

Pregledni članek / Review article

**VLOGA LEDVIC IN VAZOAKTIVNIH SNOVI PRI VZDRŽEVANJU  
RAVNOVESJA NATRIJA IN VODE****THE ROLE OF THE KIDNEY AND VASOACTIVE SUBSTANCES IN  
MAINTAINING SODIUM AND WATER BALANCE**N. Beseničar<sup>1</sup>, N. Battelino<sup>1</sup>, G. Novljan<sup>1,2</sup>*(1) Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Ljubljana, Slovenija**(2) Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija***IZVLEČEK**

Za vzdrževanje ravnovesja natrija in vode v telesu je ključno pravilno delovanje ledvic, ki morajo izločanje soli in vode prilagoditi njenemu vnosu. V prispevku predstavljamo fiziološke mehanizme, ki to omogočajo, ter opisujemo povezave in usklajevanje različnih dejavnikov, ki so vpleteni v vzdrževanje homeostaze vode in natrija, vključno s krvnim tlakom. Posebno pozornost namenjamo tistim fiziološkim procesom, v katere so vpletene vazoaktivne snovi.

**Ključne besede:** ledvice, vazoaktivne snovi, homeostaza, natrij, voda, krvni tlak.

**ABSTRACT**

The burden of sodium and water homeostasis is normally placed on the kidneys, which must adapt their excretion of salt and water to balance intake. The physiological mechanisms by which this occurs are described. The coordination of the various factors that are involved in sodium and water homeostasis, including blood pressure, is explained. We focus on those physiological pathways in which vasoactive hormones are involved.

**Key words:** kidneys, vasoactive hormones, homeostasis, sodium, water, blood pressure.

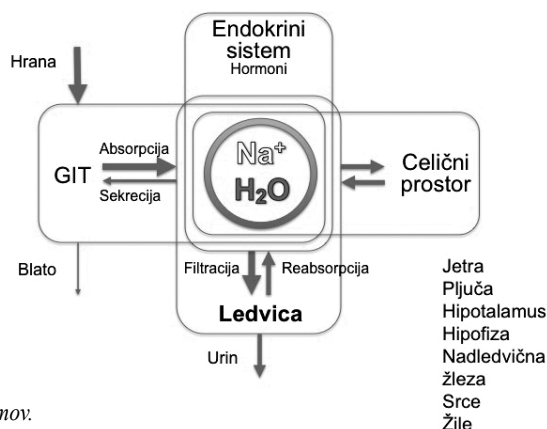
## UVOD

Homeostaza vključuje fiziološke procese, ki omogočajo, da se različne fiziološke količine (npr. telesna temperatura, koncentracija glukoze v krvi, volumen telesnih tekočin in koncentracija topljenecv) v organizmu kljub pomembnim spremembam v okolici bistveno ne spreminjajo, kar je nujno za ohranitev njegovega življenja. Homeostazo nadzorujejo kontrolni mehanizmi, ki navadno vključujejo mehanizme negativne povratne zanke, redkeje pa tudi mehanizme pozitivne povratne zanke.

V vzdrževanje homeostaze vode in natrija so vpleteni številni mehanizmi, ki vključujejo različne živčne in humoralne uravnavalne sisteme. Delovanje posameznih mehanizmov se med seboj pogosto prepleta. Ključno vlogo pri usklajevanju omenjenih regulatornih poti igrajo ledvice. V prispevku opisujemo osnovne homeostatske sisteme, vpletene v nastajanje urina, ter homeostazo vode in natrija. V nadaljevanju se bomo osredotočili na tiste fiziološke procese, v katere so vpletene vazoaktivne snovi.

Pri vzdrževanju homeostaze vode in natrija sodelujejo številni organski sistemi. V **prebavilih** se del s hrano vnesene vode in soli absorbira v krvni obtok, nekaj vode in soli pa se v prebavila tudi secernira. Razlika se sčasoma izloči z blatom. **Ledvice** so osrednji organski sistem, ki se odziva na različne dražljaje, posredovane po živčni ali humoralni poti. Voda in elektroliti s krvjo potujejo do ledvic, kjer se prosto in aktivno filtrirajo v glomerulih. Večji del filtrirane vode in elektrolitov se reabsorbira v tubulih in ponovno vstopi v krvni obtok, manjši del pa se izloči z urinom. Čeprav **znotrajcelični prostor** v telesu ni pravi organski sistem, igra pomembno vlogo, saj so voda in elektroliti ob patofiziološkem dogajanju podvrženi transmembranskim premikom. Določene bolezni in stanja lahko povzročijo premik vode in elektrolitov (še posebej kalija) v celice ali iz njih. Pomemben pa je tudi **endokrini sistem**, ki vpliva na ostale tri preko hormonov (Slika 1).

Zanimivo je, da se vsebnost vode v telesu vzdržuje z uravnavanjem izločanja natrija s sečem, koncentracija natrija v plazmi (in posledično osmolarnost)



Slika 1: Interakcija organskih sistemov.  
Figure 1: Interaction of organ systems.

*Opomba: Prikazana je povezava organskih sistemov pri vzdrževanju ravnovesja natrija in vode v telesu. Puščice ponazarjajo premik soli in vode. V normalnih pogojih se večina vnešene soli in vode absorbira v prebavilih ter izloči skozi ledvice. Desno spodaj so naštetih organi, ki so posredno soudeleženi pri vzdrževanju homeostaze.*

*Comment: Schematic presentation of the interaction of organ systems involved in the maintenance of sodium and water balance in the body. The arrows indicate salt and water movement. Under normal conditions, most of the ingested salt and water is reabsorbed in the gastrointestinal tract and excreted through the kidneys. Below right, additional organs that are indirectly involved in maintaining homeostasis, are listed.*

pa z uravnavanjem izločanja vode. Koncentracija natrija v seču zato lahko služi za oceno volumskega statusa, pri čemer vrednost < 20 mmol/l načeloma nakazuje hipovolemijo (1). Osnovne fiziološke mehanizme v večini povzemamo po knjigi Rose BD, *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (2).

## OSNOVNA NAČELA HOMEOSTAZE

Vzdrževanje homeostaze vode in natrija je zapleten proces, ki vključuje številne, med seboj povezane fiziološke poti (osi). V fizioloških pogojih sta za vzdrževanje ravnovesja obvezna občutek žeje in normalno delujoč mehanizem izločanja antidiuretičnega hormona (ADH).

Osnovna procesa v ledvicah, ki urejata ravnovesje soli in vode v telesu, sta glomerulna filtracija (GFR) in tubulna reabsorpcija (TR) vode in topljencev. Količina izločenega natrija (in vode) je enaka razliki med količino, ki se filtrira v glomerulih, in količino, ki se reabsorbira v tubulih. Fiziološka nihanja GFR in TR uravnava dva prilagoditvena mehanizma: glomerulo-tubulno ravnovesje (angl. *glomerulo-tubular balance*), imenovano tudi povratna zanka "macule dense", ter tubulo-glomerulna povratna zanka (angl. *tubulo-glomerular feed-back*).

**Glomerulo-tubulno ravnovesje** deluje tako, da se TR smiselno prilagodi GFR vode (in topljencev): ob povečani GFR se poveča TR vode in topljencev in obratno. To je posledica spremembe onkotskega tlaka v peritubulnih kapilarah zaradi spremenjene filtracije beljakovin – proste vode v glomerulih. Drugi mehanizem (**tubulo-glomerulna povratna zanka**) temelji na spreminjanju upornosti aferentne arteriole v glomerulih kot odgovor na spremenjena pretok in dostavo natrija in klorida v distalne tubule (receptorji so v maculi densi): ob povečani dostavi natrija in klorida se poveča upornost aferentne arteriole (konstrikcija) in obratno, kar GFR povrne na izhodiščno vrednost.

Dotadni mehanizem, ki omogoča razmeroma stalen pretok plazme skozi ledvice in posledično razmeroma stalno GFR kljub velikim nihanjem krvnega tlaka, je mehanizem **avtoregulacije**. Ob povečanju sistemskega krvnega tlaka se poveča pretok skozi ledvici. To vzdraži mehanske receptorje v steni aferentnih arteriol, kar privede do njihove konstrikcije. Gre za miogeni mehanizem, pri katerem se gladke mišice v steni žil odzovejo na spremembe transmuralnega tlaka, in je intrinzična lastnost ledvic.

Ker osnovni mehanizmi ne delujejo popolno, lahko večje spremembe v GFR ali TR privedejo do pomembnih sprememb v izločanju vode in natrija z urinom. V takšnih pogojih se aktivirajo še drugi regulatorni dejavniki, ki vključujejo spremembo krvnega tlaka in delovanje različnih hormonov in encimov, ter ponovno vzpostavijo homeostazo vode in natrija.

### Najpomembnejši regulatorni dejavniki so:

- a. angiotenzin II (AT-II);
- b. aldosteron;
- c. antidiuretični hormon (ADH);
- d. kortikoliberin (angl. *corticotropin releasing hormone*, CRH)
- e. adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH)
- f. kortizol
- g. atrijski natriuretični peptid (ANP)
- h. možganski natriuretični peptid (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP)
- i. kateholamini
- j. renin
- k. angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE).

## REGULATORNE POTI

V fiziologiji z izrazom regulatorna pot (os) označujemo skupek neposrednih vplivov in povratnih me-

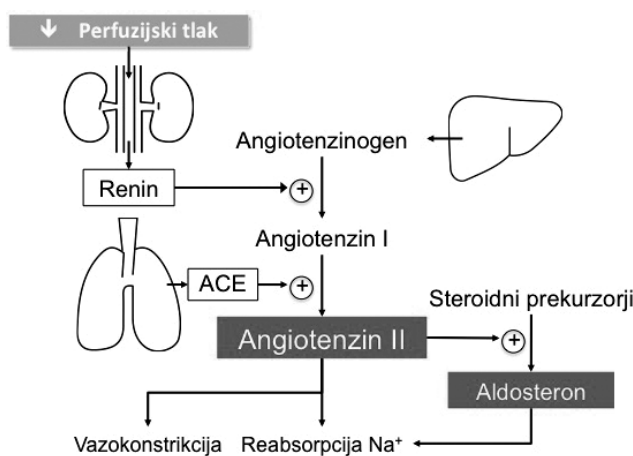
hanizmom, ki urejajo med seboj tesno povezane endokrine žleze in tarčne organe. V homeostazo vode in natrija sta vpleteni dve specifični in pomembni regulatorni poti: **sistem renin-angiotenzin-aldosteron** (angl. *renin-angiotensine-aldosterone system*, RAAS) in **os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza** (HHN).

### Sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Endotelne celice aferentnih arteriol (t. i. jukstaglomerulne celice) so sposobne zaznati znižanje krvnega tlaka in posledično zmanjšanje ledvičnega krvnega pretoka. So tudi pod neposrednim vplivom simpatične stimulacije. Rezultat obojega je tvorba in izločanje renina. Jukstaglomerulne celice skupaj z makulo denzo tvorijo jukstaglomerulni aparat.

Renin je encim, ki s sprostitvijo v krvni obtok katalizira pretvorbo prehormona angiotenzinogena v prehormon angiotenzin I (AT-I). Prehormon angiotenzinogen ( $\alpha_2$ -globulin) se tvori in izloča v jetrih. Pretvorbo AT-I v aktivni hormon angiotenzin II (AT-II) katalizira ACE, ki se večinoma sintetizira v pljučih. Za razliko od renina klinično pomembnega dražljaja za sekrecijo ACE še ne poznamo. Eden številnih mehanizmov delovanja AT-II je stimulacija sinteze aldosterona iz steroidnih prekurzorjev v nadledvični žlezi. Če povzamemo: znižanje krvnega tlaka povzroči izločanje renina v ledvicah s končnim učinkom – povišano koncentracijo AT-II in aldosterona v plazmi (Slika 2).

Hormoni RAAS pri uravnavanju ravnovesja vode in elektrolitov učinkujejo neposredno v nefronih. AT-II v **proksimalnem zvitem tubulu** spodbuja



Slika 2: Sosledje aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Figure 2: Sequence of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Opombe: Znižanje perfuzijskega tlaka v ledvicah sproži sosledje biokemijskih reakcij, ki privedejo do nastanka angiotenzina II (AT-II) ter posledično povečane reabsorpcije natrija in vazokonstrikcije. AT-II spodbuja tudi sproščanje aldosterona. Renin je hormon, ki se sprošča v ledvicah kot odgovor na hipoperfuzijo. Angiotenzinogen, ki nastaja v jetrih, se ob prisotnosti renina pretvori v angiotenzin-I (AT-I). V pljučih ACE katalizira pretvorbo AT-I v aktivno obliko AT-II. ACE – angl. *angiotensin-converting enzyme*.

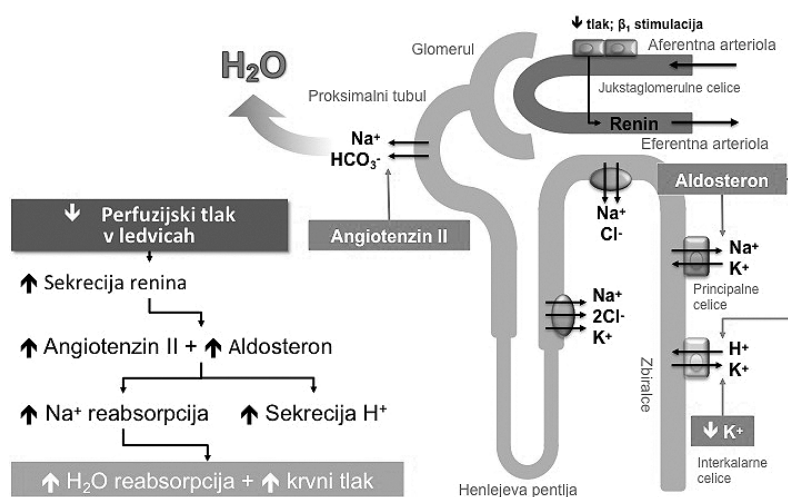
Comment: Decreased renal perfusion pressure triggers a sequence of biochemical reactions, resulting in the formation of angiotensin II (AT-II), which promotes sodium reabsorption and vasoconstriction. AT-II also stimulates the release of aldosterone. Angiotensinogen is produced in the liver and is transformed into angiotensin-I (AT-I) by renin, a hormone released in the kidneys due to hypoperfusion. In the lungs ACE then converts AT-I into the active form AT-II. ACE: *angiotensin-converting enzyme*.

reabsorpcijo natrija tako, da poveča aktivnost  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  izmenjevalca v luminalni membrani. Zaradi ohranitve elektrokemične nevtralnosti ob izločitvi  $\text{H}^+$  iona sledi reabsorpcija bikarbonatnega iona, pri čemer sta udeležena še karbonska anhidraza in kotransporter  $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ . Osnovne energijske pogoje za delovanje večine transportnih mehanizmov v tubulu zagotavlja  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaza na bazolateralni membrani celic. Pomembna posredna posledica delovanja RAAS na nefron je reabsorpcija vode, ki zaradi osmotskih sil sledi natriju.

V **ascendentnem (navzgorjem) širokem delu Henlejeve zanke** je prisoten membranski transportni protein, ki skrbi za kotransport natrija, klora in kalija ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  kotransporter: NKCC2). V **distalnem zvitem tubulu** najdemo kotransporter natrija in klora ( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  kotransporter), ki omogoča

dotatno reabsorpcijo obeh ionov. Na prvega naj bi stimulatorno deloval ADH, na drugega AT-II (3,4). Aktivnost obeh transportnih mehanizmov je odvisna predvsem od pretoka tubulne tekočine in dostave njenega substrata, torej natrija (in  $\text{Cl}^-$ ), v ustrezne odseke tubula.

V končnem delu **distalnega tubula in v zbiralcih** sta prisotni dve vrsti celic, ki sodelujejo pri reabsorpciji natrija: glavne in interkalarne celice. V glavnih (principalnih) celicah se pod vplivom aldosterona reabsorbira natrij in izloča kalij. Elektronegativnost znotraj celic, ki jo ustvari  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaza v bazolateralni membrani in jo stimulira aldosteron, omogoči reabsorpcijo natrija (in izločanje kalija) skozi ustrezne ionske kanalčke v apikalni membrani celic, na njeno aktivnost (odprtost) pa vpliva aldosteron. Interkalarne celice pod vplivom aldosterona



Slika 3: Posledice aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron v ledvici.

Figure 3: Intrarenal effects of the activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis.

Opombe: Prikazana so mesta učinkovanja angiotenzina-II (AT-II) in aldosterona. Reabsorpcija natrija v širokem ascendentnem delu Henlejeve zanke in v distalnem zvitem tubulu ni pod vplivom hormonov. Znižanje perfuzijskega tlaka v aferentni arterioli sproži izločanje renina iz jukstaglomerulnih celic. To privede do povečane tvorbe AT-II in aldosterona ter posledične reabsorpcije natrija in vode, kar vzpostavi normalen krvni tlak.

Comment: The sites of action of angiotensin-II (AT-II) and aldosterone are shown. Sodium reabsorption in the thick ascending limb and in the distal convoluted tubule are not influenced by hormones. Decreased afferent arteriolar perfusion pressure triggers the release of renin from juxtaglomerular cells. This results in increased production of AT-II and aldosterone leading to increased sodium and water reabsorption, which restores normal blood pressure.

izločajo vodikov ion ( $H^+$ ) in reabsorbirajo kalij. Pri tem sta udeležena dva transportna sistema, in sicer  $H^+$  ATPaza in  $H^+-K^+$  ATPaza. Prvi transportni sistem stimulira aldosteron, drugega pa znižana serumska koncentracija kalija (Slika 3).

Poleg neposrednih učinkov, ki jih povzroči v nefronih, je AT-II tudi močan vazokonstriktor. V ledvicah deluje tako na aferentno kot na eferentno arteriolo, vendar močneje na eferentno. S tem sicer zmanjša pretok krvi skozi glomerule, vendar hkrati poveča filtracijski tlak znotraj glomerulnih kapilar, kar vzdržuje GFR v razmerah zmajšane perfuzije ledvic (npr. hipotenzija, hipovolemija). Razmerje upornosti aferentne in eferentne arteriole je odvisno tudi od morebitne hkratne aktivacije simpatičnega živčevja in prisotnosti drugih vazoaktivnih snovi (npr. prostaglandinov) ter pomembno določa neto filtracijski tlak in GFR, posledično pa vpliva na reabsorpcijo vode in natrija (5).

### Os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza

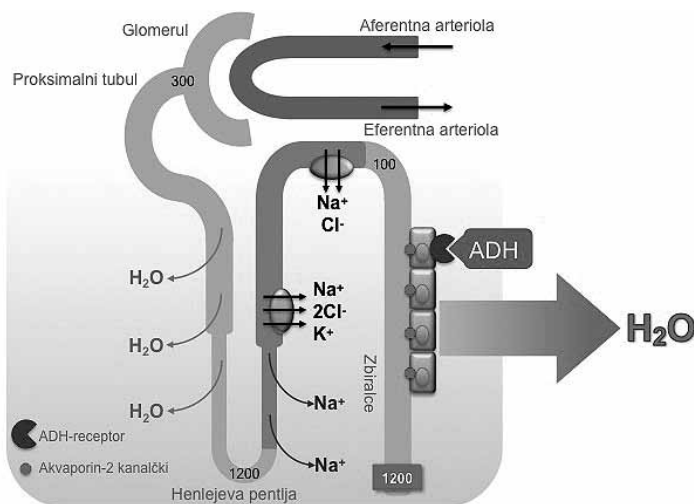
Os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HHN) se začne v možganih, v majhni strukturi imenovani hipotalamus, ki leži blizu hipofize. Anatomsko gledano je hipofiza sestavljena iz dveh različnih žlez, ki ležita tesno skupaj (nevrohipofiza in adenohipofiza). Hipotalamus ima številne naloge, saj med drugim nadzoruje cirkadiani ritem, uravnavanje telesne temperature, apetit in čustvovanje. Posebnost njegovega anatomskega in funkcionalnega ustroja je povezava med živčnim in endokrinim sistemom. Iz hipotalamusa se sprošča CRH, ki v sprednjem režnju hipofize (adenohipofiza) spodbuja izločanje ACTH. ACTH nato v nadledvični žlezi spodbuja pretvorbo steroidnih prekurzorjev v kortizol. Kortizol opravlja v telesu številne funkcije. Ena izmed njih je dilatacija aferentnih arteriol v glomerulih, kar poveča GFR. Ob povišani koncentraciji kortizola (glukokortikoid) v krvi lahko učinkuje podobno kot aldosteron (mineralokortikoid), kar je v fizioloških pogojih sicer zanemarljivo. Primarni dražljaj za os

HHN je bodisi fiziološki bodisi čustveni stres, ki neposredno in neodvisno povzroči izločanje tako CRH kot ACTH. Povišana koncentracija kortizola v krvi po načelu negativne povratne zanke neposredno zavre izločanje CRH in ACTH.

### Vloga in delovanje antidiuretičnega hormona

ADH se sintetizira v hipotalamusu, v supraoptičnih in paraventricularnih jedrih, in se preko nevrosekretornih zrc izloča iz končičev hipotalamičnih aksonov, ki segajo preko infundibuluma v zadnji režanj hipofize (nevrohipofiza). Glavni dražljaj za njegovo izločanje je povečana osmolarnost plazme, ki jo zaznajo osmoreceptorji v hipotalamusu. Pomik vode iz celic osmoreceptorjev ob hipernatremiji povzroči depolarizacijo celice in izločanje ADH. V manjši meri na njegovo sproščanje vplivata tudi znižanje krvnega tlaka (zmanjšanje učinkovitega cirkulirajočega volumna) in AT-II. Osmotski prag za sproščanje ADH je 280–290 mOsm/l. Nad to vrednostjo se izločanje progresivno povečuje, pod njo pa ADH v krvnem obtoku praktično ni.

ADH omogoča reabsorpcijo vode iz distalnih tubulov in zbiralc tako, da povzroči vgrajevanje akvaporinov, za vodo prepustnih kanalčkov, v celične membrane distalnih tubulov in zbiralc. Brez prisotnosti ADH sta omenjena odseka nefrona za vodo neprepustna, zato je prisotnost ADH nujna za reabsorpcijo vode zaradi osmotskega gradienta med tubulom in intersticijem (Slika 4). Odsotnost ADH se klinično kaže z veliko količino razredčenega urina, prisotnost ADH pa z manjšo količino močno zgoščenega urina (visoka specifična teža). Maksimalna diureza po obremenitvi z vodo nastopi z zamikom 90–120 minut, kar je posledica časa, ki je potreben za reabsorpcijo vode v prebavilih, in časa, ki je potreben za razgradnjo predhodno prisotnega ADH v krvnem obtoku. Poleg tega ADH povzroča sistemsko vazokonstrikcijo, zato ga imenujemo tudi vazopresin.



Slika 4: Delovanje antidiuretičnega hormona.

Figure 4: Action of antidiuretic hormone.

*Opombe: Osmolarnost seča se spreminja vzdolž tubula. To je posledica osmotskega gradienta v intersticiju, ki nastane zaradi razlik v prepustnosti in transportnih lastnostih posameznih odsekov tubula. Na koncu distalnega tubula je seč v primejavi s plazmo hiposmolaren. Ker so zbiralca v bazalnih pogojih relativno neprepustna za vodo, bi to privedlo do večje količine močno razredčenega seča. Če pa se ADH veže na njegov receptor na bazolateralni membrani celic zbiralca, se poveča število akvaporinskih vodnih kanalčkov v luminalni membrani in voda se reabsorbira zaradi osmotskega gradienta med tubulno tekočino in intersticijem. To privede do manjše količine močno zgoščenega seča. ADH – antidiuretični hormon.*

*Comment: Urine osmolarity changes along the tubule. This is the result of an interstitial osmotic gradient, which is due to the differences in permeability and transport characteristics in different parts of the tubule. At the end of the distal convoluted tubule, urine is hypoosmotic compared to blood. Since the collecting ducts are basically relatively impermeable to water, this would result in a large amount of highly diluted urine. If, however, ADH binds to its receptor on the basolateral membrane of collecting duct cells, the number of aquaporin water channels in the luminal membrane increases and water is reabsorbed, allowing the urine to equilibrate with the osmolarity of the surrounding interstitium. This results in a small amount of highly concentrated urine. ADH: antidiuretic hormone.*

## Natriuretični peptidi in dodatne vazoaktivne snovi

Poznamo več vrst peptidov z natriuretičnim učinkom, od katerih sta za homeostazo natrija in vode pomembna predvsem dva: atrijski natriuretični peptid (ANP), ki se izloča iz miokardnih celic v atrijih (v nekaterih primerih tudi iz ventriklov), in možganski natriuretični peptid (BNP ali natriuretični hormon tipa B), ki se izloča iz možganov in predvsem iz ventriklov. Ime "možganski natriuretični peptid" je posledica dejstva, da so ga prvotno izo-

lirali iz možganov, čeprav je za njegovo fiziološko delovanje pomembnejša frakcija, ki se izloči iz srca.

ANP in BNP se izločata kot posledica raztegnitve miokardnih celic ob volumski obremenitvi. V normalnih pogojih doseže koncentracija BNP v krvnem obtoku manj kot 20 % koncentracije ANP. Pri bolnikih s kongestivno kardiomiopatijo se koncentracija BNP v plazmi lahko izenači s koncentracijo ANP ali jo celo preseže. Natriuretični in diuretiki učinek teh hormonov je posledica različnih ledvičnih in zunajledvičnih učinkov, najpomembnejši posledici

njunege delovanja pa sta znižanje krvnega tlaka kot posledica neposrednega vazodilatatornega učinka ANP s povečanjem GFR ter zaviranje reabsorpcije natrija v zbiralcih. Omenjena mehanizma vodita v povečano izločanja natrija in vode s sečem. ANP in BNP tako delujeta kot antagonist RAAS. Poleg navedenih učinkov na GFR in reabsorpcijo natrija v tubulih zmanjšujeta izločanje renina in nasprotujeta učinkom AT-II in ADH na tarčnih celicah.

Na izločanje vode in soli vplivajo tudi druge vazodilatorne snovi, npr. prostaglandini, dušikov oksid, bradikinin, adenozin in endotelin. Vsi, razen endotelina, v ledvicah delujejo vazodilatatorno in preko učinka na razmerje upornosti aferentne in eferentne arteriole vplivajo na izločanje vode in natrija. Endotelin deluje vazokonstriktorno tako na aferentno kot na eferentno arteriolo. Prostaglandini v ledvici predstavljajo naravno protiutež AT-II, ADH in kateholaminom. Ker naštetih v ledvici stimulirajo nastanek prostaglandinov, se to na prvi pogled morda zdi protislovno, v resnici pa gre za pomemben mehanizem, ki preprečuje prekomerno zmanjšanje pretoka krvi skozi glomerulne in peritubulne kapilare ob aktivaciji RAAS, kar lahko okvari ledvice.

## POVZETEK UČINKOV VAZOAKTIVNIH SNOVI

Voda in natrij se absorbirata iz prebavil. Potem, ko se filtrirata v glomerulih, se ju večina reabsorbira v tubulih in zbiralcih. AT-II in aldosteron neposredno povečata reabsorpcijo natrija, posredno pa tudi vode. Aldosteron preprečuje reabsorpcijo kalija. ADH pomembno prispeva k reabsorpciji vode brez neposrednega vpliva na reabsorpcijo elektrolitov. Pri reabsorpciji vode igra premisivno vlogo in omogoči premik vode v skladu z osmotskim gradientom iz svetline tubulov v hiperosmotski intersticij. ANP in BNP preprečujeta reabsorpcijo natrija in tako posredno preprečita tudi reabsorpcijo vode. Na RAAS in delovanje ADH delujeta antagonistično ter kot del negativne povratne zveze preprečujeta preko-

merno reabsorpcijo vode in posledično volumsko obremenitev. Čeprav kortizol v fizioloških pogojih ne igra pomembne vloge v homeostazi natrija in vode, lahko ob patološkem povečanju njegove koncentracije v krvi učinkuje podobno kot aldosteron (mineralokortikoid). Tisti del vode in natrija, ki se ne reabsorbira, se izloči z urinom.

Končni učinek omenjenega je sledeč: AT-II poveča znotrajžilni volumen in posledično poveča krvni tlak. Aldosteron poveča znotrajžilni volumen in poveča krvni tlak, ob prekomernem izločanju pa zmanjša serumsko koncentracijo kalija (npr. hiperaldosteronizem). ADH poveča znotrajžilni volumen in poveča krvni tlak, medtem ko zmanjša serumsko koncentracijo natrija (osmolarnost). Motnje v izločanju ADH bolj vplivajo na serumsko koncentracijo natrija kot na znotrajžilni volumen ali krvni tlak. Z drugimi besedami, bolniki s prekomernim izločanjem ADH pogosto razvijejo simptome, ki so skladni z nizko serumsko koncentracijo natrija, vendar nimajo edemov ali pomembne hipertenzije. Obratno velja za bolnike z nizko serumsko koncentracijo ADH ali za tiste, ki so na njegovo delovanje neodzivni (npr. diabetes insipidus).

## ODZIV NA HIPOVOLEMIJO IN ZNIŽAN KRVNI TLAK

Nizek perfuzijski tlak v ledvicah povzroči izločanje renina iz jukstaglomerulnih celic ter posledično povišanje serumskih koncentracij AT-II in aldosterona. V hipotalamusu in hipofizi se zaradi fiziološkega ali čustvenega stresa izločata CRH in ACTH. ACTH v nadledvičnih žlezah spodbuja sintezo aldosterona in kortizola. AT-II in aldosteron (skupaj s kortizolom, če je njegova serumska koncentracija patološko povišana) imata več učinkov v proksimalnih in distalnih tubulih. Najpomembnejši učinki so povečana reabsorpcija natrija (vpliv obeh), povečana reabsorpcija bikarbonata (vpliv AT-II) ter povečano izločanje vodikovega iona in kalija (vpliv aldosterona). Izločanje kalija je omejeno s količino natrija, ki



prispe v zbiralca (mesto reabsorpcije kalija) in ki je ob hipovolemiji zaradi njegove reabsorpcije v proksimalnem tubulu zmanjšana. Osnovna posledica je povečana reabsorpcija natrija in posledično vode, ki jo lahko spremlja metabolna alkalozna. Hipokalemija je redka in je večinoma posledica hiperaldosteronizma, zdravljenja z diuretiki ali ketoacidoze. Povečana reabsorpcija natrija in vode privede do povečanja znotrajžilnega volumna in pripomore k vzpostavitvi primerne krvnega tlaka. AT-II ob tem neposredno povzroči tudi sistemsko vazokonstrikcijo, kar vpliva na dodatno povečanje krvnega tlaka. Povečana serumska koncentracija natrija (osmolarlost) in padec krvnega tlaka spodbudita izločanje ADH, ki poveča reabsorpcijo vode in tudi sistemsko vazokonstrikcijo.

Omeniti moramo še mehanizme negativne povratne zanke, ki so nujni sestavni del vsakega homeostatskega mehanizma. Normalizacija krvnega tlaka s posledično normalizacijo ledvičnega krvnega pretoka, kar je končna posledica zgoraj opisanih procesov, zavre izločanje renina. Povišan sistemski krvni tlak skupaj s povečanjem efektivnega cirkulatornega volumna privede do povečanega tlaka v srčnih votlinah, kar sproži izločanje ANP in BNP. Oba peptida zavirata mnoge učinke RAAS in ob tem neposredno povzročata sistemsko vazodilatacijo. Končno kortizol v suprafiziološki serumski koncentraciji zavira izločanje ACTH in CRH.

## TLAČNA NATRIUREZA

Zanimiva mehanizma uravnavanja znotrajžilnega volumna sta tlačna diureza in tlačna natriureza. Znano je, da v fizioloških pogojih že majhen dvig krvnega tlaka lahko sproži realitvno veliko povečanje izločanja natrija in vode s sečem (6, 7). V nasprotju z ostalimi posredniki tubulnega transporta natrija tlačna natriureza ni odvisna od humoralnih ali živčnih mehanizmov. Natančne razlage, kako do tega pride, zaenkrat še ne poznamo, zdi pa se, da zaradi dviga intersticijskega tlaka v ledvični sredici

pride do zmanjšanja reabsorpcije natrija v Henlejevi zanki in morda tudi v proksimalnih tubulih. Intersticijski tlak naj bi se povečal zaradi prenosa krvnega tlaka v kapilare ledvične sredice (vasa recta) (8). Dogajanje preneha, ko se perfuzijski tlak v ledvicah normalizira in se tubulna reabsorpcija natrija in vode ponovno poveča. K procesu tlačne natriureze morda prispeva tudi lokalno sproščanje prostaglandinov in dušikovega oksida v ledvicah (9).

Podobno kot številne ostale telesne funkcije je tudi nastajanje urina podvrženo cirkadianemu ritmu, kar se odraža v zmanjšanem nastajanju urina med spanjem. Nočni padec spremlja tudi padec krvnega tlaka. Že majhne spremembe v vrednosti arterijskega krvnega tlaka lahko vodijo do velikih sprememb v izločanju vode in natrija s sečem. Tlačna natriureza je ena možnih razlag tega opažanja. Nekateri avtorji so opažali pozitivno povezavo med povprečno vrednostjo srednjega arterijskega tlaka ponoči in količino tedaj nastalega urina (10).

## SIMPATIČNI ŽIVČNI SISTEM

Kateholamini, ki se sproščajo iz simpatičnega živčevja in iz nadledvičnih žlez, pomembno sodelujejo pri vzdrževanju stabilnosti krvnega obtoka in pri vzdrževanju ravnovesja soli in vode v telesu. Adrenergične živčne končiče najdemo v ledvičnem žilju, v proksimalnem tubulu, v Henlejevi zanki in v distalnem tubulu.

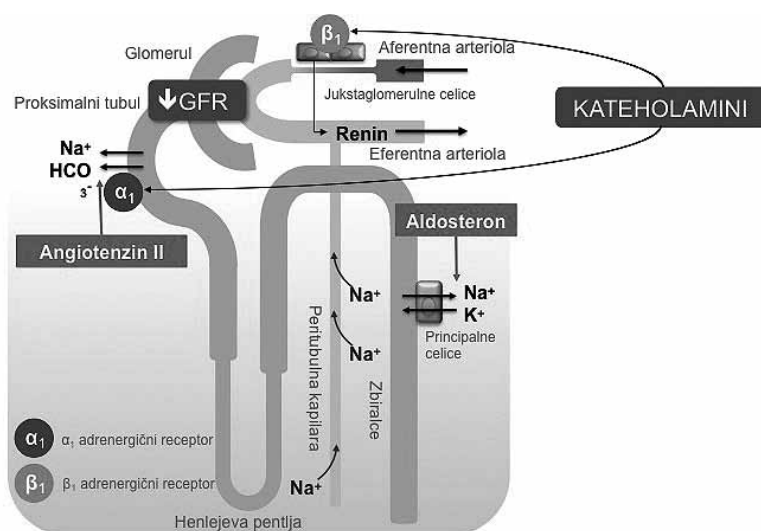
Ob znižanju krvnega tlaka in/ali zmanjšanju efektivnega cirkulatornega volumna se sproščata adrenalin in noradrenalin, ki delujeta vazokonstriktorno tako v sistemskem krvnem obtoku kot na žile v ledvicah. Zato se zmanjša krvni pretok skozi ledvice in posledično tudi GFR. Aktivacija simpatičnega živčnega sistema poveča tudi reabsorpcijo natrija v tubulih, kar je posledica neposredne spodbude transporta natrija v proksimalnih tubulih in Henlejevih zankah (preko  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptorjev), spremenjenih hemodinamskih pogojev v peritubul-

nih kapilarah zaradi konstrikcije aferentnih arteriol in aktivacije RAAS (preko  $\beta_1$ -adrenergičnih receptorjev) (Slika 5).

Aktivacija simpatičnega živčnega sistema in adrenalin povečata tudi krčljivost srca in frekvenco srčnega utripa, zato se poveča minutni volumen srca, kar poveča krvni tlak. Povečanje efektivnega cirkulatornega volumna pa dejansko dosežemo šele z reabsorpcijo natrija in vode. Posledica vsega navedenega je zmanjšano izločanje natrija in vode s sečem, povečanje efektivnega cirkulatornega volumna in vzpostavitev normalnega krvnega tlaka.

## LABORATORIJSKE ZNAČILNOSTI

Pri rutinskem kliničnem delu večinoma ne določamo serumskih koncentracij vazoaktivnih snovi, vendar pa lahko s kliničnim pregledom in nekaj enostavnimi laboratorijskimi preiskavami učinkovito opredelimo posledice njihovega sproščanja. Ker hujše motnje v homeostazi natrija in vode lahko privedejo do akutne ledvične okvare (prerenalna oblika), je pomembno, da takšne motnje pravočasno odkrijemo in s pravilnim ukrepanjem preprečimo potrebo po dializnem zdravljenju. Za pravilno vrednotenje izvidov je ključno, da pridobimo vzorec



Slika 5: Delovanje kateholaminov.

Figure 5: Action of catecholamines.

*Opombe:* Na zmanjšan efektivni cirkulatorni volumen se simpatični živčni sistem odzove z izločanjem kateholaminov (tj. noradrenalina in adrenalina). Posledica je povečana reabsorpcija natrija, ki je posledica stimulacije reabsorpcije natrija v proksimalnem tubulu (preko  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptorjev), spremenjene hemodinamike v peritubulnih kapilarah zaradi konstrikcije aferentne arteriole s povečano pasivno reabsorpcijo natrija iz intersticija in aktivacije osi renin-angiotenzin-aldosteron (preko  $\beta_1$ -adrenergičnih receptorjev v jukstaglomerulnih celicah). Zaradi konstrikcije aferentne arteriole se zmanjša tudi glomerulna filtracija (GFR).

*Comment:* In states of effective circulating volume depletion, catecholamines (i.e., norepinephrine and adrenaline) are released from the sympathetic nerves. As a result, sodium reabsorption is increased due to direct stimulation of proximal tubular sodium transport (via  $\alpha_1$ -adrenergic receptors), due to altered peritubular capillary haemodynamics, resulting from the increase in afferent arteriolar resistance, leading to increased passive sodium reabsorption from the interstitium, and due to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (via  $\beta_1$ -adrenergic receptors in the juxtaglomerular cells). The glomerular filtration rate (GFR) is also reduced due to constriction of the afferent arteriole.

krvi ali seča za analizo pred začetkom zdravljenja s tekočino, elektroliti ali diuretikom.

Laboratorijske preiskave temeljijo predvsem na analizi seča in določitvi vsebnosti natrija v njem (npr.  $U\text{-Na}^+$  v mmol/l ali  $dU\text{-Na}^+$  v mmol/dan). Vedeti moramo, da je normalno delovanje homeostatskih mehanizmov vezano na normalno GFR in na normalno delovanje tubulov, ki je lahko moteno zaradi bolezni (prirojene ali pridobljene) ali zdravljenja (npr. z diuretiki). Vrednosti laboratorijskih parametrov se lahko s starostjo spreminjajo, kar je še posebej izraženo pri novorojenčkih (11). To je predvsem posledica nedozorelih fizioloških mehanizmov pri novorojenčkih in rasti otrok s povečanjem mišične mase. Pri vrednotenju rezultatov moramo biti previdni tudi v primeru hipovolemije, ki je posledica bruhanja ali izgube tekočine po nazogastrični sondi. Izguba kisline v teh primerih povzroči bikarbonaturijo, ki vzdržuje izločanje natrija, zato je izločanje natrija lahko večje, kot bi pričakovali ob izgubi tekočine.

Aktivacija reabsorpcije vode v zbiralcih (ob prisotnosti ADH) poviša koncentracijo natrija v urinu, kar lahko prikrije morebitno hipovolemijo. Da bi se izognili vplivu različnega volumna posameznega vzorca seča na koncentracijo natrija v njem, je smiselno, da izračunamo frakcijo ekskrecije natrija (FE-Na). Tako ocenimo delež (tj. frakcijo) v glomerulih filtriranega natrija, ki se je dejansko izločil. FE-Na izračunamo iz 24-urnega zbirka ali iz enkratnega vzorca seča, in sicer po naslednji formuli (S = serum; U = urin):

$$FE - Na (\%) = \frac{(U - Na_{(mmol/l)}) \times (S - kreatinin_{(\mu mol/l)})}{(S - Na_{(mmol/l)}) \times (U - kreatinin_{(\mu mol/l)})} \times 100$$

### Najpogostejše preiskave so:

- elektroliti v serumu;
- dušični retenti v serumu;
- osmolarnost seruma (znižanje zmrzišča);
- količina dnevnega urina (diureza);
- koncentracija natrija (in kalija) v enkratnem vzorcu urina ( $U\text{-Na}^+ / U\text{-K}^+$ );
- količina natrija (in kalija) v 24-urnem zbirku urina ( $dU\text{-Na}^+ / dU\text{-K}^+$ );
- specifična teža urina;
- osmolarnost urina (znižanje zmrzišča);
- frakcija izločenega  $Na^+$  z urinom (FE-Na).

### KLINIČNI PRIMER

**Anamneza in klinični status.** 10-letnega dečka smo sprejeli zaradi tri dni trajajoče driske s povišano telesno temperaturo do 39 °C. Doma je odklanjal hrano in pijačo, ker mu je bilo slabo, vendar ni bruhal. Ob sprejemu je bil orientiran, vendar utrujen, ustna sluznica suha, RR 100/55 mmHg, srčni utrip komaj tipen s frekvenco 120/minuto, udi hladnejši. Telesna teža ob sprejemu: 35 kg. Ocenjen volumen urina pred sprejemom: največ do 0,5 l/dan. Glede na klinični status ocenimo izgubo tekočine na 5–10 % (približno 2 l).

**Laboratorijski izvidi.** S-Na: 145 mmol/l, S-K: 3,5 mmol/l, S-sečnina: 8,4 mmol/l, S-kreatinin: 70  $\mu$ mol/l, osmolarnost plazme: 290 mOsm/l, U-Na: 10 mmol/l, U-K: 90 mmol/l, specifična teža urina: >1,030, osmolarnost urina: 1200 mOsm/l, U-kreatinin: 3500  $\mu$ mol/l.

**Razlaga izvidov.** Driska je pri dečku povzročila izgubo tekočine, ki je približno izoosmotska v primerjavo s plazmo. Serumska koncentracija natrija in osmolarnost plazme sta namreč še v mejah normalnih vrednosti. Zaradi zmanjšanja učinkovitega cirku-

latornega volumna so v kliničnem statusu prisotni znaki aktivacije simpatičnega živčnega sistema (sistemska vazokonstrikcija in povečana frekvenca srca), brez katere bi bil verjetno krvni tlak nižji. Dejansko pa se bo volumski status popravil šele z reabsorpcijo natrija in vode, kar je posledica aktivacije osi RAAS in sproščanja ADH. Bolnik tako izloči manjše količine (< 0,5 l/dan) močno zgoščenega urina (specifična teža in osmolarnost urina).\* Laboratorijsko se aktivnost RAAS kaže z znižano koncentracijo natrija v urinu (< 20 mmol/l), ustrezno pa je zmanjšana tudi frakcija ekskrecije natrija (FE-Na), ki je manjša od 1 %.\*\*

Mejna hipokalemija verjetno ni posledica aktivacije RAAS, temveč odklanjanja hrane pred sprejemom, saj je koncentracija kalija v urinu le blago povečana (normalno 10–60 mmol/l). in sicer ob povečani serumski koncentraciji ADH.\*\*\*

Izvidi kažejo tudi na motnjo perfuzije ledvic, saj je serumska koncentracija sečnine relativno bolj povečana kot serumska koncentracija kreatinina.\*\*\*\*

\* Volumski pretok dnevnega urina ( $V$ ) je seštevek volumskega pretoka, ki je obvezen za izločitev osmotsko aktivnih topljencev (angl. *osmolar clearance*,  $C_{osm}$ ), in volumna dnevno izločene čiste vode (angl. *free-water clearance*,  $C_{H_2O}$ ). To razmerje ponazarja enačba:  $V = C_{osm} + C_{H_2O}$  ali  $C_{H_2O} = V - C_{osm}$ . Če namesto  $C_{osm}$  vstavimo enačbo za očistek ( $C_{osm} = V \times (U_{osm} / P_{osm})$ ), dobimo končno enačbo za izračun očistka čiste vode  $C_{H_2O} = V \times (1 - (U_{osm} / P_{osm}))$ . V našem primeru je izračun negativen (-1,5 l/dan), kar pomeni, da se v ledvicah dnevno reabsorbira 1,5 l osmotsko proste vode ob močno zgoščenem urinu. Očistka osmotsko proste vode ne smemo zamenjati z očistkom elektrolitsko proste vode. Če so v urinu osmotsko aktivni delci, ki niso elektroliti (npr. sečnina, glukoza), prisotni v višji koncentraciji, moramo izračunati očistek elektrolitov proste vode, kar v našem primeru ni potrebno.

\*\* V našem primeru je FE-Na 0,1 %. Vrednosti <1 % načeloma kažejo na perfuzijsko motnjo v ledvicah (npr. hipovolemija). Ker se pri normalnem delovanju ledvic vzdržuje ničelna bilanca soli, je količina izločenega natrija približno enaka njegovemu dnevni vnosu (pri odraslem 125–250 mmol/dan oz. 2–3 mmol/kg/dan). Pri GFR 180 l/dan (125 ml/min) in serumska koncentracija natrija 140 mmol/l, se v glomerulih dnevno filtrira približno 25.000 mmol natrija (oz. FE-Na = 0,5-1 %). Ker so bolniki z relativno normalno ledvično funkcijo sposobni ob hipovolemiji zmanjšati dnevno izločanje natrija pod 20 mmol, je FE-Na dejansko celo < 0,2 %. Pri zmanjšani GFR (npr. pri kronični ledvični bolezni) in pri oviranem ali nedozorelem delovanju tubulov (npr. diuretik, nedonošenčki) so razmejitvene vrednosti FE-Na spremenjene. V prvem primeru so nižje, v drugem višje.

\*\*\* Ker aldosteron vpliva tako na izločanje natrija kot tudi kalija v ledvicah, bi ob aktivaciji RAAS praviloma pričakovali povečano izločanje kalija s sečem in hipokalemijo. Vendar temu običajno ni tako. Reabsorpcija kalija v principalnih celicah zbiralc je namreč odvisna od količine natrija v seču tega dela tubula, ki je zaradi njegove povečane reabsorpcije v proksimalnem tubulu zmanjšana, kar zavira izločanje kalija. Mejno povišana koncentracija kalija v urinu je tudi posledica izločanja ADH in močno zgoščenega urina. Dejansko količino dnevno izločenega kalija dobimo le z njegovo kvantitativno določitvijo v 24-urnem zbirku seča (pri odraslem normalno 40–120 mmol/dan oz. 1–2 mmol/kg/dan).

\*\*\*\* To je posledica različne obravnave teh topljencev v tubulih. Oba se prosto filtrirata v glomerulih. Kreatinin se nato v tubulih ne reabsorbira, medtem ko je reabsorpcija sečnine odvisna od stanja hidracije. V zbiralcih sečnina prehaja v intersticij pasivno (angl. *back-diffusion*), prehod pa je olajšan ob prisotnosti ADH. Tako se poveča reabsorpcija sečnine in s tem tudi njena koncentracija v intersticiju ledvične sredice, od koder pasivno prehaja v peritubularne kapilare, kar poveča njeno serumsko koncentracijo.

## ZAKLJUČEK

Uravnavanje homeostaze vode in natrija je zapleten proces, ki vključuje večino telesnih organov. Ključno vlogo imajo ledvice, sprednji in zadnji režanj hipofize, nadledvični žlezi in krvne žile. Prav tako so vključena jetra, srce in pljuča. V homeostazo vode in natrija ter uravnavanje vrednosti krvnega tlaka je vpletena pestra paleta vazoaktivnih snovi, ki vplivajo druga na drugo.

## LITERATURA

1. McPherson RA, Ben-Ezra J. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
2. Rose BD. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2001.
3. Mutig K, Paliege A, Kahl T, Jöns T, Müller-Esterl W, Bachmann S. Vasopressin V2 receptor expression along rat, mouse, and human renal epithelia with focus on TAL. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1166-77.
4. Wu P, Wang M, Luan H, Li L, Wang L, Wang WH et al. Angiotensin II stimulates basolateral 10-pS Cl channels in the thick ascending limb. *Hypertension* 2013; 61: 1211-7.
5. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
6. Guyton AC. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-6.
7. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Brands MW. Abnormal pressure natriuresis. A cause or a consequence of hypertension? *Hypertension* 1990; 15: 547-59.
8. Granger JP. Pressure natriuresis. Role of renal interstitial hydrostatic pressure. *Hypertension* 1992; 19: 19-17.
9. Carmines PK, Bell PD, Roman RJ, Work J, Navar LG. Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs. *Am J Physiol* 1985; 248: F8-14.
10. Kruse A, Mahler B, Ritting S, Djurhuus JC. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol* 2009; 182: 1954-60.
11. Lenasi H. Fiziologija ledvic novorojenčka. In: Paro D, eds. *Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku*. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Medicinska fakulteta univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo, 2016: 123-45.

### Kontaktna oseba/Contact person:

Doc. dr. Gregor Novljan, dr. med.  
 Klinični oddelek za nefrologijo  
 Pediatrična klinika  
 Univerzitetni klinični center Ljubljana  
 Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana  
 Tel.: +386 1 522 9612  
 Fax: +386 1 522 9620  
 E-pošta: gregor.novljan@mf.uni-lj.si

**Prispelo /Received: 14. 11. 2016**

**Sprejeto /Accepted: 30. 11. 2016**