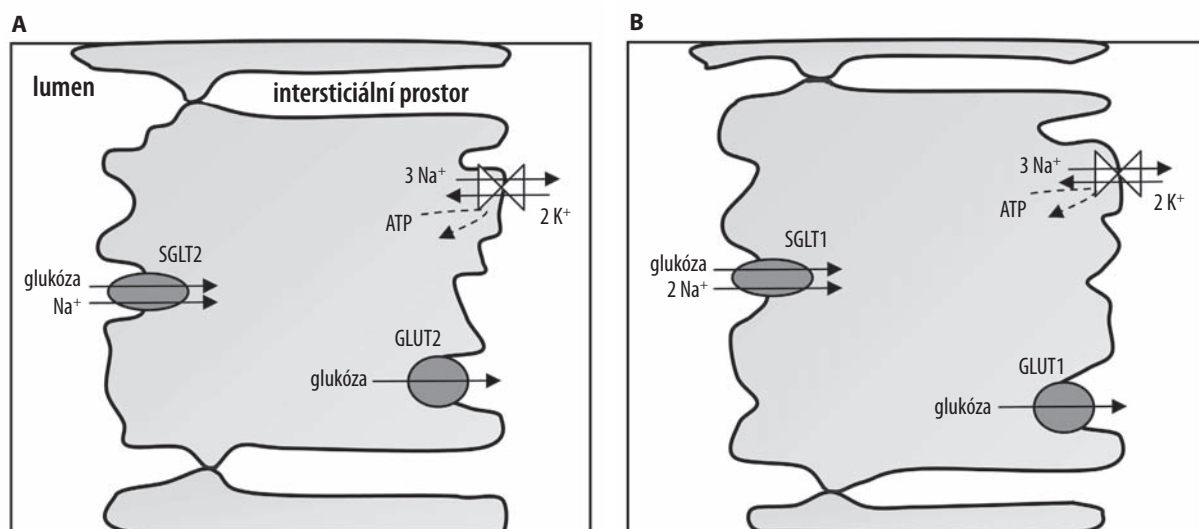
Obr. 1.18 Schematické znázornění buněčného mechanismu vylučování H^+ pomocí fosfátových pufrů (A) a vylučování H^+ formou NH_4^+ (B), CA – enzym karboanhydráza

1.8 Úloha ledvin v regulaci vylučování glukózy, kalcia, fosfátů, kyseliny paraaminohippurové, aminokyselin, peptidů a proteinů

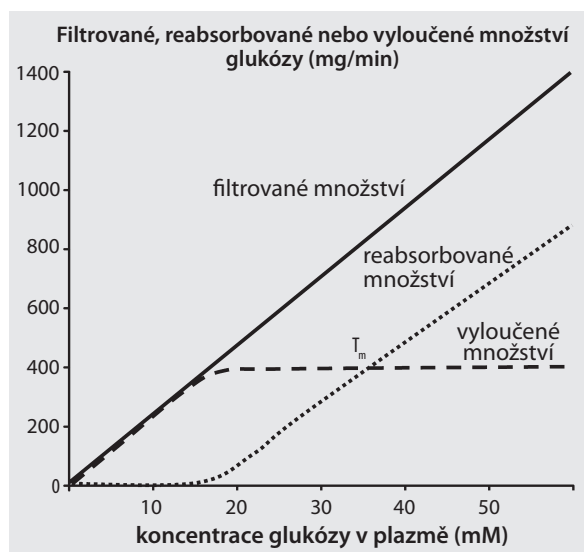
1.8.1 Glukóza

Plazmatická koncentrace glukózy je udržována v rozmezí 4–5 mmol/l, je volně filtrována v glomerulu a za fyziologických podmínek je zcela reabsorbována v proximálním tubulu. Buněčným podkladem tubulární reabsorpce glukózy je transcelulární reabsorpce Na^+ /glukózovým kotransportérem (SGLT2) ve stočené části proximálního tubulu (obr. 1.19A). Tento transport je sekundárně aktivní a je energetizován Na^+-K^+ pumpou v bazolaterální membráně. Glukóza opouští buňku na bazolaterální straně do intersticiálního prostoru usnadněnou difuzí za pomoci glukózového transportéru (GLUT2). Na obrázku 1.19B je znázorněna reabsorpce glukózy v rovné části proximálního tubulu. V této části probíhá reabsorpce pomocí jiného typu Na^+ /glukózového kotransportéru (SGLT1), který díky své stechiometrii je schopen vytvořit gradient pro glukózu mezi buňkou a lumenem až 4900, zatímco ve stočené části proximálního je SGLT2 schopen dosáhnout maximálního gradientu 70. Důvod je zřejmý, 98 % glukózy se reabsorbuje v přímé části proximálního tubulu, a tudíž koncentrace glukózy v rovné části proximálního tubulu je relativně nízká, a je tedy k uskutečnění reabsorpce zbytkové glukózy v tubulárním lumenu potřeba „výkonnější“ kotransportér.

Vztah mezi plazmatickou koncentrací glukózy a vylučováním glukózy je vyjádřen **glukózovou titrační křivkou**. Jak je znázorněno na obrázku 1.20, pokud stoupá plazmatická koncentrace glukózy (např. při intravenózní infuzi), stoupá přímo úměrně i její filtrované množství. Do určité hranice (přibližně 12–14 mmol/l) se glukóza v moči neobjevuje, protože se zvyšuje i její tubulární reabsorpce. Plazmatická koncentrace, při které začíná glukóza přecházet do moči, se nazývá **renální práh** pro glukózu. V této chvíli bylo totiž dosaženo maximální schopnosti tubulů transportovat glukózu (všechny Na^+ /glukózové kotransportéry jsou plně saturovány), což se nazývá tubulární transportní maximum (T_m). Na obrázku 1.20 je vidět, že křivka znázorňující vylučování glukózy není rovná, ale má určitý sklon, který je následkem toho, že T_m pro glukózu není ve všech nefronech stejné, a glukóza se tak v moči objevuje postupně.



Obr. 1.19 Schematické znázornění buněčného podkladu tubulární reabsorpce glukózy v proximálním tubulu (podrobnosti viz text)

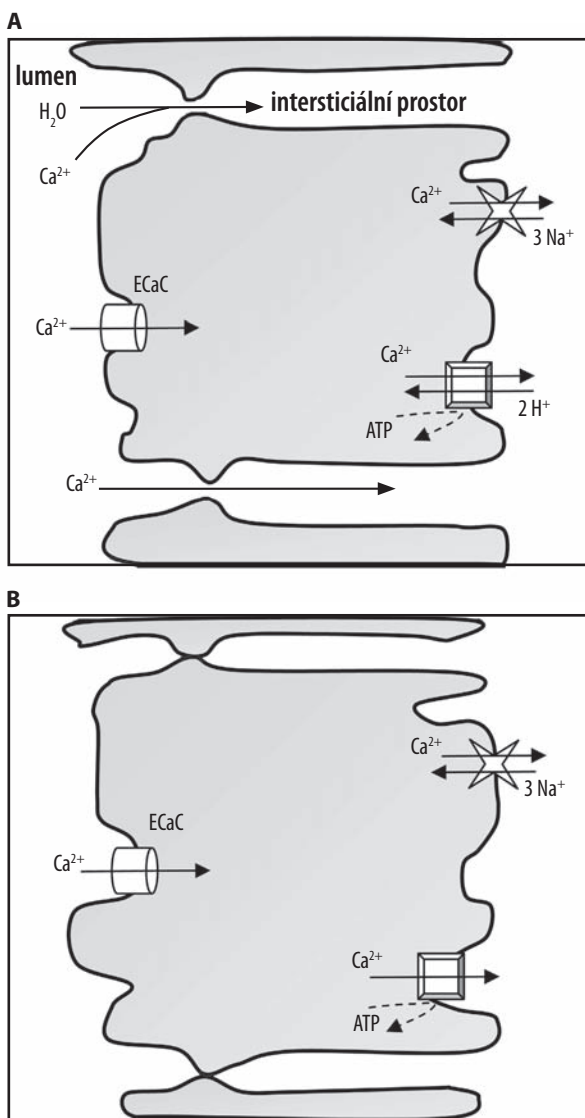


Obr. 1.20 Glukózová titrační křivka, vyjadřující vztah mezi plazmatickou koncentrací glukózy a vylučováním glukózy do moči (podrobnosti viz text)

1.8.2 Kalcium

Plazmatická koncentrace kalcia (Ca^{2+}) je přibližně 2,5 mmol/l, z toho je 40 % vázáno na proteiny, a tudíž není v glomerulech filtrováno. Zbývajících 60 % se dělí na část neionizovanou (asi 15 %, což jsou komplexy s různými anionty jako sulfáty, fosfáty, organické kyseliny) a část volně ionizovanou (asi 45 %). Ledviny reabsorbují 99,5 % filtrovaného množství Ca^{2+} ($\text{FL}_{\text{Ca}^{2+}}$). Buněčný mechanismus v jednotlivých segmentech nefronu je následující.

Proximální tubulus – v proximálním tubulu je reabsorbováno 65 % $\text{FL}_{\text{Ca}^{2+}}$. Tento proces není pod hormonální kontrolou. Hlavní část reabsorpce Ca^{2+} v proximálním tubulu (zhruba 80 %) probíhá paracelárně, je výsledkem tahu rozpouštědla a je sekundárně závislá na tubulární reabsorpci Na^+ v této části. Menší část reabsorpce Ca^{2+} v proximálním tubulu (zbývajících 20 %) probíhá transcelulární cestou. Vzhledem k tomu, že intracelulární koncentrace Ca^{2+} je zhruba 1000krát nižší než v tubulární tekutině, je pohyb směrem z lumenu do buňky značně usnadněn a děje se pomocí transportního proteinu specifického pro Ca^{2+} , který je umístěn v luminální membráně. Ca^{2+} je na bazolaterální straně vypuzován z buňky do intersticia Ca^{2+} pumpou závislou na ATP a v menší míře $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ výměníkem, který je energetizován sekundárně činností Na^+-K^+ pumpy (obr. 1.21A).



Obr. 1.21 Schematické znázornění buněčného transportu Ca^{2+} v jednotlivých segmentech nefronu (A – Henleova klička, B – distální stočený a spojovací tubulus, ECaC – epitelový kalciový kanál)

Henleova klička – v Henleově kličce je reabsorbováno 25 % $\text{FL}_{\text{Ca}^{2+}}$. Tento proces má prakticky stejný buněčný podklad jako v proximálním tubulu (viz obr. 1.21A).

Distální stočený a spojovací tubulus – v těchto segmentech je reabsorbováno 8 % $\text{FL}_{\text{Ca}^{2+}}$. Zde probíhá hlavní regulace renálního vylučování Ca^{2+} , protože toto místo je pod hormonálním vlivem parathormonu (PTH). Reabsorpce probíhá výhradně transcelulární cestou a za vstup Ca^{2+} z lumenu do

buněk je v těchto úsecích odpovědný epitelový kalciový kanál (ECaC). Vypuzení Ca^{2+} z buněk zajišťuje $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ výměník a Ca^{2+} pumpa (obr. 1.21B).

Faktory ovlivňující renální vylučování Ca^{2+}

1. Parathormon. Tento faktor je nejvýznamnější a stimuluje tubulární reabsorpci Ca^{2+} v distálním a spojovacím tubulu. PTH zvyšuje aktivitu a dlouhodobě i expresi ECaC kanálů v luminální membráně, čímž urychluje vstup Ca^{2+} do buněk.
2. Vitamin D. V proximálním tubulu a ve vzestupném raménku Henleovy kličky zvyšuje v luminální membráně expresi transportního proteinu specifického pro Ca^{2+} , čímž opět zvyšuje vstup Ca^{2+} do buněk.
3. Efektivní cirkulující objem. V proximálním tubulu a Henleově kličce probíhá tubulární reabsorpce Ca^{2+} především paracelárně a je sekundárně závislá na reabsorpci Na^+ a vody. Snížení efektivního cirkulujícího objemu, které vyvolá kompenzační vzestup tubulární reabsorpce Na^+ a vody, sekundárně zvyšuje reabsorpci Ca^{2+} .
4. Vliv diuretik. Furosemid snižuje inhibici $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru pozitivitu lumenu ve srovnání s intersticiem, čímž snižuje hlavní hnací sílu pro paracelární reabsorpci Ca^{2+} . Proto furosemid paralelně se zvyšováním renálního vylučování Na^+ rovněž zvyšuje vylučování Ca^{2+} . Naopak tiazidová diuretika, která inhibují Na^+-Cl^- kotransportér v distálním tubulu, stimulují reabsorpci Ca^{2+} , neboť inhibice Na^+-Cl^- kotransportéru v luminální membráně snižuje intracelulární koncentraci Cl^- , což hyperpolarizuje buňky distálního tubulu, a sekundárně zvyšuje vstup Ca^{2+} do buněk prostřednictvím ENaC a snižuje renální vylučování Ca^{2+} . Rovněž amilorid, který blokuje ENaC v luminální membráně sběracích kanálků, hyperpolarizuje buňky sběracích kanálků, což sekundárně zvyšuje aktivitu ECaC a snižuje renální vylučování Ca^{2+} .

1.8.3 Fosfáty

Plazmatická koncentrace fosfátů se pohybuje mezi 0,7–1,3 mmol/l a přibližně 85 % z tohoto množství je filtrovatelných. Při fyziologickém pH krve 7,4 je zhruba 80 % ionizovaných plazmatických fosfátů HPO_4^{2-} a zbývající část je H_2PO_4^- . Tubulární transport fosfátů má podobné charakteristiky jako transport glukózy (tj. podobné titrační křivky a sekun-

dární závislost na transportu Na^+). Pro renální vylučování fosfátů je charakteristické, že T_m je velmi nízké (přibližně 1,4–1,5 mmol/l), tudíž malé zvýšení plazmatické koncentrace vede k výrazné fosfaturii. Při glomerulární filtraci 180 l/den je denně filtrováno asi 7000 mg fosfátů. To je asi 14krát více, než je jejich obsah v extracelulární tekutině. Ledviny reabsorbují 90 % filtrovaného množství a vyloučených 10 % odpovídá dennímu dietnímu příjmu. Buněčný mechanismus v jednotlivých segmentech nefronu je následující:

Proximální a distální tubulus – buněčný podklad reabsorpce fosfátů je v obou úsecích identický. V proximálním tubulu je reabsorbováno 80 % filtrovaného množství fosfátů (FL_{fos}), v distálním tubulu 10 %. Reabsorpce fosfátů probíhá výhradně transcelulární cestou. Fosfáty vstupují do buňky na lumenální straně pomocí Na^+ /fosfátového (Na^+/P) kotransportéru, což je sekundárně aktivní transport závislý na aktivní reabsorpci Na^+ a tudíž na činnosti Na^+-K^+ pumpy v bazolaterální membráně. Buňku opouštějí fosfáty na bazolaterální straně pasivně po koncentračním spádu.

Faktory ovlivňující renální vylučování fosfátů:

1. Parathormon. Tento faktor je zcela nejdůležitější. PTH je příkladem tzv. „rychlé“ hormonální regulace, která nevyžaduje změny v proteinové syntéze. PTH po navázání na své receptory způsobí, že jsou endocytózou z lumenální membrány odstraňovány Na^+/P kotransportéry. Naopak při poklesu hladiny PTH počet Na^+/P kotransportérů v lumenální membráně stoupá.
2. Efektivní cirkulující objem. Vzhledem k tomu, že reabsorpce fosfátů je sekundárně závislá na reabsorpci Na^+ , expanze objemu extracelulární tekutiny tlumí reabsorpci fosfátů a pokles objemu extracelulární tekutiny ji zvyšuje.
3. Dietní příjem fosfátů. Vysoký dietní příjem fosfátů snižuje jejich reabsorpci i bez změny v koncentracích PTH. Dlouhodobý vysoký příjem fosfátů snižuje expresi Na^+/P kotransportérů v lumenální membráně buněk.
4. Vitamin D. Zejména exprese Na^+/P kotransportérů v lumenální membráně proximálního tubulu je vysokou hladinou tohoto vitamínu stimulována.
5. Glukokortikoidy. Tyto hormony snižují expresi Na^+/P kotransportérů, čímž zvyšují renální vylučování fosfátů.
6. Acidóza. Tento faktor zvyšuje vylučování fosfátů dvěma mechanismy: acidóza snižuje expresi Na^+/P kotransportérů; fosfáty působí jako pufr, který v případě acidózy neutralizuje H^+ v tubu-

lárním lumenu, čímž sekundárně stoupá jejich vylučování (viz kapitola renální regulace acidobazické rovnováhy).

1.8.4 Hořčík

Hořčík (Mg^{2+}) je po draslíku druhým nejvýznamnějším intracelulárním kationtem (zhruba 54 % je v kostním kompartmentu a 45 % ve svalech, v extracelulární tekutině se nachází pouze 1 %). Mg^{2+} funguje jako regulační iont v některých enzymatických reakcích (v oxidativní fosforylaci a vzniku ATP) a má značný vliv na dráždivost nervosvalových plotének a vodivost vzruchů v srdci. Plazmatická koncentrace Mg^{2+} je udržována v úzkém rozmezí 0,8–0,9 mmol/l. Zhruba 30 % plazmatického Mg^{2+} je vázáno na proteiny, zbývajících 70 % je filtrovatelných v glomerulu. Ledviny reabsorbují 95 % filtrovaného množství Mg^{2+} ($\text{FL}_{\text{Mg}^{2+}}$). Buněčný mechanismus reabsorpce Mg^{2+} v jednotlivých nefronech je následující:

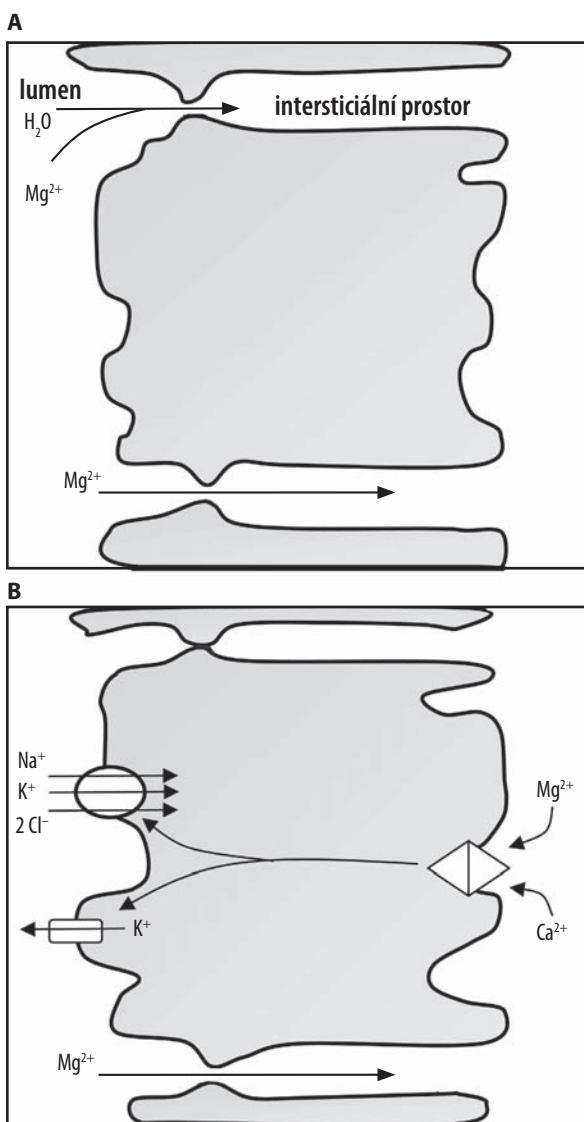
Proximální tubulus – v proximálním tubulu je reabsorbováno 15 % $\text{FL}_{\text{Mg}^{2+}}$. Tento proces probíhá paracelulárně, je výsledkem tahu rozpouštědla a prakticky shodný s reabsorpcí Ca^{2+} v této části (obr. 1.22A).

Henleova klička – v Henleově kličce je reabsorbováno 70 % $\text{FL}_{\text{Mg}^{2+}}$ a na rozdíl od ostatních solutů je vzestupné raménko Henleovy kličky hlavním místem reabsorpce pro Mg^{2+} . Reabsorpce opět probíhá paracelulární cestou a je také výsledkem tahu rozpouštědla (vody). Pro dobrou reabsorpci Mg^{2+} je důležitá přítomnost specifického proteinu (paracelinu-1) v oblasti těsného spojení (tight junctions) na lumenální straně tubulů (obr. 1.22B).

Distální tubulus a sběrací kanálek – v těchto částech nefronu je reabsorbováno 10 % $\text{FL}_{\text{Mg}^{2+}}$ a přesný buněčný mechanismus odpovědný za tento proces není dosud znám.

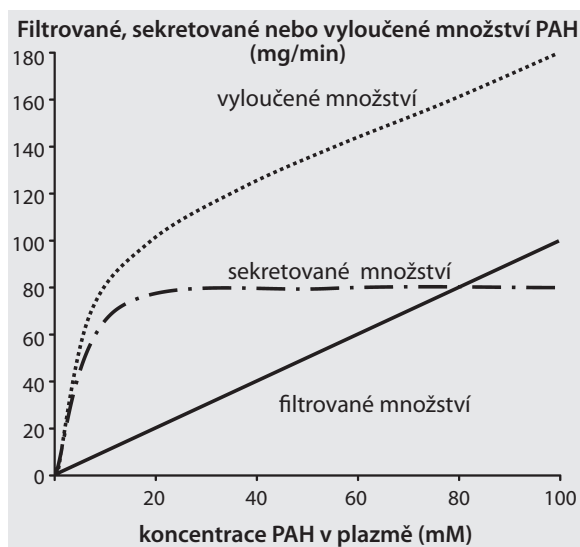
Faktory ovlivňující renální vylučování Mg^{2+} :

1. Deplece Mg^{2+} . V případech nízké plazmatické hladiny Mg^{2+} stoupá jeho tubulární reabsorpce a tento proces je nezávislý na reabsorpci Na^+ a Ca^{2+} . Poslední důkazy svědčí pro to, že tato zvýšená reabsorpce probíhá transcelulární cestou.
2. Hypermagnezemie a hyperkalcemie. Ledviny nerozlišují mezi zvýšenou plazmatickou hladinou Mg^{2+} a Ca^{2+} a oba stavy způsobují zvýšené vylučování obou iontů. Přesný mechanismus opět není znám.



Obr. 1.22 Schematické znázornění buněčného transportu Mg^{2+} v jednotlivých segmentech nefronu (A – proximální tubulus, B – Henleova klička)

3. Efektivní cirkulující objem. Pokles objemu extracelulární tekutiny výrazně stimuluje tubulární reabsorpci Mg^{2+} .
4. Diuretika. Všechna diuretika a zejména ta, která působí ve vzestupném raménku Henleovy kličky (furosemid), zvyšují renální vylučování Mg^{2+} . Furosemid inhibuje $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportér a snižuje tak pozitivitu lumenu ve srovnání s intersticiem a právě pozitivita lumenu je hlavní hnací silou pro paracelulární reabsorpci Mg^{2+} ve vzestupném raménku Henleovy kličky.



Obr. 1.23 Schematické znázornění vlivu stoupající plazmatické koncentrace kyseliny paraaminohippurové (PAH) na její močové vylučování

1.8.5 Kyselina paraaminohippurová

Kyselina paraaminohippurová (PAH) je příkladem látky, která má sekreční T_m a je vylučována kombinací filtrace a sekrece (obr. 1.23). PAH se zhruba z 20 % váže na plazmatické proteiny, a tudíž pouze 80 % je dostupných pro volnou filtraci. Pokud vezmeme v úvahu, že fyziologická FF je zhruba 20 % (viz kapitola regulace glomerulární filtrace), tak pouze 16 % plazmatické koncentrace PAH je volně filtrováno, ale ledviny přesto při jediném průtoku krve ledvinou vyloučí prakticky všechnu PAH obsaženou v plazmě (více než 90 %). To je způsobeno aktivní tubulární sekrecí v rovné části proximálního tubulu a do nasycení T_m je všechna aktivně secernována. PAH vstupuje do buňky na bazolaterální straně buňky pomocí PAH-dikarboxylátového výměníku (jde zejména o α -ketoglutarát), buňku opouští na lumenální straně na transportéru pro PAH-aniont (jde zejména o anionty urátu).

1.8.6 Aminokyseliny

Aminokyseliny jsou volně filtrovány a za fyziologických podmínek je jich 99 % reabsorbováno v proximálním tubulu nejméně třemi transportními mechanismy (pro neutrální, bazické a kyselé aminokyseliny). Všechny tyto mechanismy jsou vyso-

kokapacitní s nízkou afinitou, což znamená, že práh pro reabsorpci je nízký a T_m vysoké. To je dáno tím, že hlavní funkcí ledvin (podobně jako v případě glukózy) je konzervovat aminokyseliny pro organismus. Některé aminokyseliny (glutamin) jsou ledvinami naopak extrahovány a slouží pro syntézu NH_4^+ . Buněčným podkladem tubulární reabsorpce aminokyselin na lumenální straně je kotransport se Na^+ (obdobně jako v případě glukózy), na bazolaterální straně aminokyseliny opouštějí buňku pasivně usnadněnou difúzí.

1.8.7 Oligopeptidy a bílkoviny

Většina profiltrovaných oligopeptidů (99 %) se absorbuje zpět v proximálním tubulu. Kartáčový lem tohoto segmentu obsahuje několik typů peptidáz (γ -glutamyltransferáza, aminopeptidázy, endopeptidázy a dipeptidázy), které rozkládají oligopeptidy na aminokyseliny a menší fragmenty. Aminokyseliny se absorbují, jak je uvedeno výše. Fragmenty peptidů nebo nerozštěpené peptidy o velikosti 2–4 aminokyselin se dostávají do buňky pomocí H^+ /oligopeptidového kotransportéru. Uvnitř buňky jsou pak rozloženy cytosolovými peptidázami.

Proteiny, které se profiltrovaly v glomerulu (albumin, lysozym, lehké řetězce imunoglobulinů, inzulin, PTH, ANP a glukagon), se dostávají do buněk proximálního tubulu receptory zprostředkovanou endocytózou. Zde většinou podléhají rozštěpení kyselými proteázami v lysozomech. Malá část však této degradaci uniká a uvolňuje se na bazolaterální membráně. Bazolaterální membrána obsahuje receptory pro inzulin, ANP, AVP a PTH. Navázané hormony se pak částečně hydrolyzují a uvolňují zpět do cirkulace. Při dalším průchodu ledvinami jsou znovu filtrovány do primární moči a jsou vychytávány a metabolizovány na apikálním povrchu buňky proximálního tubulu.

Posledním mechanismem degradace proteinů v ledvinách je receptory zprostředkovaná endocytóza v endotelových buňkách glomerulů a renálních cév, která se podílí na metabolizaci malých peptidů, např. ANP.

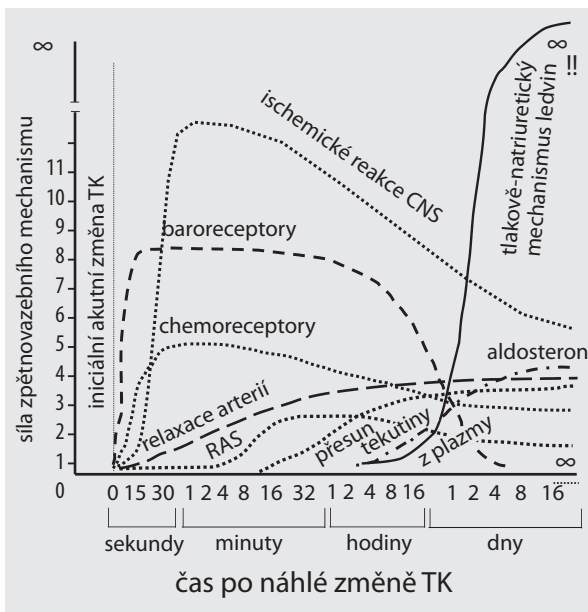
Clearance některých peptidů probíhá v ledvinách až z 80 %. Za fyziologických podmínek je omezena pouze glomerulární filtrací, protože kapacita tubulárních mechanismů většinou přesahuje filtrované množství.

1.9 Úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku a rozvoji hypertenze

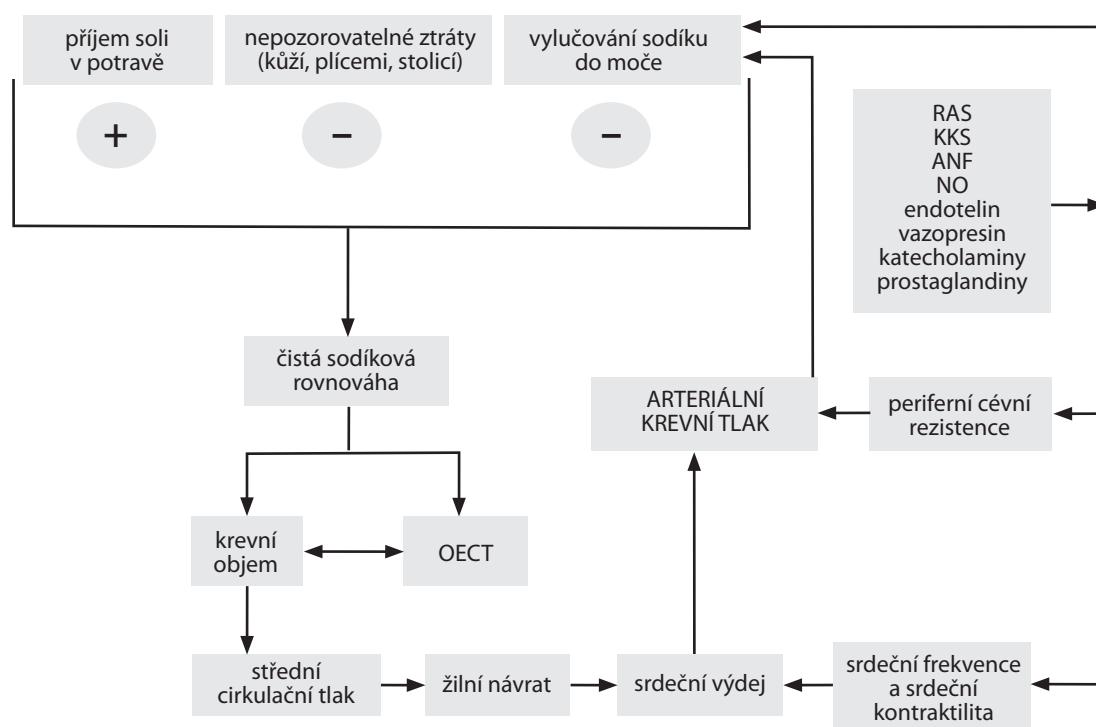
Výše krevního tlaku (TK) může být vyjádřena rovnicí:

$$\text{TK} = \text{srdeční výdej (SV)} \cdot \text{periferní cévní rezistence (PCR)}$$

Jak SV tak i PCR jsou nezávislé na sobě ovlivňovány celou řadou nervových a hormonálních mechanismů. Některé z nich reagují v rozmezí sekund (arteriální baroreflex, ischemické reakce centrálního nervového systému), jiné dosahují maximální účinnosti až po několika desítkách hodin (aldosteron) (obr. 1.24). Akutní mechanismy regulace TK působí primárně změny PCR a SV, ale v průběhu minut až hodin ztrácejí účinnost, a tudíž v dlouhodobé regulaci TK nemají významnou úlohu. Naopak pro dlouhodobou regulaci TK je zcela klíčové udržet stabilní objem extracelulární tekutiny. Pro jeho regulaci je rozhodující rovnováha Na^+ . Z obrázku 1.25 je zřejmé, že čistá sodíková rovnováha vyjadřuje rozdíl mezi příjmem a výdejem Na^+ , přičemž příjem je určován dietou a výdej je primárně limitován ledvinami. Přebytek nebo deficit Na^+ v OECT je úzce spojen s objemem krve, a tudíž může být velmi dobře registrován různými kardiovaskulárními receptorovými mechanismy. Přestože je teore-



Obr. 1.24 Přehledné znázornění aktivace různých systémů spolupodílejících se na regulaci krevního tlaku (RAS – renin-angiotenzinový systém, volně podle Guytona)



Obr. 1.25 Přehledné znázornění interakce mezi jednotlivými hormonálními systémy, sodíkovou rovnováhou, objemem extracelulární tekutiny (OECT) a jejich vlivem na výši arteriálního krevního tlaku (RAS – renin-angiotenzinový systém, KKS – kallikrein-kininový systém, ANF – atriólní natriuretický faktor, NO – oxid dusnatý)

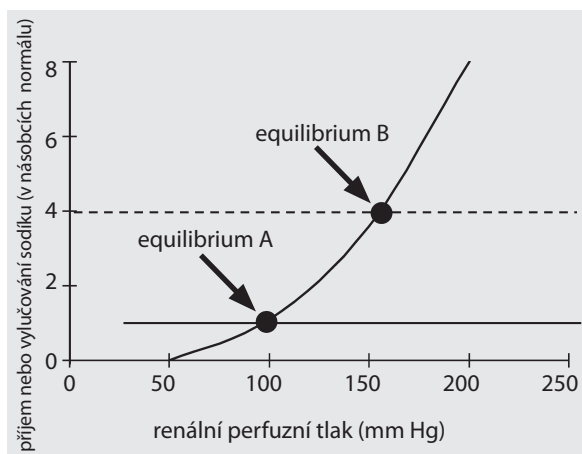
ticky možné ovlivňovat čistou sodíkovou rovnováhu regulací příjmu soli, je tato možnost v moderní společnosti vzhledem k nadbytku soli v potravě velmi omezena. Z těchto důvodů je čistá sodíková rovnováha (a následně regulace OECT) dominantním způsobem regulována renálním vylučováním sodíku, což je právě ten okamžik, který dává ledvinám výjimečné postavení v dlouhodobé regulaci TK. Tuto představu rozpracoval Guyton a jeho teorie dlouhodobé regulace TK je založena na tlakově-natriuretickém mechanismu ledvin.

Tlakově-natriuretický mechanismus ledvin

Mezi renálním perfuzním tlakem (RPT) a vylučováním sodíku existuje za všech podmínek přímý vztah. Jak je ukázáno na obrázku 1.26, akutní zvýšení RPT způsobí natriurézu. Zvýšené vylučování sodíku vede ke kompenzačnímu poklesu OECT s následným návratem systémového TK na původní hodnotu. Tento jev je nazýván tlakově-natriuretickým mechanismem a jeho charakteristickým rysem, kterým se odlišuje od všech ostatních systémů regulujících TK, je jeho tzv. **nekonečná zpětná vazba**.

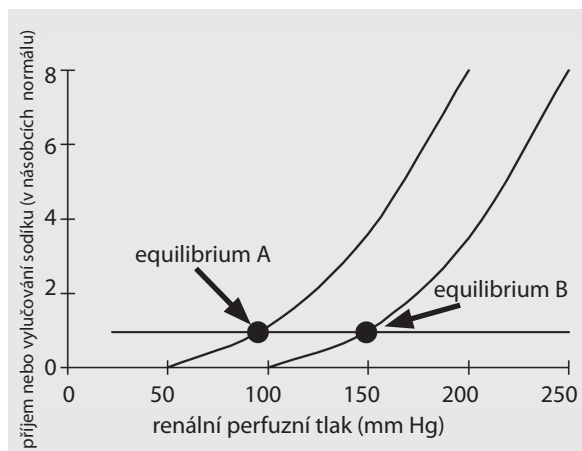
Tento termín znamená, že natriuréza je přítomna tak dlouho, dokud se TK nevrátí na výchozí hodnotu. Co je fyziologickým podkladem (mediátorem) tlakově-natriuretického mechanismu ledvin, není přesně známo. Existuje celá řada hormonů, parakrinních látek, které ovlivňují sklon a polohu (jinak řečeno citlivost) tlakově-natriuretické křivky. Stav spojený s poklesem GF, snížením OECT, zvýšenou aktivitou RAS a zvýšenou aktivitou SNS jsou spojeny s „posunem křivky doprava“, což znamená, že ledviny vyžadují vyšší RPT k vyloučení přiměřeného množství Na^+ a vody za účelem udržení vyrovnané sodíkové a vodní rovnováhy a stabilního OECT. Naopak „posun křivky doleva“ znamená, že k vyloučení přiměřeného množství Na^+ a vody stačí nižší RPT. Tento stav je charakteristický pro organismus s expanzí OECT (viz obr. 1.26). Všechny studie prokázaly, že rozvoj hypertenze je vždy v přímé souvislosti se zhoršenou schopností ledvin vylučovat Na^+ za podmínek normálního TK.

Vznik hypertenze vyžaduje buď stálou expanzi OECT nebo sníženou kapacitu kardiiovaskulárního systému. Tato koncepce rozděluje hypertenzi do dvou patofyziologických typů na základě vyvoláva-

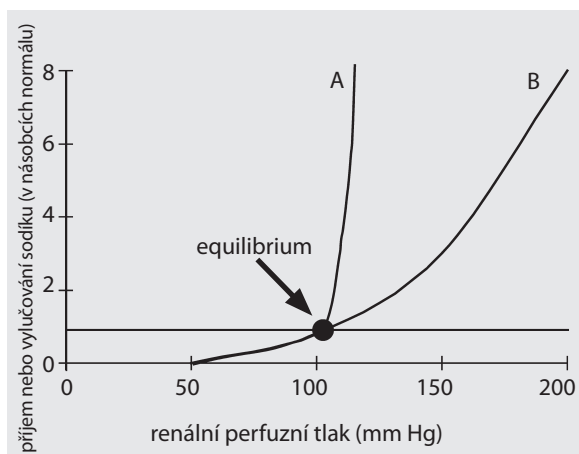


Obr. 1.28 Znárodnění dlouhodobého ovlivnění arteriálního TK vysokým příjmem soli a vody (equilibrium A – výše renálně-perfuzního tlaku při normálním příjmu soli, equilibrium B – výše renálně-perfuzního tlaku při čtyřnásobném příjmu soli a vody)

k rozvoji hypertenze. Posun doprava znamená, že ledviny vyžadují vyšší RPT k vyloučení přijatého množství Na^+ a vody a k udržení vyrovnané sodíkové a vodní rovnováhy, a tím následně i stabilního OEKT. K normálnímu fungování tlakově-natriuretického mechanismu jsou zapotřebí jednak stabilní a dobře fungující renální hemodynamika a dále dobře fungující tubulární transport sodíku v ledvinách.



Obr. 1.30 Ovlivnění výše arteriálního TK změnou sklonu tlakově-natriuretické křivky (equilibrium A – vztah mezi renálně-perfuzním tlakem a vylučováním sodíku za fyziologických podmínek, equilibrium B – vztah mezi renálně-perfuzním tlakem a vylučováním sodíku po posunu tlakově-natriuretické křivky doprava)



Obr. 1.29 A – tlakově-natriuretická křivka za podmínek in situ („salt-loading renal function curve“), B – tlakově-natriuretická křivka získaná z izolované ledviny

Znamená to tedy, že poruchy tlakově-natriuretického mechanismu ledvin, které musí být kompenzovány trvalým vzestupem TK a ve svém konečném důsledku vedou k rozvoji hypertenze, jsou na počátku vždy přímo spojeny s poruchami renální hemodynamiky a/nebo s poruchami tubulárního transportu sodíku v ledvinách. Tyto poruchy mohou být způsobeny celou řadou onemocnění, která jsou podrobně probírána v následujících kapitolách.

1.10 Úloha ledvin jako endokrinního orgánu

Jak bylo řečeno v úvodu, ledviny mají rovněž významné postavení jako endokrinní orgán. Významně ovlivňují produkci a aktivitu renin-angiotenzinového systému, vitamínu D a erythropoetinu.

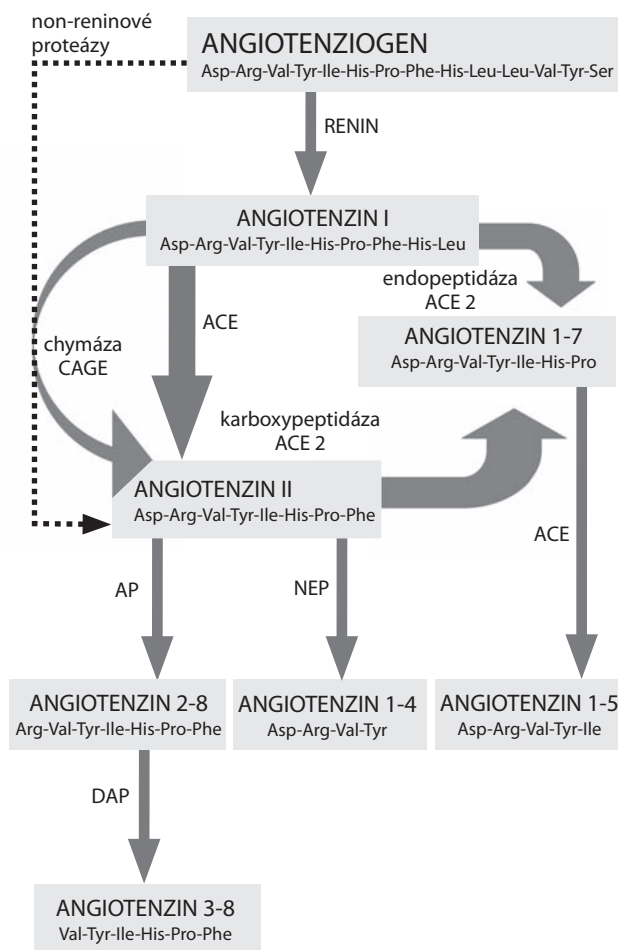
1.10.1 Renin-angiotenzinový systém

Renin-angiotenzinový systém (RAS) má klíčovou úlohu mezi mechanismy, které regulují sodíkovou rovnováhu a OEKT. RAS chrání organismus především proti život ohrožujícím ztrátám soli a poklesu OEKT. Je známo, že RAS je výrazně aktivován při sníženém příjmu soli a sníženém OEKT, např. během krvácení atd. Naopak, zvýšený příjem soli a expanze OEKT vedou k potlačení aktivity RAS. Účinnost a síla RAS, které jsou velmi prospěšné, až život

zachraňující během krizových situací (například během dlouhodobého pobytu v horkém prostředí bez možnosti příjmu tekutin), jej však rovněž činí hlavním faktorem přispívajícím k rozvoji hypertenze v případě jeho nepřiměřené aktivace za podmínek relativního nadbytku soli v potravě nebo v případě různých typů ledvinového poškození. Základní komponenty RAS jsou znázorněny na obrázku 1.31. Renin štěpí angiotenzinogen (Aogen) na velmi málo účinný angiotenzin I (ANG I), který je dále štěpen hlavně angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE), ale i jinými enzymy, na vysoce účinný angiotenzin II (ANG II). Ten je rychle metabolizován (zhruba během 25–35 s) různými proteolytickými enzymy, které jsou kolektivně nazývány angiotenzinázami. Zde je však vhodné se zmínit, že v současné době bylo prokázáno, že tzv. neaktivní metabolity ANG II, jako je angiotenzin III [rovněž nazývaný ANG-(2-8)] a nedávno objevený angiotenzin-(1-7), [ANG-(1-7)], mají ve skutečnosti řadu vlastních fyziolo-

gických účinků. Například ANG-(2-8) stimuluje syntézu a sekreci aldosteronu v kůře nadledvin, a to zcela nezávisle na ANG II. ANG-(1-7) má diuretické a natriuretické účinky a řada důkazů svědčí pro to, že by mohl působit jako endogenní fyziologický antagonist a ANG II v případě zvýšené aktivity RAS. ANG II přesto zůstává stále funkčně nejdůležitějším peptidem RAS a je odpovědný za většinu jeho fyziologických i patofyziologických účinků a tudíž bude středem našeho zájmu. Nejdříve však stručně zmíníme hlavní komponenty RAS.

Angiotenzinogen (Aogen) je glykoprotein, který je přítomen v α_2 -globulinové frakci plazmy a byl prvně izolován a purifikován v roce 1963 z plazmy prasat. Již první pokusy, které zahrnovaly experimentální manipulace typu hepatektomie, prokázaly, že Aogen je syntetizován v játrech. Později bylo prokázáno, že Aogen je tvořen i v dalších orgánech, zejména v ledvinách, kde je ve velkém množství lokalizován v oblasti proximálního tubulu. Je velmi důležité si uvědomit, že Aogen se v plazmě nachází zhruba v 1000krát vyšší koncentraci než ANG I a ANG II. To znamená, že koncentrace ANG II v plazmě představuje pouze zlomek koncentrace Aogenu a že množství ANG I a následně ANG II v plazmě za normálních okolností nezávisí na Aogenu, jehož je vždy veliký nadbytek, ale na plazmatické aktivitě reninu. Vysoká plazmatická koncentrace Aogenu má i velký metodologický vý-



Obr. 1.31 Schematické znázornění renin-angiotenzinového systému (RAS). Angiotenzinogen (Aogen) je štěpen reninem na angiotenzin I (ANG I), ze kterého je za pomoci angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) tvořen angiotenzin II (ANG II). Ten je rovněž tvořen tzv. alternativními cestami. První cesta vzniku ANG II je přímo z Aogenu za pomoci tzv. non-reninových proteáz, které štěpí Aogen přímo na ANG II. Druhá cesta je z ANG I, kdy je ANG I štěpen buď chymázou nebo chymostatin-senzitivním ANG II-generujícím enzymem (CAGE) na ANG II (tzv. non-ACE cesta). ANG II je dále štěpen aminopeptidázou (AP) na angiotenzin 2-8 (ANG 2-8), který je metabolizován na dipeptidylaminopeptidázou (DAP) na angiotenzin 3-8 (ANG 3-8). Z ANG II vzniká za přispění peptidázy neprilyzinu (NEP) angiotenzin 1-4 (ANG 1-4). Angiotenzin 1-7 (ANG 1-7) vzniká třemi na sobě nezávislými cestami. První cesta je z ANG I, který je štěpen endopeptidázou, druhá cesta je z ANG II, který je štěpen karboxypeptidázou a třetí cesta je pomocí angiotenzin-konvertujícího enzymu 2 (ACE 2), který štěpí buď ANG I nebo ANG II na ANG 1-7, který je pak štěpen ACE na neaktivní angiotenzin 1-5 (ANG 1-5)

znam. V případě, že v odebraných vzorcích (tkáň nebo krve) pokračuje přeměna Aogenu na ANG I a ANG II, pak výsledné naměřené koncentrace ANG I a ANG II nemusejí vůbec korelovat s hodnotami, které existují u daného jedince *in vivo*. Je tudíž nutné během odběru vzorků zabezpečit dokonalou inhibici reninové aktivity.

Renin (PRA) za normálních okolností výrazně limituje množství plazmatického ANG II, a proto má v RAS jednu z klíčových úloh a zaslouží si více pozornosti. V roce 1898 Tigerstedt a Bergman pozorovali, že homogenát ledvin rozpuštěný ve fyziologickém roztoku, podaný experimentálnímu zvířeti, způsobuje – na rozdíl od samotného fyziologického roztoku – výrazný vzestup TK. V roce 1934 Goldblatt se spolupracovníky zjistil, že u zvířat, kterým byla navozena hypertenze částečným podvazem renální arterie, je možné v krvi získané z renální žíly identifikovat presorickou substanci. Až do roku 1940 však byl mechanismus účinku reninu nejasný. V tomto roce však Page a Helmer prokázali, že renin je enzym, který štěpí jinou neznámou substanci (Aogen, což zjistili o čtyři měsíce později) a vzniká vlastní aktivní presorická látka, kterou nazvali angiotonin. Ve stejnou dobu přišel s tímto nálezem Braun-Menendez se spolupracovníky, který však tuto látku nazval hypertenzin. Později byla účinná látka přejmenována na angiotenzin, jako výsledek sloučení právě těchto dvou slov (angiotonin a hypertenzin). Bylo prokázáno, že renin se kromě ledvin tvoří i v jiných tkáních: v mozku, nadledvinkách, děloze, placentě, srdci, varlatech, ve stěnách tepen a žil atd. Ale i když se renin tvoří i mimo ledviny, je pořád všeobecně uznáváno, že ony jsou hlavním místem jeho produkce. Tento všeobecný souhlas je podložen zjištěním, že po oboustranné nefrektomii plazmatická koncentrace reninu klesá během několika hodin k neměřitelným hodnotám.

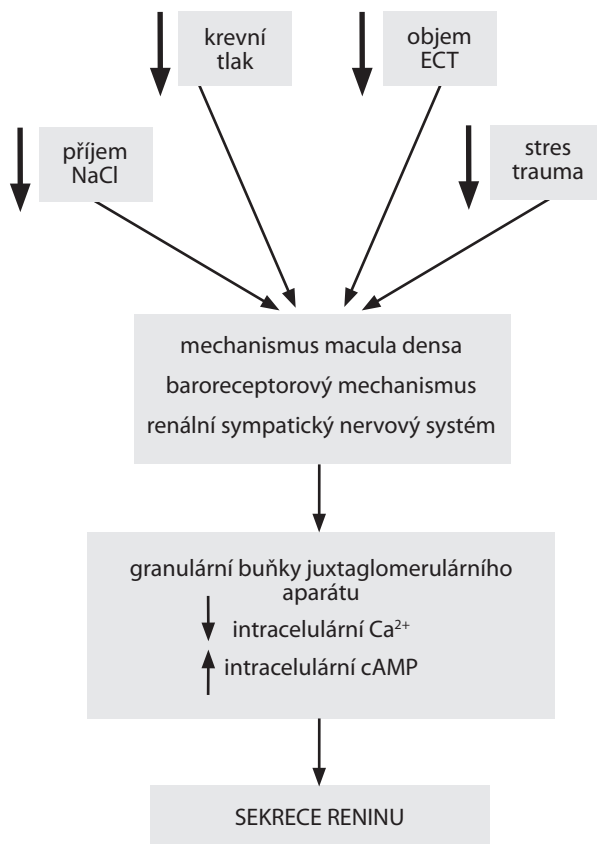
Renin je zprvu syntetizován jako velký, neaktivní prekurzor preprorenin, který je bezprostředně konvertován na menší prorenin a z něho je tvořen již aktivní renin. Renin je syntetizován a skladován v granulárních buňkách juxtaglomerulárního aparátu. Zde je vhodné si připomenout, že juxtaglomerulární aparát se skládá ze tří typů buněk:

1. *granulárních buněk*, což jsou diferenciované buňky hladkých svalů cévní stěny, zejména aferentních arteriol;
2. *extraglomerulárních mezangiálních buněk*;
3. *buněk macula densa*, což jsou buňky tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky a buňky počátečního segmentu distálního tubulu. Tyto

buňky dostaly svůj název podle svého charakteristického „tmavého“ vzhledu.

Sekrece reninu je regulována třemi hlavními mechanismy (obr. 1.32):

- mechanismem z oblasti macula densa;
- intrarenálním baroreceptorovým mechanismem;
- renálním sympatickým nervovým systémem.



Obr. 1.32 Schematické znázornění hlavních fyziologických stimulů a mechanismů regulujících sekreci reninu

Mechanismus z oblasti macula densa

Zvýšené množství filtrované nálože sodíku do oblasti macula densa způsobí zvýšenou reabsorpci sodíku v této oblasti, což vede k inhibici sekrece reninu. Naopak pokles dodávky sodíku do oblasti macula densa sekreci reninu stimuluje. Tento mechanismus regulace sekrece reninu byl po dlouhá léta středem velmi ostrých diskusí, protože řada

vědců po dlouhá léta zastávala přesně opačný názor, tedy, že sekreci stimuluje zvýšená dodávka sodíku do oblasti macula densa. Tato skupina vědců totiž měla právě na tomto postulátu založenou svoji teorii tubuloglomerulární zpětné vazby (tubuloglomerular feedback – TGF) a hypotézu renálně autoregulačních mechanismů, zabezpečujících stabilitu PKL a GF ledvin během kolísání arteriálního TK. Protože představa těchto autorů po dlouhá desetiletí ovlivňovala evropské fyziology a nefrology, je vhodné ji zde zmínit. Podle jejich představy probíhá TGF takto: zvýšený přísun NaCl k buňkám macula densa (daný buď významným zvýšením GF nebo poklesem reabsorpce v proximálním tubulu a Henleově kliče) je těmito buňkami, které fungují jako receptory, zaregistrován, signál je předán granulárním buňkám juxtaglomerulárního aparátu, které syntetizují renin, a ty uvolní větší množství reninu do aferentní arterioly. Část takto uvolněného reninu spustí celou kaskádu RAS a vznikne lokálně ANG II (všechny nutné komponenty RAS byly v této oblasti nalezeny) a dojde k vazokonstrikci aferentní arterioly a mezangiálních buněk, čímž se sníží (zvýšená) GF a PKL a dojde k autoregulační normalizaci. Tato teorie byla založena na představě, že ANG II je přímým mediátorem TGF.

Když však pokusy s izolovaně perfundovaným juxtaglomerulárním aparátem jednoznačně ukázaly, že pokles koncentrace chloridu sodného v tubulární tekutině v oblasti macula densa vede k zvýšení sekrece reninu a naopak, i poslední kritici uznali, že vztah mezi přísunem sodíku do oblasti macula densa a sekrecí reninu je inverzní. V současné době je již jasné, že mechanismus sekrece reninu z oblasti macula densa a signální mechanismus TGF z macula densa nejsou identické mechanismy.

Intrarenální baroreceptorový mechanismus

Granulární buňky juxtaglomerulárního aparátu rovněž fungují jako baroreceptory. To znamená, že vlastní změny perfuzního tlaku ledvin vedou k inverzním změnám sekrece reninu; pokles perfuzního tlaku ledvin tak stimuluje sekreci reninu a naopak.

Renální sympatický nervový systém

Granulární buňky juxtaglomerulárního aparátu jsou přímo inervovány sympatickým nervovým systémem, který aktivací β_1 -adrenergických receptorů stimuluje uvolňování reninu z těchto buněk bez ovlivnění celkové renální hemodynamiky – tzv.

přímý účinek. Renální sympatický nervový systém má rovněž tzv. nepřímý účinek – zvýšení renální sympatické nervové aktivity způsobí vazokonstrikci aferentní arterioly, což vede k poklesu GF s následným poklesem dodávky sodíku do oblasti makuly a aktivací mechanismu v této oblasti. Je vhodné zdůraznit, že renální sympatický nervový systém regulace sekrece reninu nemá zásadní význam pro bazální sekreci reninu. Důležitou úlohu však má v regulaci sekrece reninu během fyzické námahy, změn poloh organismu (během posturálních změn) a během stavů, které jsou charakteristické poklesem OEET, např. krvácení.

Na tomto místě je rovněž důležité zmínit, že v regulaci sekrece reninu má rovněž velmi důležité místo ANG II, který sekreci reninu inhibuje. Vztah mezi hladinou ANG II a sekrecí reninu je typickým příkladem tzv. krátké negativní zpětné vazby, kdy hormon sám o sobě inhibuje sekreci látky, která stimuluje jeho tvorbu.

Angiotenzin-konvertující enzym (ACE) je nespecifická dipeptidylkarboxypeptidáza, která štěpí řadu peptidů včetně ANG I, bradykininu a metenkefalinu. ACE byl poprvé izolován v roce 1954 z plazmy koní a v pozdějších studiích bylo zjištěno, že se ve velkém množství vyskytuje v endotelových buňkách plicních cév. Poté, co bylo pozorováno, že dochází k výrazné konverzi ANG I na ANG II během jediné pasáže krve plicemi, vše nasvědčovalo tomu, že hlavním (a jediným) místem tvorby ACE jsou plíce. V průběhu následujících let však bylo zjištěno, že ACE se vyskytuje i v řadě dalších orgánů (mozku, játrech, nadledvinkách, ledvinách, slezině atd.) a zejména ve všech endotelových buňkách všech cévních řečišť. Tento nálezn byl dalším podpurným důkazem pro potvrzení hypotézy, že ANG II může být tvořen lokálně v různých orgánech zcela nezávisle na jeho systémové tvorbě. V roce 1965 Ferreira a Rocha e Silva izolovali z krve zmiye *Bothrops jaraca* (z krve této zmiye brazilští Indiáni vyrábějí jed pro svoje šípy) peptid, který zesiloval účinky bradykininu *in vitro*. Později bylo prokázáno, že tento peptid je schopen zabránit konverzi ANG I na ANG II *in vivo*. Nejúčinnější složka tohoto peptidu (*teprotid*) byla izolována, a tak byl objeven první inhibitor ACE. Později byla syntetizována celá řada dalších, které bylo možno podávat i orálně. Používání inhibitorů ACE v experimentálních studiích nám umožnilo získat řadu nových poznatků o úloze RAS a jejich klinické využití výrazně ovlivnilo léčbu hypertenze, chronického srdečního selhání a jiných závažných onemocnění.

V současné době je však známo, že existují i alternativní cesty vzniku ANG II, které mají velký význam v jeho lokální tvorbě. U člověka jsou to zejména chymáza a chymostatin-senzitivní ANG II-generující enzym (CAGE). Rovněž existuje alternativní cesta tvorby ANG II přímo z angiotenzinogenu tzv. non-reninovými proteázami (např. katepsin, tonin, tkáňový aktivátor plazminogenu). Tato orgánově specifická, na ACE a reninu nezávislá tvorba ANG II má s vysokou pravděpodobností významnou fyziologickou, ale zejména patofyziologickou úlohu. Například je známo, že v lidském srdci je zhruba 80 % lokálního ANG II tvořeno z ANG I působením chymázy.

Jak již bylo zmíněno výše, za většinu účinků RAS je odpovědný ANG II, a proto se dále budeme věnovat tomuto peptidu.

Fyziologické účinky angiotenzinu II

Angiotenzin II má řadu fyziologických účinků v různých tkáních: zvyšuje sílu srdeční kontrakce a stimuluje kontrakci hladkých svalů cév, stimuluje uvolňování katecholaminů jak z dřene nadledvin, tak i z periferních zakončení sympatických nervů, a rovněž zvyšuje aktivitu centrálního nervového systému. ANG II zvyšuje pocit žízně a stimuluje uvolňování vazopresinu, v játrech zvyšuje glukoneogenezi a glykolýzu. Dále významně ovlivňuje inzulinovou senzitivitu periferních tkání a může přispívat k rozvoji inzulinové rezistence. ANG II je rovněž významný růstový faktor, stimuluje syntézu a uvolňování aldosteronu. Nejdůležitější účinky má však ANG II v ledvinách, kde ovlivňuje tubulární transport a renální hemodynamiku. Jeho renální úloha bude dále středem naší pozornosti. Všechny tyto účinky ANG II mají jediný společný cíl – udržet v organismu dostatečné množství soli a vody, a tím zabezpečit stálost OECT a TK.

Renální účinky angiotenzinu II

Z didaktických důvodů lze působení ANG II v ledvinách rozdělit do tří okruhů:

- účinky na tubulární transport;
- účinky na tubuloglomerulární zpětnou vazbu;
- účinky na renální hemodynamiku.

Účinky angiotenzinu II na tubulární transport

Přítomnost receptorů pro ANG II typu 1 (AT_1), jak na luminální, tak i bazolaterální membráně proximálních tubulů, je známa řadu let. Nedávno však bylo prokázáno, že AT_1 -receptory jsou přítomny v relativně vysoké hustotě i v ostatních částech nefronu (v distálním tubulu, v oblasti macula densa, v tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky, v aferentní a eferentní arteriole, ve sběracím kanálku i v glomerulu). Za použití mikropunkčních technik *in vivo* bylo zjištěno, že:

- místem hlavního tubulárního účinku ANG II v nefronu je proximální tubulus;
- koncentrace ANG II v rozmezí 10^{-12} – 10^{-10} M zvyšuje reabsorpci v proximálním tubulu, naopak koncentrace vyšší než 10^{-8} M ji snižují.

Díky těmto studiím bylo rovněž objasněno, že ANG II zvyšuje reabsorpci sodíku v proximálním tubulu dvěma na sobě nezávislými mechanismy, které však navzájem potencují svůj účinek.

1. Prvním mechanismem je stimulační účinek ANG II na Na^+ - H^+ výměník (exchanger) v luminální membráně. ANG II se naváže na AT_1 -receptor v luminální membráně, čímž dochází k aktivaci příslušného G-proteinu s následnou aktivací fosfolipázy A, což vede k poklesu intracelulární koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). A jak bylo již ukázáno v předchozích studiích, cAMP má inhibiční účinek na Na^+ - H^+ výměník. Pokles intracelulární koncentrace cAMP vede k zvýšené aktivitě Na^+ - H^+ výměníku a k zvýšenému vstupu sodíku do buněk proximálního tubulu.
2. Druhý mechanismus spočívá v navázání ANG II na AT_1 -receptory v bazolaterální membráně a stimulaci Na^+ - HCO_3^- kotransportu. Přesný mechanismus této stimulace není dosud znám.

Nedávno bylo rovněž zjištěno, že ANG II za fyziologických okolností rovněž zvyšuje reabsorpci sodíku v distálním tubulu, a to aktivací sodíkových kanálů citlivých k amiloridu.

V ledvinách se rovněž vyskytují receptory pro ANG II typu 2 (AT_2), a to zejména v oblasti proximálního tubulu a aferentních a eferentních arteriol. AT_2 -receptory jsou v hojném množství přítomny v mozku, dřeni nadledvinek, srdci a děložním svalstvu, kde mají své fyziologické funkce. Všeobecně přijímaným názorem bylo, že AT_2 -receptory

hrají v ledvinách důležitou úlohu během fetálního období, ale že v období postnatálním nemají větší význam. Nedávno publikované studie však ukázaly, že i AT_2 -receptory v lumenální membráně proximálních tubulů by se mohly podílet na tubulární reabsorpci sodíku a mohly by rovněž participovat na tlakově-natriuretickém mechanismu ledvin. Dále bylo zjištěno, že aktivace AT_2 -receptorů vede k zvýšené produkci oxidu dusnatého a bradykininu a následné vazodilataci. V současné době se spekuluje, že aktivace AT_2 -receptorů by mohla vést k přesně opačným účinkům než aktivace AT_1 -receptorů. ANG II by tedy pomocí AT_2 -receptorů kompenzoval své vlastní účinky, které vyvolal aktivací AT_1 -receptorů, a tím by bránil nežádoucím důsledkům, které by mohly vzniknout nadměrnou aktivitou RAS. Přesná úloha AT_2 -receptorů v regulaci tubulární reabsorpce sodíku není dosud známá a vyžaduje další intenzivní výzkum. Tyto nálezy by však bezesporu (v případě, že budou potvrzeny) mohly výrazně ovlivnit současné názory na úlohu ANG II v tubulárním transportu sodíku v ledvinách.

Účinky angiotenzinu II na tubuloglomerulární zpětnou vazbu

Jak bylo řečeno výše, zvýšená aktivita RAS výrazně zvyšuje citlivost TGF mechanismu a naopak blokáda RAS vede ke snížení citlivosti tohoto mechanismu.

Účinky angiotenzinu II na renální hemodynamiku

Angiotenzin II neovlivňuje GF a PKL pouze mechanismem TGF, ale má rovněž přímé účinky na renální cévní řečiště. Infuze ANG II vede k (na dávce závislému) poklesu PKL a menšímu poklesu GF, a tudíž k vzestupu filtrační frakce (FF). Právě tento vzestup FF vedl zprvu k závěru, že ANG II způsobuje preferenčně vazokonstrikci eferentní arterioly. Jak ale bylo prokázáno později, vzestup FF může být rovněž důsledkem paralelního vzestupu rezistence jak aferentní, tak i eferentní arterioly. Navíc bylo v pokusech, kdy byl ANG II infundován přímo do renální arterie, prokázáno, že vede ke stejné vazokonstrikci aferentní i eferentní arterioly. Tyto nálezy byly rovněž potvrzeny mikropunkčními pokusy a pokusy na izolované hydronefrotické ledvině, kde jsou přímo vizualizovány aferentní i eferentní arterioly. Pokles GF po podávání ANG II není způsoben pouze vazokonstrikcí aferentní arterioly, ale rovněž poklesem

K_p . Je známo, že ANG II vede ke kontrakci mezangálních buněk a že právě tato kontrakce je nejspíš příčinou poklesu K_p , ale přesný mechanismus, jakým kontrakce mezangálních buněk způsobuje pokles K_p , zůstává nejasný.

Synergistické účinky angiotenzinu II

Angiotenzin II působí v ledvinách několika různými mechanismy, ale žádný z nich nefunguje izolovaně. Nejlépe je to patrné na následujícím příkladu:

Angiotenzinem II způsobená zvýšená reabsorpce Na^+ (a tudíž i tubulární tekutiny) v proximálním tubulu by způsobila pokles toku tubulární tekutiny (a tudíž i pokles dodávky sodíku) do oblasti distálního tubulu. Tento pokles by byl zachycen signálním systémem v oblasti macula densa a způsobil by aktivaci TGF mechanismu, což by vedlo k následné vazodilataci aferentní arterioly. Ta by způsobila vzestup P_G s následným vzestupem GF, a tím i filtrovaného množství sodíku (a tubulární tekutiny). Tímto by byla zvýšená reabsorpce sodíku v proximálním tubulu prakticky „vynulována“. Samozřejmě to platí i pro opačný příklad (snížení reabsorpce v proximálním tubulu). Proto jsou nutné synergistické účinky ANG II – zvýšená intrarenální koncentrace (či aktivita) ANG II vede k zvýšené reabsorpci Na^+ v proximálním tubulu a současně způsobuje zvýšenou citlivost TGF mechanismu (takže pro normální fungování tohoto mechanismu stačí nižší dodávka Na^+ do oblasti macula densa). Navíc ještě ANG II způsobuje vazokonstrikci aferentní arterioly, což vede k poklesu P_G s následným poklesem GF a ještě více tak snižuje vylučování soli a vody ledvinami. Když si k těmto přímým renálním účinkům ANG II přidáme ještě jeho nepřímé renální účinky, jako je zvýšená syntéza aldosteronu, která způsobuje zvýšenou reabsorpci Na^+ v distálním tubulu a sběracím kanálku, je jasné, že zvýšená intrarenální koncentrace ANG II je schopna velmi výrazně snížit vylučování soli a vody do moči.

Když si nyní představíme, jak všechny výše zmíněné fyziologické účinky ANG II (jak renální, tak extrarenální) synergisticky spolupracují, je nám jasné, že RAS má klíčovou úlohu v homeostáze OECT. Rovněž si dokážeme představit, že pouze nepatrně nepřiměřeně zvýšená aktivita RAS může vést k nadbytečné retenci soli a vody a tak významně přispívat k rozvoji nebo zachování hypertenze (viz kapitola úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku a rozvoji hypertenze).

1.10.2 Vitamin D

Vitamin D je klíčovou látkou pro regulaci homeostázy Ca^{2+} a fosfátů. Prochází poměrně složitou přestavbou od svých neaktivních prekurzorů až k aktivní účinné formě, nejde tak vlastně o vitamin, nýbrž o hormon.

Počátečním bodem strukturální přestavby vitamínu D na jeho biologicky aktivní formy je provitamin D_3 (7-dehydrocholesterol). Ten se v epidermis účinkem ultrafialového záření konvertuje na vitamin D_3 , cholekalciferol. Vytvořený cholekalciferol se váže na transportní nosiče, vitamin D-vázající protein a lipoproteiny.

Druhou cestou přísunu prekurzorů vitamínu D je trávicí trakt. Hlavním fyziologickým zdrojem provitaminu D_3 a D_2 jsou rybí tuhy, vejce a mléko. Předpokladem jejich resorpce jsou žlučové kyseliny a intaktní střevní sliznice.

Z kůže je cholekalciferol transportován do jater, kde nastává jeho primární hydroxylace v poloze 25. Výsledkem je 25-monohydroxykalciferol [$25(\text{OH})\text{D}_3$]. Reakce se účastní mitochondriální 25-hydroxyláza. Tento enzym patří do skupiny monooxygenáz cytochromu P-450. Pro reakci je nezbytný molekulární kyslík a redukční ekvivalent poskytnutý nikotinamidadenindukleotidfosfátem (NADPH). Hydroxoniový kation se přenesení z NADPH do cytochromu P-450 pomocí feredoxinreduktázy a feredoxinu. Stejným mechanismem probíhá také hydroxylace v poloze 1.

Hydroxylovaný $25(\text{OH})\text{D}_3$ je v krevním oběhu vázán na vitamin D-vázající protein (DBP) a na albumin. Jeho sérový poločas činí u zdravých jedinců 2 týdny. Tato doba se zkracuje při onemocněních s vysokým obrátem metabolitů vitamínu D, jako jsou granulomatózní onemocnění nebo hyperparatyreóza, a také při nefrotickém syndromu, díky zvýšeným ztrátám globulinů a tedy i DBP do moči.

Úloha ledvin v metabolismu vitamínu D

Nejúčinnějším metabolitem vitamínu D je 1,25-dihydroxykalciferol (kalcitriol) – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Je to produkt sekundární hydroxylace, která probíhá v ledvinách. Komplex $25(\text{OH})\text{D}_3$ -DBP je filtrován v glomerulech do primární moči a endocyticky absorbován buňkami renálních tubulů pomocí receptoru megalinu. Po endocytóze je komplex $25(\text{OH})\text{D}_3$ -DBP transportován do lyzozomu, kde se DBP odštěpí a samotný $25(\text{OH})\text{D}_3$ je poté hydroxylován za účasti enzymu $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -hydroxylázy, který je přítomen v mi-

tochondriální membráně buněk renálního tubulu. Hydroxylace probíhá podobně jako v játrech za účasti NADH, NADPH, feredoxinreduktázy a feredoxinu, který přenáší redukční ekvivalent přímo do cytochromu P-450. 1α -hydroxyláza má vysokou substrátovou specifitu pro $25(\text{OH})\text{D}_3$, avšak při vysokých koncentracích jiných metabolitů, např. $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nebo $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$ může hydroxylovat i je.

Původně se mělo za to, že místem druhé hydroxylace je výlučně proximální tubulus. Studie provedené na tkáňových kulturách však ukázaly, že hydroxylace vitamínu D probíhá i v tubulu distálním.

Sérový poločas $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ činí 6–8 hodin. Z celkového množství je 99% vázaných, z větší části na DBP, z menší na albumin. Biologicky aktivní je volná frakce.

Extrarenální produkce kalcitriolu

Syntéza kalcitriolu není omezena jen na ledviny, ale probíhá i v dalších orgánech a tkáních. Obvykle nevede ke zvýšení sérových koncentrací $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ani nemá klinické následky. Za určitých okolností může tato extrarenální produkce vést k hyperkalcemii.

Možné extrarenální zdroje kalcitriolu:

1. Placenta – v placentě se tvoří kromě parathormonu také kalcitriol. Jeho syntéza zde není závislá na cytochromu P-450, spíše jde převážně o reakci volných radikálů, i když 1α -hydroxyláza je v placentě také přítomna, na rozdíl od renální 1α -hydroxylázy však její aktivitu neovlivňuje parathormon a naopak ji inhibují již fyziologické koncentrace $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Placentární 1α -hydroxyláza tak představuje náhradní zdroj kalcitriolu pro případ jeho nedostatečné produkce v ledvinách.
2. Makrofágy granulomatózních tkání (sarkoidóza, TBC) – za syntézu kalcitriolu je odpovědná 1α -hydroxyláza, kterou makrofágy syntetizují po aktivaci γ -interferonem nebo TNF- α . Kalcitriol zde působí jako lokální imunomodulátor.
3. Monocyty periferní krve – také v tomto případě probíhá tvorba $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ za účasti 1α -hydroxylázy, jejíž vlastnosti jsou podobné placentárnímu enzymu.

Metabolismus kalcitriolu

Odbourávání kalcitriolu se děje převážně cestou oxidace na uhlicích postranních řetězců. Uskutečňuje se dvěma metabolickými cestami.

Zřejmě významnější z nich je postupná přeměna $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na kyselinu kalcitriolovou, která je rozpustná ve vodě a vylučuje se žlučí. Prvním krokem je oxidace na 24. uhlíku za účasti 24-hydroxylázy a vznik 1,24,25-trihydroxyvitaminu D_3 . Aktivitu 24-hydroxylázy se podařilo nalézt prakticky ve všech cílových tkáních vitaminu D. Dalším krokem je oxidace hydroxylové skupiny na 24. uhlíku na ketonovou skupinu. Vzniklý 24-ketometabolit pak prodělává další hydroxylaci na 23. uhlíku, výsledkem je 1,23,25-trihydroxy-24-oxovitamin D_3 . Po odštěpení postranního řetězce a oxidaci hydroxylové skupiny na 23. uhlíku na karboxylovou vzniká kyselina kalcitriolová.

Druhou metabolickou cestou je postupná přeměna $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na lakton přes tetrahydroxyvitamin D_3 .

Řízení produkce vitaminu D

Vysoká účinnost $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v cílových tkáních vyžaduje precizní regulaci jeho tvorby. Prvním stupněm regulace jeho produkce je předcházení nadprodukcí provitaminu D_3 v pokožce. Při nadměrné expozici UV záření nenastává proporcionální vzrůst jeho tvorby, protože jeho část se dále mění na neúčinné fotodegradační produkty – tachysterol a lumisterol. I přesto však za běžných podmínek obecně platí, že při vyšší expozici UV záření se tvoří provitaminu D_3 více. U zdravých jedinců to však nevede k vzestupu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Hlavními regulačními prvky sekrece kalcitriolu jsou:

- plazmatické koncentrace ionizovaného vápníku;
- plazmatické koncentrace fosforu;
- plazmatické koncentrace samotného $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;
- parathormon (PTH).

Vápník (Ca^{2+}) uplatňuje svůj vliv na sekreci $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jednak nepřímo prostřednictvím parathormonu, avšak velmi pravděpodobně rovněž přímo bez jeho účasti. Mechanismus přímého účinku kalcia zůstává dosud předmětem dohadů, můžeme však předpokládat účast Ca^{2+} -receptorů na membráně tubulárních buněk, případně specifických přenašečů.

Fosfáty – omezení fosfátů ve stravě pod 10 mg/den vede u člověka k významnému zvýšení kalcitriolu, naproti tomu podání většího množství fosfátů sérovou koncentraci kalcitriolu výrazně snižuje. Mechanismus účinku fosforu na sekreci $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je dosud nejasný, je však zřejmé, že nezávisí na PTH. Výsledky některých experimentálních prací napoví-

dají, že fosfáty působí na aktivitu 1α -hydroxylázy prostřednictvím somatomedinů.

Kalcitriol – za podmínek normálních sérových koncentrací Ca^{2+} a fosfátů je zpětná vazba zřejmě nejvýznamnějším prvkem řízení sekrece $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Při zvýšení koncentrace $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se snižuje aktivita 1α -hydroxylázy a naopak se zvyšuje aktivita 24-hydroxylázy. V obou případech se regulace děje na úrovni mRNA.

Parathormon – po paratyreoidektomii klesá aktivita 1α -hydroxylázy a klesá koncentrace Ca^{2+} . Naproti tomu podání PTH zvyšuje intracelulární koncentrace mRNA 1α -hydroxylázy a tvorbu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jak u paratyreoidektomovaných, tak u zdravých jedinců.

PTH vede ke zvýšení aktivity adenylátcyklázy v buňkách renálních tubulů, a tím k vzestupu intracelulární koncentrace 3,5-cAMP. Mechanismus účinku zvýšené koncentrace cAMP na vzestup syntézy mRNA pro 1α -hydroxylázu není dosud objasněn.

Významný je rovněž účinek PTH na snížení aktivity 24-hydroxylázy, a tím na zpomalení degradace již vytvořeného $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Jiné vlivy – na sekreci $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se mohou okrajově podílet i jiné hormony – kalcitonin, růstový hormon, estrogeny, testosteron nebo prolaktin. Pro sekreci kalcitriolu u člověka nemá žádný z nich podstatný význam.

Transport vitaminu D a jeho metabolitů

Přenos hydrofobního vitaminu D se uskutečňuje prostřednictvím bílkovinných nosičů. Jeho metabolity – $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou sice polárnější, ale i ony jsou téměř zcela vázány na bílkovinné přenašeče, z nichž nejdůležitější je vitamin D-binding protein (DBP).

DBP je syntetizován v játrech a v plazmě cirkuluje v mnohem vyšší koncentraci než vlastní metabolity vitaminu D. Napomáhá tak prodloužení jinak krátkého poločasu kalcitriolu a slouží současně jako nárazníková ochrana před intoxikací vitaminem D. Samotný vitamin D nemá na syntézu DBP vliv. Jeho koncentrace se zvyšuje v graviditě a při podávání estrogenů, snižuje se při jaterních onemocněních, nefrotickém syndromu a u malnutričních stavů. Koncentrace DBP neovlivňuje množství volného $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Dalším důležitým přenašečem vitaminu D je albumin. Afinity $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a ostatních metabolitů k albuminu je však mnohem nižší než k DBP.

Na transportu vitamínu D se podílejí rovněž lipoproteiny, děje se tak při intestinální resorpci vitamínu D, kdy se přenos odehrává v chylomikronech, ale lipoproteiny se účastní také transportu provitamínu D₃ z kůže do jater.

Mechanismus účinku vitamínu D

Receptor pro vitamin D – účinek 1,25(OH)₂D₃ v cílových tkáních se uskutečňuje prostřednictvím specifického receptoru s vysokou afinitou pro vitamin D (VDR). Původně byl objeven v tkáních účastnících se homeostázy Ca²⁺ – ve střevě, v kosti, ledvinách a příštítných těliscích, je však přítomen v celé řadě dalších tkání, v nichž má kalcitriol různé biologické účinky. VDR je kódován jediným genem na chromozomu 12q13-14. Podléhá polymorfismu, v jehož důsledku se mění jeho schopnost vázat 1,25(OH)₂D₃. Jedním z významných regulačních prvků je množství VDR exprimovaných na buněčném povrchu. Jejich počet zvyšuje samotný 1,25(OH)₂D₃ a další ligandy, které se na VDR váží, a kromě toho i jiné hormony a růstové faktory.

Po navázání 1,25(OH)₂D₃ na receptor se vzniklý komplex pomocí mikrotubulů translokuje do buněčného jádra, kde vytvoří dimer s retinoid X receptorem (RXR). Ten je pak navázán na úvodní oblast cílového genu a navázaný heterodimer současně atrahuje iniciační komplex RNA-polymerázy. Vazba 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR s nukleoproteiny vytváří tzv. **preiniciační komplex**, který ovlivňuje rychlost transkripce cílového genu.

Popsaný mechanismus může ovlivnit fosforylace VDR, která má za následek inhibici schopnosti vazby komplexu VDR-RXR na cílový nukleoprotein. Kromě svého účinku na genovou transkripci však 1,25(OH)₂D₃ zcela jistě působí na některé cílové tkáně i jiným mechanismem. K zvýšení intracelulární koncentrace Ca²⁺ v osteoblastech, v buňkách příštítných tělísek a v některých dalších dochází během několika vteřin až minut, nemohou tedy být zprostředkovány genovou expresí.

Účinky vitamínu D

Řízení homeostázy Ca²⁺ představuje komplikovaný mechanismus zahrnující střevo, ledviny, kost a příštítná tělíska. Kromě toho se však kalcitriol účastní mnoha jiných biologických dějů v různých tkáních od lymfatického a imunitního systému až k buňkám epidermis. I když v mnoha případech si objasnění jeho úlohy vyžádá další výzkum, již dnes je zřejmé,

že endokrinní působení kalcitriolu zasahuje daleko za hranice „pouhého“ udržování rovnováhy vápníku.

Cílové orgány:

1. Tenké střevo – Ca²⁺ a fosfor se vstřebávají v celém tenkém střevě, avšak 1,25(OH)₂D₃ potencuje reabsorpci Ca²⁺ v duodenu a fosforu v jejunu a v ileu. Resorpce se děje zčásti pasivně po koncentračním spádu paracelulární cestou, zčásti aktivním transcelulárním mechanismem. Kalcitriol ovlivňuje pasivní absorpci cestou aktivace proteinkinázy C a rozšířením intercelulárních prostor tak, že se stanou propustnějšími pro ionty Ca²⁺. Především se však účastní aktivní resorpce vápníku. Koncentrace Ca²⁺ ve střevním lumenu se pohybuje okolo 10⁻³ mol, naproti tomu koncentrace intracelulární je v řádu 10⁻⁶ mol, proto Ca²⁺ vstupuje do buňky po koncentračním spádu. Po vstupu do enterocyty se Ca²⁺ reverzibilně naváže na komplex kalmodulin-aktin-myozin I a je transportován k bazolaterální membráně. Volné ionty Ca²⁺, které se z komplexu uvolní, prostupují buňkou difuzí. Kalcium z komplexu na sebe váže i protein kalbindin; vazebná kapacita kalmodulinového komplexu se tak uvolní pro další ionty Ca²⁺ a udržuje se dostatečný koncentrační spád v těsné blízkosti apikální membrány. Na bazolaterální membráně opouštějí ionty Ca²⁺ enterocyt proti koncentračnímu spádu aktivním transportem za účasti Na⁺-Ca²⁺ pumpy a Ca²⁺-ATPázy. Kalcitriol se tohoto děje účastní tím, že zvyšuje syntézu potřebných proteinů – kalbindinu, Ca²⁺-ATPázy a kalmodulinu.

Další metabolity vitamínu D mohou také ovlivňovat transport Ca²⁺ v tenkém střevě, ale jen v suprafyziologických dávkách.

Transport Ca²⁺ se také uskutečňuje vezikulární cestou – internalizací Ca²⁺ iontů a jejich transportem v mikrovezikulech k bazolaterální membráně, kde jsou extrudovány. Také do tohoto děje vstupuje 1,25(OH)₂D₃ prostřednictvím stimulace syntézy proteinkinázy C.

Kromě svého vlivu na absorpci Ca²⁺, stimuluje kalcitriol také vstřebávání fosfátů. Transport fosfátů není závislý na transportu vápníku a také vliv 1,25(OH)₂D₃ je menší, než je tomu u Ca²⁺. Fosfor vstupuje do enterocyty proti koncentračnímu gradientu pomocí Na⁺-P⁺ pumpy. Kalcitriol tento děj stimuluje prostřednictvím syntézy Na⁺-kotransportérů a snižováním aktivity Na⁺-H⁺ pumpy, čímž se snižuje propustnost apikální membrány pro sodíkové ionty.

Napomáhá tak udržení dostatečného koncentračního gradientu potřebného pro resorpci fosfátů.

2. Skelet – vitamin D hraje ústřední úlohu v procesu kostní remodelace. Je nezbytný pro normální vývoj kostry a pro její mineralizaci během života. Jeho nedostatek vede k osteomalacii a k rachitidě. Účinek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na kost je zprostředkován VDR přítomnými na kostních buňkách. Receptory pro $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou přítomné na osteoblastech a na jejich prekurzorových buňkách i na osteoklastech, avšak hlavní cílovou buňkou pro $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v kostní tkáni je osteoblast. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vede k diferenciaci pluripotentních mezenchymálních buněk kostní dřene na preosteoblasty a stimuluje jejich další vývoj směrem k zralým osteoblastům. Podpora novotvorby kosti spočívá v podpoře syntézy bílkovin organické kostní matrix. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ přímo stimuluje syntézu osteokalcinu, osteopontinu a osteonektinu. Proces mineralizace ovlivňuje vitamin D nepřímo, prostřednictvím zvýšení nabídky vápníku v místech mineralizace. Současně s pozitivním účinkem na kostní novotvorbu stimuluje vitamin D také kostní resorpci. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimuluje prostřednictvím interleukinu 11 (IL-11) diferenciaci osteoklastů z promyelocytů a monocytů kostní dřene a jejich vyžívání. Na resorpční aktivitu osteoklastů mají vliv lokální působky produkované osteoblasty – jejich sekreci stimuluje kalcitriol.

3. Příštítná tělíska – sekrece PTH je stimulována hypokalcemií a nízkou koncentrací $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. PTH stimuluje osteoklastickou resorpci a aktivitu renální 1α -hydroxylázy. Tím zvyšuje tvorbu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ten pak zpětnovazebně tlumí syntézu preproPTH v hlavních buňkách příštítných tělísek. Oba hormony se tak ovlivňují navzájem a každý z nich přímo zasahuje do homeostázy kalcia. Efekt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na buňky příštítných tělísek je zprostředkován VDR.

4. Ledviny – v ledvinách plní $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dvě hlavní úlohy:

- zvyšuje reabsorpci Ca^{2+} a fosfátů z primární moči;
- reguluje svou vlastní syntézu.

Receptory pro $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou v proximálním i distálním tubulu. V buňkách renálních tubulů se vlivem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zvyšuje syntéza kalbindinu, proteinu popsáno v kapitole o střevních účincích vitaminu D (viz výše).

Reabsorpce Ca^{2+} v jednotlivých segmentech nefronu je popsána výše v příslušné kapitole.

5. Kostní dřeň – jak již bylo zmíněno, kalcitriol indukuje diferenciaci monocytů kostní dřene na os-

teoklasty. Kalcitriol je také nezbytný pro normální krvetvorbu a pro diferenciaci buněk červené i bílé krevní řady. Jeho deficit vede k anemii a k extramedulární krvetvorbě.

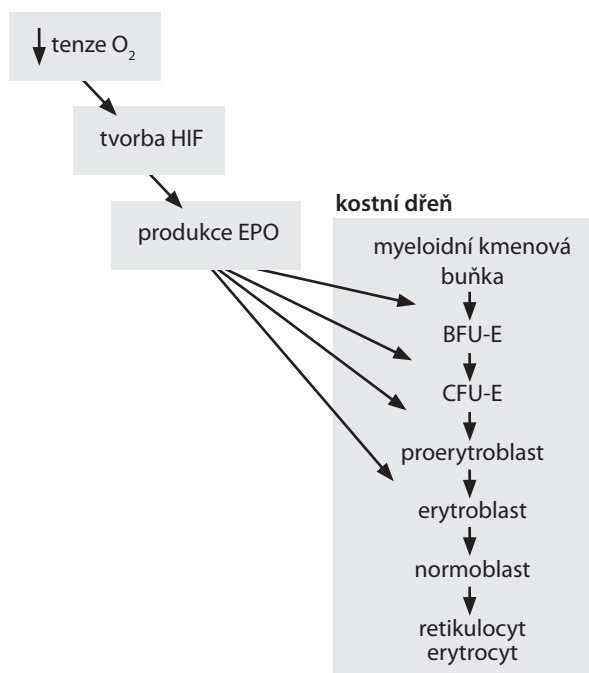
6. Imunitní systém – kalcitriol se široce uplatňuje v imunitních reakcích. Monocyty i aktivované makrofágy, stejně jako lymfocyty B a T, exprimují na svém povrchu VDR. Kalcitriol stimuluje reaktivitu imunitních buněk, zvyšuje produkci cytokinů, ovlivňuje mechanismus zpracování a prezentace antigenů a zvyšuje i cytotoxické vlastnosti granulomatózních buněk. Oproti aktivačnímu působení na makrofágy působí kalcitriol na lymfocyty inhibičně – tlumí jejich antigen-dependentní proliferaci i aktivitu.

1.10.3 Erythropoetin

Ledviny se podílejí na erythropoéze produkcí proteinového hormonu erythropoetinu. Gen pro erythropoetin je u člověka lokalizován na dlouhém raménku 7. chromozomu. Erythropoetin je syntetizován jako preerythropoetin, který je po intracelulární úpravě uvolňován do cirkulace jako monomer o 165 aminokyselinách. Molekula obsahuje dva disulfidové můstky a čtyři oligosacharidové řetězce. Celková molekulová hmotnost je 30 400 Da.

V ledvinách se erythropoetin tvoří v peritubulárních fibroblastech, byl nalezen i v intersticiálních buňkách a ve stěnách cyst. Kromě toho byla produkce zjištěna i v hepatocytech a v Itoových buňkách v játrech, není však schopná nahradit tvorbu renální.

Stimulem ke zvýšení cirkulující hladiny erythropoetinu je snížení tenze kyslíku v tkáních. Ta závisí nejen na dostupnosti kyslíku v krvi, ale i na místní spotřebě. Hypofyzektomie nebo hladovění proto produkci erythropoetinu snižuje, zatímco hormony, které zvyšují energetický obrát (GH, IGF-I, tyreoidální hormony a androgeny), produkci erythropoetinu zvyšují po hypoxickém stimulu. Podobným mechanismem lze vysvětlit, proč stenóza renální tepny nevede k polycytemii – při snížené glomerulární filtraci dochází i ke snížení metabolismu v tubulech, a tím i k menší spotřebě kyslíku. Produkci erythropoetinu dále snižuje acidóza, zvýšená viskozita krve a některé cytokiny (IL-1, TNF- α). Expres erythropoetinového genu je regulována pomocí HIF (hypoxia inducible transcription factors – transkripční faktory indukovatelné hypoxií), přičemž HIF-1 a HIF-2 expresi zvyšují, zatímco HIF-3 ji snižuje (obr. 1.33). V experimentálních podmínkách byla zaznamenána



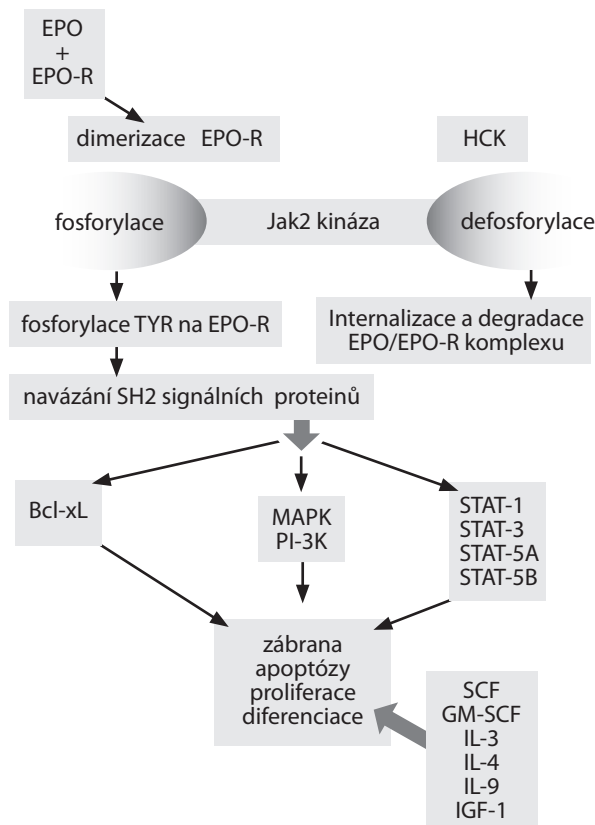
Obr. 1.33 Schematické znázornění působení snížené tenze kyslíku na kostní dřeň. Některé stupně erythropoézy jsou pro přehlednost vynechány (BFU-E – explodující kolonie tvořící jednotky červené krevní řady, „burst-forming unit-erythroid“, CFU-E – kolonie tvořící jednotky červené krevní řady, „colony-forming unit-erythroid“, HIF – faktor indukovatelný hypoxií, „hypoxia inducible factor“)

i stimulace po podání kobaltu nebo niklu, která není závislá na kyslíku.

Za podmínek normálního přísunu kyslíku neexistují v buňkách zásoby erythropoetinu, veškeré zvýšení hladiny je tedy zajišťováno produkcí *de novo*, a to regulací transkripce. Bylo prokázáno, že se příliš nezvyšuje syntéza v jednotlivých buňkách, ale dochází ke zvýšení množství erythropoetin-produkujících buněk na jednotku tkáně. Hladina erythropoetinu v plazmě se začíná zvyšovat po 60–90 minutách od akutního poklesu tenze kyslíku, u člověka dosahuje maxima zhruba za 48 hodin a poté opět klesá na hladiny podstatně nižší, ale přesto výrazně zvýšené oproti normálu. Průměrný poločas endogenního erythropoetinu v cirkulaci u člověka je asi 5–6 hodin a nebyly prokázány jeho zásadní změny za různých patologických podmínek.

Erythropoetin působí na cílové buňky pomocí membránového receptoru, který byl prokázán na prekurzorech erytrocytů, na megakaryocytech, endotelových buňkách, kardiomyocytech, v mozku, játrech, ledvinách, GIT, pankreatu, varlatech, žen-

ských reprodukčních orgánech a v placentě. Receptor je glykozylovaný transmembránový protein o molekulové hmotnosti asi 66 kDa a jeho gen je u člověka lokalizován na 19. chromozomu. Patří do superrodiny hematopoetických/cytokininových receptorů. Po interakci s erythropoetinem dochází k dimerizaci receptoru a k aktivaci Janus kinázy 2. Tím se aktivují další signálové cesty, především prostřednictvím kináz a fosfolipáz (obr. 1.34). Dochází také ke zvýšení obsahu Ca^{2+} v cílových buňkách.



Obr. 1.34 Schematické znázornění účinků erythropoetinu v erythropoetické buňce (EPO – erythropoetin, EPO-R – erythropoetický receptor, HCK – fosfatáza hematopoetických buněk „hematopoietic cell phosphatase“, Bcl-x_L – antiapoptotický faktor, MAPK – mitogeny aktivovaná kináza „mitogen-activated kinase“, PI-3K – fosfatidyl-inozitol 3-kináza „phosphatidyl-inositol 3-kinase“, STAT – převodník signálů a aktivátor transkripce „signal transducer and activator of transcription“, SCF – faktor kmenových buněk „stem cell factor“, GM-SCF – granulocyto-makrofágový faktor stimulující kolonie „granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“, IL – interleukin, IGF-1 – růstový faktor podobný inzulinu 1 „insulin-like growth factor 1“)

Hlavní systémovou úlohou erytropoetinu jsou účinky na červenou krevní řadu. Cílovými buňkami jsou zde především CFU-E a proerythroblasty, přičemž určitý efekt má i na BFU-E a erythroblasty. Erytropoetin působí třemi hlavními mechanismy:

- zvyšuje přežití erytrocytových prekurzorů tím, že omezuje apoptózu;
- aktivně indukuje mitózu v prekurzorových buňkách;
- zahajuje diferenciační procesy, např. syntézu hemoglobinu, transferinového receptoru a erytrocytárních membránových proteinů.

Po počáteční indukci erytropoetinem už syntéza hemoglobinu přetrvává a je na erytropoetinu nezávislá. Doba od zvýšení hladiny erytropoetinu do objevení retikulocytózy v kostní dřeni je zhruba pět dnů.

Vysoké dávky erytropoetinu stimulují i produkci destiček. Nefyziologické koncentrace mohou dále způsobovat vazokonstrikci, zvyšovat produkci endotelinu a proliferaci endoteliálních buněk.

Změny produkce erytropoetinu při renálním selhání a jeho využití k léčbě jsou obsahem příslušných kapitol.

Literatura

- BROWN, A., DUSSO, A., SLATOPOLSKY, E. Vitamine D. In: SELDIN, DW., GIEBISCH, G. (eds) *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 1047–1092.
- EVANS, RG., MAJID, DS., EPPEL, GA. Mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005, 32, p. 400–409.
- GENNARI, FJ., MADDOX, DA. Renal regulation of acid-base homeostasis integrated response. In: SELDIN, DW., GIEBISCH, G. (eds) *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 2015 až 2054.
- GLEBISH, G., WINDHAGER, E. Transport of urea, glucose, phosphate, calcium, magnesium and organic solutes. In: BORON, WF., BOULPAEP, EL. *Medical Physiology*. Philadelphia, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders, 2003, p. 790–813.
- GREGER, R. Introduction to renal function, renal blood flow and the formation of filtrate. In: GREGER, R., WINDHORST (eds) *Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration*. Berlin: Springer, 2001, p. 1469 až 1488.
- GREGER, R., LANG, F. Renal handling of the individual solutes of glomerular filtrate. In: GREGER, R., WINDHORST (eds) *Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration*. Berlin: Springer, 2001, p. 1517–1610.
- HALL, JE., BRANDS, MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: SELDIN, DW., GIEBISCH, G. (eds) *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 1009–1046.
- SANDS, JM., LAYTON, HE. Urine concentrating mechanism and its regulation. In: SELDIN, DW., GIEBISCH, G. (eds) *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 1175–1216.
- VANDER, AJ. *Renal Physiology*, 5th ed., New York: McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division, 2004.

V​yšetřovací metody

Otto Schück, Miroslav Engliš, Miroslava Horácková, Vladimír Tesař

2.1 Proteinurie

Na udržování pro život nezbytného objemu a složení extracelulární tekutiny (ECT) se rozhodujícím způsobem podílí filtrace krevní plazmy v glomerulech a modifikace ultrafiltrátu v tubulech ledvin. Oba procesy významně přispívají k homeostáze plazmatických bílkovin. Z celkového množství plazmatických bílkovin, které protéká ledvinami, uniká z plazmy do moči jen neuvěřitelných 0,00004–0,00005 %.

Glomerulus je modifikovaný systém kapilár, které umožňují řádově účinnější a dokonalejší ultrafiltraci plazmy, než kapiláry v jiných orgánech. Makromolekuly proteoglykanů na povrchu nesouvislého endotelu glomerulárních kapilár svým negativním nábojem podmiňují elektrostatickou centralizaci plazmatických bílkovin s negativním elektrickým nábojem, především albuminu, do středu kapilárního toku, kde jsou ze značné části vyloučeny z procesu filtrace postupnými vrstvami kapilární stěny. Tuto **elektrostatickou repulzi** podporuje i diferencovaný **laminární tok** molekul o rozdílné velikosti. Velké molekuly (především IgG) proudí na obvodu kapilárního toku, menší v jeho středu (tzv. polarizační koncentrace); ne zcela jasným způsobem brání periferně proudící větší molekuly prostupu centrálně proudících menších vrstvou kapilárního endotelu do hlubších vrstev glomerulární stěny.

Glomerulární filtraci podmiňuje efektivní filtrační tlak (asi 2–2,66 kPa), který je dán rozdílem mezi tlakovým transkapilárním gradientem (asi 4,66 až 5,32 kPa) a koloidně osmotickým tlakem plazmatických bílkovin (asi 2,66 kPa); ten v průběhu kapiláry postupně stoupá paralelně s vzestupem koncentrace bílkovin. Hydrodynamický tok vody a solutů stěnou kapiláry podmiňuje **konvekci** v malé míře i pasáž elektronegativně nabitých molekul (především albuminu) do ultrafiltrátu. Přispívá k tomu i **difuze** bíl-

kovin podle koncentračního gradientu při postupném vzestupu jejich koncentrace v průběhu glomerulární kapiláry.

Za fyziologických okolností se konvekce i difuze na průniku plazmatických bílkovin do ultrafiltrátu podílejí jen málo. Významně se však oba momenty uplatní při poruchách glomerulární mikrocirkulace, tj. při poklesu perfuze ledvin s následným vzestupem filtrační frakce.

Významně, a na změnách intraglomerulárního tlaku málo závisle, ovlivňuje transport plazmatických bílkovin stěnou glomerulární kapiláry tzv. **ultrafiltrační koeficient**, který charakterizuje permeabilitu glomerulární stěny ve vztahu k objemu profiltrované vody při definovaném tlaku za určitý časový interval a na danou filtrační plochu (ml/s · kPa) · A (A je plocha v cm²); předpokládá se, že ultrafiltrační koeficient se mění účinkem vazoaktivních látek, zvláště angiotenzinu II, které ovlivňují jednak hydrodynamicky podmíněný tok vody glomerulární stěnou, jednak mění vlastnosti filtrační plochy biomechanickou deformací bazální membrány glomerulu při kontrakci myofibril mezangiálních buněk. V intencích teorie o heteroporózní struktuře bazální membrány (Ishikawa a Harris, 1991) existují ve stěně glomerulární kapiláry jednak malé, trvale funkční (asi 96 %), jednak velké, zkratové (asi 4 %), za fyziologických okolností afunkční póry, které se při biomechanické deformaci bazální membrány otevrou a umožní průnik plazmatických bílkovin do ultrafiltrátu bez ohledu na jejich náboj a velikost, a tím i vznik často jen přechodné glomerulární neselektivní proteinurie (např. při svalové námaze aj.).

Zhruba lze říci, že elektrostatická repulze podmíněná negativními náboji povrchových proteoglykanových makromolekul všech vrstev glomerulární stěny (tj. endotelu, bazální membrány a viscerálního epitelu) rozhoduje o filtraci plazmatických bílkovin

(především albuminu) podle jejich náboje (*charge dependent selectivity*). Výjimkou jsou plazmatické bílkoviny s molekulovou hmotností menší než 30 000. Jejich povrchový negativní náboj, úměrný jejich hmotnosti, je totiž tak malý, že mohou pronikat do ultrafiltrátu prakticky bez omezení středem prostor trojrozměrné sítě kolagenního pojiva, které tvoří vrstvy bazální membrány, tj. místy, kde elektrostatická repulze, vázaná na povrch těchto struktur, již není účinná. Za fyziologických okolností je proto koncentrace takových **nízkomolekulárních plazmatických bílkovin** (low molecular mass proteins, LMMPs) v plazmě i v ultrafiltrátu prakticky identická. K těmto volně filtrovatelným plazmatickým bílkovinám patří α -1-mikroglobulin, vazebný protein pro retinol (RBP), β -2-mikroglobulin, cystatin C a volné lehké řetězce imunoglobulinů.

K filtraci plazmatických bílkovin s molekulovou hmotností větší než 150 000 Da, resp. s efektivním hydrodynamickým poloměrem (Stokes-Einstein) větším než 5,5 nm, dochází při organických poruchách integrity glomerulární stěny, resp. při již zmíněných změnách glomerulární mikrocirkulace a/nebo ultrafiltračního koeficientu (*size dependent selectivity*). Za fyziologických okolností tyto bílkoviny do struktur glomerulární stěny nepronikají.

Koncentrace ani složení plazmatických bílkovin ultrafiltrátu v Bowmanově prostoru zdravých osob nejsou spolehlivě známy. Předpokládá se, že koncentrace je řádově několik desítek mg/l, tj. velmi zhruba na úrovni 1 ‰ koncentrace v plazmě. Denní profiltrované množství se tedy pohybuje kolem 10 g; v moči zdravých osob je však vylučováno jen asi 25 mg plazmatických bílkovin za den. Rozdíl, tj. přibližně 99,75 %, je vstřebán v buňkách proximálních tubulů.

Tubulární resorpce bílkovin probíhá z největší části v pars convoluta proximálního tubulu. Nejdříve dochází k elektrostatické vazbě amino- a guanidinylových skupin bílkovin na receptory na povrchu mikrokliků tubulárních buněk, pak k endocytóze vazebných komplexů a vytvoření apikální vezikuly, která se oddělí od povrchové buněčné membrány a splyne s cytoplazmatickým lyzozomem, kde se pak uskuteční proteolýza bílkoviny.

Vazba bílkovin na tubulární receptory je zřejmě nespecifická, vazebná afinita receptorů pro jednotlivé bílkoviny významně rozdílná. Při rozdílných koncentracích bílkovin v ultrafiltrátu dochází proto ke kompetitivní inhibici resorpce a k vzestupu exkrece bílkovin přítomných v nižších koncentracích do moči. Rozdílná afinita receptorů podmiňuje roz-

díly resorpce pro jednotlivé bílkoviny. Při nízké vazebné afinitě (např. pro albumin) je kapacita resorpce malá a při jeho zvýšené pasáži stěnou glomerulární kapiláry do ultrafiltrátu dochází rychle k vzestupu jeho exkrece do moči. Albumin je proto citlivým indikátorem zvýšené glomerulární filtrace.

Vazebná afinita receptorů pro volně filtrovatelné nízkomolekulární bílkoviny je vysoká. Vzestup jejich koncentrací v plazmě, resp. v ultrafiltrátu (vzhledem k jejich volné filtraci jsou prakticky identické), se – při nepoškozených tubulech – projeví jejich zvýšenou exkrecí do moči až při značně vysokých koncentracích. Výjimkou bude situace, kdy se v plazmě značně zvýší koncentrace jedné nízkomolekulární bílkoviny, v praxi jde nejčastěji o vysokou koncentraci Bence-Jonesovy bílkoviny (volného monoklonálního lehkého řetězce imunoglobulinu) při maligních monoklonálních gamapatiích. V takovém případě dochází ke kompetitivní inhibici resorpce všech ostatních bílkovin, jak nízkomolekulárních, tak i albuminu do moči.

Rozdíly ve vazebné afinitě receptorů pro jednotlivé bílkoviny se významně projeví při poškození tubulárních buněk. Maximální tubulární resorpce pro albumin je udávána v rozmezí 92–99 %, pro volně filtrovatelné nízkomolekulární bílkoviny až 99,97 % (Bernard et al., 1987). Při snížení počtu funkčních receptorů bude proto vzestup exkrece nízkomolekulárních bílkovin řádově vyšší než vzestup exkrece albuminu; bude citlivým indikátorem poškození tubulární resorpce pro bílkoviny.

Na náboji a velikosti závislá filtrace plazmatických bílkovin a jejich rozdílná resorpce v tubulech zůstává v současnosti stále užitečným základem interpretace proteinurii a jejich hodnocení v klinické praxi. Současné experimentální i klinické studie však tuto koncepci značně zpochybňují. Nové studie distribuce povrchových nábojů molekuly albuminu např. prokazují, že jejich prostorová distribuce se při elektrostatické repulzi může uplatnit jen málo. Ukázalo se, že klasické studie filtrace modelových nebílkovinných molekul (dextranů) s rozdílným povrchovým nábojem nejsou nadále udržitelné, protože již na úrovni glomerulárních kapilár dochází k odštěpování náboje a že ve skutečnosti byly filtrovány molekuly bez náboje. Koncepce na náboji závislé selektivní filtrace na úrovni stěny glomerulární kapiláry je podle těchto studií nadále neudržitelná a při filtraci plazmatických bílkovin se neuplatňuje. Trojrozměrná síť kolagenu bazální membrány zřejmě také není určující strukturou filtrace bílkovin podle jejich velikosti, podstatně větší, ne-li rozho-

dující význam mají zřejmě strukturní **podocyární proteiny** (nfrin aj.) na úrovni interpedicelární šterbinové membrány (*slit diaphragma*).

Koncentrace plazmatických bílkovin v ultrafiltrátu je podle těchto studií podstatně (až o dva řády) vyšší, než bylo dosud uváděno, filtrace bílkovin na úrovni stěny glomerulární kapiláry je neselektivní jak podle náboje, tak podle velikosti a exkreci profiltrovaných bílkovin do moči ovlivňuje rozhodujícím způsobem jejich resorpce v tubulárních buňkách. Poměrně nejvíce nových poznatků bylo zatím získáno o způsobu tubulární resorpce albuminu, resorpce jiných bílkovin (IgG, transferinu) je zřejmě analogická: asi 400–500 mg albuminu z filtrátu se váže na receptorovou molekulu megalinu s nízkou afinitou, ale vysokou kapacitou resorpce, která zprostředkuje rychlý transtubulární transport podstatného množství profiltrovaného intaktního albuminu do extracelulární tekutiny. Poškození megalin-dependentní resorpce albuminu je zřejmě podkladem albuminurie nefrotického rozsahu. Receptorová molekula tubulárního cubulinu – s vysokou afinitou, ale nízkou kapacitou resorpce – uskutečňuje transport albuminu z ultrafiltrátu do lyzozomů, kde dochází k jeho rychlé degradaci s následnou exkrecí degradačních produktů do moči. Za fyziologických okolností nepřekročí exkrece intaktního albuminu 25 mg/den, přitom se ale paralelně vylučuje asi 1300 mg jeho degradačních produktů za den! Současné metody průkazu bílkovin v moči, resp. průkazu albuminu v moči, tyto degradační produkty neprokazují. Lze říci, že klasická patologická albuminurie je projevem změn v relaci exkrece intaktního a degradačního albuminu.

Tyto a další poznatky velmi významným způsobem mění názory o filtraci, resorpci a exkreci plazmatických bílkovin do moči za fyziologických a patologických okolností, neuplatňují se ale dosud v klinické praxi; podstatnou skutečností totiž zůstává, že dosud neexistují analytické metody k průkazu degradačních produktů plazmatických bílkovin v moči, které by byly dostupné v klinické praxi (Russo et al., 2002).

Na proteinurii zdravých osob se významně (40 až 60 %) podílí bílkoviny produkované v ledvinách a ve vývodných močových cestách. Jde převážně o stopová množství zatím málo prostudovaných nízkomolekulárních glykoproteinů, resp. glykopeptidů. Kvantitativně významnou výjimku tvoří *uromukoid* (Tammův a Horsfállův glykoprotein) secernovaný buňkami pars convoluta distálního tubulu a buňkami vzestupného raménka Henleovy kličky v množství

přibližně 20–40 mg/den. Jde o směs dvou forem, větší (65 S, molekulová hmotnost 28.10⁶), velmi nestabilní, která se rychle se rozpadá na čtyři identické menší fragmenty (29 S, 7.10⁶). Význam uromukoidu pro klinickou praxi je sporný. Předpokládá se, že agregáty bílkovin, které mohou vznikat při postupných změnách pH a koncentrací iontů v dřevných částech nefronů podporují gelifikaci uromukoidu a vznik hyalinních válců.

2.1.1 Fyziologická proteinurie

Průměrná denní exkrece bílkovin do moči je uváděna ve velmi širokém rozmezí (10–210 mg/den), nejčastěji v rozsahu 50–80 mg/den. Na značně rozdílných údajích se podílí analytické i preanalytické faktory.

Bílkoviny v moči tvoří fyzikálně i chemicky velmi heterogenní systém, vyskytují se v řádově rozdílných koncentracích, analytický přístup k jejich správnému stanovení není snadný. Exkreci bílkovin do moči může navíc v průběhu dne značně ovlivnit intenzita svalové aktivity, změny krevního tlaku, neurohumorální vlivy, pokles resorpce bílkovin při vodní a osmotické diuréze, složení potravy, změny glomerulární filtrace, stáza moči v močovém měchýři aj. Velmi zřetelný je i vliv polohy těla. Během dne je exkrece bílkovin až dvakrát vyšší než v noci (**ortostatický fenomén**). V menší míře se na rozdíl v exkreci podílí i na poloze těla nezávislý cirkadiánní rytmus exkrece.

Denní exkrece plazmatických bílkovin je asi 30 mg/den (tab. 2.1). Přítomnost malých množství plazmatických bílkovin o molekulové hmotnosti větší než 150 000 (IgG, sekreční IgA, IgM) není v rozporu s údaji o pasáži plazmatických bílkovin stěnou glomerulární kapiláry (viz výše); tyto bílkoviny jsou syntetizovány v intersticiu ledvin nebo ve vývodných močových cestách (α -2-makroglobulin) a secernovány do moči.

Uvedené okolnosti přispívají ke značné intraindividuální i interindividuální variaci denní exkrece bílkovin (30–50 %) a ještě vyšší variaci koncentrace bílkovin v moči v jednotlivých mikčních vzorcích v průběhu dne (10–100 %).

U **nedonošenců** a **novorozenců** je podíl volně filtrovatelných nízkomolekulárních bílkovin v moči v prvních měsících života vyšší; zřejmě jde o důsledek funkční nezralosti ledvin. V prvních letech života, u předškolních dětí, není ortostatický fenomén tak vyjádřen, jak je tomu v dalších letech. Pokud v tomto věkovém období překračuje denní exkrece bílkovin