

# Základy tvorby moče

Krátký název: Ledviny příprava

Autor: MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

Recenzent: Doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA



Licence:

Uvedená práce (dílo) podléhá licenci [Creative Commons Uvedte autora-Neužívejte dílo komerčně-Nezasahujte do díla 3.0 Česko](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/cz/)

[Odkaz na on-line verzi \(pro off-line použití\)](#)

**Obsah:**

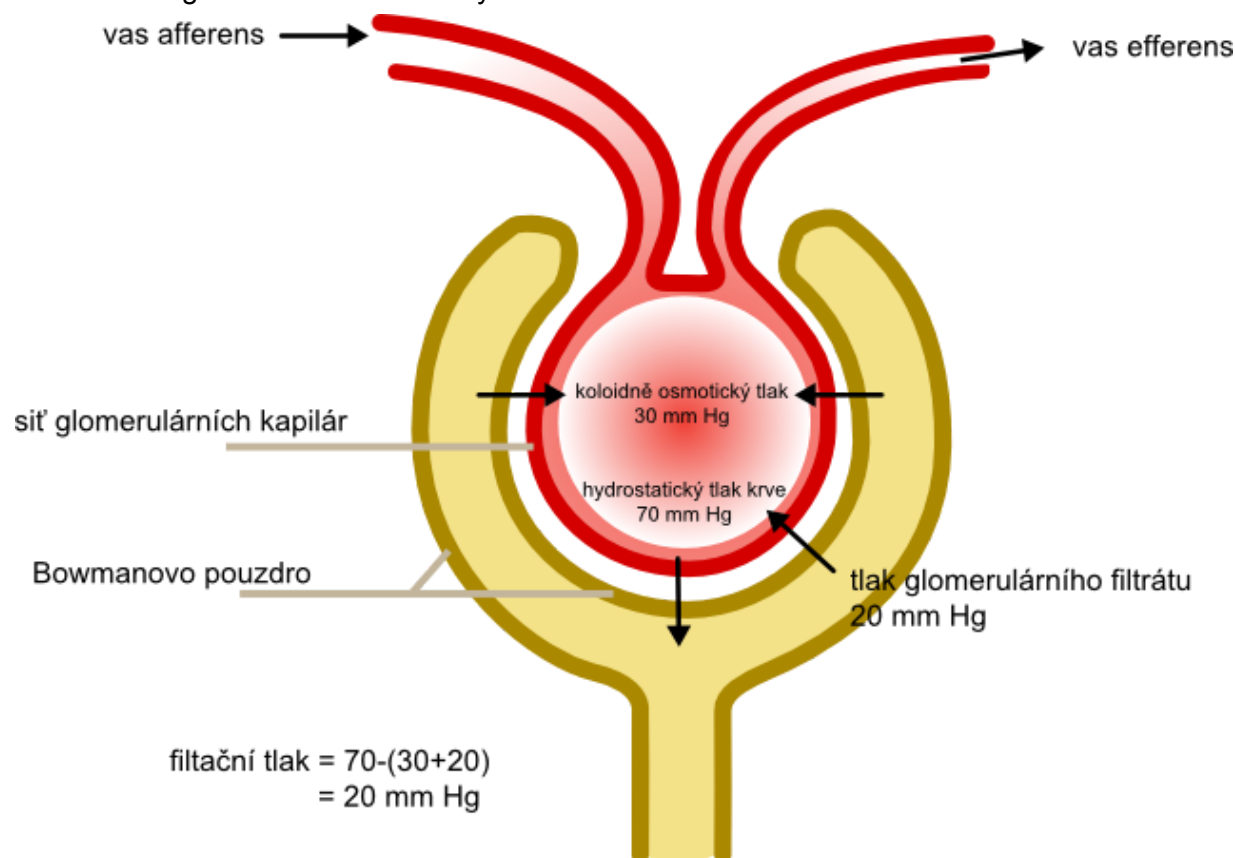
- [1. Glomerulární filtrace](#)
  - [1.1. Kreatinin](#)
  - [1.2. Močovina \(urea\)](#)
- [2. Tubulární funkce](#)
- [3. Juxtaglomerulární aparát](#)
  - [3.1. Renin](#)
  - [3.2. Angiotenzin II](#)
  - [3.3. Aldosteron](#)
- [4. Antidiuretický hormon \(ADH\), vazopresin](#)
- [5. Základní farmakologie nefronu](#)
- [6. Erythropoetin](#)
- [Literatura](#)

**Souhrn:**

Základní funkční jednotkou ledvin je nefron. Ten se skládá z glomerulu a tubulů. Glomerulus je klubko kapilár, které jsou vystlány speciální polopropustnou membránou. Ta zajišťuje selektivní filtrování krve - glomerulární filtraci. Tubuly pak dále upravují složení profiltrované tekutiny tak, aby se organismus zbavil odpadních látek a zadržel látky potřebné. Kromě glomerulární filtrace a tubulárních funkcí plní ledviny i řadu metabolických a endokrinních funkcí (např. regulace krevního tlaku, glukoneogeneze, erythropoéza, aktivace vitamínu D).

# 1. Glomerulární filtrace

Glomerulární filtrace (GF) je děj, při kterém se krev filtruje přes glomerulární membránu za vzniku primární moči. Glomerulární filtrace závisí hlavně na filtračním tlaku (Obrázek 1) a vlastnostech glomerulární membrány.



**Obrázek 1** – Znárodnění determinant filtračního tlaku. Filtrace v glomerulu je určena hydrostatickým tlakem krve ve vas afferens, proti kterému působí koloidně osmotický tlak plazmy a tlak glomerulárního filtrátu.

Glomerulární membrána (filtrační membrána) selektuje molekuly dle velikosti (molekuly menší než cca 70 kDa se filtrují) a dle náboje (záporně nabitý povrch membrány - např. albumin je proto zadrženo, i když velikostí by prošel).

Clearance nízkomolekulární látky je vymizení nízkomolekulární látky (např. kreatininu nebo inulinu) z krve za jednotku času. Pokud má tato látka vhodné vlastnosti (není významně ovlivněna non-glomerulárními vlivy jako např. tubulární sekrece či resorpce), může být clearance nízkomolekulární látky odrazem glomerulární filtrace.

Teoretická normální glomerulární filtrace je cca 180 l/den (= objem primární moči) = 2,083 ml/s. V klinické praxi používáme rozhodovací mez 1 ml/s pro detekci snížené glomerulární filtrace. Reziduální nefrony jsou nefrony, které přebírají funkci po zaniklých nefronech (chorobně, involucí); pro udržení homeostázy musí "pracovat" více (adaptovat se). Např. snížení

glomerulární filtrace (zánikem nefronů) vede k celkově snížené produkci primární moči v reziduálních nefronech a pokud by se v tubulech vstřebalo relativně stejné procento vody jako při normální glomerulární filtraci (98-99 %) a stejném příjmu tekutin, pak dojde k retenci vody (jinými slovy: při poklesu GF na 50% by bylo nutné omezit příjem tekutin na 50%); reziduální nefrony proto musí zvýšit vylučování vody.

Glomerulární filtrace a možnosti kompenzace tubulárními funkcemi reziduálních nefronů určují různou závislost solutů na poklesu glomerulární filtrace a zjednodušeně je můžeme dělit na 3 skupiny:

- *Skupina A.* kreatinin a urea - stoupají v plazmě, když GF < 50%
- *Skupina B.* K<sup>+</sup>, fosfáty, uráty, H<sup>+</sup> - stoupají v plazmě, když GF < 25%
- *Skupina C.* NaCl - stoupají v plazmě, když GF < 2%

Jako "ledvinné testy" proto nejčastěji (tradičně) označujeme kreatinin a ureu, i když jejich citlivost pro brzký záchyt snížené GF je nízká.

## 1.1. Kreatinin

je konečný produkt svalového energetického metabolismu (vzniká z kreatinu a kretinfosfátu). Nejdůležitějším faktorem, který určuje produkci kreatininu, je tedy *objem svalové hmoty* (proto jsou referenční hodnoty děleny dle věku a pohlaví, ev. i rasy [afroameričané mají geneticky vyšší podíl svalové hmoty]).

Kreatinin je za fyziologických okolností vylučován téměř výhradně ledvinami (glomerulární filtrace + cca 10 % tubulární sekrecí). Při poklesu GF (částečně také při proteinurii) se zvyšuje podíl kreatininu vyloučený tubulární sekrecí a jinými orgány (střeva, plíce).

Metoda pro stanovení sérového kreatininu (reakce s kys. pikrovou v alkalickém pH) je známá svou nespecifičností: kromě kreatininu se zachycují i další interferující látky, tzv. "Jaffé pozitivní chromogeny" (např. ketolátky, glukóza, kyselina močová, kyselina askorbová; významná hyperbilirubinémie naopak falešně snižuje výsledky). Existuje i enzymatická metoda stanovení, která těmito interferencemi netrpí, nicméně ta prozatím není masově rozšířena (vyšší cena, ne zcela jasný přínos pro klinickou praxi).

I přes fyziologická a analytická omezení použití kreatininu zůstává tento marker základem metod pro odhad glomerulární filtrace.

### Zvýšený kreatinin v séru:

- renální : snížení GF pod 50 %, hyperbolický vztah
- jiné (je také zvýšený močový kreatinin):
  - zvýšená tvorba : tělesná námaha, poškození svalů, zmnožení svalové hmoty (gigantismus, akromegalie)
  - zvýšený příjem: maso ...

### Snížený kreatinin v séru:

- fyziologicky: děti, těhotné
- snížení svalové hmoty (např. imobilizace při dlouhodobém pobytu na lůžku, podvýživa)

- myodystrofie

Kreatinin někdy měříme také v moči (U\_krea) - nejčastější indikací pro toto měření je zjištění *clearance endogenního kreatininu* (viz Funkční zkoušky ledvin). Dále koncentraci kreatininu v moči využíváme při *odhadu úplnosti sběru moče* (překročí-li množství kreatininu v 24 hodin sbírané moči o více než 30% očekávané hodnoty překročí více než 30% očekávaných hodnot, pak jde pravděpodobně o neúplný sběr). Poslední významnou indikací k měření U\_krea je *standardizace odpadu látek močí* (obvykle v jednorázovém = nesbíraném vzorku). Výsledek se pak vyjadřuje jako množství dané látky na mmol kreatininu ve vzorku (viz např. albuminurie).

## 1.2. Močovina (urea)

Močovina je konečným produktem metabolismu aminokyselin a je tvořena v játrech. Z 90 % je vylučována ledvinami, proto je označována a indikována jako "ledvinový test". Zvýšení hladiny močoviny tedy nejčastěji vidíme u poklesu glomerulární filtrace pod 50 %. Příčiny zvýšení a snížení sérové koncentrace shrnuje podrobněji následující výčet:

- **zvýšení hladiny**
  - příčina prerenální (zvýšený přívod bílkovin, katabolismus, dehydratace - nedostatek vody k vyloučení, nedostatečný filtrační tlak při hypotenzi, šoku, krvácení ...)
  - příčina renální (glomerulární filtrace < 50-30 %, výrazněji zvýšena zejména při akutním selhání ledvin a obzvláště z prerenálních příčin typu dehydratace)
  - příčina postrenální (obstrukce - zpětný tlak moče)
- **snížení hladiny**
  - snížený příjem bílkovin
  - anabolismus (fyziologicky u dětí)
  - jaterní selhání (močovina se nedostatečně tvoří)
  - zvýšené vylučování (těhotenství)

## 2. Tubulární funkce

Segment tubulu	Charakteristika	Funkce
Proximální tubulus	Velký objem, nízký koncentrační gradient. Reabsorpce větší části ultrafiltrátu. Místo specifických transportů.	Reabsorpce asi 85% filtrovaného $\text{HCO}_3^-$ , Reabsorpce 60-75% filtrovaného $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ a vody isoosmolárně Reabsorpce prakticky veškeré glukózy, většiny aminokyselin a velké

		části dvojmocných kationtů $\text{Ca}^{++}$ , $\text{Mg}^{++}$
Henleova klička	Malý objem, vysoký koncentrační gradient. Vytváření gradientu pro diluci a koncentraci moče. Místo účinku kličkových diuretik.	Reabsorpce 20 - 25% filtrovaného $\text{Na}^+$ a $\text{K}^+$ bez zpětné resorpce vody ve vzestupném raménku, což vytváří kortikokapilární osmotický gradient Aktivní transport $\text{Cl}^-$ do tubulárních buněk s doprovodem $\text{Na}^+$ , což navodí ředění moče
Distální tubulus a sběrné kanálky	Malý objem a vysoký koncentrační gradient. Reguluje $\text{Na}^+$ a vodní rovnováhu a acidobazickou rovnováhu. Místo účinku thiazidových diuretik a antagonistů aldosteronu.	Reabsorpce asi 10% filtrovaného $\text{Na}^+$ většinou sdruženého se sekrecí $\text{H}^+$ a $\text{K}^+$ (řízeno aldosteronem). Regulace $\text{Na}^+$ a objemu ECT Sekrece $\text{H}^+$ a tvorba $\text{NH}_4^+$ při regulaci ABR. Reabsorpce vody řízená ADH nebo další ředění moče

**Tabulka 1** – Shrnutí základních funkcí jednotlivých částí tubulu.

	Poměr koncentrací <b>moč : plazma</b>	Poznámky
$\text{Na}^+$	100:145 (mmol/l)	
$\text{Cl}^-$	100:110 (mmol/l)	
glukóza	0:4 (mmol/l)	nepřekročí-li se renální práh
urea	300:7 (mmol/l) = cca 45:1	
kreatinin	12:0.1 (mmol/l) = cca 120:1	volně filtrován, sekrece v tubulech
voda	1,8/180 (l) = cca 1:100	
hydrogenuhličitan ( $\text{HCO}_3^-$ )	1:24 (mmol/l)	

H <sup>+</sup> (proton)	1000:40 (nmol/l) = cca 25:1	sekrece H <sup>+</sup> spojena s reabsorpcí HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-------------------------	-----------------------------	---

**Tabulka 2** – Zacházení ledvin s vybranými látkami (ionty, glukóza, urea, kreatinin, voda, hydrogenuhličitan a proton) vyjádřené jako poměr mezi koncentrací v definitivní moči a v plazmě. Všimněte si, že pokud je tedy poměr moč : plazma > 1, dochází k vylučování dané látky. Je-li tento poměr < 1, pak tělo látku zadržuje (šetří).

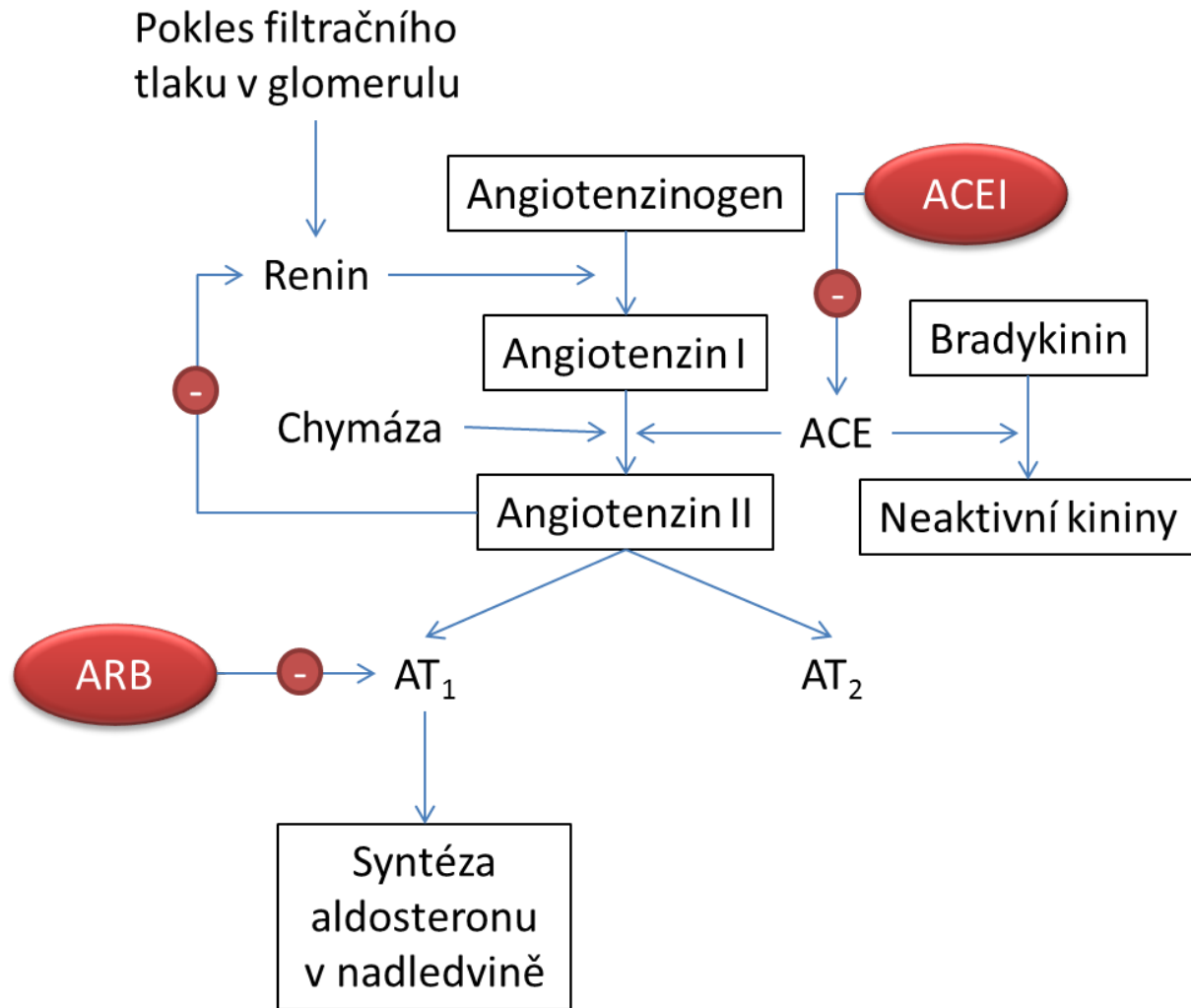
Více o úloze ledvin v acidobazické rovnováze najdete v příslušné kapitole [[[Odkaz na ABR](#)]].

### 3. Juxtaglomerulární aparát

Juxtaglomerulární aparát je tvořen dvěma částmi:

- **Juxtaglomerulárními buňkami** - v medii vas aferens glomerulu, *produkuje renin* na podněty z baroreceptorů (pokles perfúzního tlaku v ledvinách) a z macula densa (chemoreceptory, viz dále)
- **Macula densa** - jde o modifikované tubulární buňky tlusté části ascendentní Henleova kličky (přechod do distálního tubulu), které detekují Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup> v tubulární tekutině

Tento aparát je základem renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), který je, spolu s ADH a natriuretickými peptidy, hlavní regulátor cirkulujícího objemu.



**Obrázek 2** – Spouštěčem celé kaskády je nízký perfúzní tlak v ledvinách (detekovaný baroreceptory a chemoreceptory v macula densa), který nacházíme např. u srdečního selhání nebo dehydratace. Juxtamedulární buňky na tento podnět začnou tvořit renin. Efektorem v této kaskádě jsou hlavně angiotenzin II (vasokonstrikce), angiotenzin III (stimulace sekrece aldosteronu) a aldosteron (vstřebávání  $\text{Na}^+$  a tím i vody). Cílem je obnovit cirkulující objem a udržet dostatečnou perfúzi důležitým orgánům.

ACE - angiotenzin konvertující enzym

ACEI - inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

ARB - blokátory angiotenzinových receptorů

### 3.1. Renin

Renin je proteáza, která štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I. Ke zvýšení produkce reninu vede zejména snížení objemu extracelulární tekutiny (viz Obrázek 2.).

- mechanismy zvýšení produkce reninu:
  - baroreceptory - detekují pokles tlaku ve vas aferens

- snížená koncentrace  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  v oblasti macula densa
- prostaglandiny (prostacykliny) převážně z kůry ledvin
- aktivace sympatiku
- klinické situace vedoucí ke zvýšení reninu
  - nedostatek sodíku
  - diuretika
  - hypotenze
  - dehydratace
  - hemoragie
  - vzpřímený stoj
  - konstriktce renální tepny nebo aorty
  - srdeční selhání
  - cirhóza
  - různé psychické podněty

### 3.2. Angiotenzin II

Angiotenzin II způsobuje systémově vazokonstrikce arteriol; v ledvinách selektivně způsobuje významnější konstrikci vas eferens (při porovnání s vas aferens). To vede ke zvýšení filtračního tlaku v glomerulu -> obnovení (udržení) glomerulární filtrace a syntéze aldosteronu (hlavně účinkem angiotenzinu III) -> tedy zvýšenému vstřebávání  $\text{Na}^+$  a vody. Angiotenzin II zpětnovazebně inhibuje sekreci reninu.

### 3.3. Aldosteron

Účinkem aldosteronu je resorpce  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  v distálním tubulu (a sběrném kanálku) doprovázená sekrecí  $\text{K}^+$  a  $\text{H}^+$ . Sekrece aldosteronu je tedy řízena podněty vedoucími k vyplavení reninu (viz *Obrázek 2* a příčiny sekundárního hyperaldosteronismu<sup>1</sup>).

## 4. Antidiuretický hormon (ADH), vazopresin

ADH je produkován v hypotalamu (nucleus supraopticus a paraventricularis). Primárně je sekrece ADH řízena osmolalitou plazmy (osmoreceptory v hypotalamu) - čím vyšší osmolalita plazmy, tím vyšší sekrece ADH (snaha o vyrovnání vysoké osmolality větším vstřebáním vody v ledvinách). Podrobnosti k regulaci sekrece ADH shrnují následující body:

- zvýšení ADH
  - osmoreceptory (osmolalita plazmy > 287 mmol/kg vody)
  - neosmotické stimuly
    - "objemové" baroreceptory (hypovolemie ...)
    - některé léky (valproát, cyklofosfamid, fluoxetin ...)

---

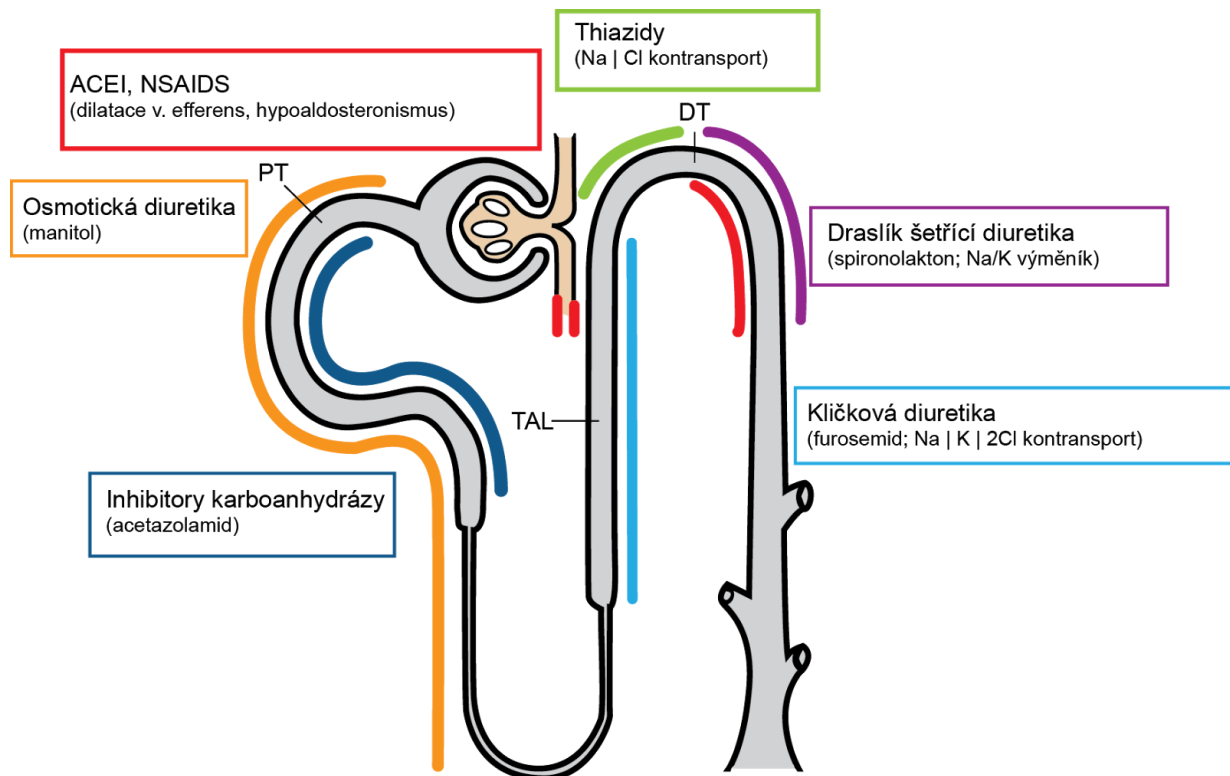
<sup>1</sup> Primární hyperaldosteronismus je způsoben sekrečním nádorem (obv. adenomem) kůry nadledvin a je nejčastější příčinou sekundární hypertenze (zvýšené vstřebávání  $\text{Na}^+$  spolu s vodou vede k zvýšenému cirkulujícímu objemu a tedy i hypertenzi). Diagnostickou známkou této hypertenze je hypokalémie.



- traumata mozku
  - nauzea a zvracení ...
- snížení ADH
  - osmoreceptory (osmolalita plazmy < 282 mmol/kg vody)
  - neosmotická inhibice
    - "objemové" baroreceptory (hypervolemie ...) - zprostředkováno atriálním natriuretickým peptidem, který je produkován srdečními síněmi při nadbytku vody a tlumí sekreci ADH (ledvinami se tedy ztrácí více vody)
    - některé léky (doxycyklin, fenytoin ...) a alkohol

Nasednutím ADH na receptory (V2) ve sběrném kanálku nefronu dojde k "otevření" kanálů pro vodu (aquaporinů) a tedy ke zvýšenému vstřebávání vody.

## 5. Základní farmakologie nefronu



**Obrázek 3.** Základní farmakologie nefronu. Obrázek shrnuje účinek často používaných léků na různé části nefronu, jejich nežádoucí účinky a nebezpečí ev. kombinací. Všimněte si aditivního efektu ACEI, NSAID a spironolaktonu - jejich podávání, zejména při snížené glomerulární filtraci (při chronické renální insuficienci - potencované např. dehydratací při diuretické léčbě), často vede k hyperkalémii. Při podávání furosemidu je třeba počítat s možností rozvoje hypokalémie a hypochloremické metabolické alkalózy (viz acidobazická rovnováha).

Zkratky: PT - proximální tubulus, TAL - silné raménko vzestupné části Henleho kličky, DT - distální tubulus

## 6. Erythropoetin

Erythropoetin je hormon produkovaný ledvinami při anémii nebo hypoxii. Jeho efektem je stimulace erytropoézy. Při chronickém selhání ledvin je obvykle nutné erythropoetin dodávat terapeuticky (deficit erythropoetinu se zjistí měřením jeho hladiny v séru).

### Literatura

1. Masopust, J. (1996). *Klinická biochemie, požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. Praha: Univerzita Karlova, Nakladatelství karolínium.
2. Racek, J. (2006). *Klinická biochemie (2nd ed.)*. Praha: Galén.