

Fizjologia układu moczowego

dr n. med. Leszek Niepolski
Katedra i Zakład Fizjologii UMP
Lesz.nie@tlen.pl



1. Budowa czynnościowa nerek
2. Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego
3. Zagęszczanie i rozcieńczanie moczu

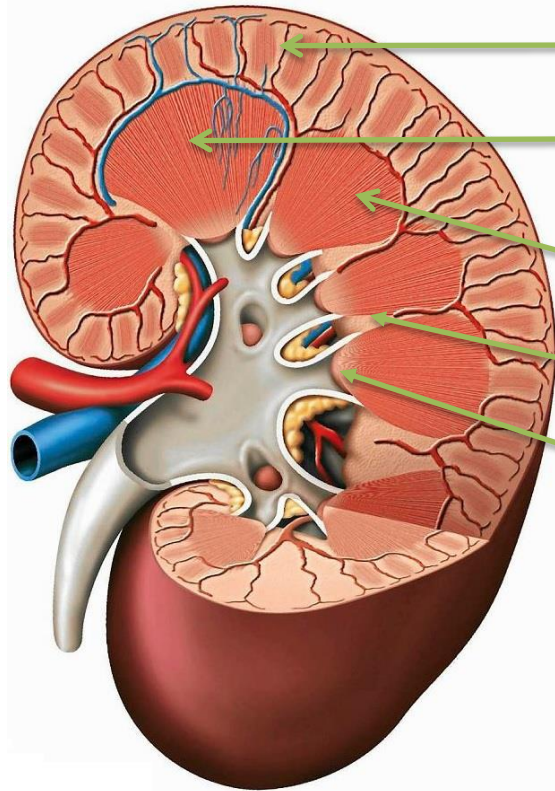


BUDOWA CZYNNOŚCIOWA NEREK

Budowa czynnościowa nerek



Budowa nerki



Kora – zewnętrzna część miąższu nerki (5-7 mm)

Rdzeń – wewnętrzna część miąższu nerki

Nefrony + naczynia krwionośne + Śródmieższ

Płaty – 8-10

Piramida – część rdzenia nerki

Słupy nerkowe – fragmenty kory wnikające pomiędzy piramidy

Brodawka – szczyt piramidy nerki- miejsce ujścia cewek zbiorczych !

Kielichy mniejsze

Kielichy większe

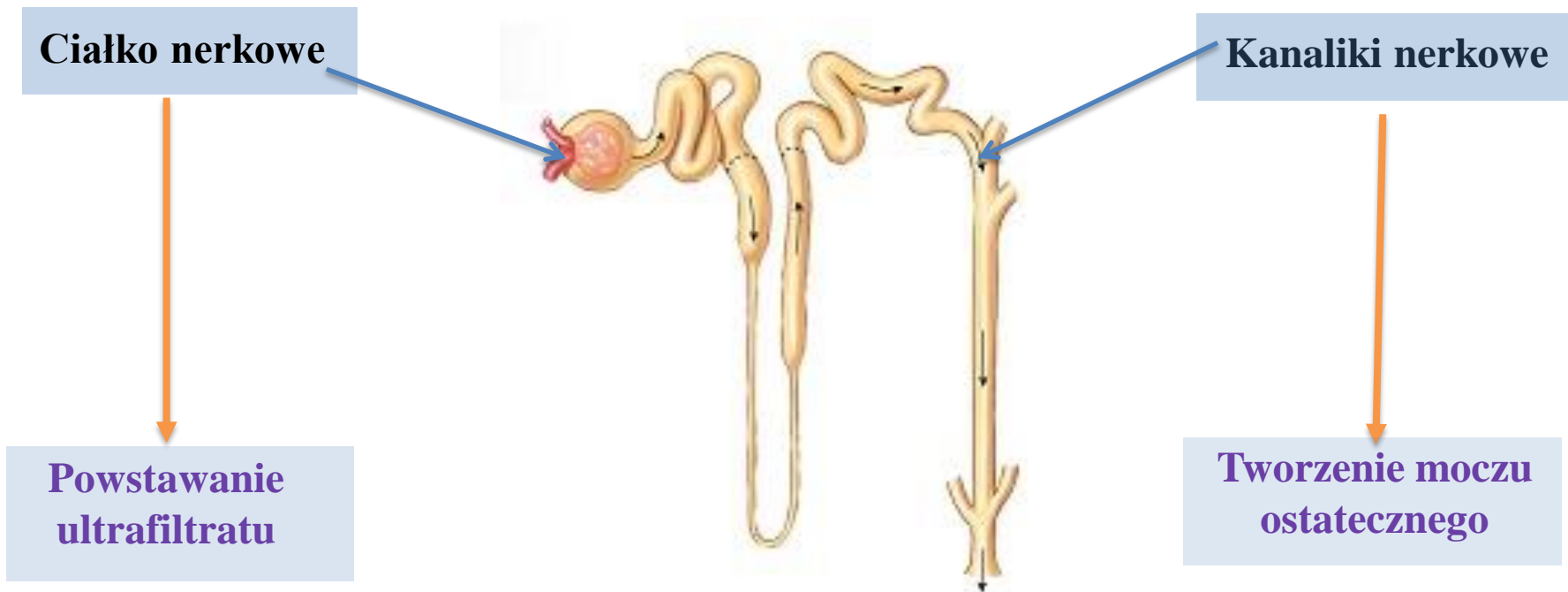
Miedniczka nerkowa

Naczynia nerkowe



Wnęka nerki

Nefron – podstawowa jednostka funkcjonalna nerek



*Każda nerka zawiera około 1 mln nefronów
Nerki nie mogą regenerować nefronów*

Budowa czynnościowa nerek

Ciałko nerkowe

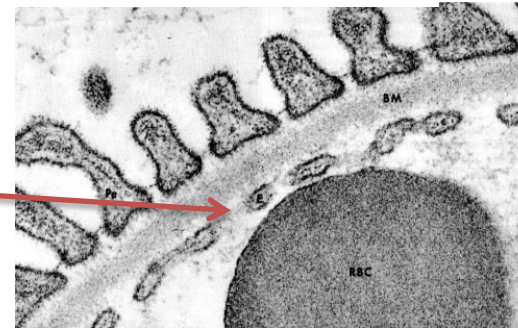
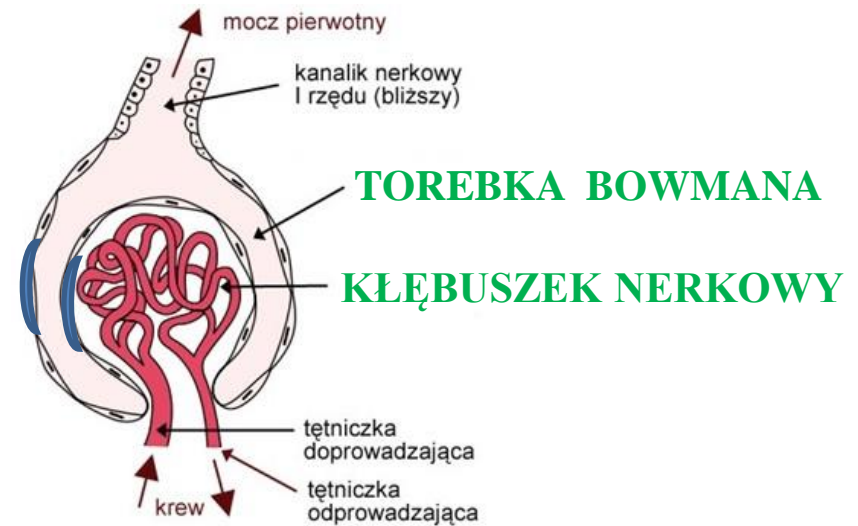


1. Torebka Bowmana – składa się z 2 blaszek

- wewnętrzna (trzewna)
- zewnętrzna (ścienna)

Między nimi *przestrzeń Bownama* (miejsce gromadzenia ultrafiltratu)

2. Kłębuszek nerkowy – sieć dziwna naczyń ze *śródbłonkiem okienkowym*

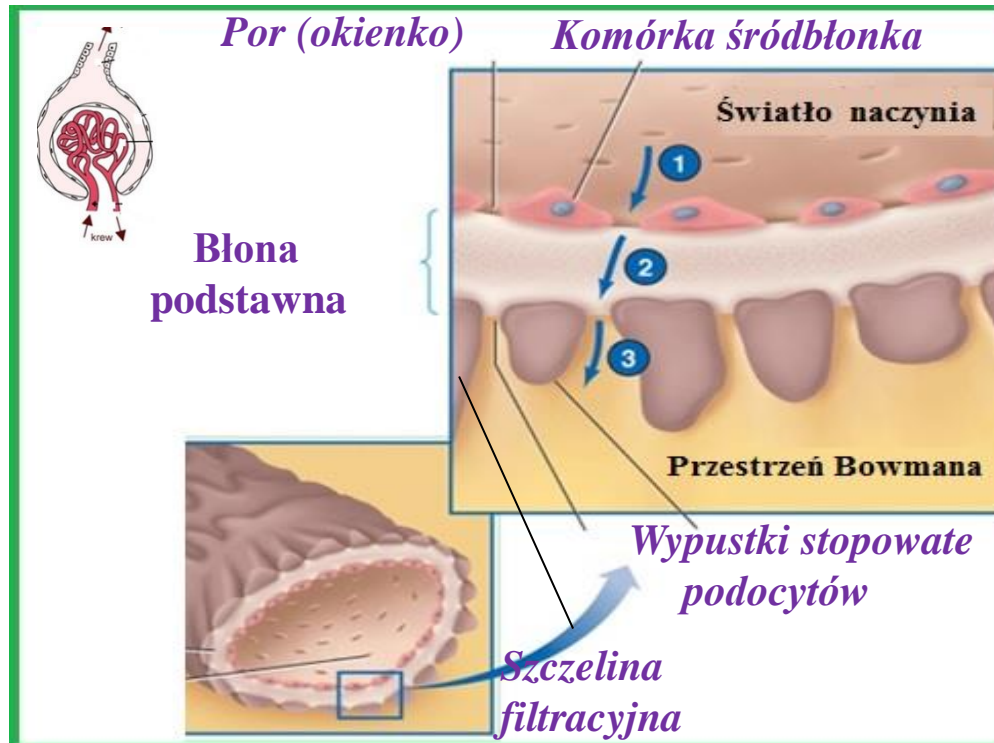


Zmodyfikowane na podstawie Arvi-Matti Kuusniemi University of Helsinki

Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Budowa czynnościowa nerek

Błona filtracyjna kłębuszka



1. Śródbłonek okienkowy

Pokrywa od środka naczynia włosowate kłębuszka. Posiada **okienka (pory)** przez które odbywa się filtracja większości składników osocza

2. Błona podstawna

Bezkomórkowa warstwa macierzy, która oddziela śródbłonek od nabłonka torebki Bowmana. Zawiera glikoproteiny o ujemnym ładunku

3. Błona szczelinowata pomiędzy wyrostkami stopowatymi podocytów

Owijają się wokół naczyń włosowatych kłębuszka zostawiając wąskie szczeliny filtracyjne zamknięte przez porowatą błonę

Budowa czynnościowa nerek

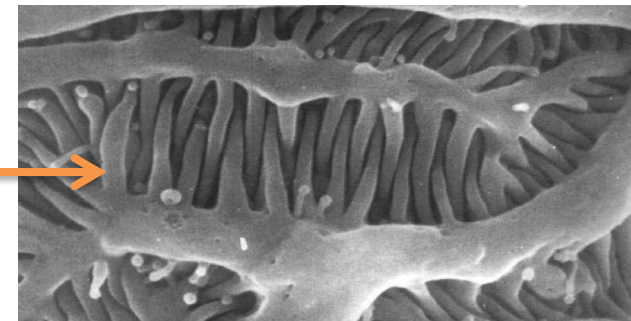
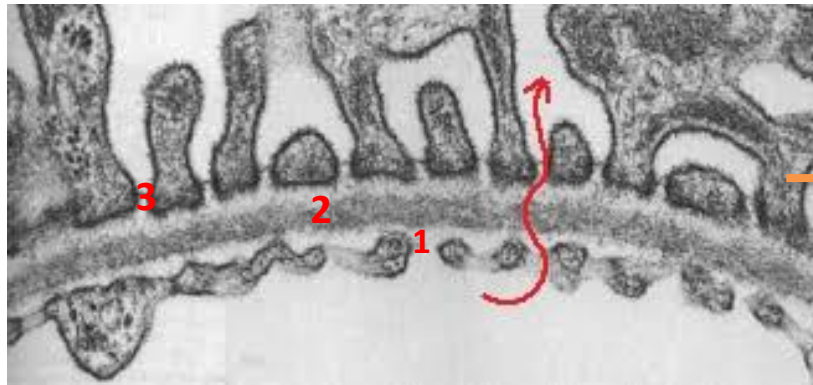
Błona filtracyjna kłębuszka stanowi barierę filtracyjną kłębuszka



Substancje opuszczające osocze, zanim znajdą się w świetle kanalika, muszą pokonać barierę filtracyjną - proces *filtracji kłębuszkowej* w którym powstaje *ultrafiltrat*

Filtracja dokonuje się przez potrójny filtr, którego gęstość wzrasta w kierunku od światła naczyń do światła torebki Bowmana.

Zdolność cząsteczek do przenikania przez barierę filtracyjną zależy od ich wielkości, kształtu oraz ładunku elektrycznego.



Błona szczelinowata między wypustkami stopowatymi podocytów

Bariera filtracyjna kłębuszka. Zmodyfikowane na podstawie: histologia.cm-uj.krakow.pl

1. Kanalik kręty bliższy

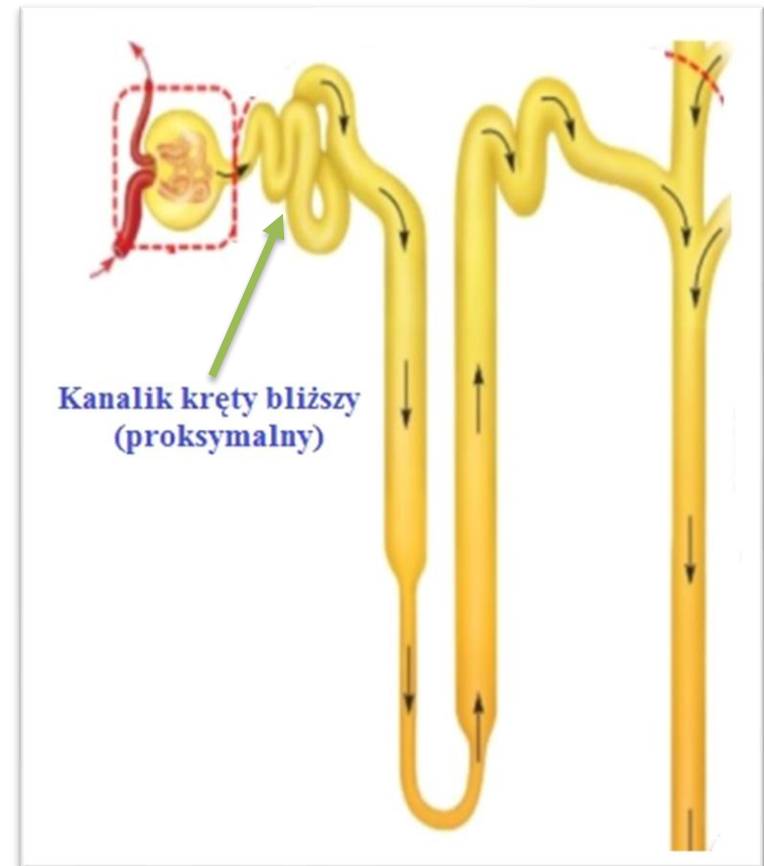
Strukturalnie wyróżniamy 3 segment: **S1, S2 i S3**

W komórkach nabłonka obecne są liczne mitochondria

Komórki nabłonka kanalika bliższego cechują się **wysoką aktywnością metaboliczną**

Odcinek nefronu, w którym wytwarzany jest płyn izoosmotyczny

Na błonie szczytowej (luminalnej) komórek nabłonka kanalika bliższego obecny jest rąbek szczoteczkowy



2. Pętla Henlego

A. Ramię zstępujące pętli Henlego

Przepuszczalne dla wody!

B. Ramię wstępujące pętli Henlego

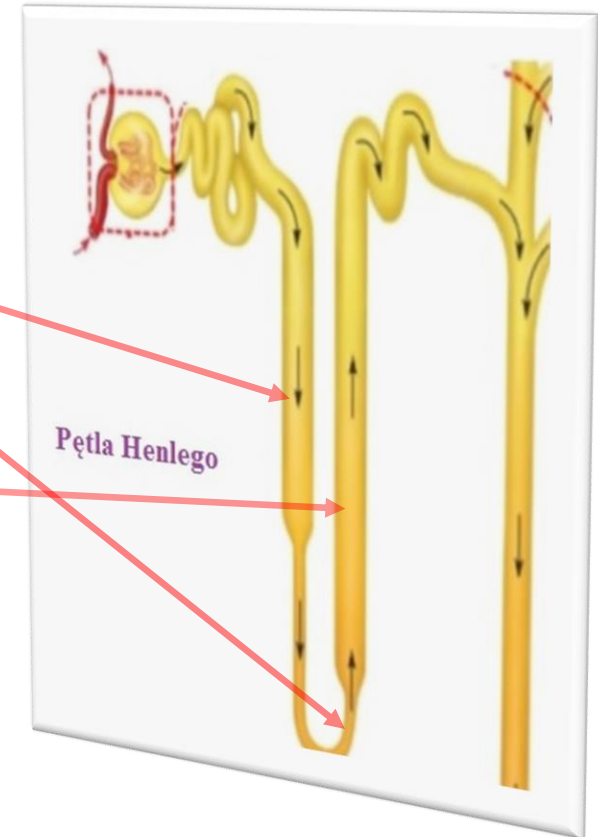
Odcinek cienki ramienia wstępującego

Odcinek gruby ramienia wstępującego

Nieprzepuszczalne dla wody! Reabsorpcja Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^-

Pętla Henlego wnika głęboko do rdzenia nerki, a następnie wraca w kierunku jej części korowej. Podstawowa funkcja: reabsorpcja wody, Na^+ i Cl^-

Odcinek w którym wytwarzany jest *plyn hipoosmotyczny*



3. Kanalik kręty dalszy

W błonie komórkowej obecne liczne białka transportujące. Reabsorpcja czynna wody i soli mineralnych. Bierze udział w tworzeniu aparatu przykłębuszkowego

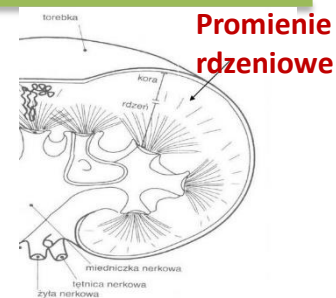


Kanaliki kręte dalsze kilku sąsiednich nefronów tworzą kanalik zbiorczy

4. Kanalik zbiorczy

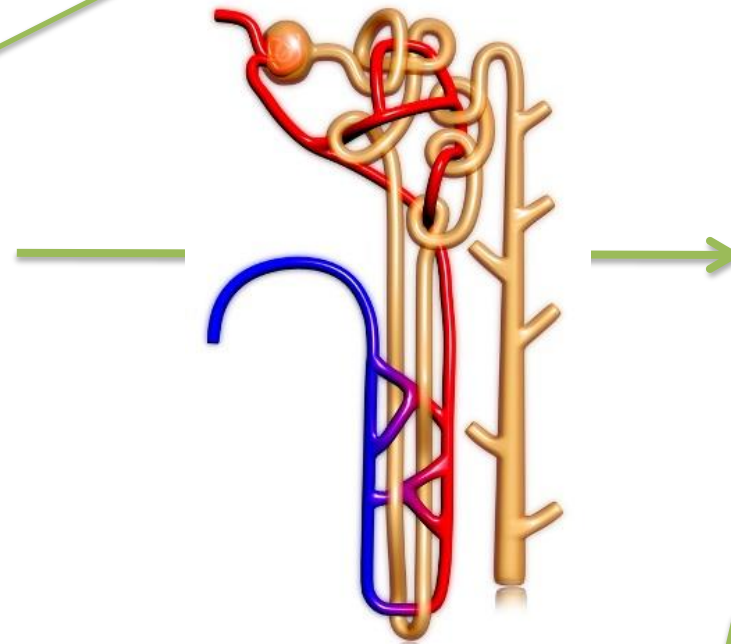
- **odcinek korowy** (w promieniach rdzeniowych)
- **odcinek rdzeniowy** (w piramidach)

*Kontrola równowagi wodno – elektrolitowej i kwasowo – zasadowej.
Osmolarność płynu kanalikowego zależy od aktualnych potrzeb organizmu*



Nefron = ciało nerkowe + kanaliki nerkowe

Miejsce tworzenia
ultrafiltratu

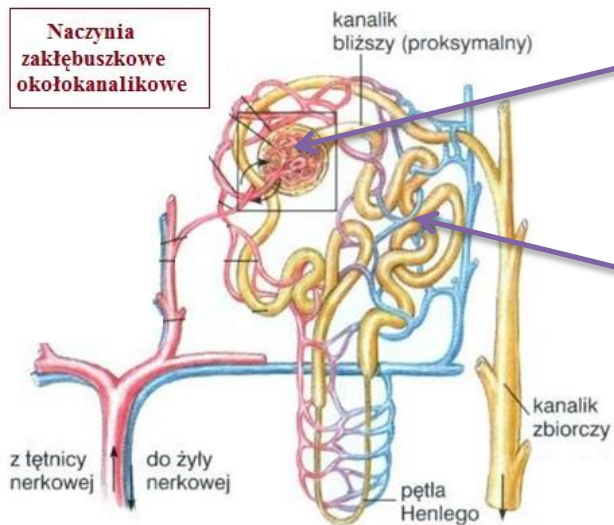
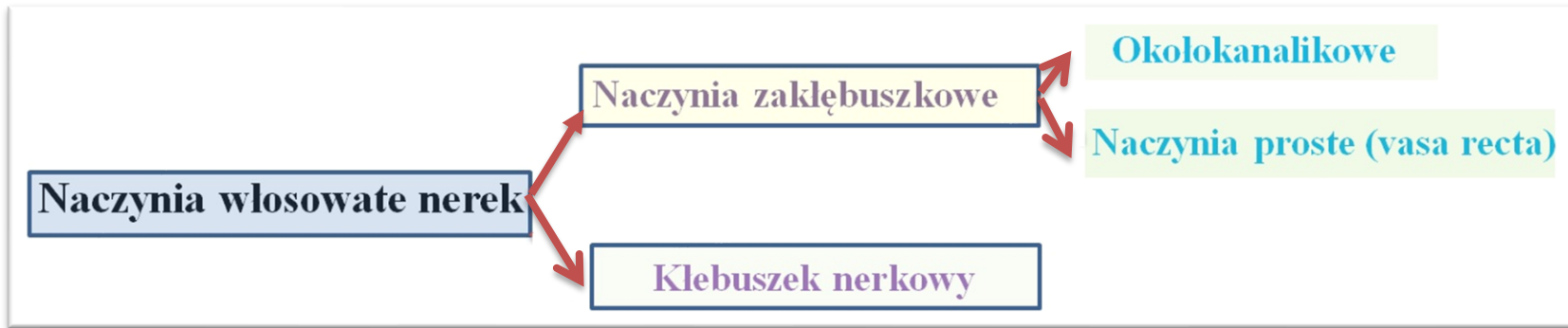


Miejsce reabsorpcji
i sekrecji kanalikowej

Mocz ostateczny

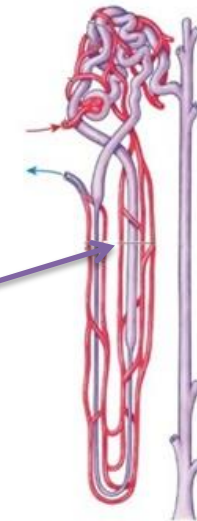
Budowa czynnościowa nerek

Unaczynienie nefronu



Kłębuszek nerkowy
tworzony jest przez
tętniczkę
doprowadzającą

Naczynia zakłębuszkowe
odchodzą od tętniczki
odprowadzającej



Nefron przyrdzeniowy z naczyniami prostymi

Modyfikacja rycin na podstawie: patologia.cm.umk.pl

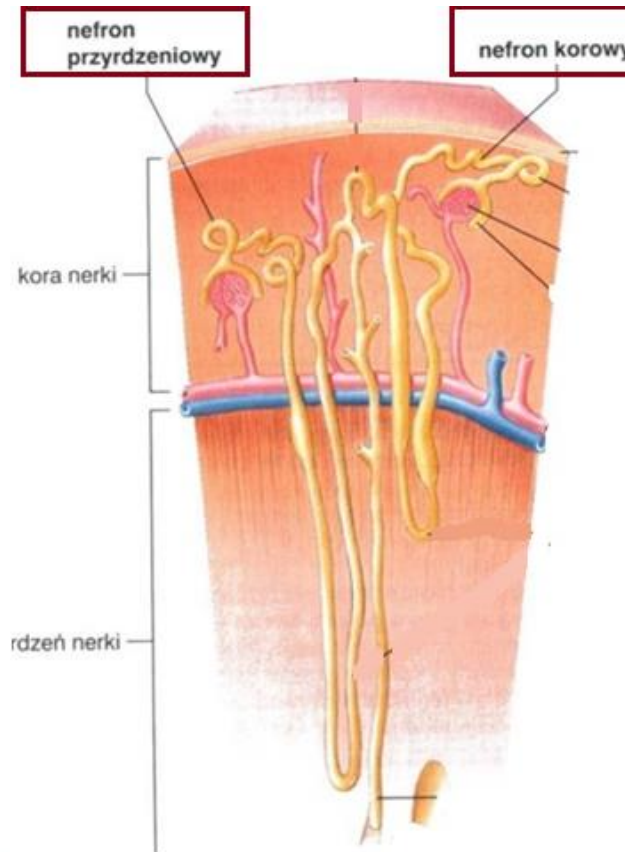
Budowa czynnościowa nerek

Podział nefronów ze względu na położenie i długość pętli Henlego



Przyrdzeniowe

- 1] Stanowią 15% wszystkich nefronów
- 2] Długie pętke Henlego
- 3] Towarzyszą im naczynia proste (vasa recta)
- 4] Ciało nerkowe w części przyrdzeniowej nerki



Korowe

- 1] Stanowią 85% wszystkich nefronów
- 2] Krótkie pętke Henlego
- 3] Towarzysza in tylko naczynia okołokanalikowe
- 4] Ciało nerkowe w części korowej nerki



Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Powstawanie moczu



Mocz ostateczny powstaje z moczu pierwotnego (ultrafiltratu) w wyniku zagęszczania, reabsorpcji i sekrecji w kanalikach nerkowych.

MOCZ PIERWOTNY

Filtracja kłębuszkowa

Powstaje podobny do osocza filtrat krwi

Resorpcja kanalikowa

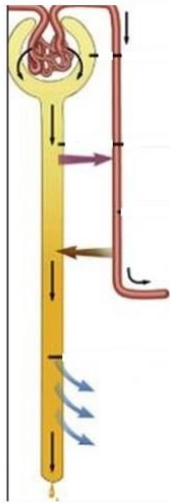
Usuwa z filtratu przydatne substancje rozpuszczalne, które wracają do krwi

Sekrecja kanalikowa

Dodatkowo usuwa do filtratu zbędne składniki krwi

Oszczędzanie wody

Usuwanie z filtratu wody, wracającej do krwi; zagęszczanie moczu



MOCZ OSTATECZNY

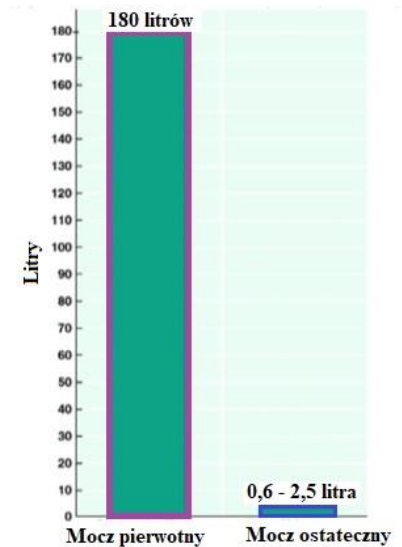
Wydalenie

Do światła torebki kłębuszka przechodzą cukry proste, aminokwasy, mocznik, kreatynina, kwas moczowy, fosforany nieorganiczne, inne produkty przemiany materii oraz niewielka ilość białka – **mocz pierwotny (ultrafiltrat)**

Reabsorpcja

Sekrecja

Mocz ostateczny ma o wiele mniejszą objętość i większe stężenie substancji w nim wydalanych



Około **99%** powstałego ultrafiltratu jest resorbowane w kanalikach nerkowych

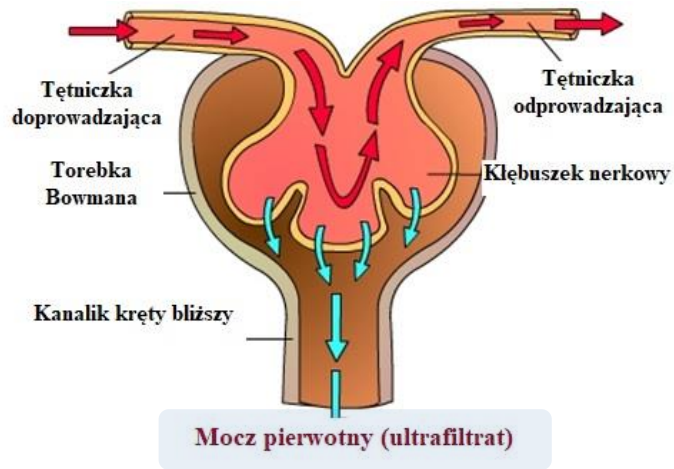
Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Filtracja kłębuszkowa



Filtracja kłębuszkowa (przesączanie kłębuszkowe) to przechodzenie przez błonę filtracyjną wody i substancji w niej rozpuszczonych z osocza do torebki Bowmana

Płyn przefiltrowany do torebki Bowmana w procesie filtracji kłębuszkowej to **mocz pierwotny (ultrafiltrat)**



Błona filtracyjna przez którą zachodzi proces filtracji kłębuszkowej

Ryc. Modyfikacja na podstawie: Rice WL et al. *High Resolution Helium Ion Scanning Microscopy of the Rat Kidney*

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)



Objętość płynu filtrowanego do torebki Bowmana w jednostce czasu określa się jako wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR - glomerular filtration rate)

GFR jest najważniejszym wskaźnikiem czynności wydalniczej nerki

Na wielkość GFR mają wpływ dwa czynniki:

Współczynnik ultrafiltracji kłębuszkowej (K_f)

przepuszczalność ściany naczyń włosowatych i pole powierzchni efektywnej bariery filtracyjnej

Ciśnienie filtracyjne (FP)

gradient ciśnień hydrostatycznych i osmotycznych w łożysku naczyniowym i przestrzeni torebki Bowmana

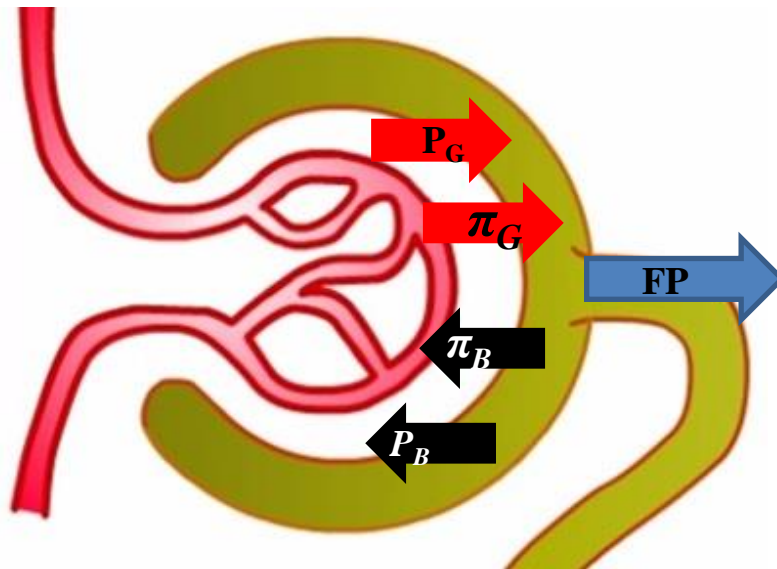
$$GFR = K_f \times FP$$

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)



Sily determinujące wielkość ciśnienia filtracyjnego (FP)



$$GFR = K_f \times FP$$

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

$$FP = 60 - 18 - 32 + 0 = \underline{\underline{+10 \text{ mm Hg}}}$$

P_G – ciśnienie hydrostatyczne krwi w naczyniach włosowatych kłębuszka- 50 mmHg

π_B – ciśnienie onkotyczne płynu w przestrzeni filtracyjnej Bowmana – 0 mmHg

P_B – ciśnienie płynu w przestrzeni filtracyjnej Bowmana- 15 mmHg

π_G – ciśnienie onkotyczne osocza krwi – 25 mmHg

Sily zwiększające GFR

Sily zmniejszające GFR

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Pojęcie klirensu nerkowego



Jak w praktyce klinicznej obliczyć GFR?

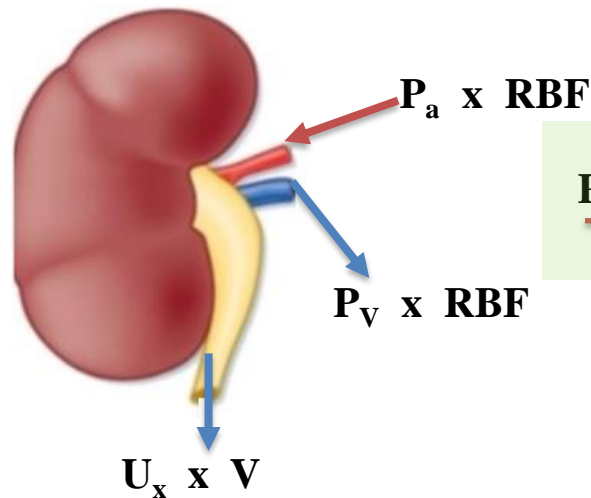
Jak ocenić zdolność nerek do oczyszczania krwi z różnych substancji?

Klirens substancji rozpuszczonej wyraża sprawność, z jaką ta substancja zostaje wyeliminowana z organizmu na skutek wydalania

Pojęcie klirensu nerkowego daje teoretyczne podstawy do obliczania wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) i przepływu krwi przez nerki (RBF)

Pojęcie klirensu nerkowego bazuje na **prawie zachowania masy**

Jeśli jakaś substancja nie jest produkowana ani metabolizowana w nerkach, to jej ilość wpływająca do nerki przez tętnicę nerkową jest równa ilości wypływającej z nerki przez żyłę nerkową i moczowód



$$\frac{P_a \times RBF}{\text{Wpływ}} = \frac{(P_v \times RBF) + (U_x \times V)}{\text{Wypływ}}$$

U_x - stężenie substancji w moczu
 P_x - stężenie substancji w osoczu
 V - objętość wydalonego moczu [ml]
RBF – przepływ krwi przez nerki

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

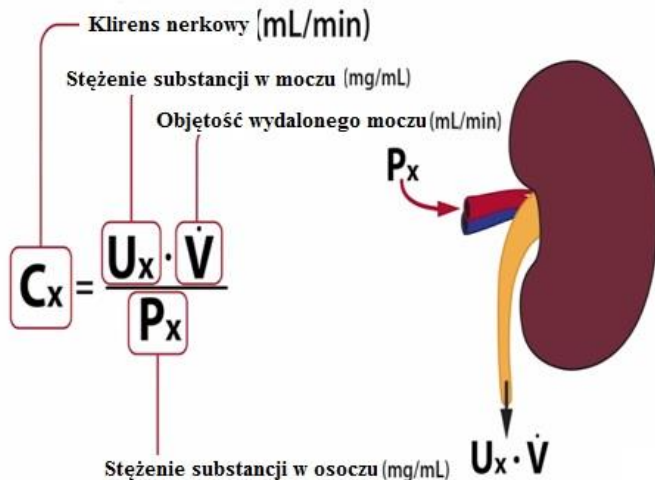


Pojęcie klirensu nerkowego

Jeśli założymy, że:

- dana substancja x wpływająca do nerki przez tętnicę nerkową wypłynie całkowicie tylko przez moczowód ($P_v = 0$)
- stężenie substancji x w osoczu tętnicy nerkowej jest takie same jak w osoczu żył obwodowych ($P_a = P_x$)

to poniższe równanie pozwala obliczyć **klirens nerkowy** tej substancji



$$P_a \times \cancel{RBF} = (P_v \times \cancel{RBF}) + (U_x \times V)$$

$$P_x = U_x \times V$$

$$C_x = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

U_x - stężenie substancji w moczu

P_x - stężenie substancji w osoczu

V - objętość wydalonego moczu [ml]

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

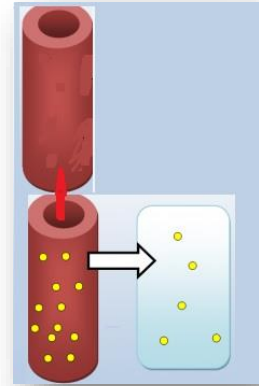
Klirens nerkowy



KLIRENS NERKOWY danej substancji – jest to taka objętość OSOCZA, która jest całkowicie oczyszczona przez nerki z danej substancji w jednostce czasu

Jednostka klirensu ml/min lub l/godz

Ilość substancji wydalonej przez nerki zależy zatem od stężenia danej substancji w osoczu jak i od objętości płynu przesączonego w jednostce czasu, czyli od **wielkości filtracji kłębuszkowej i wielkości przepływu krwi przez nerki**



Zatem na podstawie klirensu nerkowego możemy obliczyć:

A. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)

B. Wielkość przepływu krwi przez nerki (RBF)

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Klirens inuliny jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego



Jeżeli badana substancja X ulega przesączaniu w kłębuszku, a w kanalikach nerkowych nie ulega wchłanianiu zwrotnemu ani wydzielaniu, to jej ilość wydalona z moczem odpowiada dokładnie ilości, która została *przefiltrowana w kłębuszkach*

$$\text{GFR} \times P_x = U_x \times V$$

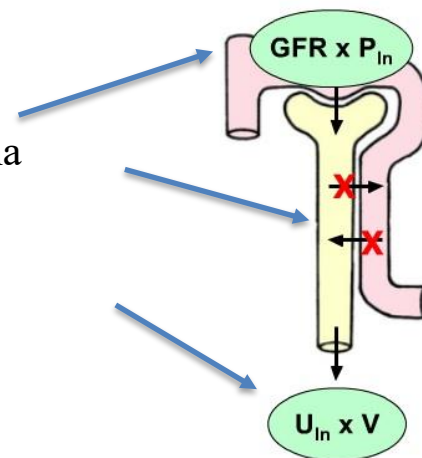
$$C_x$$

U_x - stężenie substancji w moczu
 P_x - stężenie substancji w osoczu
 V - objętość wydalonego moczu [ml]
 C_x - klirens substancji x [ml/min]

Taką substancją endogenną, która spełnia powyższe kryteria, jest **inulina**

Oznaczając klirens inuliny wyznaczamy wielkość GFR

$$C_{in} = \text{GFR}$$





Cechy idealnego markera służącego do pomiaru GFR

- Jest wydalany wyłącznie drogą przesączania kłębuszkowego
- Nie wiąże się z białkami osocza i nie wnika do erytrocytów
- Nie podlega wchłanianiu zwrotnemu i sekrecji w kanalikach
- Nie ulega przemianom metabolicznym w ustroju
- Nie jest wychwytywany przez inne tkanki

Oznaczenie GFR za pomocą oznaczenia klirensu inuliny (C_{in}):

- Stały dożylny wlew inuliny do uzyskania stałego stężenia we krwi równe 1.0 mg/100 ml
- Dobowa zbiórka moczu w celu oznaczenia objętości moczu i stężenia inuliny w moczu

$$\begin{aligned} P_{inulin} &= 1.0 \text{ mg} / 100\text{ml} \\ U_{inulin} &= 125 \text{ mg}/100 \text{ ml} \\ \text{Urine flow rate} &= 1.0 \text{ ml}/\text{min} \\ \\ \text{GFR} = C_{inulin} &= \frac{U_{in} \times V}{P_{in}} \\ \\ \text{GFR} &= \frac{125 \times 1.0}{1.0} = 125 \text{ ml}/\text{min} \end{aligned}$$

Klirens nerkowy inuliny jest złotym standardem w pomiarze GFR

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Klirens inuliny jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego



Porównanie klirensu inuliny z klirensiem innych substancji pomaga ocenić, czy dana substancja podlega reabsorpcji czy sekrecji w kanalikach nerkowych

- Jeśli klirens substancji X jest *mniejszy* od C_{in} to znaczy, że substancja X podlega filtracji w kłębuszku a następnie częściowo lub całkowicie ulega reabsorpcji w kanalikach nerkowych (glukoza = 0)

$$C_x < C_{in} \text{ reabsorpcja}$$

- Jeżeli jest *większy*, oznacza, że substancja X podlega filtracji w kłębuszku a następnie dodatkowo ulega sekrecji w kanalikach nerkowych (**kreatynina** \approx **140 ml/min**)

$$C_x > C_{in} \text{ sekrecja}$$

*Jednakże do oznaczenia klirensu inuliny konieczne jest **podanie jej dożylnie***

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Klirens inuliny jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego



Czy istnieje substancja endogenna, której klirens nerkowy jest zbliżony do klirensu inuliny?

Inulina

OC[C@H]1OC[C@@H](OC[C@H]2OC[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
$$C_{in} = \frac{U_{in} \times \dot{V}}{P_{in}} = GFR$$

Substancja egzogenna

Kreatyna

CN(C)CC(=O)O
$$\xrightarrow[-H_2O]{+H_2O}$$

Kreatynina

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=O
$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \times \dot{V}}{P_{cr}} = GFF$$

Substancja endogenna

Kreatynina – powstaje w organizmie w wyniku nieenzymatycznego rozpadu fosforanu kreatyny

Modyfikacja rycin na podstawie: patologia.cm.umk.pl

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Klirens kreatyniny (C_{Cr}) jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego



Zalety:

- Stężenie w osoczu stosunkowo stałe
- Stężenie nie zależy od diety
- Nie podlega żadnym przemianom
- W minimalnym stopniu ulega wydzielaniu kanalikowemu

Wady:

- Stężenie zależy od masy ciała
- Degradacja w jelitach
- Wpływ leków na metabolizm w kanalikach

Stężenie kreatyniny w osoczu (0,6 – 1,0 mg/dl)

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}} = 140 \text{ ml/min}$$

*Metoda badania wymaga 24h zbiórka moczu i pobranie krwi na oznaczenie kreatyniny
Wykonywana tylko w badaniach klinicznych*

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Badanie przesiewowe. Oszacowany [estymowany] GFR (eGFR)



Oznaczenie *klirensu kreatyniny* jako miernika GFR
jest cenną metodą ale
trudną w codziennej praktyce klinicznej

Alternatywnym i prostym sposobem oszacowania GFR w codziennej
praktyce lekarskiej jest wyliczenie estymowanego GFR (eGFR) na
podstawie jednorazowego pomiaru osoczowego stężenia kreatyniny,
masy ciała, wieku i płci



1. Wzór Cockrofta – Gaulta

$$GFR = \frac{(140 - W) \times M_C}{S_k \times 72} \times W_p$$

W – wiek w latach

Mc – masa ciała

Sk – stężenie kreatyniny (mg/dl)

Wp – wskaźnik płci (mężczyźni *Wp*=1, kobiety *Wp*=0,85)

Pozwala stosunkowo wiarygodnie oszacować GFR w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek. Przydatny w obliczaniu należyj dawki leków

2. Uproszczony wzór Modification Of Diet in Renal Disease (MDRD)

■ MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Wzór MDRD– wzór stworzony na podstawie danych dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (uczestników programu Modification of Diet in Renal Disease) dla zdrowych ludzi wyraźnie niedoszacowuje GFR, natomiast znacznie lepiej od wzoru CG szacuje GFR dla bardziej zaawansowanych stadiów PChN.

MDRD Study- 4- parametrowe oznaczenie GFR dla osób powyżej 18 r.ż.

$GFR (ml/min/1.73m^2) = 186 \times \text{kreatynina (surowica)}^{-1,154} \times \text{wiek} \times 0,742$ (jeżeli ♀) / $\times 1,210$ (jeżeli Afroamerykanin)

***186- dla tradycyjnych kalibratorów
175- dla kalibratorów odnoszących się do IDMS

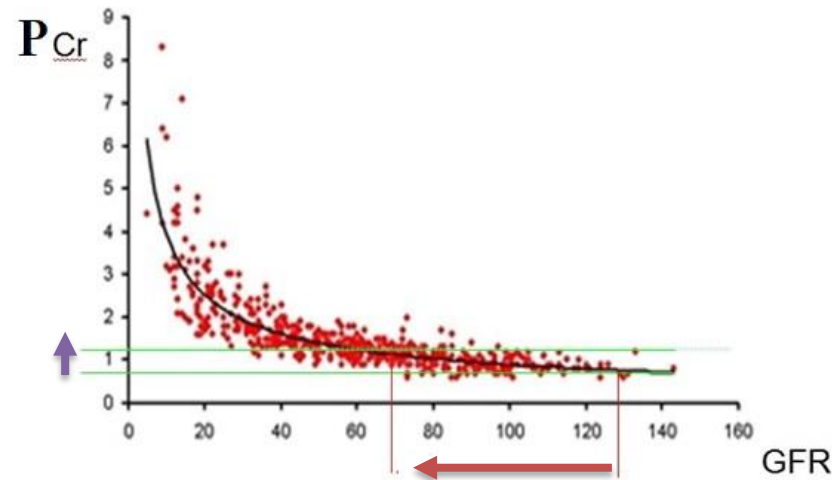
Przydatny w bardziej zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Wady metod przesiewowych



Niewielki wzrost osoczowego stężenia kreatyniny we krwi odpowiada
znacznemu spadkowi GFR



W ostatnich latach sporo uwagi poświęca się *nowym parametrom funkcji nerek*, do których zalicza się cystatyna C i inne niskocząsteczkowe białka (mikroglobulina, białko wiążące retinol)

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Procesy zachodzące w kanalikach nerkowych



MOCZ PIERWOTNY (ultrafiltrat)

Kanaliki nerkowe



1. Zmiana objętości
2. Zmiana składu
3. Zmiana molalności
4. Zmiana stężenia H^+

Wchłanianie zwrotne (resorpcja)

TRANSPORT

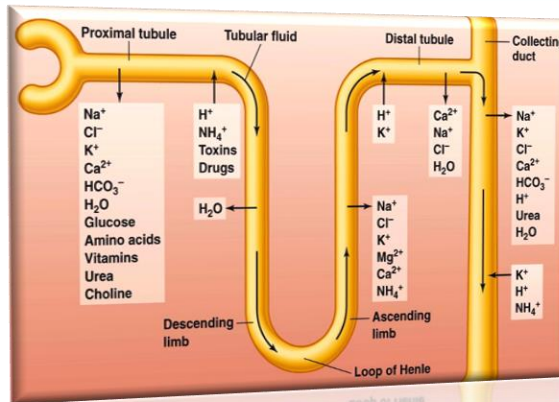
Wydzielanie (sekrecja)

MOCZ OSTATECZNY

Transport może przebiegać w obu kierunkach i przebiegać biernie lub czynnie

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Transport w kanalikach nerkowych. Reabsorpcja i sekrecja



Sekrecja – transfer substancji z krwi do światła kanalików nerkowych

Udział w kontrolowaniu pH krwi

Udział w eliminowaniu niektórych substancji z organizmu

Proces ten zachodzi na drodze dyfuzji lub transportu aktywnego

Reabsorpcja – zwrotne wchłanianie większości przefiltrowanych substancji z płynu kanalikowego do krwi

Okolo 99% przefiltrowanej wody jest reabsorbowana

Reabsorpcja kanalikowa jest procesem selektywnym

Reabsorpcja obowiązkowa (obligatoryjna) – zachodzi w kanalikach proksymalnych; woda wchłaniana jest przez dyfuzję, a glukoza, aminokwasy i sole mineralne poprzez transport aktywny

Reabsorpcja nieobowiązkowa (fakultatywna) – zachodzi w kanalikach dystalnych; wchłanianie wody i soli mineralnych jest zależne od aktualnych potrzeb organizmu

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

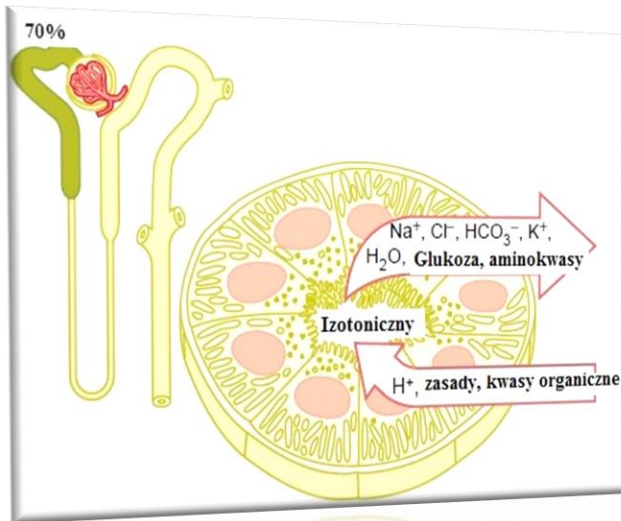
Kanalik proksymalny



Około 70% ultrafiltraru jest resorbowana w kanaliku proksymalnym

Reabsorbowana jest tutaj większość ważnych substancji przefiltrowanych w kłębuszku:

- sód (65%) – *transport aktywny*
- woda (65%)
- wodorowęglany (90%)
- chlor (50%)
- **glukoza, aminokwasy** ($\approx 100\%$) – *transport aktywny wtórny*



W kanaliku proksymalnym **sekrecji** ulegają: kwas moczowy, niektóre leki, kreatynina.

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Proces reabsorpcji w kanaliku proksymalnym



Redukcja objętości płynu kanalikowego zachodzi bez zmian jego osmolalności

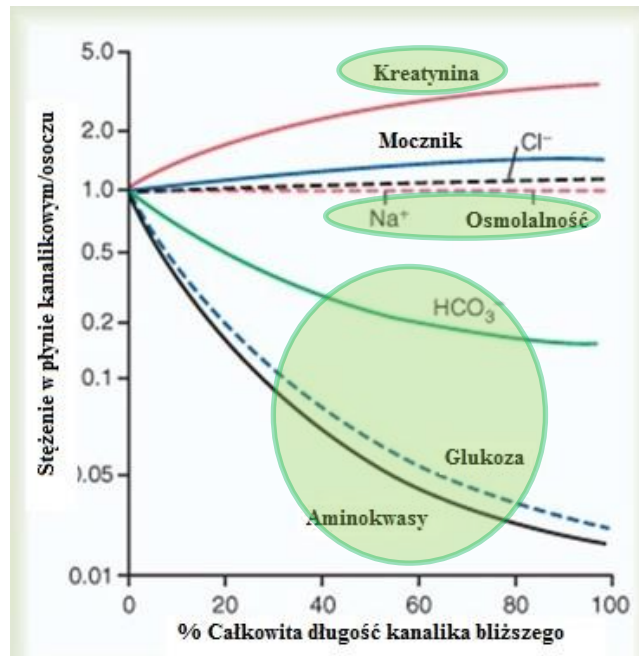


Fig. 1. Zmiana stężenia różnych substancji w przebiegu kanalika proksymalnego.

Resorbowanej ilości związków osmotycznie czynnych (Na) towarzyszy ekwiwalentna ilość wody i dlatego płyn kanalikowy wpływający do pętli Henlego jest izoosmotyczny z osoczem

Glukoza, aminokwasy i wodorowęglany ulegają reabsorpcji

Kreatynina jest aktywnie wydzielana

Osmolalność – (Osm/kg)

Osmolarność – (Osm/L)

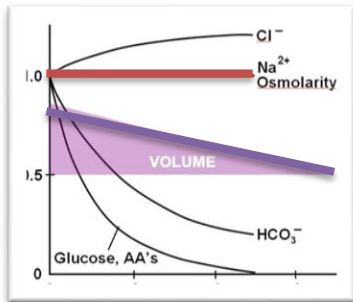
Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Redukcja izoosmotyczna

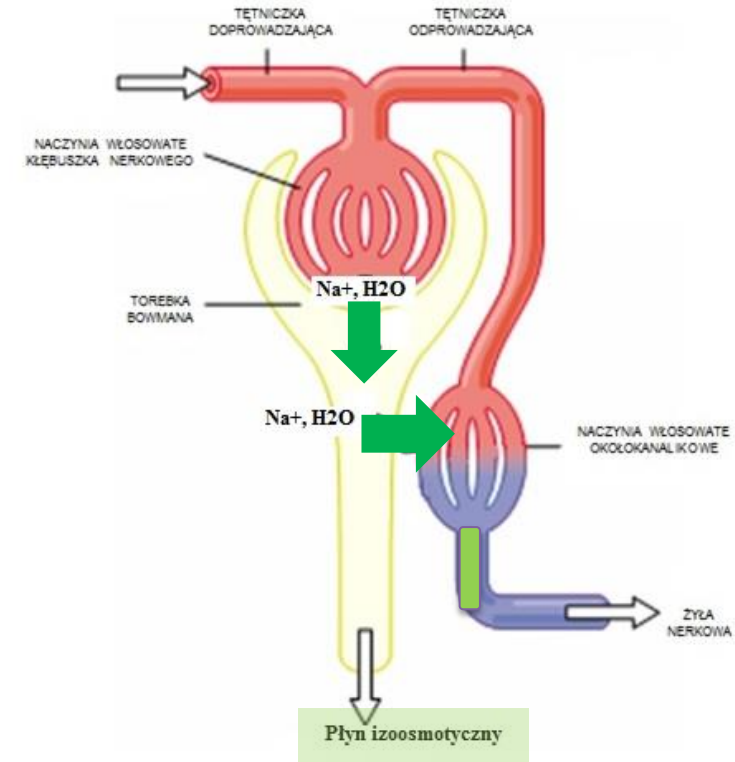


Część resorbowanych zwrótnie z kanalików bliższych substancji wykazuje działanie osmotyczne. Za tymi substancjami, na drodze osmozy podąża woda. Resorbowanej ilości związków osmotycznie czynnych towarzyszy ekwiwalentna ilość wody i dlatego mocz wpływający do pętli Henlego jest izoosmotyczny z osoczem. Proces ten nazywamy

redukcją izoosmotyczną.



Objętość moczu pierwotnego zostaje zredukowana o około 70% (tak jak ilość resorbowanego sodu) a ciśnienie osmotyczne pozostaje niezmienną. Woda odzyskana w procesie redukcji przechodzi do naczyń odprowadzających krew z kłębuszka istotnie ją rozcieńczając i zmniejszając jej lepkość.



osmolalność osocza norma: 280-295 mmol/kg wody.

Rycina na podstawie Nair S., Wilding JP. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3:4-42



dr n. med. Leszek Niepolski

Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Wchłanianie zwrotne glukozy w kanalikach proksymalnych

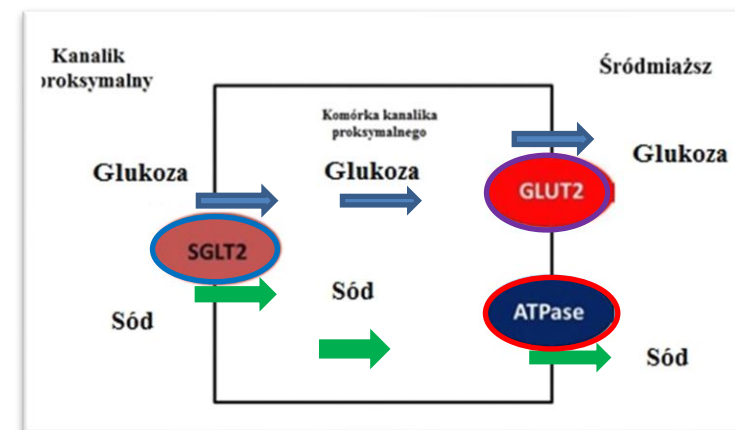


W nefronie transport aktywny wtórny zależy od sodu i jest związany z reabsorpcją wielu substancji, w tym aminokwasów i glukozy

W błonie podstawno-bocznej znajduje się ATPaza Na-K (*pierwotny transport aktywny*), która tworzy gradient sodowy wykorzystywany do transportu glukozy i sodu przez **SGLT2**. Proces ten nazywa się wtórnym transportem aktywnym - przemieszczenie dwóch różnych substancji w tym samym kierunku (Na + glukoza).

Sód przenoszony jest zgodnie z gradientem stężeń, glukoza przenoszona jest wbrew jej gradientowi stężeń.

Z komórki glukoza transportem biernym przenoszona jest do śródmiąższu przy pomocy transportera **GLUT2**



SGLT2 – kotransporter glukozy-sodowy 2

GLUT2 – transporter glukozy 2

ATPase – pompa sodowo-potasowa

Glukoza, aminokwasy i wodorowęglany są reabsorbowane wraz z jonami Na⁺ w początkowej (S1) części kanalka proksymalnego

Dla zainteresowanych link do artykułu o inhibitorach SGLT2

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-018-4656-5>

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Wielkość maksymalnego wchłaniania zwrotnego

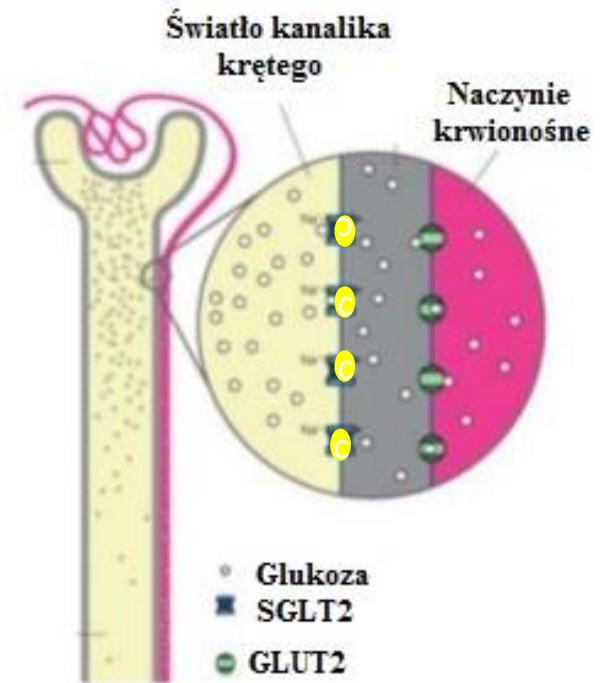


Transport czynny ma ograniczoną wydajność i podlega *nasyconiu* (*saturacji*), która jest osiągnięta, gdy wszystkie dostępne nośniki są zajęte (nasycone) przez dany substrat.

Tempo transportu substratu w jednostce czasu w warunkach saturacji określa się jako **transport maksymalny (T_m)** czyli maksymalna ilość substancji, która może być przetransportowana przez komórki kanalików nerkowych w ciągu jednej minuty.

Przykładem skutków saturacji nośnika (transportera) jest resorpcja zwrotna glukozy w nefronie.

T_m dla glukozy wynosi **2 mmol/min (375 mg/min)**



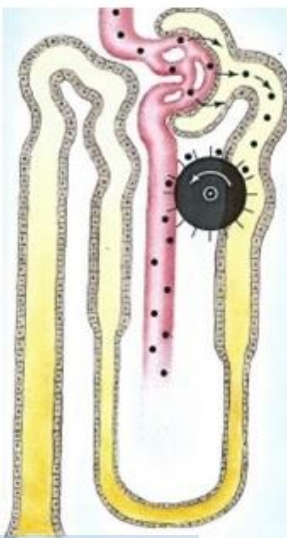
Rycina na podstawie Nair S., Wilding JP. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3:4-42

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Wielkość maksymalnego wchłaniania zwrotnego

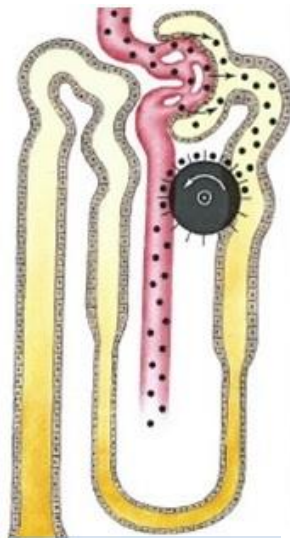


T_m dla glukozy = **2 mmol/min (375 mg/min)**



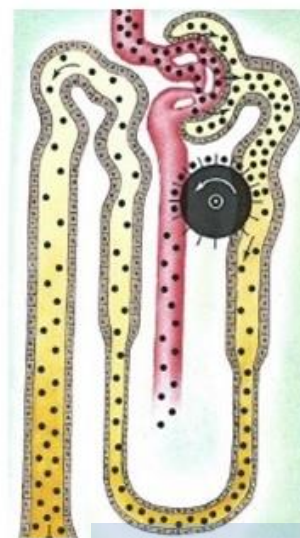
Poniżej T_m

Stężenie glukozy w surowicy i w konsekwencji w przesączu jest mniejsze niż zdolność wchłaniania kanalika. Glukoza jest w pełni wchłonięta i nie występuje w moczu.



W poziomie T_m

Stężenie glukozy w surowicy i w konsekwencji w przesączu jest wystarczające by wysycić całkowicie zdolność wchłaniania kanalika.



Powyżej T_m

Stężenie glukozy w surowicy i w konsekwencji w przesączu jest większe niż zdolność wchłaniania kanalika. Glukoza występuje w moczu ostatecznym.

Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Próg nerkowy dla glukozy



Transport glukozy w nefronie wykazuje charakterystyczne cechy dla substancji, które w procesie reabsorpcji wykorzystują błonowe białka nośnikowe (SGLT)

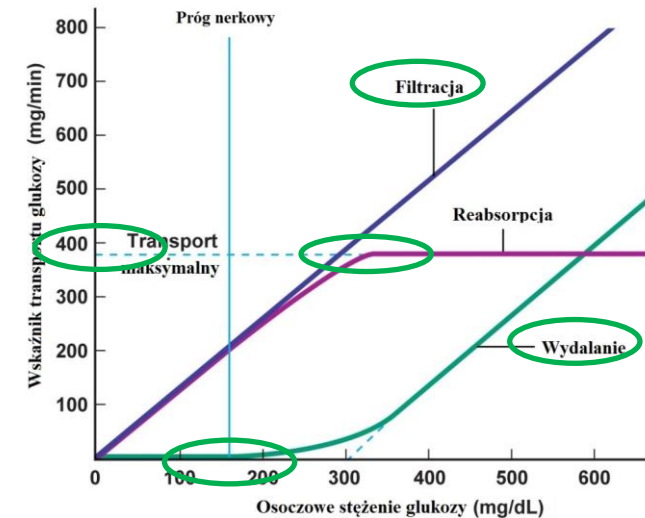
Stężenie glukozy w przesączu jest zawsze równe stężeniu glukozy w osoczu (filtracja)

Jeśli cząsteczki glukozy są filtrowane do kanalików w większej ilości i nośniki glukozy (SGLT2) nie nadążą z ich transportem, to część cząsteczek glukozy pozostaje w świetle kanalika i zostaje wydalona z moczem (cukromocz). Zostały przekroczone maksymalne możliwości transportu aktywnego

Stężenie danej substancji w osoczu, po przekroczeniu którego zaczyna ona pojawiać się w moczu ostatecznym nazywamy

progiem nerkowym.

**Próg nerkowy dla glukozy = 180 mg/dl - krew żylna
200 mg/dl – krew tętnicza**



© 2011 Pearson Education, Inc.

Próg nerkowy nie jest równoznaczny z transportem maksymalnym

Ryc. Wg. Fizjologia człowieka Red. DU. Silverthorn PZWL 2018



Powstawanie moczu pierwotnego i ostatecznego

Transport w pętli Henlego

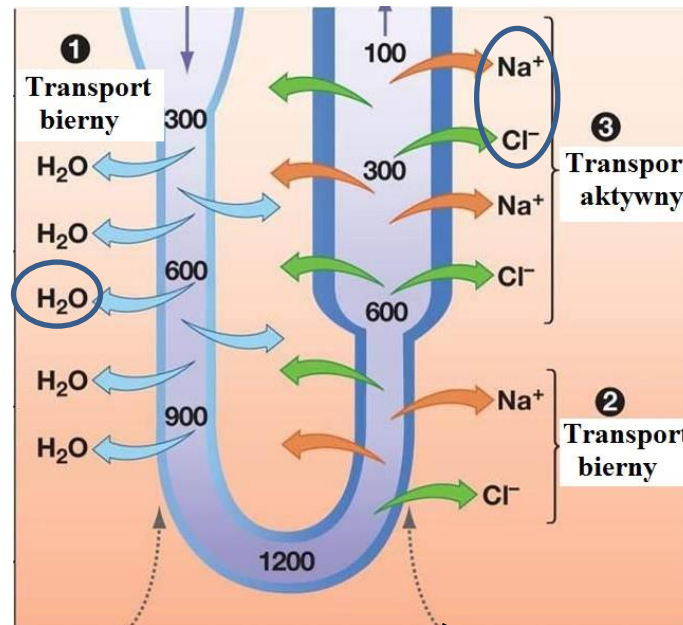


W pętli Henlego ulegają reabsorpcji około 15% wody i około 25% Na^+ i Cl^-

Izoosmotyczny płyn opuszczając kanalik bliższy jest stopniowo zagęszczany w ramieniu zstępującym pętli Henlego – reabsorbowana jest tylko woda.

H_2O

Woda reabsorbowana jest w ramieniu **zstępującym** pętli Henlego - **odcinek przepuszczalny dla wody** (obecność akwaporyn)



Płyn kanalikowy w zagięciu pętli ma najwyższą osmolalność, taką samą jak rdzeń.

Odcinek gruby ramienia **wstępującego** pętli Henlego jest **nieprzepuszczalny do wody** – (brak akwaporyn)

NaCl

Jony Na^+ i Cl^- ulegają aktywnej reabsorpcji a woda nie jest reabsorbowana.

Płyn staje się hipoosmotyczny



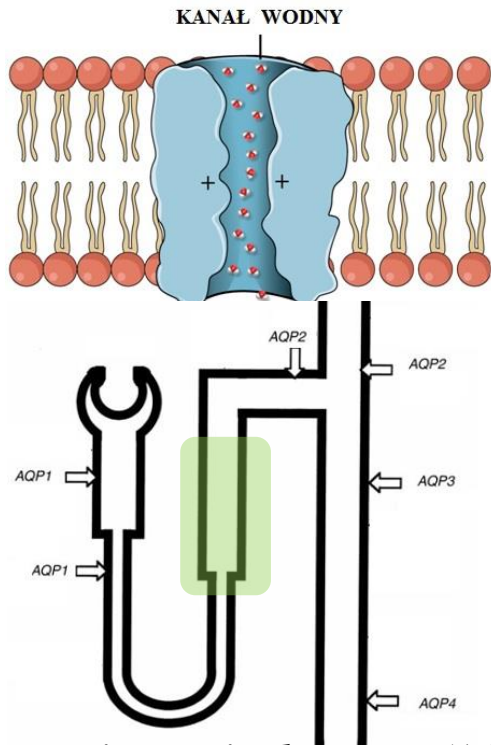
Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu

Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu

Rozmieszczenie akwaporyn w nefronie



Akwaporyny – to kanały wodne umożliwiające transport wody



Rozmieszczenie akwaporyn (AQs)
w nefronie

Akwaporyny nie są kanałami jonowymi. Stanowią tunele dla transportu pasywnego cząsteczek wody

W nerkach znajduje się wiele izoform akwaporyn. Niektóre z nich pozostają pod kontrolą *wazopresyny* (kanalik zbiorczy).

Część gruba ramienia wstępującego pętli Henlego nie zawiera akwaporyn

Moczówka prosta i zaćma wrodzona
to schorzenia genetyczne związane
z mutacją genu dla akwaporyn

<file:///C:/Users/leszn/Downloads/25762-31514-1-PB.pdf>

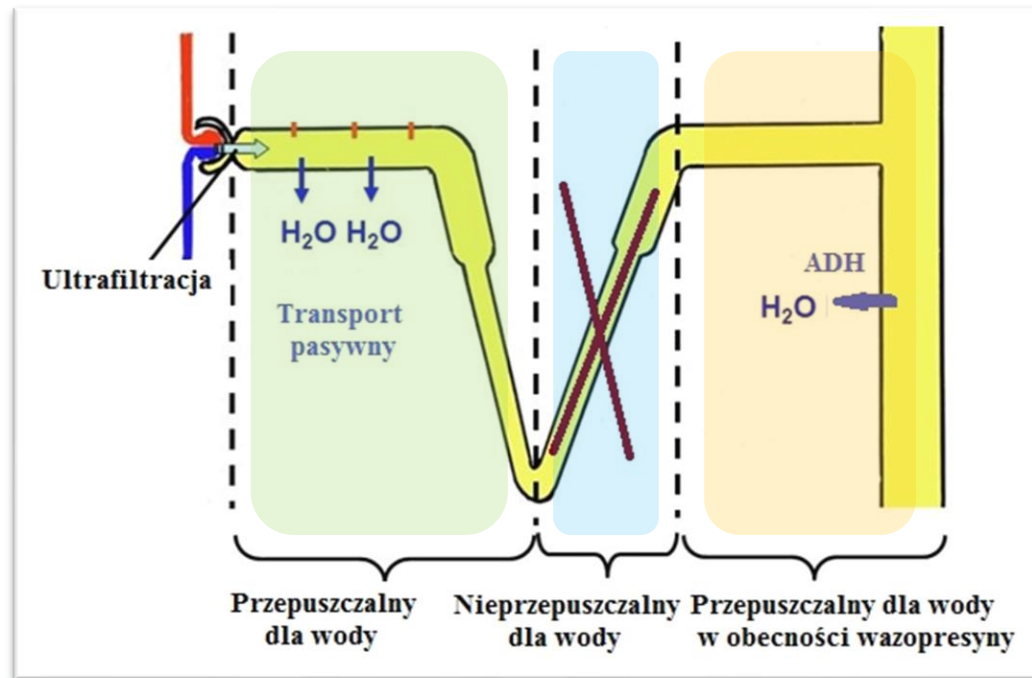


Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu

Przepuszczalność wody w nefronie



- Kanalik bliższy oraz ramię zstępujące pętli Henlego* są przepuszczalne dla wody.
- Ramię wstępujące pętli Henlego* jest nieprzepuszczalne dla wody.
- Kanalik dalszy oraz zbiorczy* jest przepuszczalny dla wody w obecności wazopresyny.



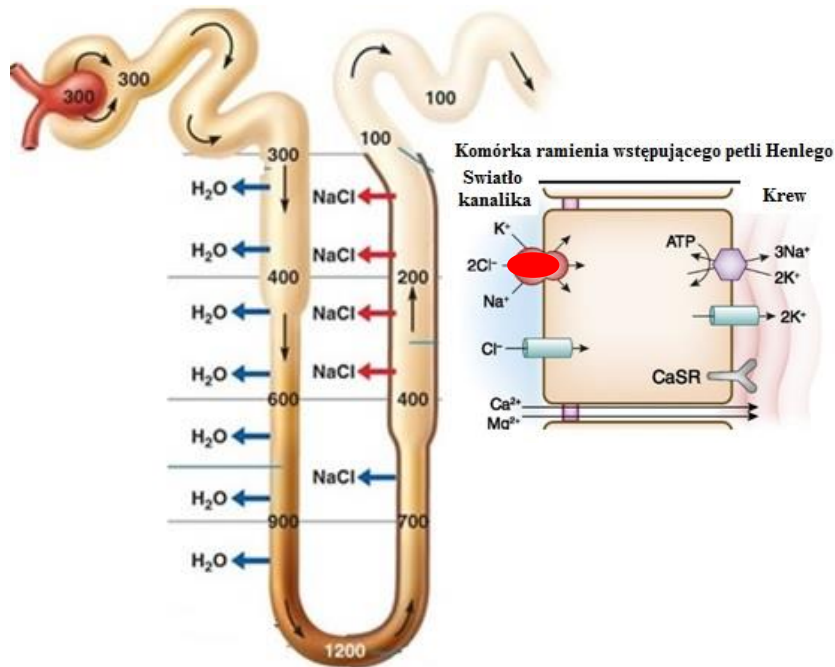
Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu

Transport jonów w pętli Henlego



Ramię zstępujące pętli Henlego nie transportuje jonów Na^+ i Cl^- .

Ramię wstępujące pętli Henlego aktywnie transportuje jony Na^+ , K^+ i Cl^- z płynu kanalikowego do komórki kanalika.



Na-K-2Cl kotransporter –

w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego transportuje $1\text{K} + 2\text{Cl} + 1\text{Na}$ z płynu kanalikowego do komórki kanalika – aktywność kotransportera hamowana jest przez diuretyki petlowe (furosemid)

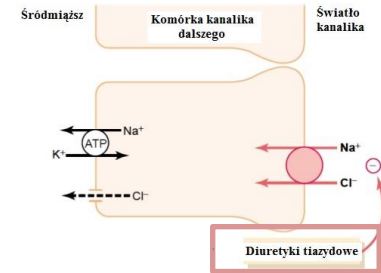
Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu

Blizszy i dalszy odcinek kanalika dystalnego oraz kanalik zbiorczy



Blizszy odcinek kanalika dystalnego

- **Kotransporter Na-Cl** – hamowany przez *diuretyki tiazydowe*
- Reabsorpcja Ca, Mg, Na, Cl
- Przepuszczalność wody zależna od ADH



Dalszy odcinek kanalika dystalnego i kanalik zbiorczy

- Odcinki funkcjonalnie podobne
- Obecne 2 typy komórek:
 - komórki główne – reabsorpcja Na i sekrecja K
 - komórki wstawkowe – reabsorpcja K a sekrecja H
- Przepuszczalność wody pod kontrolą ADH
- Sekrecja K i reabsorpcja Na pod kontrolą aldosteronu

Wg. Fizjologia. William F. Ganong

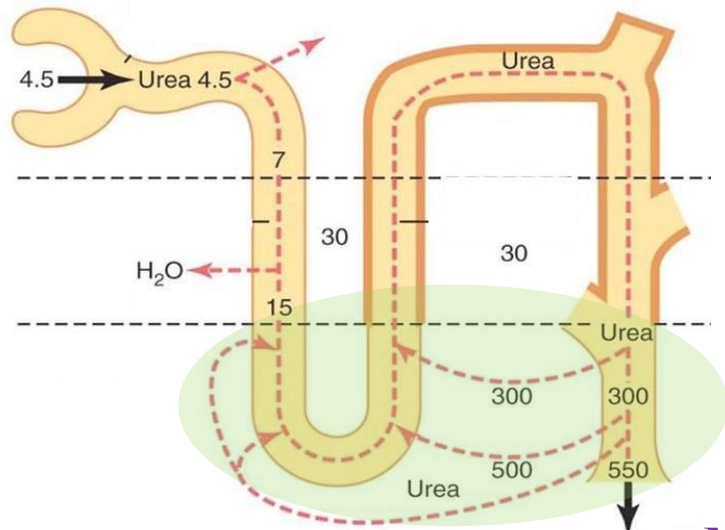
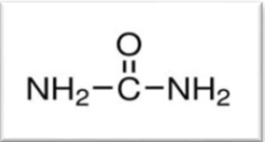
Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu

Recykulacja mocznika



Mocznik jest końcowym produktem przemian azotowych

- Swobodnie filtrowany
- Reabsorbowany w kanaliku proksymalnym i ramieniu zstępującym pętli Henlego
- Wydzielany do ramienia wstępującego w petli Henlego
- Ponowna reabsorpcja z kanalika zbiorczego



Recykulacja mocznika zachodzi pomiędzy cienkim ramieniem pętli Henlego a rdzeniowym odcinkiem kanalików zbiorczych

W niektórych częściach nefronu, szczególnie w części rdzeniowej kanalika zbiorczego ma miejsce transport aktywny ułatwiony dzięki obecności *transporterów mocznika (UT)*

Mocznik zwiększa osmolalność śródmiąszu rdzenia nerki

Ryc. Wg. Fizjologia człowieka Red. DU. Silverthorn PZWL 2018



Za procesy te odpowiedzialne są 4 zjawiska fizjologiczne:

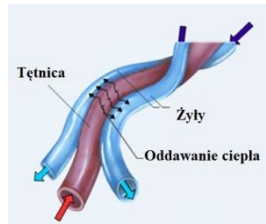
- 1. Wzmacniacz przeciwnądowy***
- 2. Wymiennik przeciwnądowy***
- 3. Obecność hormonu antydiuretycznego (AHD)***
- 4. Udział aldosteronu***

Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu



1. Wzmacniacz przeciwprądowy

Wzmacniacz przeciwprądowy jest zjawiskiem związanym z budową i czynnością pętli Henlego.



Układ przeciwprądowy umożliwia przekazywanie ciepła lub cząsteczek z jednego naczynia do drugiego z większą efektywnością

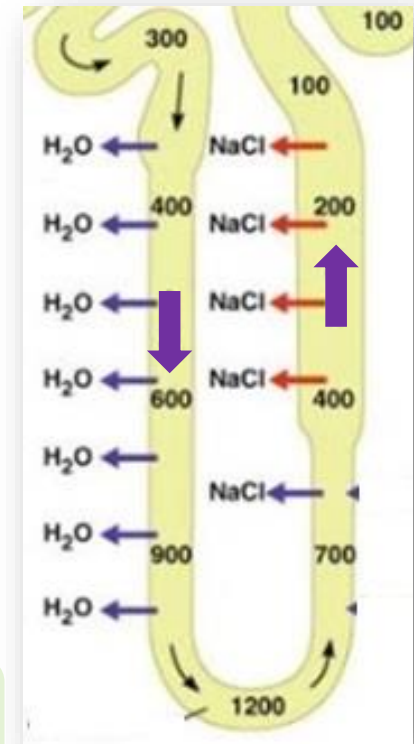
Oba ramiona pętli leżą blisko siebie a przepływający w nich płyn kanalikowy płynie w odwrotnych kierunkach co powoduje zwiększenie efektywności zachodzących tam procesów.

Ramiona pętli mają odmienne właściwości:

- *Ramię zstępujące* – woda dyfunduje ze światła kanalika do płynu śródmiąższowego a jony Na^+ ze śródmiąższu do światła kanalika. Wzrasta zatem osmolalność płynu kanalikowego.
- *Ramię wstępujące* - nieprzepuszczalne dla wody. Natomiast następuje intensywna reabsorpcja Na^+ i Cl^- . Zatem osmolalność płynu kanalikowego obniża się.

Rezultatem działania wzmacniacza jest wytworzenie hipertonicznego środowiska w śródmiąższu rdzenia i hipoosmotycznego płynu wypływającego z pętli Henlego

Pętla Henlego



Zagęszczanie i rozcieńczanie moczu



1. Wzmacniacz przeciwaprądowy a osmolalność moczu

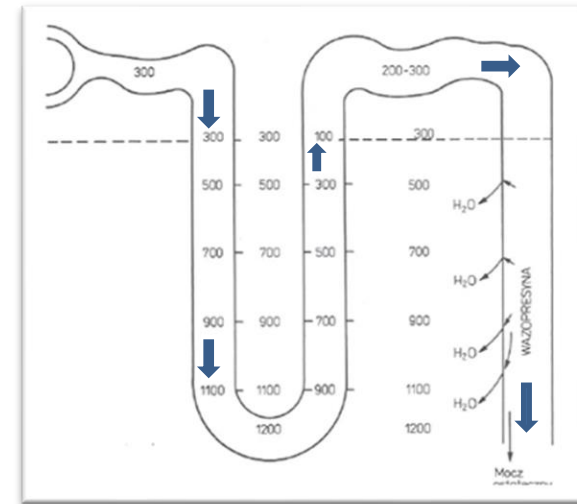
Zmiana osmolalności płynu kanalikowego w przebiegu nefronu

Płyn kanalikowy *początkowego odcinka ramienia zstępującego* pętli Henlego jest izoosmotyczny.

W miarę przejścia moczu do *zagięcia pętli* jego molalność znacznie się zwiększa aby ponownie zmniejszyła się w miarę zbliżania się płynu do kanalika dalszego.

Mocz wpadający do *kanalika dalszego* jest hipoosmotyczny. W jego części końcowej jest:

- izoosmotyczny – w warunkach antydiurezy
- hipoosmotyczny – w warunkach diurezy wodnej.



W *kanaliku zbiorczym* molalność moczu mieści się w szerokich granicach

- ok. 1200 mmol/kg H₂O- w warunkach maksymalnej antydiurezy
- ok. 60-120 mmol/kg H₂O – w warunkach maksymalnej diurezy wodnej

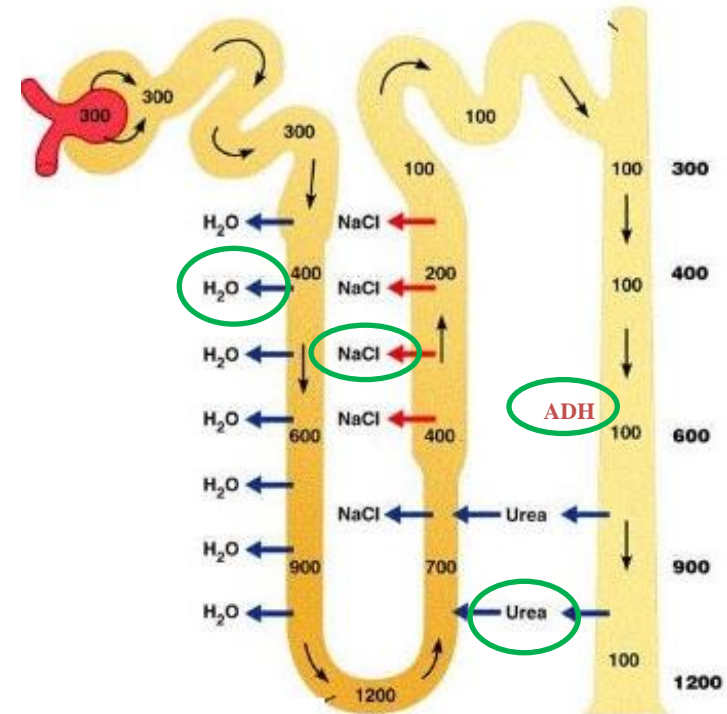
Zagęszczanie i rozcieńczenie moczu



1. Wzmacniacz przeciwprądowy

4 podstawowe przyczyn zmian molalności płynu kanalikowego:

1. Przepuszczalność ramienia zstępującego dla wody z kanalika do śródmiąższu
2. Aktywny transport sodu ze światła ramienia wstępującego do śródmiąższu
3. Przepuszczalność kanalików zbiorczych dla wody, jeśli jest obecna wzaopresyna
4. Recyrkulacja mocznika ze światła kanalika zbiorczego do śródmiąższu



Wg. *Fizjologia*. William F. Ganong

Zagęszczanie i rozcieńczanie moczu

2. Wymiennik przeciwprądowy

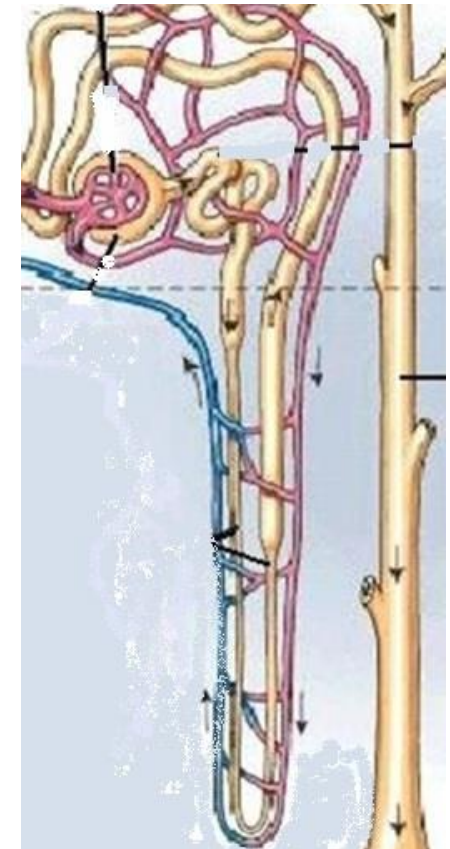


To **naczynia proste** zanurzone w śródmiąszcu o specyficznym ułożeniu względem kanalików nerkowych - równoległe do ramion pętli Henlego i cewek zbiorczych.

Bez udziału naczyń prostych woda z ramienia zstępującego pętli Henlego rozcieńczyłaby śródmiąszcz rdzenia.

Ściany naczyń prostych są przepuszczalne dla wody i elektrolitów. Przepływ krwi przez naczynia jest niewielki i nie są one w stanie odprowadzić ze śródmiąszcu całego ładunku Na^+ zresorbowanego w ramieniu wstępującym. Część ładunku pozostaje w rdzeniu nerki (*pułapka sodowa*). Pomaga to w utrzymaniu odpowiedniego gradientu osmotycznego w rdzeniu nerki.

Wazopresyna zwalnia przepływ krwi w naczyniach i dodatkowo ułatwia gromadzenie substancji osmotyczne czynnych i potęguje zdolność zagęszczania moczu.





3. Wazopresyna (hormon antydiuretyczny – ADH)

Powoduje zwiększenie przepuszczalności ściany cewki zbiorczej dla wody (akwaporyny 2). Kontroluje ucieczkę wody z kanalika do przestrzeni śródmiąższowej. Następuje zmniejszenie objętości i ostateczne zagęszczenie moczu

4. Aldosteron

Kontroluje równowagę sodową. Pobudza resorpcję zwrotną jonów Na i wydalanie jonów K przez komórki główne kanalika dystalnego