

Anders Lundquist

# Kompendium i njurfysiologi

Med hänvisningar till  
"Vander's Human Physiology"  
(11:e upplagan)



Institutionen för cell- och organismbiologi, Lund, 2008

# Njurarna

## Njurarnas betydelse

Njurarna är exkretionsorgan. **Exkretion** innebär avlägsnandet av en substans från kroppen. Den största delen av exkretionen sker via njurarna, men några andra organ fungerar också som exkretionsorgan. Lungorna avlägsnar koldioxid och levern avlägsnar en del substanser via gallan. Exkretionen spelar en mycket viktig roll för att upprätthålla *stabil balans* för de substanser som finns i kroppen, det vill säga nära nog konstanta mängder och koncentrationer i kroppsvätskorna (se sid 17-18). Den bidrar alltså till att upprätthålla *homeostasen*, det vill säga "den inre miljöns konstans" (se sid 6-7 i Vander). "Den inre miljön" är **extracellulärvätskan** som ju utgör miljön för alla kroppens celler. Den består av två avdelningar: **interstitialvätskan** ute i vävnaderna och **plasman** i blodet (fig 1:2).

## Njurarnas funktioner

- 1. Reglering av den inre miljön** Vattenbalansen, balanserna för många viktiga joner och mycket annat.
- 2. Kväveexkretion** Exkretion av kvävehaltiga nedbrytningsprodukter. Huvudexkretionsprodukten hos människa är **urea** (urinämne) som främst bildas vid proteinnedbrytningen (men även vid nedbrytningen av nukleinsyrornas pyrimidiner). **Urinsyra** bildas vid nedbrytningen av nukleinsyrornas puriner och **kreatinin** vid nedbrytning av kreatinfosfat från muskler. Dessa tre utsöndras i njurarna. **Bilirubin**, som bildas vid nedbrytningen av hemgrupperna i hemoglobinet, utsöndras främst av levern via gallan.
- 3. Avgiftning** Detta innebär både **biotransformation** (biokemisk omvandling) och exkretion av främmande substanser (t ex gifter och läkemedel). Biotransformation och exkretion av främmande substanser sker också i levern.
- 4. Hormonproduktion** Njurarna producerar bland annat **renin** (se nedan), **erytropoetin** (sid 427-428) och **1,25-dihydroxivitamin D<sub>3</sub>** (sid 354-355).

**5. Glukoneogenes** Nybildning av glukos (glukoneogenes) som upprätthåller blodglukoshalten sker i njurarna, dock främst efter lång fasta. Glukoneogenes sker huvudsakligen i levern (kap 16).

## Njurarnas struktur

Njurarnas struktur framgår av fig 14:1-5. Urinen bildas i njurarna. *Redan i njurbäckenet har urinen fått sin slutliga sammansättning.* Njurbäcken, uretärer (urinledare), urinblåsa och uretra (urinrör) leder ut urinen genom *vätskeflöde* ("bulk flow") som drivs av kontraherande glatt muskulatur. Peristaltiska kontraktioner i urinledarens vägg för urinen till blåsan där den lagras. Kontraktion av blåsan för urinen ut ur kroppen. Regleringen av urinblåsans tömning visas i fig 14:13.

## De tre grundprocesserna

Se fig 14:6 och 7. Olika ämnen behandlas på olika sätt med hjälp av **filtrering**, **sekretion** och **reabsorption**. Vanligast är filtrering kombinerad med reabsorption. En fjärde process som indirekt bidrar till exkretionen är **metabolism** i tubuluscellerna (d v s biokemisk omvandling av organiska ämnen). **Filtrering** är en transport från blodet in i de Bowmanska kapslarna. **Sekretion** är en transport *in i* tubuli eller samlingsrör över deras epitel. **Reabsorption** är en transport *ut ur* tubuli eller samlingsrör. **Exkretion** är transporten *ut ur kroppen*. Mäter man transporten av en substans i (mg/min) gäller formeln:

$$\text{Exkretion} = \text{Filtrering} + \text{Sekretion} - \text{Reabsorption}$$

Observera dock att alla de fyra transportvägarna inte gäller för alla substanser!

## Filtrering

Blodplasma filtreras från blodet i glomeruluskapillärerna in i de Bowmanska kapslarna. Det är *vätskeflöde* ("bulk flow"), där blodtrycket ger den drivande tryckgradienten. Den energi som krävs förbrukas inte av njurarna utan *av hjärtat*.

Filtreringsbarriären utgörs av det hålförsedda (fenestrerade) kapillär-endotelet, en extracellulär basallamina samt ett tunt membran i de

slitsar som finns mellan utskott från **podocyterna** (de celler som utgör det inre epitelet i kapseln). Se fig 14:3. Filtret har en effektiv por-diameter på 4-8 nm. Negativa laddningar på filtrets insida repellerar de negativa plasmaproteinerna. För proteinerna blir därför den effektiva diametern mindre än den reella. Filtrets egenskaper gör att:

1. *Plasmaproteiner inte passerar filtret.* (En mycket liten mängd av proteiner passerar dock även normalt.) Vid njursjukdom kan filtret läcka vilket ger **proteinuri**.
2. *Resten av plasman, det vill säga nästan alla små molekyler och joner, passerar filtret.* Filtratet utgör **primärurinen** och får *i stort sett samma sammansättning som interstitialvätska.* (Den viktigaste skillnaden mellan blodplasma och interstitialvätska är ju att plasman har hög proteinhalt.) En del små molekyler (t ex fria fettsyror och vissa hormoner) är dock till stor del bundna till plasmaproteiner, och proteinbundna små molekyler stannar givetvis i plasman.

Liksom i andra kapillärsystem (se sid 397-399) motverkas utfiltreringen ur glomeruluskapillärerna av att en del vätska *transporteras tillbaka genom kolloidosmotisk diffusion.* Filtret är ju ett semipermeabelt membran och proteinerna stannar kvar i plasman. Vattenkoncentrationen blir därför högre i kapseln än i kapillärerna, vilket gör att vattnet diffunderar tillbaka till plasman. Små molekyler och joner följer efter. Eventuellt sker även detta med diffusion (lösta ämnens koncentrationer ökar ju i kapseln när vattnet försvinner). Filtreringen *motverkas också av vätsketrycket i kapseln.* (Men å andra sidan är det detta tryck som driver primärurinen vidare genom tubuli!) Se fig 14:8.

Den **glomerulära filtrationen (GFR)** är den nettovolym primärurin som per tidsenhet filtreras ut ur njurarnas glomeruli. Njurarnas *blodflöde* är mycket stort. Glomeruluskapillärerna har även högre *permeabilitet* (för vatten, joner och små molekyler) och högre *blodtryck* än andra kapillärer. *GFR blir därför mycket stor* (ca 180 l/dygn).

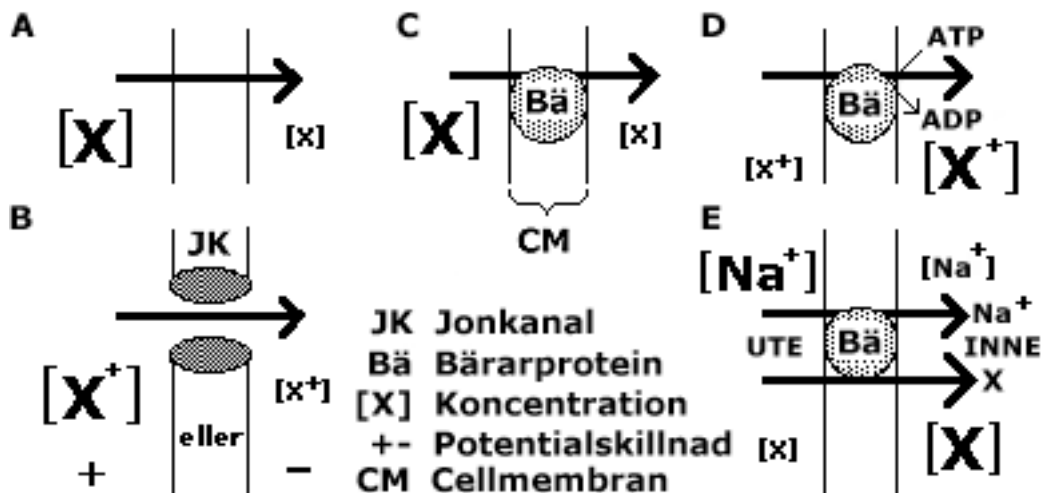
## Sekretion och reabsorption på cellnivå

Transportmekanismerna i epitelets cellmembraner är av samma typ som i andra celler: **enkel diffusion, diffusion genom kanaler, faciliterad diffusion, primär aktiv transport** och **sekundär aktiv transport.** (Principerna för dessa processer kan du repetera i kap 4.) På nästa sida finns en sammanfattande figur.

**A** i figuren nedan är **enkel diffusion** av molekylen  $X$  som sker **genom membranets fosfolipidskikt**. Den drivs av *koncentrationsgradienten* för  $X$ .  $X$  måste vara en fettlös eller mycket liten molekyl.

**B** är **diffusion** av den oorganiska jonen  $X^+$  genom **jonkanaler** i membranet. Den drivs av *koncentrationsgradienten* för  $X^+$  eller (eftersom joner har en nettoladdning) av en *potentialskillnad* över membranet (d v s membranpotentialen). Jonkanalerna är membranproteiner. Även **vatten** kan diffundera genom speciella proteinkanaler, s k **akvaporiner**.

**C** är **faciliterad diffusion** som också drivs av *koncentrationsgradienten* för  $X$ .  $X$  är en lågmolekylär vattenlös molekyl som hjälps över membranet av en **bärare**. Bäraren är ett membranprotein.



**D** är **primär aktiv transport** av den oorganiska jonen  $X^+$ . Den sker också med hjälp av en **bärare**. Den sker mot en koncentrationsgradient för  $X^+$  och *kräver därför energi*. Energin förbrukas av bäraren i form av *ATP*. Det är bara oorganiska joner som transporteras på detta sätt. Bäraren transporterar i en del fall två joner samtidigt, jämför Na/K-pumpen.

**E** är **sekundär aktiv transport**. Även här sker transporten mot en koncentrationsgradient för  $X$  och *energi måste tillföras*. Transporten sker med en **bärare**. *Natriumgradienten över membranet fungerar som energikälla* och bäraren transporterar natriumjoner nedför natriums koncentrationsgradient samtidigt som  $X$  transporteras mot sin. Natriumdifusionen driver bäraren på samma sätt som vattnet driver ett kvarnhjul. Observera att natriumgradienten upprätthålles genom primär aktiv transport av Na/K-pumpen. ATP förbrukas därför även

här, men indirekt. **X** kan vara en lågmolekylär molekyl eller en oorganisk jon. Figuren visar en **symport** som transporterar **X** *in i cellen* (i samma riktning som  $\text{Na}^+$ ). Om **X** transporteras ut ur cellen (i motsatt riktning mot  $\text{Na}^+$ ) har vi en **antiport**.

Det står nu klart att den osmotiska transporten av vattenmolekyler genom plasmamembranet i många celltyper sker på så sätt att vattenmolekylerna diffunderar genom vattenkanaler, proteiner som bildar hydrofila porer i membranet. Sådana kanaler (**akvaporiner**) finns bl a i njurarnas samlingsrör. Alternativt kan vattnet diffundera genom cellmembranets fosfolipidskikt. Vattenmolekylen är ju inte fettlöslig, men den är så liten att den ändå passerar membranet. Aktiv transport av vatten har aldrig påvisats.

De ovan nämnda transportmetoderna kan i princip transportera både in i och ut ur celler. En viss molekyl eller jon transporteras dock alltid åt samma håll. I de flesta celler sker detta över hela cellens membran. Transporterande epitel, som de i njurtubuli, måste emellertid vara *asymmetriska ur transportsynpunkt*. Det **luminala** membranet som vetter mot hålrummet i tubulus (med primärurinen) måste ha andra transportegenskaper än det **basolaterala** membranet som vetter mot interstitiet och de peritubulära kapillärena (fig 14:10). Mellan dessa membran finns "**tight junctions**" som tätar cellmellanrummen.  $\text{Na}^+$ -joner t ex kan *diffundera* passivt in i cellen genom jonkanaler i det *luminala* membranet och *transporteras sedan aktivt* ut i interstitiet genom det *basolaterala* membranet. Detta leder till reabsorption av natrium (fig 14:14, 15). De basolaterala pumparna kan transportera natriumjoner mot deras koncentrationsgradient ut i interstitiet. Dessutom håller de natriumkoncentrationen låg inne i cellen. Därmed upprätthåller pumparna också den koncentrationsgradient som möjliggör diffusionen från lumen in i cellen över det luminala membranet. Om  $\text{Na}^+$ -pumparna varit symmetriskt placerade runt epitelcellerna (som de är i celler som inte är epitelceller) skulle  $\text{Na}^+$ -transport genom epitelet inte kunna ske. Se även fig 4:22. Fig 4:24 visar hur vatten kan transporteras över epitel med osmos (diffusion). Fig 4:23 visar hur lågmolekylära organiska ämnen kan transporteras över epitel med hjälp av sekundär aktiv transport luminalt och faciliterad diffusion basolateralt. Notera att även dessa båda transporter ytterst drivs av den ATP-krävande  $\text{Na}^+$ -pumpen!

Den transport genom cellerna i ett epitel (d v s över cellmembranerna) som beskrivits ovan kallas **transcellulär** transport. I många epitel sker det också en **paracellulär** transport mellan epitelcellerna, d v s

genom "tight junctions". Den paracellulära transporten kan vara olika stor i olika epitel; den är liten om "tight junctions" är mycket täta, stor om de läcker mycket. Den paracellulära transporten över ett och samma epitel kan även vara olika stor under olika fysiologiska omständigheter.

## Sekretion

Sekretion av *kaliumjoner* och *vätejoner* är av stor betydelse vid reglering av kaliumhalt och pH i extracellulärvätskan. Se sid 512-514 och sektion C. Kaliumsekretion sker i kortikala samlingsrören. Annars sker sekretion i regel i de proximala tubuli. *Vissa normala metaboliter* (t ex kreatinin) samt *en del främmande substanser* avlägsnas också med sekretion.

## Reabsorption

Se tab 14:2 som visar reabsorptionen av vatten, natrium, glukos och urea. Den kan kompletteras med följande tabell:

| ÄMNE    | MEKANISM  | REABSORPTION                | FUNKTIONER  |
|---------|---|-----------------------------|---|
| Vatten  | Enkel diffusion.<br>Diffusion genom vattenkanaler           | Hög och variabel            | Återvinning.<br>Styrd exkretion                       |
| Natrium | Diffusion (på olika sätt) och primär aktiv transport        | Hög och variabel            | Återvinning.<br>Styrd exkretion.<br>Urinkoncentrering |
| Glukos  | Sekundär aktiv<br>faciliterad diffusion                     | Total<br>transport och fac- | Återvinning   |
| Urea    | Enkel diffusion.<br>Faciliterad diffusion. Aktiv transport? | Måttlig                     | Exkretion.<br>Urinkoncentrering                       |

Natrium och urea bidrar till att skapa en hög osmolaritet i njurarnas märg. Detta har mycket stor betydelse för vattenreabsorptionen (och kommer att behandlas nedan). *Ca 60-70% av primärurinen (inkluderande de flesta lösta ämnen) reabsorberas normalt redan i proximala tub-*

*uli och ca 15% i Henles slynga. Resten av reabsorptionen sker i distala tubuli och samlingsrören. Den mesta sekretionen sker också i proximala tubuli. Kaliumsekretion sker dock i de kortikala samlingsrören (se sid 512-514). Reabsorptionen av natrium (och därmed klorid, se nedan) och vatten regleras i distala tubuli och samlingsrören. Många andra ämnen har också en styrd reabsorption distalt om Henles slynga. Den största reabsorptionen sker alltså proximalt, medan styrningen av reabsorptionen i regel sker distalt. Normalt utsöndras bara ca 1% av primärurinen ur kroppen. Se tab 14:5.*

*Den grundläggande drivkraften till all passiv reabsorption är reabsorptionen av natriumjoner med primär aktiv transport över det basolaterala membranet, i någon mån också reabsorption av andra ämnen med aktiv transport (fig 14:14, 15). Den basolaterala aktiva natriumtransporten driver också reabsorptionen av glukos och andra ämnen med sekundär aktiv transport över det luminala membranet (fig 4:23). Natriumreabsorption diskuterades ovan (sid 7). Tilläggas skall att  $\text{Na}^+$ -joner passerar över det luminala membranet på olika sätt i olika delar av tubulussystemet. I proximala tubulis luminala membran finns bl a en symport för  $\text{Na}^+$  och glukos och flera symporter för  $\text{Na}^+$  och aminosyror (X i fig 4:23 kan vara glukos eller en aminosyra). Där finns också en  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -antiport som tycks arbeta parallellt med en  $\text{Cl}^-/\text{OH}^-$ -antiport. I Henles slyngas uppåtgående tjockväggiga skänkel finns i det luminala membranet en symport för  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  och 2  $\text{Cl}^-$  (!). Denna symport driver, tillsammans med den basolaterala  $\text{Na}/\text{K}$ -pumpen, den aktiva reabsorptionen av dessa joner. I distala tubuli finns en symport för  $\text{Na}^+$  och  $\text{Cl}^-$  och i de kortikala samlingsrören  $\text{Na}^+$ -kanaler i det luminala membranet (fig 14:14).*

*Kloridjontransporten är i alla delar av tubuli som regel kopplad till natriumtransporten. Till stor del reabsorberas klorid passivt på grund av den elektriska potentialskillnad över epitelet (med lumen negativ och interstitiet positivt) som natriumtransporten ger upphov till. Vatten följer efter på grund av osmos, eftersom vattenkoncentrationen stiger i tubuli när natrium och klorid transporteras ut (fig 14:15). Andra ämnen följer efter, om de kan passera epitelet. När vatten försvinner, stiger deras koncentrationer i tubuli och de kan lämna tubuli längs sina koncentrationsgradienter. På detta sätt reabsorberas urea, dock ej i alla tubulusavsnitt. Tilläggas bör att vatten och lösta ämnen också till en del passerar mellan cellerna (paracellulärt). I proximala tubuli och i samlingsrören underlättas vattenreabsorptionen av akvaporiner. Principerna ovan gäller inte helt för Henles slynga och samlingsrören (vilket kommer att diskuteras i detalj längre fram).*

Det sista reabsorptionssteget är, för alla ämnen, transport från interstitiet till blodet i de peritubulära kapillärerna. Det är oklart hur detta går till. Antagligen spelar enkel diffusion en roll. Trycket är lågt i de peritubulära kapillärerna (på grund av tryckförlusten i glomeruluskapillärerna) och proteinkoncentrationen hög (på grund av förlusten av proteinfri plasma vid filtreringen i glomeruli). Troligen blir därför den kolloidosmotiska absorptionen större än utfiltreringen, vilket bidrar till transporten från interstitium till blod.

*Fettlösliga ämnen reabsorberas lätt passivt, eftersom de lätt löser sig i tubulusepitelets cellmembraner. Återvinning av vattenlösliga lågmolekylära ämnen (som glukos och aminosyror) kan däremot inte ske passivt, utan sker i stället ofta med hjälp av symporter (se ovan). Vid biotransformation (sid 3 ovan) omvandlas främmande ämnen till mera vattenlösliga substanser. De senare utsöndras lättare ur kroppen och är ofta (men inte alltid) mindre giftiga. Biotransformationen sker i levern eller i njurarna.*

*Bärarmedierade transportmekanismer kan mättas. Om koncentrationen av ett ämne i tubuli blir så hög att samtliga bärarmolekyler ständigt är aktiva, kan reabsorptionshastigheten inte ytterligare ökas. Ett ämnes maximala reabsorptionshastighet (mmol/min) är dess **transportmaximum** ( $T_m$ ). Orsaken till att glukos uppträder i urinen vid sockersjuka är att dess  $T_m$  uppnås vid hög plasmakoncentration av glukos. På grund av den ökade filtreringen av glukos kan då inte all glukos reabsorberas (fig 14-11).*

Som vi sett, filtreras och reabsorberas mycket stora mängder vätska per dygn i njurarna. Om reabsorptionshastigheten för ett ämne ändras, uppnås således mycket snabbt en effekt på ämnets plasmakoncentration. Därför kan njurarna åstadkomma *en mycket finstämd reglering av den inre miljön. Det kostar emellertid mycket energi.* En mycket stor del av hjärtats arbete går åt till att driva filtreringen i njurarna och njurarna själva förbrukar mycket energi på reabsorptionen (främst för att driva den aktiva natriumtransporten).

## Osmoreglering

Kvantitativt sett är de viktigaste beståndsdelarna i extracellulärvätskan *vatten, natriumjoner och kloridjoner* (i nu nämnd ordning). Vätskans **osmolaritet** kommer därför främst att vara beroende av koncentrationerna av jonerna  $\text{Na}^+$  och  $\text{Cl}^-$ . Osmolariteten är ett mått på en

lösningens totala koncentration av lösta partiklar och avgör hur stor *osmotisk effekt* lösningen utövar. För att cellerna ska kunna fungera normalt måste osmolariteten i extracellulärvätskan regleras inom snäva gränser. Om osmolariteten är för hög i extracellulärvätskan, förlorar cellerna vatten och krymper. Om osmolariteten är för låg, tar cellerna upp vatten, sväller och riskerar att spricka.

**Osmoreglering** måste alltså väsentligen ske genom att mängderna och koncentrationerna av vatten, natriumjoner och kloridjoner i extracellulärvätskan regleras. Balansscheman för vatten och natriumklorid återfinns i tab 14:3 och 4. Tillförseln av natrium och klorid sker helt och tillförseln av vatten till största delen via mat och dryck (vatten bildas också som en biprodukt vid energimetabolismen, s k **metabolt vatten**). I bägge fallen sker den största bortförslin normalt via exkretion med urinen. *Båda balanserna regleras framför allt genom denna exkretion i njurarna.* Eftersom kloridjoner mestadels passivt följer efter natriumjoner (se sid 9 ovan) räcker det i fortsättningen med att behandla *natrium och vatten.*

Natriumkoncentrationen i extracellulärvätskan är mycket högre än i cellerna och cellmembranet har låg permeabilitet för natrium. En ändrad natriummängd i kroppen innebär därför framför allt att natrium-innehållet ökar eller minskar i extracellulärvätskan. Om natriumkoncentrationen ökar i extracellulärvätskan tar denna upp vatten genom osmos från cellerna, om natriumkoncentrationen minskar tar cellerna upp vatten från extracellulärvätskan. *Den extracellulära vätskevolymen kommer alltså att påverkas av den totala natriummängden i kroppen. Naturligtvis påverkas den också av den totala vattenmängden som finns i kroppen.* Regleringen av den extracellulära vätskevolymen måste således vara *kopplad till osmoregleringen.*

Den extracellulära osmolariteten mäts med hjälp av *osmoreceptorer*. Den extracellulära volymen kan inte mätas direkt. Men en ökad total extracellulär vätskevolym åtföljs av en ökad plasmavolym och därmed av ett högre blodtryck (se kap 12). Extracellulärvolymen kan således mätas indirekt av blodkärlsystemets *baroreceptorer*.

Det sker ingen sekretion av natrium och vatten. Därför gäller följande:

### **Exkretion = Filtrering - Reabsorption**

Enheten är (mol/min). Exkretionen av natrium och vatten kan alltså regleras *via filtrering eller reabsorption*. Filtreringen är dock ingen specifik mekanism (alla lågmolekylära ämnen filtreras ju). Utfiltreringen

av ett ämne är lika med produkten av GFR (ml/min) och ämnets plasmakoncentration (mol/ml).

## Reglering av natriumexkretionen

**1. Reglering av GFR** Minskade blodtryck leder till en sänkning av GFR. Reglermekanismerna är sammanfattade i fig 14:20. Filtreringen minskas framför allt genom att en konstriktion av njurens afferenta arterioler ger ett lägre nettofiltreringstryck i glomeruluskapillärerna. Konstriktionen ökar resistansen vilket gör att en större del av blodtrycket går förlorat som friktionsvärme på vägen till glomeruluskapillärerna. Dessutom kan de så kallade **mesangiala cellerna** (som ligger mellan glomeruluskapillärerna) kontrahera sig varvid filtreringsytan minskar. Regleringen av GFR är dock av *mindre* betydelse än regleringen av reabsorptionen.

**2. Reglering av natriumreabsorption** Den sker främst med hjälp av steroidhormonet **aldosteron** från binjurebarken. Det *stimulerar reabsorption av natrium* från de kortikala samlingsrören. Det verkar genom att öka syntesen av proteiner som behövs för natriumreabsorptionen (Na<sup>+</sup>-kanaler och Na/K-pumpar). Sekretionen av aldosteron styrs med hjälp av **reninangiotensinsystemet**. Se fig 14:21! Peptidhormonet **renin** (från de **juxtaglomerulära cellerna** i väggarna hos njurarnas afferenta arterioler; fig 14:5) styr systemet. Reninet fungerar som ett proteolytiskt enzym. I blodet spjälkar det bort en aminosyressekvens från peptiden **angiotensinogen** (som härstammar från levern). Därvid bildas den kortare peptiden **angiotensin I**. Ett annat proteas, **angiotensinkonvertas** (ACE), förkortar angiotensin I till **angiotensin II**. Konvertaset finns framför allt i lungkapillärerna, där det är inbäddat i endotelcellernas luminala membran. Angiotensin II är ett aktivt hormon som stimulerar insöndringen av aldosteron från binjurens bark. Reninsekretionen ökar vid *sympatisk stimulering* av de afferenta arteriolererna och när *blodtrycket sjunker* i njuren. Det senare avläses av de juxtaglomerulära cellerna själva. Även koncentrationen av Na<sup>+</sup> eller Cl<sup>-</sup> i tubuli (endera eller båda) påverkar renininsöndringen. Denna avläsning sker i **macula densa** (fig 14:5) och *en låg halt av Na<sup>+</sup> eller Cl<sup>-</sup> ökar reninsekretionen*. Reflexerna som styr aldosteronsekretionen sammanfattas i fig 14:22. — Det finns också **natriuretiska hormoner**. Ett sådant är **ANP** ("atrial natriuretic peptide"). ANP är en polypeptid som insöndras från hjärtats förmak, när blodtrycket ökar i dessa (fig 14:23). ANP *motverkar aldosteron*, bl a genom att hämma natriumreabsorptionen och den höjer även GFR. — Dessutom kan

natriumexkretionen påverkas genom s k **tryckinducerad natriures** varvid ett förhöjt blodtryck i njurarna genom en *lokal* effekt på tubuli sänker natriumreabsorptionen.

## Reglering av vattenexkretionen

**1. Reglering av GFR** Mekanismerna är naturligtvis desamma som för natrium (fig 14:20). Även för vatten är regleringen av GFR av mindre betydelse än regleringen av reabsorptionen.

**2. Reglering av vattenreabsorption** Den sker med hjälp av hormonet **vasopressin (antidiuretiskt hormon, ADH)** som bildas i hypothalamus och insöndras från hypofysens baklob. ADH *ökar vattenpermeabiliteten i samlingsrören* och därmed reabsorptionen av vatten där. Detta sker genom att proteiner som fungerar som vattenkanaler (akvaporiner) sätts in i det luminala membranet. Sekretionen av ADH ökar när den extracellulära vätskevolymen minskar (fig 14:24). Stimulus är då ett *lägre blodtryck* som avläses av *baroreceptorer* i hjärtat och blodkärlen. Sekretionen av ADH ökar också när *extracellulärvätskans osmolaritet ökar* (fig 14:25). Detta avläses av *osmoreceptorer* i hypothalamus. Osmoreceptorreflexen är normalt av störst betydelse. Notera att vattenexkretionen regleras *oberoende* av saltexkretionen med hjälp av ADH.

## Koncentrering av urinen med hjälp av Henles slynga

Först några definitioner: en **isoosmotisk urin** har samma osmolaritet som extracellulärvätskan, en **hyperosmotisk** högre och en **hypoosmotisk** lägre.

Henles slynga fungerar som en *aktiv motströmsmultiplikator*. För att förstå detta måste man känna till transportegenskaperna hos dess epitel. Den *nedåtgående* skänkeln är nästan *impermeabel* för natrium och klorid och mycket *permeabel* för vatten. Den har *ingen* aktiv transport av natrium och klorid. Den *uppåtgående* skänkeln (egentligen bara den tjockväggiga övre delen) är *impermeabel* för vatten och *transporterar aktivt ut natrium och klorid*. Den har låg permeabilitet för natrium och klorid. Observera att permeabiliteten är en *passiv* egenskap som återspeglar diffusionsresistansen!

*Motströmsmultiplikatorn producerar en stor vertikal osmotisk gradient med hög osmolaritet längst ner i märgen. Se fig 14:17. Denna gradient*

är mycket större än den horisontella gradient som jonpumparna producerar över den uppåtgående skänkels epitel. Orsaken till detta är att *motströmsflödet i slyngan åstadkommer en förstärkningseffekt*. Denna effekt grundar sig på att osmolariteten på alla nivåer i mörgen överförs från den uppåtgående till den nedåtgående skänkeln. Detta gör att osmolariteten ackumuleras längst ner i mörgen (i slyngan och i interstitiet utanför den). Osmolariteten förs *ut ur* den uppåtgående skänkeln genom aktiv transport av  $\text{Na}^+$  varvid  $\text{Cl}^-$  följer efter. Osmolariteten förs *in i* den nedåtgående skänkeln genom att vatten diffunderar *ut ur* denna (på grund av att saltet ansamlas i interstitiet). Eftersom de osmotiskt aktiva partiklarna  $\text{Na}^+$  och  $\text{Cl}^-$  ansamlas i mörgen, kommer den vätska som lämnar slyngan ha *lägre osmolaritet* än den vätska som går in i slyngan. En längre slynga borde ge en större vertikal gradient, eftersom den horisontella transporten kan ske på flera nivåer. Så är också fallet: ökenmöss har längre slynga och större vertikal gradient än lika stora vanliga möss.

Motströmsmultiplikatorn kräver *energi*: dels för att driva vätskeflödet i slyngan (förbrukas i hjärtat), dels för att driva den aktiva transporten av natrium (förbrukas i njurarna). Blodflödet i njurarnas mörger tenderar att skölja bort den vertikala gradienten. Det uppkommer då ett "steady state". Vid detta stabila tillstånd råder balans mellan de processer som bygger upp den vertikala gradienten (och som beskrivits i föregående stycke) och de krafter som bryter ned den (blodflödet samt dessutom vertikal diffusion i mörgen). Kärlförsörjningen till njurens mörger är anordnad så att den nedbrytande effekten på gradienten minimeras. Kapillärerna går (precis som Henles slynga) ner i och upp ur mörgen i form av hårnålsslyngor. Dessa kärlslyngor kallas **vasa recta**. Vasa recta fungerar som passiva "osmolaritetsväxlare" (jämför med värmväxlare). De förvärrar nedbrytningen av den vertikala gradienten, men de bidrar *inte* till gradientens uppkomst (fig 14:18).

Notera att vattenreabsorptionen från slyngan är liten jämfört med den i resten av tubuli och samlingsrören. *Slyngans viktigaste funktion är inte att själv reabsorbera vatten, utan att skapa en vertikal osmotisk gradient.*

*Den vertikala gradienten möjliggör en passiv reabsorption av vatten från samlingsrören genom osmos.* Denna reabsorption regleras av ADH (vasopressin) så som beskrivits ovan. Samlingsrören har låg permeabilitet för natrium och klorid.

*Vid hög halt av ADH får vi en mycket stor reabsorption av vatten från samlingsrören.* Det blir osmotisk jämvikt mellan urinen och det starkt

hyperosmotiska interstitiet längst ner i märgen (fig 14:17). *En liten volym starkt hyperosmotisk urin avges.* Observera att en hyperosmotisk urin (som alltså har en lägre vattenkoncentration än extracellulärvätskan) produceras *utan* att vatten transporteras aktivt och mot sin koncentrationsgradient!

*Vid låg halt av ADH har vi en mycket liten vattenreabsorption från samlingsrören. Vattnet stannar kvar i urinen. Salt reabsorberas emellertid aktivt ur distala tubuli (som alltid är impermeabla för vatten) och ur samlingsrören. Därför avges en stor volym starkt hypoosmotisk urin.*

Vattnet som reabsorberas till interstitiet förs bort av blodet. Härigenom undviks en utspädning av det hyperosmotiska interstitiet. Den kolloidosmotiska effekt som utövas av plasmaproteinerna (kap 12) antas spela en viktig roll vid kapillärernas upptag av vatten (se även sid 10 ovan).

Egentligen är funktionerna hos Henles slynga mera komplicerade än vad som framgått här och ännu ej helt utredda. Det bör särskilt nämnas att *urea också bidrar till den höga osmolariteten* längst ned i märgen. Cirka hälften av denna osmolaritet utgörs faktiskt av urea, cirka hälften av natriumjoner och kloridjoner. Av den filtrerade mängden urea reabsorberas cirka 50 procent med diffusion i proximala tubuli, den andra hälften finns i den isoosmotiska vätska som lämnar proximala tubuli. Vätskan som når nedre delen av Henles slynga har förlorat vatten, men dess ureakoncentration är fortfarande relativt låg. I interstitiet utanför är ureakoncentrationen mycket högre. (Vi förklarar strax hur den blivit det.) Urean rör sig därför nedför koncentrationsgradienten (med faciliterad diffusion) och det blir således en *sekretion av urea in i de tunnväggiga nedre delarna av Henles slynga.* Ureakoncentrationen är nu mycket hög inne i tubuluslumen. En del av urean reabsorberas i distala tubuli och i kortikala samlingsrören, men resten recirkuleras till märgens nedre del. I övre delen av de medullära samlingsrören är epitelet impermeabelt för urea. Urea koncentreras därför när vattnet successivt försvinner från lumen. När epitelet sedan blir permeabelt för urea i den nedre delen av de medullära samlingsrören är ureakoncentrationen mycket hög i dessa, så hög att urea kan *diffundera ut i interstitiet* (faciliterad diffusion) nedför sin koncentrationsgradient ända tills jämvikt med interstitiet nås. Det är denna utdiffusion som ger den höga interstitiella ureakoncentrationen längst ned i märgen. Vasa recta bidrar också till att hålla kvar urean i märgens nedre del. Urean diffunderar från uppåtgående till nedåtgående skänkel av vasa recta (jfr fig 14:18). Resultatet av allt detta blir att *urean kan avges med urinen i hög koncentration.*

En diures (ökat urinflöde) orsakad av låg ADH-halt i blodet kallas **vattendiures** och åtföljs inte av en ökad exkretion av lösta ämnen. I andra fall av diures är orsaken en ökad exkretion av lösta ämnen, vilket gör att man då talar om **osmotisk diures**. Vatten hålls osmotiskt kvar i tubuli och samlingsrör av de lösta partiklarna. Vid sockersjuka orsakar glukos i tubuli en osmotisk diures (se sid 10 ovan).

## Törst

Törsten styrs av flera olika faktorer. Se fig 14:27. Det är inte oväntat att de stimuli som leder till ADH-sekretion också leder till törst. Ett törstcentrum finns i hypothalamus i hjärnan. Törsten bidrar främst till att vi får i oss tillräckligt med vatten; den ger hos oss inte någon finstämd reglering av vattenbalansen.

## Saltaptit

Saltaptit har liten betydelse för regleringen av saltbalansen hos människan. Vi förefaller dock inta för mycket salt om vi har möjlighet, vilket anses vara en orsak till den vanligaste formen av högt blodtryck (primär hypertension, även kallad essentiell hypertension). Vi har alltså en saltaptit, men är dåliga på att reglera den, i synnerhet när vi har tillgång till renframställd natriumklorid.

# Mätning av exkretion

Denna formel gäller generellt för varje substans som behandlas i njurarna:

$$\text{GFR} \cdot [\text{X}]_{\text{Pl}} + T_x = V_{\text{Ur}} \cdot [\text{X}]_{\text{Ur}}$$

**GFR** är den glomerulära filtrationen (l/min) och  $[\text{X}]_{\text{Pl}}$  är substansens plasmakoncentration (mol/l). Följaktligen blir  $\text{GFR} \cdot [\text{X}]_{\text{Pl}}$  den mängd av ämnet som per tidsenhet filtreras ut med primärurinen (mol/min; "filtered load").

$V_{\text{Ur}}$  är urinflödet (l/min) och  $[\text{X}]_{\text{Ur}}$  är ämnets urinkoncentration (mol/l). Således blir  $V_{\text{Ur}} \cdot [\text{X}]_{\text{Ur}}$  den mängd av ämnet som per tidsenhet lämnar kroppen genom exkretion (mol/min).

Då blir  $T_x$  (mol/min) *nettoabsorptionen* av ämnet, om den är negativ, och *nettosekretionen*, om den är positiv. Märk att man i inget av fallen kan utesluta möjligheten att det sker *både* reabsorption och sekretion. Formeln ovan ger  $T_x$ , om de andra variablerna är kända. Oftast anges i stället "clearance"  $C_x$  (l/min):

$$C_x = (V_{Ur} \cdot [X]_{Ur}) / [X]_{Pl}$$

"Clearance" är den virtuella plasmavolym som per tidsenhet helt töms på substansen X. Se sid 497-498. I verkligheten är det sällan så att plasman helt töms på en substans när den passerar njurarna, utan det är i stället en större reell volym som per samma tidsenhet delvis töms på substansen. Om  $T_x$  är negativ blir (vilket lätt kan utläsas ur formlerna ovan)  $C_x < \text{GFR}$ . Om  $T_x$  är positiv blir  $C_x > \text{GFR}$ .

**GFR** kan bestämmas med hjälp av polysackariden **inulin**. Inulin filteras fritt, men undergår inte sekretion och reabsorption (fig 14:12). Således är  $T_{\text{inulin}} = 0$ , och den första formeln ovan ger **GFR**. Om man uttrycker det på ett annat sätt, så är  $C_{\text{inulin}} = \text{GFR}$ . Även "clearance" för **kreatinin** används som ett mått på **GFR**. Detta är dock inte helt korrekt eftersom vi har en viss sekretion av kreatinin (d v s  $T_{\text{kreatinin}}$  är positiv).  $C_{\text{kreatinin}}$  är således något högre än **GFR**.